

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

РОЖ 2024
Том 17 № 3

ROJ 2024
Vol. 17 No. 3



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 № 3

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2024 Vol. 17 No. 3

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

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

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

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



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

Пол Т. Фингер — д-р медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор службы офтальмоонкологии, Нью-йоркский центр заболеваний глаза и уха, Нью-Йорк, США

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

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

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

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

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

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

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

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИН 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 № 3

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2024 Vol. 17 No. 3

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. Khranova — 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

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 Ophtho-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

СТАТЬЯ НОМЕРА

*В.В. Нероев, Л.А. Михайлова, Т.Н. Малишевская,
С.Ю. Петров, О.М. Филиппова.*
Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации7

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Г. Амирян, С.В. Саакян.
Метастатические опухоли орбиты: клиничес-
ко-инструментальная диагностика 13

Р. Бутаба, С.В. Труфанов, И.А. Рикс.
Эффективность электрохирургического воздействия на
роговицу в лечении фармакорезистентных кератитов 23

А.М. Дусмухамедова, Д.М. Туйчибаева А.А. Хаджиметов.
Эффективность комплексного лечения эндотелиальной
дисфункции у пациентов с первичной открытоугольной
глаукомой 30

*М.А. Ковалевская, Л.А. Филина, Алаа И.А. Хайлайка,
А.О. Никишина.*

Оценка клинических проявлений и эффективности терапии
глазной аллергии и синдрома сухого глаза 35

*С.А. Коротких, Г.В. Жиборкин, А.С. Козлова, Е.С. Князева,
А.С. Шамкин.*

Анализ эффективности перевода пациентов с
открытоугольной глаукомой на терапию бесконсервантной
фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы и
аналога простагландина 41

*М.Е. Миргородская, М.Н. Миргородский, В.В. Вронская,
К.В. Цысь, Е.С. Каминская.*

Влияние зеленых очков на внутриглазное давление у
здоровых студентов в условиях психоэмоционального
стресса 47

*С.В. Саакян, И.В. Свирина, А.Ю. Цыганков,
А.М. Бурденный, В.И. Логинов.*

Ассоциация клиническо-морфологических и молекулярно-
генетических (мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* и
полиморфизм гена *ABCB1*) факторов у больных меланомой
радужки 52

И.А. Филатова, С.А. Шеметов, Ю.П. Кондратьева.

Лечение и профилактика инфекционных осложнений на
различных этапах восстановительной хирургии 58

*А.Т. Ханджян, Е.Н. Иомдина, А.В. Иванова, А.С. Складова,
Н.В. Ходжабекян, И.В. Манукян.*

Эффективность и безопасность применения отечественного
устройства КЕРАТОЛИНК в лечении пациентов с
кератоконусом I–II стадии и пеллюцидной маргинальной
дегенерацией роговицы 66

*Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова, Д.А. Боженко,
И.Н. Пономарев, П.В. Макаров.*

Применение нового способа лечения персистирующих
дефектов роговицы различного генеза 74

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухаммадеев, Т.И. Дибеев,
Т.Н. Исмаилов.*
Параметры постокклюзионной волны во время *ex vivo*
факоэмульсификации с новым способом адаптивного
управления инфузией 79

ПРИГЛАШАЕМ К ОБСУЖДЕНИЮ

И.Э. Иошин.
Микроимпульсная трансклеральная лазерная
циклопластика (мТЛЦ) — новое название
микроимпульсной циклофотокоагуляции (мЦФК) 85

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.Э. Бабушкин, Г.З. Исрафилова, Г.Ф. Ханова.
Клинический случай корнеотоксического поражения при
длительном применении местного анестетика 90

Н.А. Ворошилова, М.К. Лукина.
Клинический случай васкулита зрительного нерва на фоне
перенесенного мононуклеоза 96

Г.А. Федяшев, Д.А. Хван.
Хирургическое лечение катаракты с коррекцией афакии и
роговичного астигматизма методом имплантации ИОЛ с
механизмом формирования волнового фронта у пациентов,
перенесших сквозную кератопластику 102

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Г.В. Гладышева, И.Л. Плисов, Н.Г. Анциферова,
В.Б. Пущина, Д.Р. Мамулат.*
Многогранность использования ботокса в
страбизмологии 108

*М.В. Зуева, В.И. Котелин, Н.В. Нероева, А.Н. Журавлева,
И.В. Цапенко.*
Виртуальная реальность в зрительной реабилитации 113

Э.М. Миронова, О.П. Балежина.
Механизмы нарушения зрения при COVID-19
и постковидном синдроме: TRP-каналы как
патогенетические мишени и объекты терапии 119

В.Э. Танковский, С.И. Пономарева.
Болезнь Коатса у взрослых пациентов:
обзор литературы 126

*А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, О.С. Куликов,
Н.Н. Юдина, Ю.А. Сидорова, М.А. Плахотный.*
Эписклеральное круговое пломбирование: вчера, сегодня,
завтра 133

*Р.Р. Файзрахманов, О.А. Павловский, М.А. Лукиных,
Н.С. Егорова.*

Хирургическое лечение диабетического макулярного
отека 139

*А.Ж. Фурсова, А.А. Атаманенко, Ф.К. Работа,
Е.И. Дмитриева.*
Интраокулярная коррекция пресбиопии в хирургии
катаракты 145

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- V.V. Neroev, L.A. Mikhaylova, T.N. Malishevskaya, S.Yu. Petrov, O.M. Filippova.*
Glaucoma epidemiology in the Russian Federation7

CLINICAL STUDIES

- A.G. Amiryan, S.V. Saakyan.*
Metastatic tumors of the orbit: clinical and instrumental diagnosis 13
- R. Boutaba, S.V. Trufanov, I.A. Riks.*
The effectiveness of electrosurgical treatment of drug-resistant keratitis 23
- A.M. Dismukhamedova, D.M. Tuychibaeva, A.A. Khadzhimetov.*
The effectiveness of complex treatment of endothelial dysfunction in patients with primary open angle glaucoma 30
- M.A. Kovalevskaya, L.A. Filina, Alaa I.A. Khailaika, A.O. Nikishina.*
Clinical manifestations and effectiveness of therapy for eye allergy and dry eye syndrome 35
- S.A. Korotkikh, G.V. Zhiborkin, A.S. Kozlova, E.S. Knyazeva, A.S. Shamkin.*
The effectiveness of transferring patients with open-angle glaucoma to therapy with a preservative-free fixed combination of a carbonic anhydrase inhibitor and a prostaglandin analogue 41
- M.E. Mirgorodskaya, M.N. Mirgorodsky, V.V. Vronskaya, K.V. Tsys, E.S. Kaminskaya.*
The effect of green lens glasses on intraocular pressure in healthy students experiencing psycho-emotional stress 47
- S.V. Saakyan, I.V. Svirina, A.Yu. Tsygankov, A.M. Burdennyi, V.I. Loginov.*
Association of clinical and morphological and molecular-genetic factors (mutations in *GNAQ* and *GNA11* oncogenes and *ABCB1* gene polymorphism) in patients with iris melanoma 52
- I.A. Filatova, S.A. Shemetov, Y.P. Kondratieva.*
Treatment and prevention of infectious complications at various stages of reconstructive surgery 58
- A.T. Khandzhyan, E.N. Iomdina, A.V. Ivanova, A.S. Sklyarova, N.V. Khodzhabeekyan, I.V. Manukyan.*
Efficiency and safety of the Russian-made KERATOLINK device used to treat patients with stage I–II keratoconus and pellucid marginal corneal degeneration 66
- E.V. Chentsova, N.V. Borovkova, D.A. Bozhenko, I.N. Ponomarev, P.V. Makarov.*
Usage of a new method of treatment of persistent corneal defects of various genesis 74

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- B.M. Aznabae, T.R. Mukhamadeev, T.I. Dibaev, T.N. Ismagilov.*
Post-occlusion surge parameters during *ex vivo* phacoemulsification with a new method of adaptive infusion control 79

INVITING DISCUSSIONS

- I.E. Ioshin.*
Micropulse transcleral laser cycloplasty (mTLC) should replace the term “micropulse cyclophotocoagulation (mCPC)” 85

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- A.E. Babushkin, G.Z. Israfilova, G.F. Khanova.*
A clinical case of corneotoxic damage caused by prolonged use of a local anesthetic 90
- N.A. Voroshilova, M.K. Lukina.*
Optic disc vasculitis secondary to mononucleosis: a case report 96
- G.A. Fedyashev, D.A. Khvan.*
Cataract surgery with corneal astigmatism and aphakia correction by implanting an IOL with a wavefront formation mechanism in patients who had penetrating keratoplasty 102

REVIEWS

- G.V. Gladysheva, I.L. Plisov, N.G. Antsiferova, V.B. Pushchina, D.R. Mamulat.*
The versatility of botox use in strabismology 108
- M.V. Zueva, V.I. Kotelin, N.V. Neroeva, A.N. Zhuravleva, I.V. Tsapenko.*
Virtual reality in visual rehabilitation 113
- E.M. Mironova, O.P. Balezina.*
Mechanisms of visual impairment in COVID-19 and post-COVID syndrome: TRP channels as pathogenetic targets and objects of therapy 119
- V.E. Tankovskiy, S.I. Ponomareva.*
Adult-onset Coats' disease: a review 126
- A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, O.S. Kulikov, N.N. Yudina, Yu.A. Sidorova, M.A. Plakhotniy.*
Episcleral circular buckling: yesterday, today, and tomorrow 133
- R.R. Fayzrahmanov, O.A. Pavlovskiy, M.A. Lukinykh, N.S. Egorova.*
Surgical treatment of diabetic macular edema 139
- A.Zh. Fursova, A.A. Atamanenko, F.K. Rabota, E.I. Dmitrieva.*
Intraocular correction of presbyopia in cataract surgery 145

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12>



Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации

В.В. Нероев^{1, 2}, Л.А. Михайлова¹, Т.Н. Малишевская¹, С.Ю. Петров¹ ✉, О.М. Филиппова¹

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

Глаукома является наиболее частой причиной необратимой слепоты во всем мире. Ее распространенность в возрастной группе старше 40 лет составляет в среднем около 3,5 % и коррелирует с возрастом. Наиболее распространенной является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ). Прогнозируемое увеличение распространенности ПОУГ в мире оценивается с 76,0 млн, по данным на 2020 г., до 111,8 млн к 2040 г. В Российской Федерации (РФ) в 2022 г. зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой, из них пациентов с впервые выявленной глаукомой — 110 680 человек. Общая заболеваемость глаукомой в РФ характеризуется устойчивой тенденцией к росту: в 2022 г. она увеличилась на 30 % по сравнению с 2013 г. Показатели организации медицинской помощи населению с глаукомной патологией в России имеют положительную динамику: охват диспансерным наблюдением пациентов вырос за 10 лет на 6,8 %, частота хирургического лечения увеличилась на 28,1 %.

Ключевые слова: глаукома; эпидемиология; инвалидность; диагностика; мониторинг; клинические рекомендации

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Филиппова О.М. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 7-12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12>

Glaucoma epidemiology in the Russian Federation

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Ludmila A. Mikhaylova¹, Tatiana N. Malishevskaya¹, Sergey Yu. Petrov¹ ✉, Olga M. Filippova¹

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

Glaucoma is worldwide the most common cause of irreversible blindness. Its prevalence in the population older than 40 years is about 3.5 %, and correlates with age. The most common type is primary open-angle glaucoma (POAG). The global prevalence of POAG is expected to grow from 76.0 million in 2020 to 111.8 million by 2040. In 2022, a total of 1,250,558 patients with glaucoma were registered in the Russian Federation, of which 110,680 had newly diagnosed glaucoma. The overall glaucoma incidence rate in Russia shows a steady growth: in 2022, it increased by 30 % as compared to 2013. In order to meet the challenge, medical care of glaucomatous patients is on the rise: the contingent receiving dispensary observation increased by 6.8 % over the last 10 years, whilst surgical treatment involved 28.1 % more patients.

Keywords: glaucoma; epidemiology; disability; diagnostics; monitoring; clinical guidelines

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., Mikhaylova L.A., Malishevskaya T.N., Petrov S.Yu., Filippova O.M. Glaucoma epidemiology in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 7-12 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12>

Глаукома представляет собой гетерогенную группу заболеваний, для которых характерна прогрессирующая оптическая нейропатия, вызывающая развитие дефектов поля зрения и необратимую слепоту вследствие истончения слоев нервных волокон сетчатки, вызванного дегенерацией ее ганглиозных клеток [1–3]. Глаукома является наиболее распространенной причиной необратимой слепоты во всем мире [4, 5]. Ее распространенность в возрастной группе старше 40 лет составляет в среднем около 3,5 % [6]. Заболеваемость глаукомой характеризуется прямой возрастной зависимостью: по данным Всемирной организации здравоохранения, у лиц 40–50 лет данная патология выявляется в 1 %, 60–70 лет — в 2,8 %, а старше 80 лет — в 14,3 % случаев [7].

Глаукому классифицируют в зависимости от возраста манифестации (врожденная/приобретенная), анатомии угла передней камеры (УПК) (открытоугольная/закрытоугольная), уровня офтальмотонуса (гипертензивная/нормотензивная), ее причины (первичная/вторичная) и других признаков [1–3]. Наиболее распространенной является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [6]. Прогнозируется увеличение распространенности ПОУГ в мире с 76,0 млн, по данным на 2020 г., до 111,8 млн к 2040 г. [8]. Факторами риска ПОУГ являются возраст, повышенное внутриглазное давление (ВГД), этническая принадлежность, семейный анамнез и другие [1, 2]. Представители монголоидной расы подвергаются наибольшему риску развития первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) [6]. В качестве прочих независимых факторов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) выделяют артериальную гипотензию, системный атеросклероз, вазоспастический синдром, мигрень и ночное апноэ [2].

Для диагностики глаукомы применяют ряд клинических методов: визометрию, пахиметрию, гониоскопию, тонометрию, офтальмоскопию с оценкой состояния диска зрительного нерва (ДЗН) и периметрию [1, 2]. Кроме того,

для подтверждения клинической картины их результатов проводят инструментальное исследование, позволяющее количественно оценить параметры сетчатки и ДЗН, — в частности, оптическую когерентную томографию. Однако дорогостоящие методики, способные выявить ГОН, не распространены на этапе первичной медико-санитарной помощи. Особенности манифестации глаукомы, при которой в подавляющем большинстве случаев отсутствуют жалобы пациента, и невозможность субъективной оценки начальных проявлений заболевания зачастую приводят к его запоздалой диагностике — уже на продвинутых стадиях со снижением шансов на сохранение зрительных функций [9, 10].

Стартовым методом терапии глаукомы являются инстилляцией местных гипотензивных препаратов, которые применяют 86 % пациентов с глаукомой [1–2, 11]. Доказана высокая эффективность гипотензивной терапии, способной при своевременном назначении замедлить прогрессирование глаукомы как минимум на 60 % [12, 13]. При недостаточной эффективности медикаментозного лечения рассматривают проведение лазерных или хирургических вмешательств [2].

Общестатистические данные. Глобальная социальная значимость глаукомы определяется ее высокой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту. Общемировые тенденции старения населения приводят к увеличению распространенности глаукомы, поскольку ассоциированные возрастные дистрофические процессы и офтальмокоморбидность прогрессируют с увеличением возраста пациентов. Число больных глаукомой по всему миру в настоящее время составляет около 65 млн человек, из которых три четверти имеют ПОУГ.

В Российской Федерации, по данным федерального статистического наблюдения, в 2022 г. зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой, из них пациентов с впервые выявленной глаукомой — 110 680 человек.

Таблица 1. Показатели общей и первичной заболеваемости глаукомой за период 2013–2022 гг.

Table 1. Indicators of general and primary incidence of glaucoma for the period 2013–2022

Заболеваемость глаукомой Incidence of glaucoma	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Все население Entire population										
Общая заболеваемость Overall incidence	1 182 231	1 244 119	1 281 566	1 316 231	1 330 597	1 336 508	1 338 242	1 246 546	1 249 617	1 252 227
На 100 тыс. населения Per 100 000 population	823,8	850,6	875,4	898,2	906,1	909,9	911,8	849,4	852,5	852,0
Первичная заболеваемость Primary incidence	132 604	137 883	142 278	140 397	133 703	126 380	131 903	101 858	107 058	110 986
На 100 тыс. населения Per 100 000 population	92,4	94,3	97,2	95,8	91,1	86,0	89,9	69,5	73,0	75,5
Взрослые (18 лет и старше) Adults (18 yrs and older)										
Общая заболеваемость Overall incidence	1 180 708	1 242 084	1 279 520	1 314 281	1 328 748	1 334 625	1 336 496	1 244 828	1 247 956	1 250 558
На 100 тыс. населения Per 100 000 population	1014,7	1053,4	1086,9	1118,2	1135,1	1141,7	1147,5	1072,4	1073,7	1072
Первичная заболеваемость Primary incidence	132 315	137 455	141 797	140 060	133 389	126 030	131 644	101 553	106 763	110 680
На 100 тыс. населения Per 100 000 population	113,7	116,6	120,5	119,2	113,9	107,8	113	87,5	91,9	94,9

Показатели заболеваемости. Показатель общей заболеваемости глаукомой на 100 тыс. взрослого населения имеет устойчивую тенденцию к росту. Так, в 2022 г. данный показатель увеличился по сравнению с 2013 г. на 30 % (в 2013 г. — 823,8, в 2022 г. — 1072,0). Но с 2019 г. в связи с пандемией COVID-19 и постковидным периодом, вследствие сниженной обращаемости населения в медицинские организации, отмечается снижение показателей как общей, так и первичной заболеваемости глаукомой — на 6,5 и 16,0 % соответственно. Показатели заболеваемости глаукомой представлены в целом по населению Российской Федерации и по популяции взрослого населения (18 лет и старше) согласно сборникам Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2013–2022 гг. [14–16]. Случаи глаукомы у детей (0–17 лет включительно) встречаются редко — в 0,14 % от всех зарегистрированных случаев.

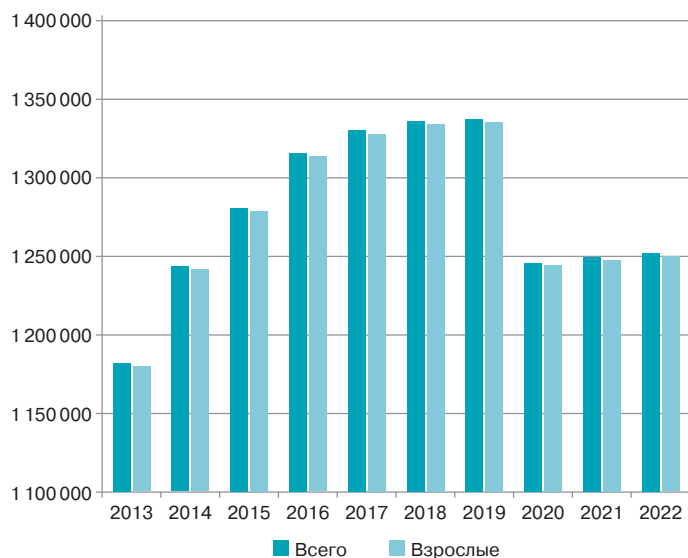


Рис. 1. Общая заболеваемость (абсолютные данные), по оси абсцисс — год, по оси ординат — количество человек

Fig. 1. Overall incidence (absolute data), the x-axis — the year, the y-axis — the people number (overall and adults)

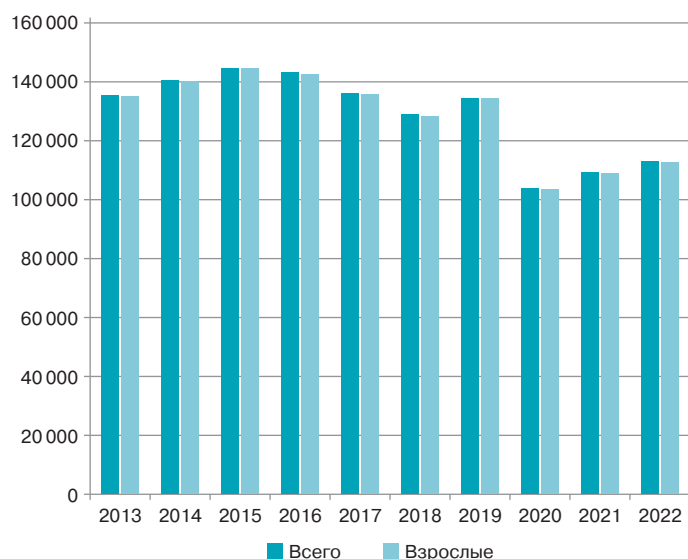


Рис. 3. Первичная заболеваемость (абсолютные данные), по оси абсцисс — год, по оси ординат — количество человек

Fig. 3. Primary incidence (absolute data), the x-axis — the year, the y-axis — the people number (overall and adults)

Динамика заболеваемости глаукомой с 2013 по 2022 г. представлена в сводной таблице 1 и на рисунках 1–4. Показатели заболеваемости приведены в абсолютных и относительных показателях на 100 тыс. населения.

Показатели, связанные с организацией медицинской помощи. Следует отметить, что все показатели, связанные с организацией медицинской помощи населению с глаукомной патологией, имеют положительную динамику (табл. 2, 3). Особенно это касается:

- охвата диспансерным наблюдением пациентов, рост показателя за 10-летний период составил 6,8 %;
- охвата хирургическим лечением госпитализированных пациентов, показатель возрос на 28,1 %;
- роста числа антиглаукомных операций на 6,3 %;
- роста числа операций по высокотехнологичной медицинской помощи — более чем в 2 раза.

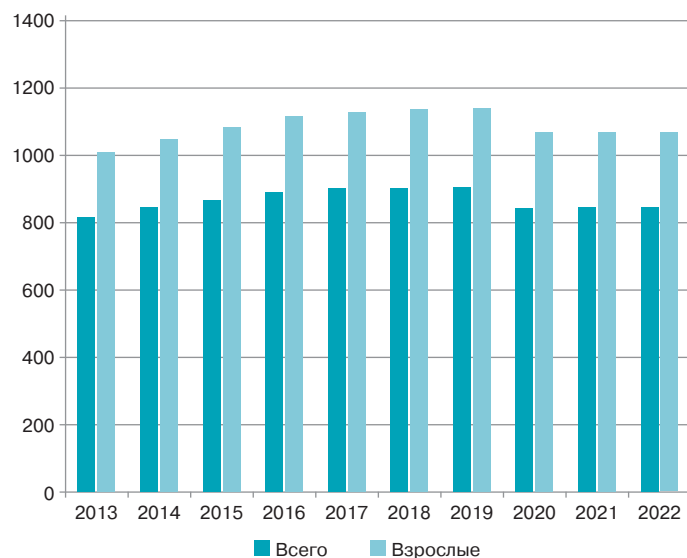


Рис. 2. Общая заболеваемость (на 100 тыс. населения), по оси абсцисс — год, по оси ординат — количество человек

Fig. 2. Overall incidence (per 100 000 population), the x-axis — the year, the y-axis — the people number (overall and adults)

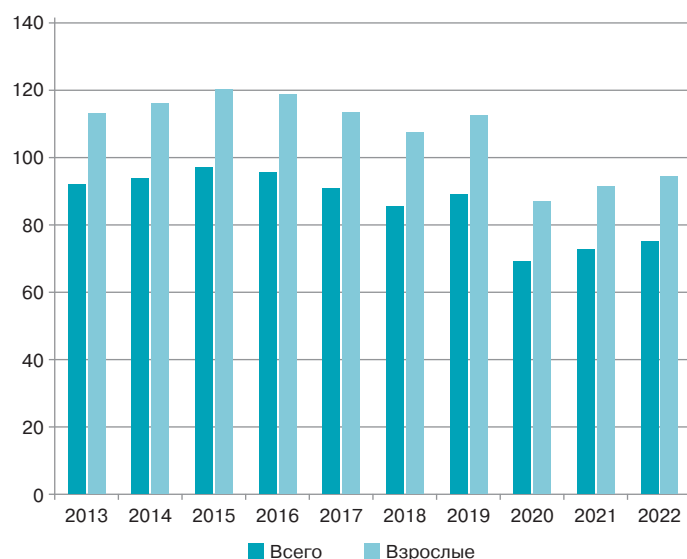


Рис. 4. Первичная заболеваемость (на 100 тыс. населения), по оси абсцисс — год, по оси ординат — количество человек

Fig. 4. Primary incidence (per 100 000 population), the x-axis — the year, the y-axis — the people number (overall and adults)

На фоне растущей частоты глаукомного поражения увеличивается число проводимых антиглаукомных операций — на 6,3 % (с 65 003 в 2013 г. до 69 123 в 2022 г.), в том числе с применением шунтов и дренажей — на 32,7 % (с 7 560 в 2013 г. до 10 029 в 2022 г.); число операций, проведенных с применением высокотехнологичных методик (ВМП), увеличилось более чем в 2 раза (с 10 361 в 2013 г. до 20 892 в 2022 г.) (табл. 3, рис. 5–7).

Негативным моментом, затрудняющим раннюю диагностику глаукомы, является отсутствие клинической симптоматики ее прогрессирования на ранних стадиях, поэтому

за медицинской помощью обращаются пациенты, как правило, поздно, и почти в половине случаев, даже в развитых странах, глаукома остается вовремя не диагностированной. По данным ряда эпидемиологических исследований, в Российской Федерации в 40–80 % случаев глаукома диагностируется на поздних стадиях, а в 50 % диагноз глаукомы не ставится, в связи с чем регистрируются не все случаи заболевания, а пациенты не получают надлежащего лечения. Поэтому чрезвычайно важно ее активное выявление, в частности, в ходе профилактических осмотров и диспансеризации взрослого населения. Так, по данным федераль-

Таблица 2. Показатели организации медицинской помощи больным глаукомой в период 2019–2022 гг.
Table 2. Indicators related to the organization of medical care for patients with glaucoma for the period 2019–2022

Показатели деятельности медицинских организаций Performance indicators of medical organizations	2019	2020	2021	2022
Доля взятых под диспансерное наблюдение взрослых больных глаукомой, % Proportion of adult patients with glaucoma taken under dispensary observation, %	90,9	94,5	94,0	94,6
Своевременность охвата диспансерным наблюдением взрослых пациентов с глаукомой, % Timely coverage of adult patients with glaucoma with dispensary observation, %	99,3	99,5	99,6	99,6
Охват стационарным лечением взрослых пациентов с глаукомой, % Coverage of inpatient treatment for adult patients with glaucoma, %	7,1	5,0	5,3	6,1

Таблица 3. Показатели организации хирургического лечения больным глаукомой в 2013–2022 гг.
Table 3. Organization indicators of the surgical treatment for glaucoma patients over 2013–2022

Проведено антиглаукомных операций Antiglaucoma surgeries performed	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Всего Total	65 003	60 718	68 914	67 620	65 811	67 032	64 514	47 957	63 346	69 123
Из них — с применением шунтов и дренажей (%) Of these — with the use of shunts and drainages (%)	7560 (11,6)	10016 (16,5)	9113 (13,2)	14411 (21,3)	11496 (17,5)	12609 (18,8)	12146 (18,8)	8356 (17,4)	10 083 (15,9)	10 029 (11,5)
Из общего числа операций проведено с помощью ВМП (%) Of the total number of operations performed using high technologies (%)	10 361 (15,9)	10 650 (17,5)	11 920 (17,3)	16 231 (24,0)	17 489 (26,6)	17 819 (26,6)	19 298 (29,9)	15904 (33,2)	21 556 (34,0)	20 892 (30,2)

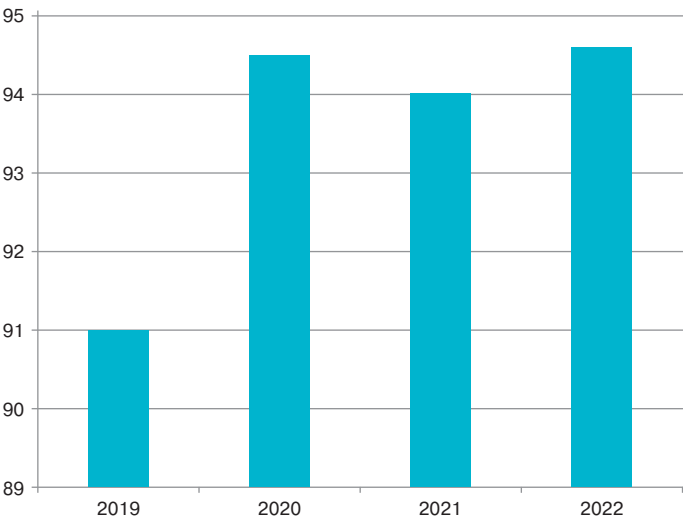


Рис. 5. Доля взятых под диспансерное наблюдение взрослых больных глаукомой, по оси абсцисс — год, по оси ординат — процент охвата, %
Fig. 5. Proportion of adult patients with glaucoma taken under dispensary observation, the x-axis — the year, the y-axis — percentage of coverage, %

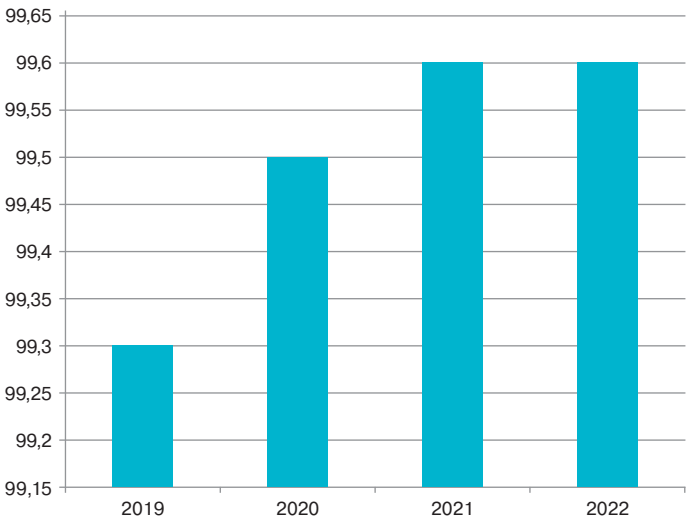


Рис. 6. Своевременность охвата диспансерным наблюдением взрослых пациентов с глаукомой, по оси абсцисс — год, по оси ординат — процент охвата, %
Fig. 6. Timely coverage of adult patients with glaucoma with dispensary observation, the x-axis — the year, the y-axis — percentage of coverage, %

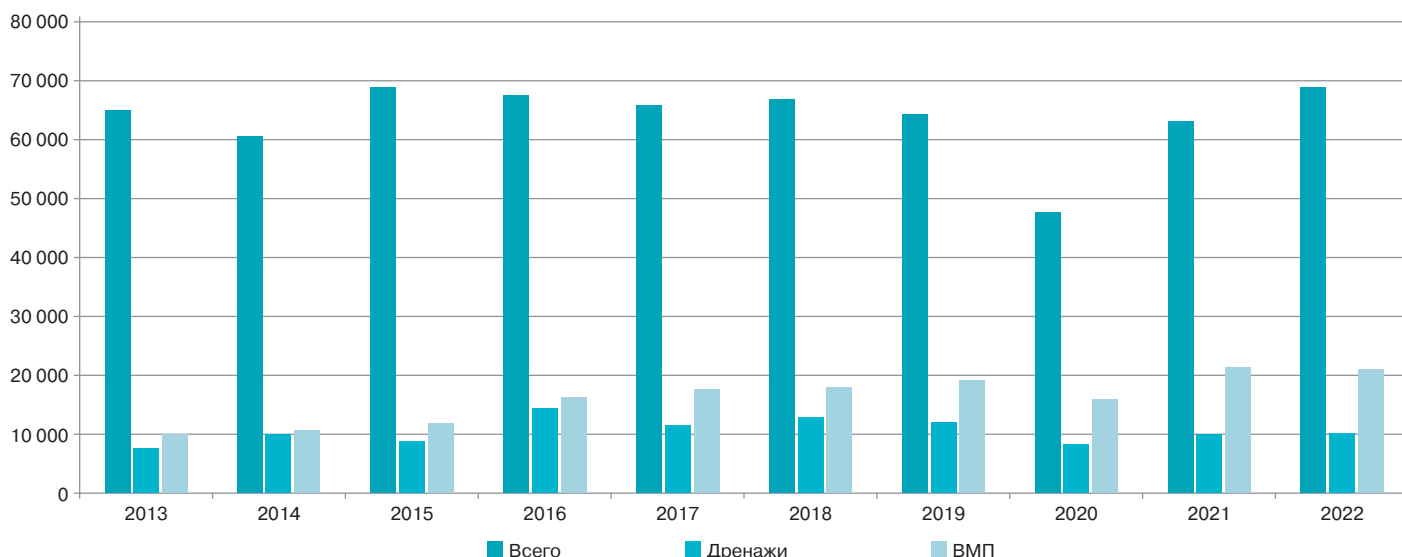


Рис. 7. Показатели хирургической антиглаукомной активности за период 2013–2022 гг., по оси абсцисс — год, по оси ординат — число операций

Fig. 7. Indicators of surgical antiglaucoma activity for the period 2013–2022, the x-axis — the year, the y-axis — surgery number (overall, drainages and operations using high technologies)

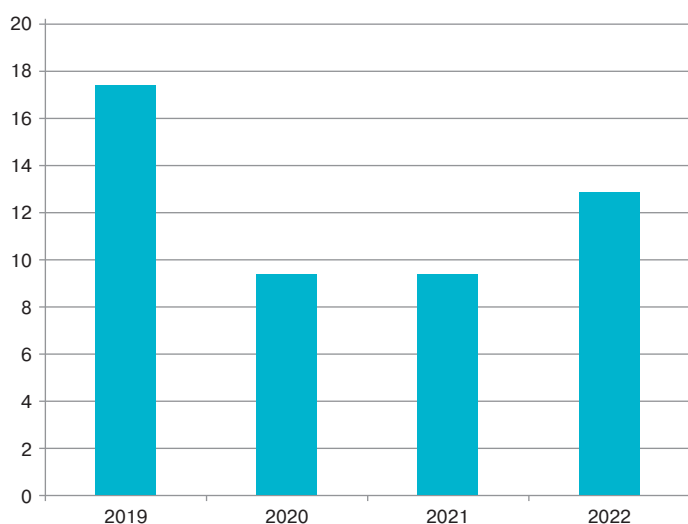


Рис. 8. Доля случаев глаукомы, диагностированной в ходе профосмотров и диспансеризации, среди впервые выявленных заболеваний глаукомой взрослого населения, по оси абсцисс — год, по оси ординат — доля случаев, %

Fig. 8. Proportion of glaucoma diseases detected during medical examinations and dispensary observation of the adult population among newly diagnosed glaucoma diseases, the x-axis — the year, the y-axis — case proportion, %

ного статистического наблюдения, в 2022 г. число случаев заболевания глаукомой, выявленных при профосмотрах, составило 14 174, или 12,8 % от всех впервые выявленных, т. е. каждый седьмой из 100 заболевших самостоятельно к офтальмологу не обращался (рис. 8).

Медико-социальное значение глаукомы усугубляется ее ведущей ролью в формировании неустраняемой слепоты. При этом данный показатель весьма отличается в странах с разным уровнем экономики и качеством жизни населения. В 2010 г. во всем мире насчитывалось 2,1 (6,6 %) млн больных, полностью утративших зрение вследствие глаукомы, и 4,2 (2,2 %) млн слабовидящих от общего числа слепых (32,4 млн) и слабовидящих (191 млн). В струк-

туре слепоты и слабовидения средней/тяжелой степени, по данным за 1990–2010 гг., доля глаукомы возросла с 4,4 до 6,6 % и с 1,2 до 2,2 % соответственно. Количество слепых вследствие глаукомы выросло за 20 лет на 0,8 млн, а слабовидящих — на 2,3 млн. Согласно подсчетам, примерно 10 % пациентов с глаукомой слепы на один или оба глаза. Слепота вследствие этого заболевания увеличилась к 2020 г. с 8,4 до 11,2 млн человек. Стандартизованная по гендерному признаку глобальная распространенность слепоты от глаукомы существенно не различается по регионам мира, составляя среди женщин 0,1 и 0,3 % и среди мужчин 0,1 и 0,3 % соответственно [17].

Практически во всех регионах России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности по зрению и в среднем по Российской Федерации в 2021 г. достигла 36,7 %. У большей части инвалидов по зрению вследствие глаукомы, по данным региональных отчетов бюро медико-санитарной экспертизы (МСЭ), диагностирована именно ПОУГ (80,9 %). В контингенте инвалидов преобладают мужчины, составляющие 58,2 %, женщины — 41,8 %. При первичном освидетельствовании инвалидами I группы признаны 35,4 %, II группы — 45,8 %, III группы — 18,8 % больных глаукомой.

На фоне общего снижения инвалидности по зрению распространенность инвалидности вследствие глаукомы растет, и в 2022 г. этот показатель составил 1,38 на 10 тыс. населения, что на 8,6 % выше, чем в 2021 г., при этом уровень инвалидности на различных территориях Российской Федерации значительно варьирует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя представленные статистические данные по выявлению и лечению глаукомы, следует отметить, что состояние этой проблемы в России в целом соответствует мировым тенденциям. Ее актуальность значима с точки зрения сохранения трудоспособности и социальной активности, а также медицинской реабилитации пациентов. В то же время тенденция развития необратимой слепоты вследствие глаукомной оптической нейропатии в структуре офтальмопатологии в нашей стране, как и во всем мире, выводит гла-

укому в разряд заболеваний, заслуживающих официального статуса социально значимых. В связи с растущим всемирным возрастным дисбалансом, вызванным увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста, прогнозируется рост заболеваемости глаукомой и связанной с ней инвалидности, что может существенно увеличить нагрузку на социально-экономические программы, увеличить прямые и не прямые медицинские затраты, связанные с лечением и реабилитацией пациентов, а также с утратой ими трудоспособности.

Литература/References

1. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition: Savona, Italy PubliComm; 2020.
2. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» 2020 (16.02.2021), утверждены Минздравом РФ. [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma”. 2020 (16.02.2021), approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)].
3. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицина; 1995. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medicine; 1995 (In Russ.)].
4. 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
5. Нероев В.В. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. «Офтальмология. Национальное руководство». Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2018: 15–9. [Neroev V.V. Ophthalmological morbidity in Russia. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. Ophthalmology. National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 15–9 (In Russ.)].
6. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. *Lancet*. 2017; 390 (10108): 2183–93. doi:10.1016/S0140-6736(17)31469-1
7. World report on vision. World Health Organization. 2019 [29.02.2024]. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blindness-and-visual-impairment/9789241516570-eng.pdf?sfvrsn=dd15adbb_3
8. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. 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.opththa.2014.05.013
9. Chou R, Selph S, Blazina I, et al. Screening for glaucoma in adults: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2022; 327 (20): 1998–2012. doi:10.1001/jama.2022.6290

10. 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. Main results of a multicenter study of the epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.)].
11. Friedman DS, Nordstrom B, Mozaffari E, Quigley HA. Glaucoma management among individuals enrolled in a single comprehensive insurance plan. *Ophthalmology*. 2005; 112 (9): 1500–04. doi:10.1016/j.opththa.2005.02.030
12. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123 (1): 129–40. doi:10.1016/j.opththa.2015.09.005
13. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The collaborative initial glaucoma treatment study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999; 106 (4): 653–62. doi:10.1016/S0161-6420(99)90147-1
14. Заболеваемость всего населения России в 2022 г.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»; 2022. [Morbidity rate of the entire population of Russia in 2022: Ministry of Health of the Russian Federation Federal State Budgetary Institution “Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care”; 2022 (In Russ.)].
15. Общая заболеваемость всего населения России в 2022 г.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»; 2022. [General morbidity rate of the entire population of Russia in 2022: Ministry of Health of the Russian Federation Federal State Budgetary Institution “Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care”; 2022 (In Russ.)].
16. Отчетные формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2022 г. [Federal statistical observation reporting forms No. 12 “Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization” for 2022 (In Russ.)].
17. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 13762. doi:10.1038/s41598-021-92971-w

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — разработка концепции; Л.А. Михайлова, Т.Н. Малишевская, С.Ю. Петров, О.М. Филиппова — сбор и анализ данных, написание и редактирование статьи.

Authors’ contribution: V.V. Neroev — development of the concept; L.A. Mikhailova, T.N. Malishevskaya, S.Yu. Petrov, O.M. Filippova — data collection and analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 06.03.2024. Переработана: 10.03.2024. Принята к печати: 11.03.2024

Originally received: 06.03.2024. Final revision: 10.03.2024. Accepted: 11.03.2024

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. Десятская, 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

Людмила Анатольевна Михайлова — помощник директора по лечебной и организационной работе, государственный советник Российской Федерации 3-го класса¹, ORCID 0000-0003-0523-9734

Татьяна Николаевна Малишевская — д-р мед. наук, заведующая отделением аналитической работы¹, ORCID 0000-0003-3679-8619

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-6922-0464

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-9082-4537

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 chair of eye diseases of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0002-8480-0894

Ludmila A. Mikhaylova — Director assistant in clinical and organizing activity, 3rd degree state advisor¹, ORCID 0000-0003-0523-9734

Tatiana N. Malishevskaya — Dr. of Med. Sci., head of the department of analytics¹, ORCID 0000-0003-3679-8619

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-6922-0464

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-9082-4537

For contacts: Sergey Yu. Petrov, glaucomatosis@gmail.com

Метастатические опухоли орбиты: клинико-инструментальная диагностика

А.Г. Амирян^{1, 2} ✉, С.В. Саакян^{1, 2}

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

Цель работы — определить особенности клинического течения метастатических опухолей орбиты (МОО) и оценить результаты инструментального обследования пациентов. **Материал и методы.** В исследование включены 50 больных с МОО, в том числе 41 (82%) женщина и 9 (18%) мужчин, в возрасте 5–84 года (в среднем $56,9 \pm 14,3$ года). Учитывали клинические признаки, латеральность поражения, размеры и форму опухоли, наличие онкоанамнеза и его длительность. Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) орбит. Во всех случаях диагноз МОО подтвержден морфологически. **Результаты.** Онкоанамнез имели 32 (64%) пациента, его длительность составила 9 мес — 23 года (медиана — 5 лет). Наиболее часто наблюдали метастазы рака молочной железы ($n = 27$, 54 %), существенно реже — метастазы рака почки ($n = 4$) и желудка ($n = 3$), рака репродуктивной системы ($n = 2$), меланомы ($n = 3$), рака щитовидной железы ($n = 1$), саркомы ($n = 4$). Первичный очаг не выявлен у 3 (6%) больных. Поражение OD/OS орбиты наблюдали в 46 % ($n = 23$) / 42 % ($n = 21$); двустороннее — в 12 % ($n = 6$). Клиническая симптоматика включала экзофтальм — 35 (70 %), энофтальм — 6 (12 %), ограничение подвижности глаза — 35 (70 %), птоз — 35 (70 %), отек век — 24 (68 %), боли в орбите — 7 (14 %), хемоз — 12 (24 %), затруднение репозиции глаза — 32 (64 %), снижение зрения отмечено в 13 (26 %) случаях. КТ-симптоматика включала инфильтративный характер поражения у 43 (86 %) больных, в виде солидного образования с четкими и ровными контурами — у 7 (14 %) больных. Изменения костной стенки выявлены у 7 (14 %) больных. По данным УЗИ МОО имели гетерогенную структуру повышенной акустической плотности; в режиме ЦДК выявлены собственные сосуды в проекции опухоли ($n = 15$). **Заключение.** Метастатическое поражение орбиты — мультидисциплинарная проблема, требующая обязательного наблюдения врачей разных специальностей, так как только 36 % больных не имеют онкоанамнеза. Особенности анамнеза, жалобы больного, характерная клиническая симптоматика, данные КТ (МРТ) и УЗИ должны вызвать настороженность врача-офтальмолога в отношении возможного МОО. Необходим обязательный осмотр врачом-офтальмологом пациентов со злокачественными новообразованиями с целью исключения метастатического поражения органа зрения.

Ключевые слова: метастаз; орбита; новообразование орбиты

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Амирян А.Г., Саакян С.В. Метастатические опухоли орбиты: клинико-инструментальная диагностика. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 13-22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-13-22>

Metastatic tumors of the orbit: clinical and instrumental diagnosis

Анush G. Amiryan^{1, 2} ✉, Svetlana V. Saakyan^{1, 2}

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

² Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

amiryan@yandex.ru

Purpose: to assess the clinical course of metastatic orbital tumors (MOT) and the results of instrumental examination of patients. **Material and methods.** 50 MOT patients aged 5–84 years (ave. 56.9 ± 14.3), including 41 women (82%) and 9 men (18%), were examined for the clinical signs, the laterality of the lesion, the size and shape of the tumor, the presence of oncology in the clinical history and its duration. All patients underwent ultrasound examination with color Doppler imaging (CDI), plus computer tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the orbits. In all cases, the diagnosis of MOT was confirmed morphologically. **Results.** 32 (64%) patients had an oncology history, which lasted from 9 months to 23 years (median 5 years). The most frequently observed metastases were those of breast cancer (27 cases, 54%), while other types occurred much less frequently: metastases of kidney cancer (4 cases) and stomach (3 cases), cancers of the reproductive systems (2 cases), melanoma (3 cases), thyroid cancer (1 case), and sarcomas (4 cases). The primary focus could not be detected in 3 patients (6%). OD/OS orbit damages were observed in 23 patients (46%)/ 21 patients (42%), while 6 patients (12%) had bilateral damages. Clinical symptoms included exophthalmos (35 cases, 70%), enophthalmos (6 cases, 12%), eye movement impairment (35 cases, 70%), ptosis (35 cases, 70%), eyelid edema (24 cases, 68%), pain in the orbit (7 cases, 14%), chemosis (12 cases, 24%), difficulty in eye repositioning (32 cases, 64%). Decreased visual acuity was noted in 13 cases (26%). CT symptoms included infiltrative nature of the lesion (43 patients, 86%), and solid tumors with clear and even contours (7 patients, 14%). Bone wall changes were detected in 7 patients (14%). Ultrasound data revealed a heterogeneous structure and an increased acoustic density of MOT. CDI detected own vessels in the projection of the tumor (15 patients). **Conclusion.** Orbital metastases present a multidisciplinary problem, which requires mandatory monitoring by physicians of various specialties, as only 36% of patients have no oncology in their clinical histories. Specific history features, the patient's complaints, typical clinical symptoms, CT (MRI) and ultrasound data should alert the ophthalmologist about a possible MOT. A mandatory examination of patients with malignant neoplasms by an ophthalmologist is necessary to exclude ocular metastases.

Keywords: metastasis; orbit; neoplasm of the orbit

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: Amiryan A.G., Saakyan S.V. Metastatic tumors of the orbit: clinical and instrumental diagnosis. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 13-22 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-13-22>

Метастатическое поражение органа зрения — редкое осложнение течения онкологического заболевания, представляет собой результат гематогенной диссеминации злокачественных опухолевых клеток в оболочку глаза, мягкие ткани его придаточного аппарата и орбиты. Потенциально любая злокачественная опухоль может метастазировать в орган зрения. В клинической практике, говоря о метастатических опухолях органа зрения, чаще всего подразумевают метастазы в оболочку глаза и в первую очередь — в хориоидею (рис. 1). На долю метастазов в хориоидею приходится до 90% от всех метастатических опухолей глаза, его придаточного аппарата и орбиты [1].

Первые сведения о метастатических опухолях орбиты (МОО), по данным С. Shields и соавт. [1], документированы Горнером в 1864 г. Их частота варьирует от 1 до 15% среди всех новообразований орбиты [2–10]. Имеются сведения, что у 2–5% больных со злокачественными опухолями развиваются метастазы в орбиту [6]. Рак молочной железы и рак легкого считаются наиболее частыми опухолями, метастазирующими в орбиту [2, 5, 11–13].

Диагностика МОО нередко вызывает определенные сложности, что отчасти связывают с неспецифичной для них орбитальной симптоматикой. Признаки орбитального процесса могут развиваться у больных как в отдаленные сроки после успешно проведенной терапии злокачественной

опухоли, так и явиться манифестацией злокачественного опухолевого процесса. По данным литературы, примерно в 12–42% случаев орбитальная манифестация предшествует диагностике первичной опухоли [2, 8, 9, 14–16].

ЦЕЛЬ работы — на основе ретроспективного анализа собственных многолетних наблюдений определить особенности клинического течения и оценить результаты современного инструментального обследования пациентов с МОО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данный анализ мы включили пациентов, обследованных и пролеченных в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России в период с 2009 по 2021 г., которым по результатам морфологического исследования установлен диагноз «метастатическое поражение орбиты». Учитывали возраст и пол пациента, жалобы, клинические признаки, латеральность поражения (правая, левая, обе орбиты), размеры и форму опухоли. Оценивали наличие у больного онкологического анамнеза и его длительность, локализацию и вид первичной опухоли, наличие других метастатических очагов в анамнезе. Проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветовым доплеровским кодированием (ЦДК) и спектральным доплеровским анализом потоков, компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную

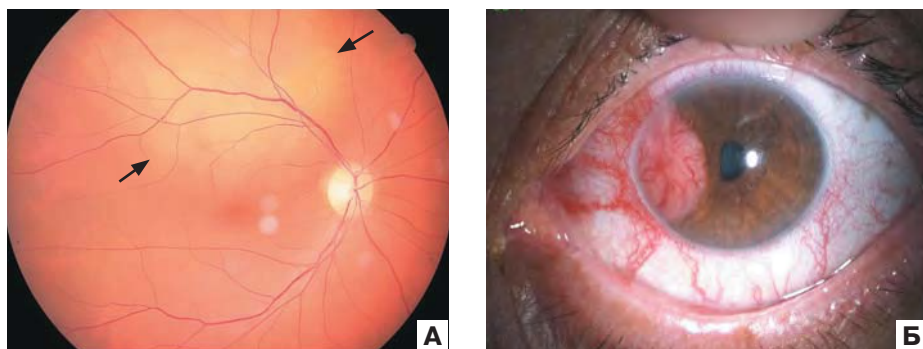


Рис. 1. Клиническая картина метастаза рака молочной железы. А — в хориоидею (очаг указан черными стрелками). Б — в радужку
Fig. 1. Clinical picture of breast carcinoma metastasis. A — in the choroid (the focus is indicated by black arrows). Б — in the iris

томографию (МРТ) орбит. Во всех случаях для постановки диагноза проведено хирургическое лечение — орбитотомия транскутанным или трансконъюнктивальным доступом. Диагноз МОО подтвержден в отделе патологической анатомии и гистологии нашего Центра.

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Windows® 7 и IBM SPSS Statistics 23.0. Рассчитывали средние значения, стандартное (квадратичное) отклонение (σ), медианы (Me), максимальные и минимальные значения. Сравнение средних осуществляли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 13-летний период из 3489 пролеченных больных с новообразованиями орбиты (в том числе 722 больных со злокачественными опухолями) в условиях отдела офтальмоонкологии и радиологии диагноз «метастатическое поражение» установлен у 50 больных, что составило при-

мерно 1,4% от всех опухолей орбиты и 7% от всех злокачественных новообразований орбиты.

Возрастной диапазон пациентов с установленным диагнозом МОО оказался очень широким и варьировал от 5 до 84 лет, в среднем $56,9 \pm 14,3$ года. Страдали преимущественно пациенты молодого, трудоспособного возраста от 40 до 60 лет ($n = 27, 49,1\%$). Кроме того, один больной находился в возрастном диапазоне 0–19 лет (ребенок 5 лет), двое больных — 20–39 лет и 3 больных — 80 лет и старше (рис. 2).

Более чем 1/3 больных ($n = 18, 36\%$) при обращении к нам не отмечали онкологического анамнеза,

т. е. МОО явилась манифестацией онкозаболевания, и только после морфологического подтверждения метастатического процесса в орбите больные направлялись к врачу-онкологу в поисках первичного опухолевого очага и его лечения. У 3 (6%) первичный очаг выявить не удалось после полного обследования у врача-онколога. Остальные 2/3 больных ($n = 32, 64\%$) на момент обращения имели в анамнезе онкологическое заболевание, длительность которого от момента лечения до обращения к нам варьировала от 9 мес до 23 лет (Me — 5 лет). У 7 больных имелись также другие метастатические очажки (в кости, лимфатические узлы, малый сальник). У одной больной отмечен метастатический рак обеих молочных желез.

Наиболее частой первичной опухолью, метастазирующей в орбиту, был рак молочной железы ($n = 27, 54\%$), на втором и третьем месте — рак почки ($n = 4; 8\%$) и рак желудка ($n = 3; 6\%$) соответственно. Как и ожидалось, МОО чаще диагностировали у женщин, чем у мужчин: 82% ($n = 41$) против 18% ($n = 9$). У женщин превалировал рак

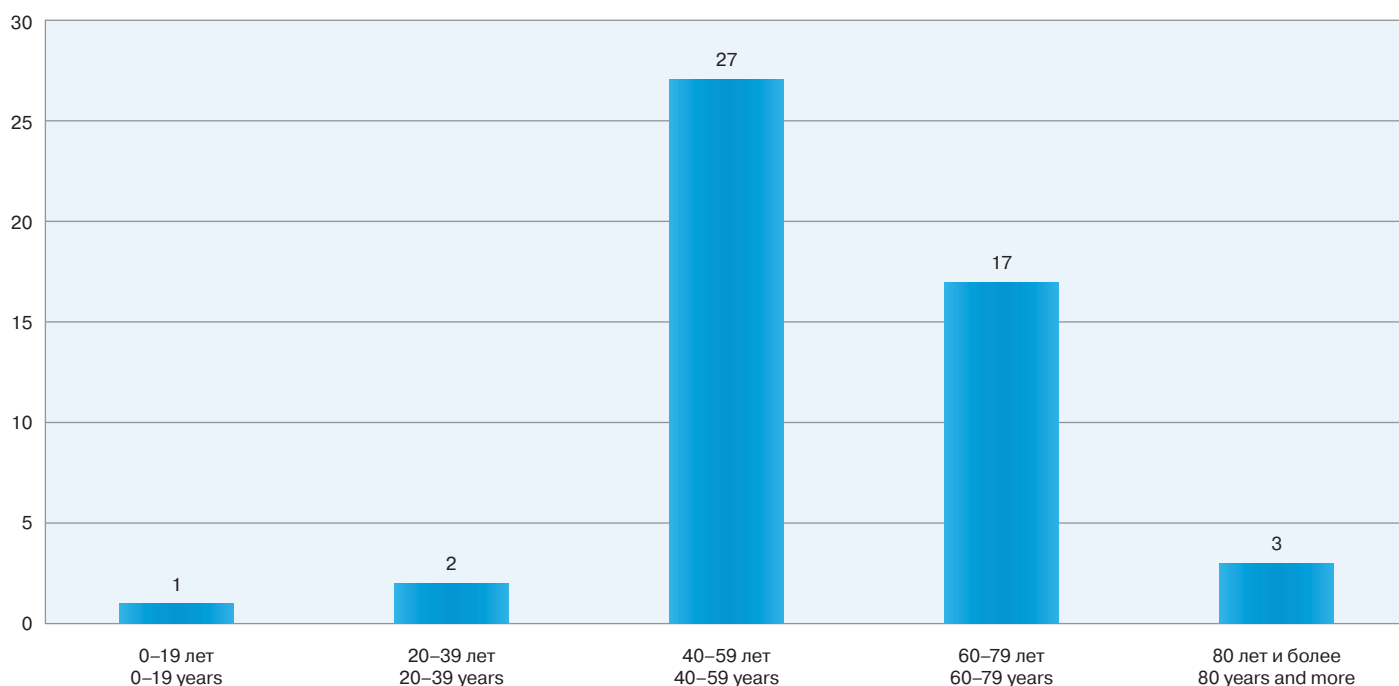


Рис. 2. Возрастные группы больных с метастазами в орбиту
Fig. 2. Age groups of patients with metastases to the orbit

молочной железы, у мужчин отмечено примерно одинаковое соотношение разных видов первичной опухоли (табл. 1).

Обращал на себя внимание тот факт, что возраст пациентов мужского пола оказался ниже, чем женского, и составил в среднем $46,6 \pm 11,0$ (23–62) против $59,2 \pm 13,9$ (5–84) года ($p < 0,05$).

Как следует из таблицы 2, у молодых пациентов с метастатическим поражением орбиты первичные опухоли были представлены саркомами и раком репродуктивной системы (а именно раком яичника). Рак молочной железы и раки желудочно-кишечного тракта встречались в относительно молодой возрастной группе — 40–60 лет, а меланомы — у пациентов более старшего возраста (60–79 лет).

Длительность онкоанамнеза в зависимости от вида первичного опухолевого очага составила при раке молочной железы ($n = 18$) от 1 до 23 лет (Me = 5 лет), раке почки ($n = 3$) — от 2 до 8 лет (Me = 6 лет), саркоме ($n = 2$) — 3 и 5 лет, раке желудка ($n = 2$) — 1,0–1,5 года, раке кишечника ($n = 2$) — 7 и 13 лет, раке пищевода ($n = 1$) — 9 мес, раке щитовидной железы ($n = 1$) — 11 лет, меланоме кожи ($n = 1$) — 2 года, раке матки ($n = 1$) — 3 года, раке яичника ($n = 1$) — 7 лет. Таким образом, наиболее короткий онкоанамнез отмечен при раке пищевода и раке желудка. У пациентов с отсутствием первичного опухолевого очага при обращении впоследствии при детальном обследовании выявлены следующие опухоли: рак молочной железы ($n = 9$), саркомы ($n = 2$), рак почки ($n = 1$), меланомы ($n = 1$) и увеальная меланома ($n = 1$).

Вовлеченность в процесс правой или левой орбиты оказалась примерно одинаковой, составив 46 % ($n = 23$) и 42 % ($n = 21$) соответ-

Таблица 1. Частота метастазов в орбиту у мужчин и женщин в зависимости от вида первичного очага

Table 1. The frequency of metastases in the orbit in men and women, depending on the type of primary focus

Вид первичного очага Type of primary focus	Число больных (% от общего числа) Number of patients (% of total)	Женщины Women	Мужчины Men
Рак молочной железы Breast carcinoma	27 (54)	26	1
Рак почки Kidney carcinoma	4 (8)	3	1
Рак желудка Gastric carcinoma	3 (6)	1	2
Первичный очаг не найден Primary focus not found	3 (6)	1	2
Меланома кожи Skin melanoma	2	2	—
Миелосаркома Myelosarcoma	2	1	1
Рак кишечника Intestinal carcinoma	2	2	—
Рак щитовидной железы Thyroid carcinoma	1	1	—
Рак яичника Ovarian carcinoma	1	1	—
Рак пищевода Esophageal carcinoma	1	—	1
Рак матки Uteri carcinoma	1	1	—
Миксоидная саркома Muxoid sarcoma	1	—	1
Лейомиосаркома Leomyosarcoma	1	1	—
Увеальная меланома Uveal melanoma	1	1	—
Всего Total	50 (100)	41	9

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту и характеру первичной опухоли

Table 2. Distribution of patients by age and nature of the primary tumor

Первичная опухоль Primary tumor	Годы Years					Всего Total
	0–19	20–39	40–59	60–79	≥ 80	
Рак молочной железы Breast carcinoma	0	0	15	10	2	27
Рак ЖКТ Gastric and Intestinal carcinoma	0	0	6	0	0	6
Рак почки Kidney cancer	0	0	2	1	1	4
Саркома Sarcoma	1	1	1	1	0	4
Рак репродуктивной системы Reproductive system carcinoma	0	1	0	1	0	2
Меланома Melanoma	0	0	0	3	0	3
Рак щитовидной железы Thyroid carcinoma	0	0	1	0	0	1
Первичный очаг не найден Primary focus not found	0	0	2	1	0	3
Всего Total	1	2	27	17	3	50

ственно. Двустороннее поражение отмечено в 12 % (n = 6) случаев и наблюдалось у больных раком молочной железы (n = 4), раком желудка (n = 1), увеальной меланомой (n = 1).

Основные жалобы и клинические признаки больных с МОО включали отек век и периорбитальных тканей (n = 34, 68 %), двоение (n = 26, 52 %), опущение верхнего века (n = 35, 70 %), экзофтальм (n = 35, 70 %), энофтальм (n = 6, 12 %), ограничение подвижности глаза (n = 35, 70 %), затруднение/отсутствие репозиции глаза (n = 32, 64 %), хемоз (n = 12, 24 %), снижение зрения (n = 13, 26 %), боль и распирающее ощущение в орбите (n = 7, 14 %) (рис. 3). Таким образом, отек век и периорбитальных тканей, птоз, экзофтальм, ограничение подвижности глаза являлись наиболее характерными признаками метастатического процесса в орбите.

Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) также колебалась в широких пределах: от полного отсутствия до 1,0 — и зависела от объема поражения орбиты и локализации патологического процесса. МКОЗ 0,7–1,0 определена у 29 (58 %), 0,3–0,6 — у 7 (14 %), 0,1–0,3 — у 8 (16 %), низкая (ниже 0,1) — у 8 (16 %) больных.

Известно, что основным инструментальным методом исследования орбитальной патологии являются КТ- или МРТ-исследования (рис. 4, А–Е). При изучении представленных КТ-/МРТ-снимков орбит нам не удалось выявить определенной закономерности по локализации процесса в орбите, однако несколько чаще наблюдали вовлеченность в процесс центрального и верхненаружного отделов орбиты (у 25 и 15 % больных соответственно).



Рис. 3. Внешний вид пациентов с метастазом рака в орбиту. А — метастаз рака молочной железы в левую орбиту с развитием экзофтальма, смещением глаза. Б — метастаз рака молочной железы в левую орбиту с развитием энофтальма (скиррозная форма). В — метастаз рака почки в левую орбиту, выраженный хемоз, экзофтальм

Fig. 3. Appearance of patients with cancer metastasis to the orbit. А — breast cancer metastasis to the left orbit with the development of exophthalmos, displacement of the eye. Б — metastasis of breast cancer in the left orbit with the development of enophthalmos (scirrhus form). В — kidney cancer metastasis to the left orbit, pronounced chemosis, exophthalmos, eye displacement

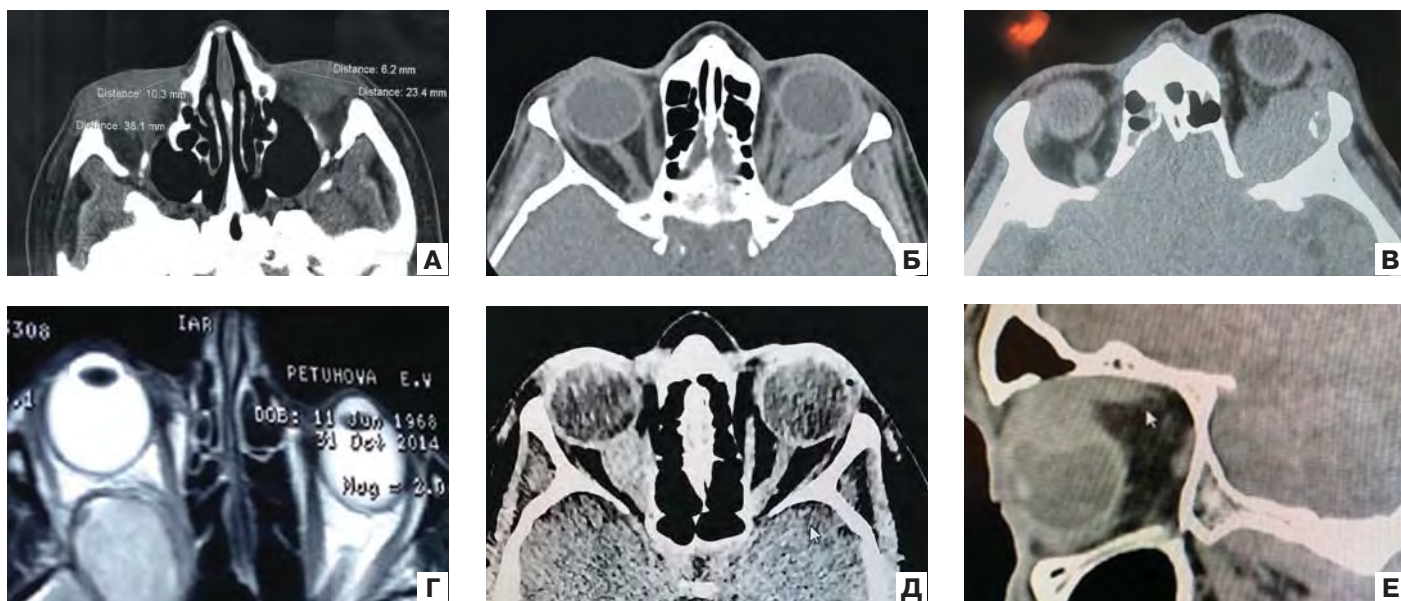


Рис. 4. КТ и МРТ пациентов с метастатическим поражением орбиты. А — метастаз рака молочной железы, определяется диффузная инфильтрация периорбитальных тканей и передних отделов обеих орбит. Б — метастаз рака молочной железы в левую орбиту, определяется диффузная инфильтрация экстраокулярных мышц и жировой клетчатки вокруг зрительного нерва. В — метастаз рака почки в левую орбиту, определяется солидное образование с кальцификатом. Г — метастаз рака молочной железы в правую орбиту в виде солидного образования, смещающего зрительный нерв медиально. Д — метастаз рака молочной железы в левую орбиту, отмечается инфильтрация жировой клетчатки орбиты вокруг зрительного нерва. Е — метастаз рака пищевода в правую орбиту, определяется округлое образование под верхней стенкой, деформирующее глазное яблоко

Fig. 4. CT and MRI of patients with orbital metastases. А — breast carcinoma metastasis, diffuse infiltration of periocular tissues and anterior parts of both orbits is determined. Б — metastasis of breast carcinoma to the left orbit, diffuse infiltration of extraocular muscles and orbital fat around the optic nerve is determined. В — metastasis of kidney cancer in the left orbit, a solid formation with calcification is determined. Г — metastasis of breast carcinoma to the right orbit in the form of a solid formation that displaces the optic nerve medially. Д — metastasis of breast cancer in the left orbit, there is infiltration of fatty tissue of the orbit around the optic nerve. Е — metastasis of esophageal cancer into the right orbit, a rounded formation under the upper wall is determined, deforming the eyeball

Инфильтративный характер поражения выявлен у большинства — 43 (86 %) больных, а в виде солидного образования с достаточно четкими и ровными контурами — у 7 (14 %) больных. Следует также отметить, что наблюдали либо изолированную инфильтрацию жировой клетчатки орбиты ($n = 14$), либо, что отмечено чаще всего, опухолевая инфильтрация включала как жировую клетчатку, так и мышечную ткань (орбикалярную мышцу, экстраокулярные мышцы) ($n = 36$). Инфильтративный характер распространения опухоли определяли при различных метастазах, однако они в основном были представлены раком молочной железы. Сольный характер метастатического поражения выявляли при метастазах меланомы, раке яичника, раке пищевода, раке почки, миелосаркоме.

Изменения со стороны костной стенки в виде ее истончения, деформации, эрозии и наличия сквозного дефекта удалось выявить у 7 (14 %) больных (при меланоме, раке почки, у больного без выявленного первичного очага). Наличие кальцификатов в опухоли по данным КТ не является частым признаком при метастазах орбиты, и в наших наблюдениях они выявлены только у одного (2 %) больного (при метастазе рака почки) (рис. 4, В).

По данным комплексного УЗИ определяли изменения, схожие с данными КТ-исследования. Эхографически метастатические опухоли орбиты имели гетерогенную структуру с повышенной акустической плотностью; в режиме ЦДК в ряде случаев ($n = 15$) удалось выявить собственные сосуды в проекции опухоли (рис. 5, А–Г).

Как мы отмечали, диагноз метастатического поражения орбиты устанавливали морфологически, в связи с чем всем пациентам проведена диагностическая орбитотомия с биопсией из патологически измененных тканей.

В настоящей работе мы не ставили цели определить эффективность проводимой терапии, однако отметим, что после постановки диагноза все пациенты были направлены на консультацию и лечение к врачу-онкологу.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время отмечается увеличение числа больных со злокачественными новообразованиями. По официальной статистике, злокачественными опухолями в мире ежегодно заболевают до 10 млн человек, и каждый день диагностируется более чем 28 тыс. новых случаев (в России — 1600 новых случаев в год) [14]. Ожидается, что прогрессивное увеличение числа больных со злокачественными новообразованиями, улучшение качества их диагностики и лечения с применением современных технологий приведут к увеличению выживаемости больных с онкологическими заболеваниями и, соответственно, к повышению вероятности развития у них новых метастатических очагов.

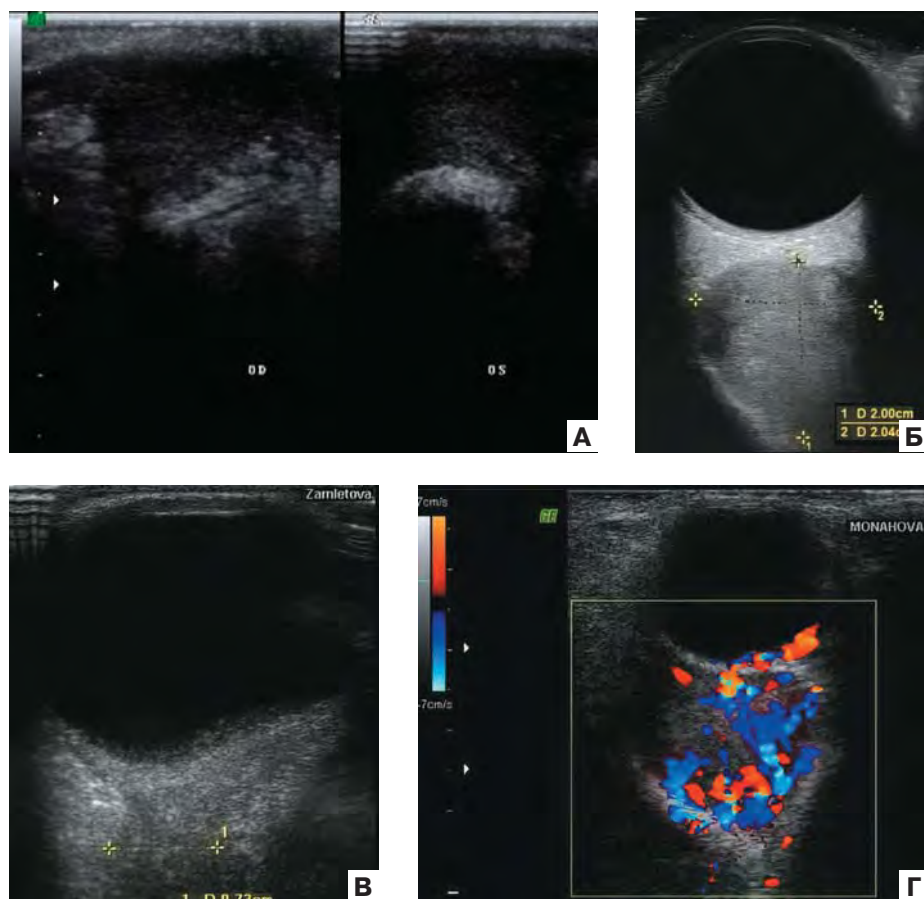


Рис. 5. Ультразвуковая диагностика пациентов с метастазами в орбиту. А — определяется диффузная инфильтрация периорбитальных тканей и передних отделов обеих орбит. Б — метастаз рака молочной железы в правую орбиту в виде солидного образования. В — инфильтративный характер опухоли с компрессией глазного яблока и ее деформацией. Г — множественные сосуды опухоли в режиме цветового доплеровского картирования

Fig. 5. Ultrasonography of patients with orbital metastases. А — metastasis of breast carcinoma to the right orbit in the form of a solid formation. В — infiltrative tumor with compression of the eyeball and its deformation. Г — multiple tumor vessels in the color Doppler Imaging mode

Орбитальное пространство является редкой анатомической зоной для метастазирования злокачественных опухолей. Несмотря на то, что в мировой литературе имеется достаточно число публикаций касательно МОО, большинство из них представлены малым числом наблюдений. Представительные данные приводит Е.Е. Гришина [15] (74 больных), J. Shields и соавт. [16] (за 23-летний период 100 больных), J. Henderson и соавт. [17] (за 40-летний период 83 больных), P. Magliozzi и соавт. [6] (за 38-летний период 93 больных).

Поскольку метастаз злокачественной опухоли в мягкие ткани орбиты — редкая ситуация, большинство офтальмологов и онкологов имеют лишь небольшой опыт работы с данной патологией либо вовсе его не имеют, что приводит к ошибочной диагностике и, соответственно, к отсутствию своевременного и адекватного лечения таких пациентов.

Диапазон частоты метастатических опухолей в орбиту варьирует от 1 до 15 % среди всех новообразований орбиты [2–8, 18]. Наши наблюдения показали, что метастазы орбиты составляют 1,4 % от всех орбитальных новообразований и 7 % от всех злокачественных опухолей. Полагаем, что реальный удельный вес таких пациентов выше, чем регистрируется, поскольку далеко не все пациенты направляются в офтальмологические учреждения, а из об-

ратившихся не каждый пациент госпитализируются в связи с тяжелым общесоматическим состоянием. Однако стоит также отметить, что, несмотря на прогрессивное увеличение заболеваемости злокачественными опухолями [14], мы не отмечаем тенденции к увеличению числа больных с метастазами в орбиту [6, 19]. Возможно, это связано с улучшением ранней диагностики и совершенствованием методов лечения злокачественных опухолей.

По данным большинства авторов, наиболее частой опухолью, метастазирующей в орбиту, является рак молочной железы, составляющий 48–53 % от всех орбитальных метастазов [2, 6, 8, 12, 15, 16]. Среди других злокачественных опухолей, метастазирующих в орбиту, следует отметить рак почки, легких, желудка, щитовидной железы, меланому и др. [19]. Частота метастазов разных опухолей различна по данным разных авторов. Есть мнение, что такая вариативность зависит от демографических и территориальных особенностей [20]. Например, по данным исследователей из Южного Китая, назофарингиальный рак оказался наиболее частой опухолью, метастазирующей в орбиту [21, 22]. Наши наблюдения отчасти согласуются с данными литературы — рак молочной железы диагностирован у 54 % больных. Однако мы не наблюдали пациентов с раком простаты, в то время как, по данным других публикаций, эта опухоль занимает второе либо третье место по частоте метастазирования в орбиту [16, 22]. Редко отмечали метастаз рака простаты в орбиту и P. Magliozzi и соавт. [6] — всего у 1 % больных. Из наиболее редких вариантов опухолей следует отметить нейросаркому, леомиосаркому, которые мы диагностировали в единичных случаях (см. табл. 2). Из неэпителиальных опухолей метастазы в орбиту мы диагностировали у больных с разными саркомами ($n = 4$), меланомой кожи ($n = 2$) и увеальной меланомой ($n = 1$). Таким образом, можем констатировать, что чаще всего в орбиту метастазировали раки (80 %) и значительно реже — саркомы и меланомы (14 %) [2, 8, 15, 16, 19]. В то же время надо отметить, что в целом в орбиту метастазируют те же опухоли, которые чаще всего дают метастазы и в сосудистую оболочку глаза [1].

Манифестация злокачественного опухолевого процесса с орбитального метастаза, по данным литературы, варьирует от 19 до 58,8 % [6, 16, 18, 23]. В нашем исследовании 36 % больных на момент обращения и обследования не имели онкологического заболевания в анамнезе, из них был рак молочной железы ($n = 9$), рак желудка ($n = 1$), меланомы кожи ($n = 1$), увеальная меланомы ($n = 1$), миелосаркома ($n = 2$), рак почки ($n = 1$). На наш взгляд, это наиболее важная и сложная категория пациентов, где процент ошибочной диагностики более вероятен, особенно в случаях невыраженной клинической симптоматики. С другой стороны, наличие таких пациентов говорит об отсутствии должной диспансеризации населения и, соответственно, раннего выявления онкозаболевания. В 3 (6 %) случаях первичную опухоль выявить не удалось, несмотря на системное обследование пациентов, хотя удельный вес таких пациентов у нас оказался ниже по сравнению с представленными в литературе данными [6, 21]. Важно обратить внимание на сроки метастазирования злокачественных опухолей в орбиту при наличии у больного онкозаболевания: они варьировали от 9 мес до 23 лет. Наиболее короткий анамнез имели больные с раком желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пищевода, желудка) и наиболее длительный — больные с раком молочной железы. Полученные данные следует принимать во внимание при консультации врачом-офтальмологом и при наблюдении врачом-онкологом, они подтверждают необходимость пожизненного динамического наблюдения больных с онкологическими заболеваниями независимо от длительности ремиссии.

В целом наши данные по гендерному распределению пациентов согласуются с литературными. Как следует из таблицы 1, у женщин наиболее часто метастазирующей в орбиту опухолью был рак молочной железы. Столь высокую частоту таких пациентов отчасти можно объяснить большим распространением данной онкопатологии в популяции. Причем среди 22 больных с метастазом рака молочной железы отмечен один мужчина, у которого диагноз первичной опухоли установлен только после орбитотомии с биопсией (рис. 6).

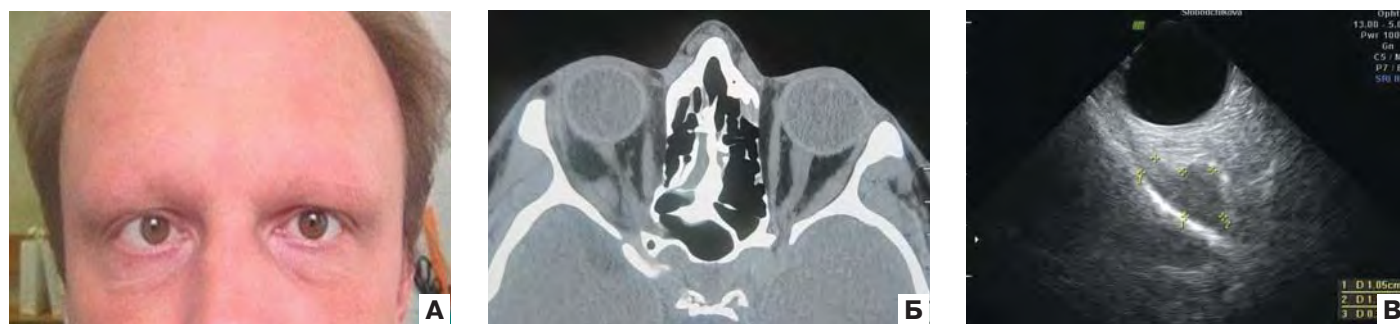


Рис. 6. Клинический пример. Пациент Ш., 44 года, отмечает жалобы на двоение в течение 3 мес. Считает себя соматически здоровым. Зрение OU = 1,0, ВГД OU в пределах нормы. По клинической картине отмечали легкий отек век слева, отклонение правого глаза кнутри, небольшой экзофтальм (3 мм), ограничение подвижности глаза кнаружи (А); при КТ (Б) и УЗИ (В) выявлено образование в правой орбите, примыкающее к наружной прямой мышце, размером 10,5 × 11,8 мм. С целью уточнения характера патологического очага пациенту проведена диагностическая трансконъюнктивная орбитотомия с биопсией. Интраоперационно выявлена плотная ткань, инфильтрирующая наружную прямую мышцу. Морфологический диагноз: «метастаз рака молочной железы в орбиту». Пациент направлен на консультацию к врачу-онкологу, диагноз «рак молочной железы» подтвержден, назначена адекватная терапия

Fig. 6. Clinical example. Patient Sh., aged 44, has been complaining of double vision for 3 months. He considers himself healthy. Vision OU = 1.0, IOP OU — within the normal range. According to the clinical picture, a slight edema of the left eyelids, deviation of the right eye inward, slight exophthalmos (3 mm), limitation of eye mobility outward (A) were noted; CT (B) and ultrasound (B) examinations revealed a formation in the right orbit, adjacent to the external rectus muscle, 10.5 × 11.8 mm in size. In order to clarify the nature of the pathological focus, the patient underwent diagnostic transconjunctival orbitotomy with biopsy. Intraoperatively, a dense tissue infiltrating the external rectus muscle was revealed. Morphological diagnosis: breast carcinoma metastasis to the orbit. The patient was referred for consultation to oncologist, the diagnosis of breast cancer was confirmed, and adequate therapy was prescribed

Как показали наши наблюдения, большинство пациентов находились в возрастной группе 40–59 лет, т.е. молодого, трудоспособного возраста (средний возраст — $56,9 \pm 14,3$ года). Схожие данные приводят и другие авторы, демонстрируя возрастной диапазон от 1 до 94 лет при средних значениях 51–63 года [4, 6, 8, 16, 24]. Интересно также, что средний возраст больных мужского пола оказался значительно меньше, чем женщин: $46,6 \pm 11,0$ против $59,2 \pm 13,9$ года соответственно, что, вероятнее всего, объясняется типом первичной опухоли и быстротой ее метастазирования в орбиту. В наблюдение вошел один ребенок в возрасте 5 лет с миеобластомой. В детском возрасте чаще всего встречаются метастатические опухоли орбиты при нейробластоме [9, 16, 25]. Мы полагаем, что дети с метастатической (в том числе в орбиту) нейробластомой наблюдаются у врачей — детских онкологов и в монопрофильные офтальмологические учреждения не направляются в связи с их тяжелым общесоматическим статусом. Другие злокачественные опухоли у детей, которые могут метастазировать в орбиту, представлены опухолью Вильмса и саркомой Юинга [6, 16, 26].

Метастатическое поражение орбиты носило преимущественно односторонний характер. Двусторонний процесс отмечен только в 12 % случаев (у 6 больных) [11, 16]. Некоторые авторы вовсе не наблюдали двустороннего поражения [6]. Необходимо учитывать, что в контралатеральной (непораженной) орбите теоретически могут присутствовать метастатические опухолевые очаги, которые клинически не проявляются и не определяются радиологическими методами исследования в силу их малых размеров, с одной стороны, и ограничением разрешающей способности радиологических методов исследования, с другой. При метастатическом поражении хориоидеи частота бинокулярных форм выше, что, вероятнее всего, связано с большей доступностью визуализации и высокой чувствительностью современных высокотехнологичных методов исследования.

Двоение — одна из частых жалоб, с которыми пациенты обращаются к врачу-офтальмологу, — наблюдалось у половины наших пациентов (52 %). По данным литературы, частота жалоб на двоение варьирует от 9 до 52 % [8, 18, 20, 27–29]. Болевой синдром, считающийся некоторыми авторами характерным для метастазов орбиты, мы наблюдали только в 14 % случаев [5–8, 24, 27, 28, 30]. Имея такие жалобы, пациенты нередко направляются на консультацию к врачу-неврологу, что приводит к удлинению сроков постановки правильного диагноза и, соответственно, адекватной терапии.

В целом клиническая (орбитальная) симптоматика при МОО не отличалась специфичностью и зависела от объема, распространенности и локализации опухолевого процесса. Наиболее частыми признаками были отек век и периорбитальных тканей, опущение верхнего века, экзофтальм и ограничение подвижности глаза, которые мы наблюдали примерно у 70 % больных. Ограничение подвижности глаза является результатом как инфильтрации экстраокулярной мышцы опухолью, так и ее пареза вследствие сдавления опухолевой массой, реже — как результата паранеопластического феномена [31]. Энофтальм, который нередко регистрируется у пациентов с метастазами в орбиту (в 12 % случаев), свойствен скirroзному раку. Его механизм обусловлен развитием десмоплазии и фиброза, что приводит к сокращению орбитального содержимого и формированию так называемого парадоксального энофтальма [26, 32–34]. По данным литературы, снижение зрения наблюдается у 16–63 % пациентов с МОО. В наших наблюдениях вы-

сокая острота зрения (0,7–1,0) определена у более чем половины пациентов ($n = 29$, 58 %). Полагаем, что разные данные обусловлены локализацией очага (преимущественно вокруг зрительного нерва) и объемом поражения, что приводит к компрессии зрительного нерва и глазного яблока.

Метастазы могут локализоваться в любой части орбитального пространства. Некоторые авторы указывают на преимущественное поражение передних отделов орбиты, однако нам такой закономерности выявить не удалось [3, 6, 9, 16]. Чаще для метастатических опухолей характерна инфильтрация экстраокулярных мышц и жировой клетчатки. Изолированное поражение экстраокулярных мышц наблюдается редко (у 5 % больных) и является весьма опасной ситуацией, поскольку может стать причиной ошибочной диагностики, в частности миозита орбиты и эндокринной офтальмопатии [18, 20, 35, 36]. Описаны исключительные случаи метастатического поражения зрительного нерва [37]. Имеются данные о возможном метастазировании в слезную железу, что требует дифференциации с первичными опухолями этой структуры [29, 38]. Как показывает наш опыт, хотя мы и наблюдали поражение слезной железы метастатической опухолью, но процесс не носил изолированный характер и слезная железа вовлекалась в совокупности с мягкими тканями орбиты.

Поскольку метастазы поражают преимущественно мягкие ткани орбиты, то МРТ позволяет получить лучшую визуализацию. Тем не менее КТ более информативна при пристеночной локализации опухоли и позволяет идентифицировать изменения со стороны костной стенки (узурации, дефекты). По данным литературы, эрозии кости отмечены в 5–39 % случаев [7, 12, 16, 20]. Например, в наблюдениях J. Shields и соавт. [16] эрозия кости отмечена в 39 % случаев, причем более чем половина больных страдала раком простаты (эрозию кости отмечали у всех больных с раком простаты). Мы не исключаем, что нечастое выявление деструкции кости в наших наблюдениях ($n = 7$, 14 %) может быть сопряжено с особенностями первичной опухоли. В частности, в наших наблюдениях отсутствовали пациенты с раком предстательной железы. Наличие кистозного компонента и кальцификатов не является характерным признаком для метастатической опухоли, и они описаны в единичных наблюдениях [28]. В нашем исследовании мы наблюдали только одного пациента с кальцификатами в ткани опухоли по данным КТ — при метастазе рака почки.

Для метастазов орбиты, как и для большинства злокачественных опухолей, характерен диффузный характер роста. Тем не менее в некоторых случаях опухоль может демонстрировать четкие и ровные контуры, симулируя, таким образом, ограниченное доброкачественное новообразование ($n = 7$, 14 %) [6, 16, 24, 27, 39].

УЗИ позволяет получить дополнительную информацию о состоянии патологического процесса в орбите, однако необходимо принимать во внимание ограничения возможностей методики по глубине и локализации очага.

Точная диагностика МОО возможна только морфологическими методами после взятия биоптата из патологической ткани. Однако рутинные гистологические методы исследования не всегда достаточно информативны, что требует проведения иммуногистохимических исследований для определения гистогенеза опухоли [40]. В ряде случаев, особенно у соматически тяжелых пациентов и при локализации процесса в передних отделах орбиты, с целью верификации диагноза возможно проведение тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием, однако следует учитывать вероятность

ложноотрицательного результата, особенно при плотных опухолях (например, скirrрозной форме рака молочной железы) [18]. В то же время мы придерживаемся мнения, что проведение биопсии должно быть обоснованным [3]. Как правило, у больных с онкологическим анамнезом и множественными дистантными метастазами, в том числе и в орбиту, проведение биопсии нецелесообразно, но она может быть проведена по рекомендации врача-онколога с целью корректировки лечения.

Лечение больных с МОО напрямую зависит от вида и стадии первичной опухоли. Стандартное лечение включает комбинацию системной химиотерапии и лучевой терапии орбиты. Проводимое ранее радикальное лечение (экзентерация орбиты) в современных реалиях считается неприемлемым. В случаях солидного образования целесообразно полное удаление опухоли с целью уменьшения компрессии тканей орбиты, уменьшения выраженности орбитальной симптоматики, а также риска прогрессивного снижения зрения [6, 18]. Ведение пациента также может ограничиваться только его наблюдением, особенно у соматически тяжелых лиц с множественными метастазами.

Прогноз больных с метастазами орбиты, безусловно, весьма серьезный. Большинство больных погибают от основного заболевания в среднем через 14 мес (от 2 до 46 мес) с момента диагностики МОО, 6% — от других причин. Общая средняя выживаемость составляет примерно 13,5–24,0 мес [6, 16, 18], хотя имеются единичные наблюдения 10-летней выживаемости с момента диагностирования метастаза орбиты [26, 41]. Отмечено, что наиболее низкая выживаемость установлена у больных с раком легкого (4 мес) и наиболее длинная — у больных с метастатическим карциноидом (60 мес) [16].

Таким образом, резюмируя результаты собственного опыта диагностики МОО у 50 пациентов, можем сделать следующее заключение. Рак молочной железы лидирует среди всех МОО. МОО чаще всего наблюдаются у взрослых пациентов, но иногда могут встречаться и у детей и несут преимущественно односторонний характер. При этом более 1/3 пациентов (36%) на момент обращения не имеют онкологического анамнеза. Особенности анамнеза, жалобы больного, клиническая симптоматика (отек век и периорбитальных тканей, птоз, экзофтальм, ограничение подвижности глаза) в совокупности с данными КТ (МРТ) и УЗИ должны насторожить врача-офтальмолога в отношении возможного метастатического процесса в орбите. В то же время необходим обязательный осмотр врачом-офтальмологом пациентов со злокачественными новообразованиями с целью исключения метастатического поражения органа зрения. Метастатическое поражение орбиты — мультидисциплинарная проблема и требует обязательного пожизненного наблюдения со стороны врачей разных специальностей.

Литература/References

- Shields CL, Shields JA, Gross N, et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997 Aug; 104 (8): 1265–76. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30148-1
- Гришина Е.Е. Метастатическое поражение органа зрения. *Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2001; 2 (1): 15–18. [Grishina E.E. Metastatic lesions of the eye. *Russkij medicinskij zhurnal. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2001; 2 (1): 15–8 (In Russ.)].
- Allen RC. Orbital metastases: when to suspect? When to biopsy? *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018; 25 (2): 60–4. doi: 10.4103/meajo.MEAO_93_18
- Bonavolonta G, Strianese D, Grassi P, et al. An analysis of 2,480 space-occupying lesions of the orbit from 1976 to 2011. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2013 Mar-Apr; 29 (2): 79–86. doi: 10.1097/IOP.0b013e31827a7622
- Civit T, Colnat-Coulbois S, Freppel S. Мѣtastases orbitaires [Orbital metastasis]. *Neurochirurgie*. 2010 Apr-Jun; 56 (2–3):148–51. (French). doi: 10.1016/j.neuchi.2010.02.008
- Magliozzi P, Strianese D, Bonavolonta P, et al. Orbital metastases in Italy. *Int J of Ophthalmol*. 2015; 8 (5): 1018–23. doi:10.3980/j.2222-3959.2015.05.30
- Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery lecture, part I. *Ophthalmology*. 2004 May; 111 (5): 997–1008. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.01.002
- Valenzuela AA, Archibald CW, Fleming B, et al. Orbital metastasis: clinical features, management and outcome. *Orbit*. 2009; 28 (2–3): 153–9. doi: 10.1080/01676830902897470
- Wladis EJ, Lee KW, Nazeer T. Metastases of systemic malignancies to the orbit: a major review. *Orbit*. 2021 Apr; 40 (2): 93–7. doi: 10.1080/01676830.2020.1759110
- Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е. Особенности клинической картины лимфосаркомы и метастатической опухоли орбиты другого генеза. *Вестник офтальмологии*. 1999; (5): 22–3. [Brovkina A.F., Grishina E.E. Features of the clinical picture of lymphosarcoma and metastatic tumor of the orbit of another origin. *Vestnik oftal'mologii*. 1999; 5: 22–3 (In Russ.)].
- Chong VF. The orbits in cancer imaging. *Cancer Imaging*. 2006 Oct 31; 6 (Spec No A): S27–31. doi: 10.1102/1470-7330.2006.9003
- Wang Y, Yang XJ, Li YY, Hei Y, Xiao LH. Diagnosis and management of orbital metastatic tumors. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2008 Aug; 44 (8): 687–90. Chinese. PMID: 19115629
- Shikishima K, Kawai K, Kitahara K. Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Apr; 34 (3): 239–44. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01192.x
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Gertsen MNIIOI — filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii. 2022 (In Russ.)].
- Гришина Е.Е. Метастазы солидных опухолей в орбиту. Трудности диагностики (разбор клинических случаев). *Альманах клинической медицины*. 2015, Октябрь; 41: 103–9. [Grishina E.E. Metastases of solid tumors to the orbit. Difficulties in diagnosis (analysis of clinical cases). *Almanac of Clinical Medicine* 2015, October; 41: 103–9. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-103-109
- Shields JA, Shields CL, Brotman HK, et al. Cancer metastatic to the orbit. The 2000 Robert M. Curtis lecture. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2001; 17 (5): 346–54. doi: 10.1097/00002341-200109000-00009
- Henderson JW, Campbell RJ, Farrow GM, et al. Metastatic carcinomas. In: Orbital tumors. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 361–76.
- Char DH, Miller T, Kroll S. Orbital metastasis: diagnosis and course. *Br J Ophthalmol*. 1997 May; 81 (5): 386–90. doi: 10.1136/bjo.81.5.3860
- Fahmy P, Heegaard S, Jensen OA, Pause JU. Metastases in the ophthalmic region in Denmark 1969–98. A histological study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Feb; 81 (1): 47–50. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00018.x
- Eldesouky MA, Ekbakary MA. Clinical and imaging characteristics of orbital metastatic lesions in Egyptian patients. *Clin Ophthalmol*. 2015 Sep 10; 9: 1683–7. doi: 10.2147/OPTH.S87788
- Yan J, Gao S. Metastatic orbital tumors in southern China during an 18-year period. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Sep; 249 (9): 1387–93. doi: 10.1007/s00417-011-1660-6
- Tijl J, Koornneef L, Eijpe A, et al. Metastatic tumors to the orbit—management and prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230 (6): 527–30. doi: 10.1007/BF00181773
- Ng E, Ilsen PF. Orbital metastases. *Optometry*. 2010 Dec; 81 (12): 647–57. doi: 10.1016/j.optm.2010.07.026
- Sklar BA, Gervasio KA, Karmazin K, Wu AY. Orbital metastasis from urothelial carcinoma: A Comprehensive literature review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 May/June; 35 (3): 213–17. doi: 10.1097/IOP.0000000000001256
- Günalp I, Gündüz K. Metastatic orbital tumors. *Jpn J Ophthalmol*. 1995; 39 (1): 65–70. PMID: 7643486.
- Goldberg RA, Rootman J. Clinical characteristics of metastatic orbital tumors. *Ophthalmology*. 1990 May; 97 (5): 620–4. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32534-4
- Kamieniarz L, Armeni E, O'Mahony LF, et al. Orbital metastasis from neuroendocrine neoplasms: clinical implications and outcomes. *Endocrine*. 2020; 67: 485–93. doi:10.1007/s12020-019-02130-5
- Ahmad SM, Esmaili B. Metastatic tumors of the orbit and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18: 405–13. doi:10.1097/ICU.0b013e3282c5077c
- Montejano-Milner R, López-Gaona A, Fernández-Pérez P, et al. Orbital metastasis: clinical presentation and survival in a series of 11 cases. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2022 Feb; 97 (2): 81–8. doi: 10.1016/j.oftale.2020.07.014

30. Nickelsen MN, Holstein S, Hansen AB, Pause JU, Heegaard S. Breast carcinoma metastasis to the lacrimal gland: Two case reports. *Oncol Lett*. 2015 Aug; 10 (2): 1031–5. doi: 10.3892/ol.2015.3282
31. Iwanami M, Odaka M, Nakamura T, Hirata K. Paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with anti P/Q-type voltage-gated calcium channel antibody in a patient with primary double lung cancer. *Brain Nerve*. 2009 Sep; 61 (9): 1083–7. Japanese. PMID: 19803409.
32. Shields CL, Stopyra GA, Marr BP, Moster ML, Shields JA. Enophthalmos as initial manifestation of occult, mammogram-negative carcinoma of the breast. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2004 Jan-Feb; 35 (1): 56–7. PMID: 14750765.
33. Cline RA, Rootman J. Enophthalmos: a clinical review. *Ophthalmology*. 1984 Mar; 91 (3): 229–37. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34299-3
34. Приступа В.В., Королькова Н.К., Кожар В.Л., Катульская Т.В. Односторонний прогрессирующий экзофтальм, вызванный новообразованием в переднем отделе орбиты. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020; 19 (5): 114–20. [Pristupa V.V., Korolkova N.K., Kozhar V.L., Katul'skaya T.V. Unilateral progressive enophthalmos caused by a tumor in the anterior orbit. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2020; 19 (5): 114–20 (In Russ.)].
35. Новолодская О.И., Когут И.Д., Процык О.М. Клинический случай метастатического поражения наружной прямой мышцы глаза при раке молочной железы в офтальмологической практике. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; 2: 259–61. [Novolodskaya O.I., Kogut I.D., Protsyk O.M. Clinical case of metastatic lesion of the external rectus muscle of the eye in breast cancer in ophthalmological practice. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018; 2: 259–61 (In Russ.)].
36. Arnold RW, Adams BA, Camoriano JK, Dyer JA. Acquired divergent strabismus: presumed metastatic gastric carcinoma to the medial rectus muscle. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989 Jan-Feb; 26 (1): 50–1. doi: 10.3928/0191-3913-19890101-13
37. Черкаев В.А., Ласунин Н.В., Степанян М.А. и др. Метастаз рака молочной железы в зрительный нерв: наблюдение из практики и обзор литературы. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2013; 77 (3): 42–8. [Cherekaev V.A., Lasunin N.V., Stepanian M.A., et al. Breast carcinoma metastasis to the optic nerve: case report and review of literature. *Burdenko's journal of neurosurgery*. 2013; 77 (3): 42–8 (In Russ., In Engl.)].
38. Laforga JB. Lacrimal gland metastasis from invasive lobular carcinoma (ER⁺, PR⁻, Her-2⁺) as the first manifestation of disseminated breast cancer. *Breast J*. 2020 Apr; 26 (4): 762–3. doi: 10.1111/tbj.1364
39. Лазебник Л.Б., Сухарева Г.В., Ильченко Л.Ю., Сиваш Э.С., Демченко А.М. Карциноидная опухоль бронха с метастазами в легкие и орбиту. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 5: 112–4. [Lazebnik L.B., Suhareva G.V., Il'chenko L.Ju., Sivash E.S., Demchenko A.M. Bronchial carcinoid tumor with metastases to the lungs and orbit. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2003; 5: 112–4 (In Russ.)].
40. Андреева Л.Д., Хорошилова-Маслова И.П. Иммуногистохимические исследования метастатических новообразований глаза и орбиты. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5 (1): 12–4. [Andreeva L.D., Khoroshilova-Maslova I.P. Immunohistochemical studies of metastatic neoplasms of the eye and the orbit. *Russian ophthalmological journal*. 2012; 5 (1): 12–4 (In Russ.)].
41. Goldberg RA, Rootman J, Cline RA. Tumors metastatic to the orbit: a changing picture. *Surv Ophthalmol*. 1990 Jul-Aug; 35 (1): 1–24. doi: 10.1016/0039-6257(90)90045-w

Вклад авторов в работу: А.Г. Амирян — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; С.В. Саакян — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации.
Author's contribution: A.G. Amiryan — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation, writing of the article; S.V. Sahakyan — development of the concept and design of the study, final preparation of the draft article for publication.

Поступила: 20.09.2023. Переработана: 22.10.2023. Принята к печати: 24.10.2023
 Originally received: 20.09.2023. Final revision: 22.10.2023. Accepted: 24.10.2023

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 «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия

Ануш Гамлетовна Амирян — д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, доцент кафедры непрерывного медицинского образования²

Светлана Владимировна Саакян — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко²

Для контактов: Ануш Гамлетовна Амирян,
 amiryan@yandex.ru

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

² Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya st., Moscow, 127006, Russia

Anush G. Amiryan — Dr. of Med. Sci., principal researcher¹, ocular oncology and radiology department, assistant professor, chair of eye diseases²

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

For contacts: Anush G. Amiryan,
 amiryan@yandex.ru

Эффективность электрохирургического воздействия на роговицу в лечении фармакорезистентных кератитов

Р. Бутаба¹ ✉, С.В. Труфанов², И.А. Рикс³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

² Дацинская офтальмологическая клиника, д. 37, Новая улица Чауан, Зона высоких технологий, Дацин, провинция Хэйлунцзян, 163316, Китайская Народная Республика

³ Офтальмологический центр многопрофильной клиники «Наше здоровье», ул. Богословская, д. 10, Санкт-Петербург, 199178, Россия

Цель работы — оценка эффективности и безопасности воздействия фульгурации постоянным током на роговицу в лечении фармакорезистентных кератитов. **Материал и методы.** Двадцати пациентам (20 глаз) с диагнозом «фармакорезистентный инфекционный кератит (бактериальный, акантамебный, грибковый)» выполняли фульгурацию зоны инфильтрации плазменным электрокаутером. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование. Для измерения толщины роговицы и глубины поражения перед хирургическим вмешательством и после него (1 день, 1 мес и 3 мес) выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза. После фотофиксации роговицы по данным ОКТ оценивали площадь поражения и дезэпителизацию в динамике. **Результаты.** В 95% случаев (19 глаз) удалось купировать инфекционно-воспалительный процесс в сроки от 3 до 7 нед с началом формирования помутнения в стромальных слоях роговицы через 2–3 нед после процедуры. В этих случаях через 2 нед зона инфильтрата или язвы роговицы была полностью эпителизирована. Толщина роговицы в зоне воспаления в отдаленные сроки (3 мес) составила от 285 до 791 мкм. В течение всего периода наблюдения улучшалась прозрачность роговицы и сохранялась ее целостность. Через 3 мес после операции средние показатели корригируемой очковыми линзами остроты зрения увеличились с $0,42 \pm 0,35$ до $0,54 \pm 0,33$. **Заключение.** Фульгурация постоянным током может быть эффективным и относительно безопасным ургентным методом лечения фармакорезистентных инфекционных кератитов.

Ключевые слова: электрохирургия; фульгурация; кросслинкинг; инфильтрат; фармакорезистентный инфекционный кератит; язва роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бутаба Р., Труфанов С.В., Рикс И.А. Эффективность электрохирургического воздействия на роговицу в лечении фармакорезистентных кератитов. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 23–9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-23-29>

The effectiveness of electrosurgical treatment of drug-resistant keratitis

Rafik Boutaba¹ ✉, Sergey V. Trufanov², Inna A. Riks³

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia

² Daqing Eye Hospital, 37, Chuangye New Street, High-tech Zone, Daqing City, Heilongjiang Province, 163316, China

³ Ophthalmological center, Our Health multiprofile clinic, 10, Bogoslovskaya St., St. Petersburg, 199178, Russia
dr.rafik_boutaba@mail.ru

Purpose. To evaluate the effectiveness and safety of direct current cornea fulguration in the treatment of drug-resistant keratitis. **Material and methods.** 20 patients (20 eyes) diagnosed with drug-resistant infectious keratitis (bacterial, acanthamoeba, fungal), underwent fulguration of the infiltration zone with plasma electrocautery. In addition to a standard ophthalmological examination, all patients were tested for corneal thickness and lesion depth before surgery and 1 day, 1 month, and 3 months after surgery by anterior segment optical coherence tomography (OCT). After photofixation of the cornea, OCT data were used to dynamically assess the lesion area and deepithelialization. **Results.** In 95 % of cases (19 eyes), the infectious inflammatory process could be stopped in 3 to 7 weeks, with the opacification onset in the stromal layers of the cornea 2–3 weeks after the procedure. In these cases, after 2 weeks, the infiltrated or corneal ulcer area was completely epithelialized. Over a long postprocedural period (3 months), the corneal thickness in the inflammation area varied from 285 μ m to 791 μ m. During the entire observation period, the integrity of the cornea was maintained and transparency improved. 3 months after surgery, the average visual acuity corrected by spectacle lenses increased from 0.42 $\pm$ 0.35 to 0.54 $\pm$ 0.33. **Conclusion.** Direct current fulguration can be an effective and relatively safe urgent treatment for drug-resistant infectious keratitis.

Keywords: electrosurgery; fulguration; crosslinking; infiltrate; drug-resistant infectious keratitis; corneal ulcer

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: Boutaba R., Trufanov S.V., Riks I.A. The effectiveness of electrosurgical treatment of drug-resistant keratitis. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 23-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-23-29>

Высокочастотная электрохирургия (ВЧЭХ), или радиохирургия, появившаяся еще в начале XX века, широко применяется в офтальмологии, гинекологии, оториноларингологии, косметической хирургии и т. д. Во многих случаях применение электроинструментов — важнейший метод, обеспечивающий успешность хирургического вмешательства. Технология электрохирургических аппаратов позволяет эффективно разрезать ткани, коагулировать сосуды либо выполнять рассечение с одновременной коагуляцией. Электрохирургическое воздействие на ткани человека, имеющие разное кровенаполнение и импеданс, как правило, осуществляется за счет энергии высокочастотных электрических колебаний.

В 90-х гг. прошлого века стали доступны компактные отечественные электрохирургические аппараты, в частности «ЭФА 0201», «ЭХВЧМ-200-001», «Азимут Е-300», «Электропульс С-350РЧ». Из зарубежных аналогов можно отметить ELEKTROTOM 640, Erbotom ICC50 (Германия), TD 850 (Великобритания), Olympus UES-30 (Япония). Отдельно стоит выделить аппарат Surgitron (США) из-за его достаточно широкого распространения [1].

Недавно внедрен в хирургическую практику прибор, способный генерировать искровой разряд при помощи постоянного тока. Подобное электротермическое бесконтактное воздействие на ткани пучком плазмы носит название «фульгурация». Искровой разряд, образуемый постоянным током, узкий и воздействует на участки поверхности небольшой площади. При этом здоровая ткань, окружающая обрабатываемую область, не повреждается. Это отличает данный прибор от высокочастотных электрохирургических инструментов и электрокоагуляторов, питаемых

переменным током. Создаваемые ими искровые разряды расширяются конически в направлении поверхности обрабатываемой ткани [2].

Коагуляция инфекционного очага при кератите являлась распространенным методом лечения в конце 1970-х гг. В отечественной офтальмологии метод микродиатермокоагуляции для лечения инфекционных процессов роговицы в последние десятилетия с успехом применялся А.А. Каспаровым и соавт. [3]. Такое контактное термическое воздействие токов высокой частоты оказалось наиболее эффективным при поверхностных инфильтратах или при обработке края язвенного дефекта. В 2020 г. была опубликована работа об успешном применении фульгурации, генерируемой токами высокой частоты в лечении акантамебного кератита [4].

По нашему мнению, воздействие фульгурации постоянным током на инфильтрат или дно язвенного дефекта, являясь более прецизионным и щадящим методом воздействия, требует дальнейшего изучения. Для этих целей ранее нами было проведено гистологическое исследование роговицы в эксперименте на кроликах, подтвердившее безопасность воздействия. В ходе исследования был отработан оптимальный режим мощности при вмешательстве [5].

ЦЕЛЬ работы — оценка эффективности и безопасности воздействия фульгурации постоянным током на роговицу в лечении фармакорезистентных кератитов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им И.П. Павлова. В исследовании приняли участие 20 пациентов с

односторонним поражением роговицы (20 глаз) в возрасте от 26 до 76 лет с диагнозом «фармакорезистентный инфекционный кератит (бактериальный, акантамебный, грибковый)», которые ранее амбулаторно получали консервативное лечение в сроки от 14 дней до 3 мес.

Диагноз ставился на основании клинической картины, данных анамнеза, бактериологического исследования ткани роговицы в зоне инфильтрата с определением чувствительности к антибиотикам — посева после окрашивания по Граму на соответствующие среды: колумбийский агар, тигликолевый бульон, а также другие среды в зависимости от выделенных микроорганизмов при микроскопировании; проводилось микологическое исследование на грибы с определением чувствительности к антимикотикам, в котором использовали агар Сабуро и бульон Сабуро. При необходимости проводили конфокальное сканирование роговицы (Confoscan-4 Nidek). Несмотря на активное этиотропное лечение, у этих больных положительной динамики не наблюдалось либо вовсе была отмечена отрицательная клиническая динамика.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование. Для измерения толщины роговицы и глубины поражения перед хирургическим вмешательством и после него (день, месяц и 3 мес) выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза (Cirrus HD-OCT, Zeiss, Германия). Глубиной язвы или инфильтрата считали его предполагаемую заднюю границу залегания. После фотофиксации пораженной роговицы и по данным ОКТ измеряли в динамике площадь поражения и дезэпителизации.

Оценивались также частота осложнений, корригированная острота зрения, прозрачность роговицы в послеоперационном периоде, частота рецидивов.

Всем пациентам выполняли фульгурацию плазменным электрокаутером. До операции больные были проинформированы о деталях и потенциальных рисках процедуры; получены их информированные согласия.

Техника операции. После инстилляции анестетика выполняли фульгурацию некротизированной роговичной ткани над зоной инфильтрации и непосредственно инфильтрата или дна и краев язвы (рис. 1). Для этого использовали фульгуратор с искровым плазменным разрядом, формируемым постоянным током, в режиме выходной мощности 1,6 Вт. Сразу после вмешательства капали глазные капли с антибиотиком.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначались инстилляции препарата Окомистин в течение 2–3 нед, этиотропного препарата — при необходимости и нестероидного противовоспалительного препарата Бромфенак 0,09 % 3 нед. Слезозаменители (без консервантов) рекомендовали инстиллировать постоянно. По нашему мнению и основываясь на нашем клиническом опыте, длительное применение глазных капель Окомистин в послеоперационном периоде было патогенетически оправдано тем, что препарат хорошо зарекомендовал себя для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. Основным действующим веществом препарата является бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, который обладает широким спектром противомикробной активности, в том числе на резистентную флору, повышает эффективность антибиотиков и не содержит консервантов в составе, что благополучно сказывается на профиле безопасности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics v20.0. По критерию Колмогорова — Смирнова осуществлялась проверка нормальности распределения в выборке. Срав-

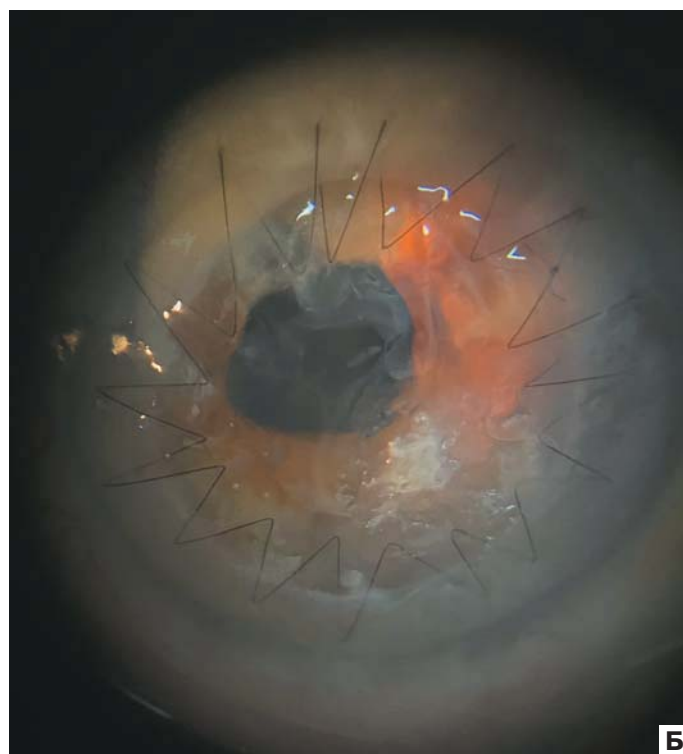
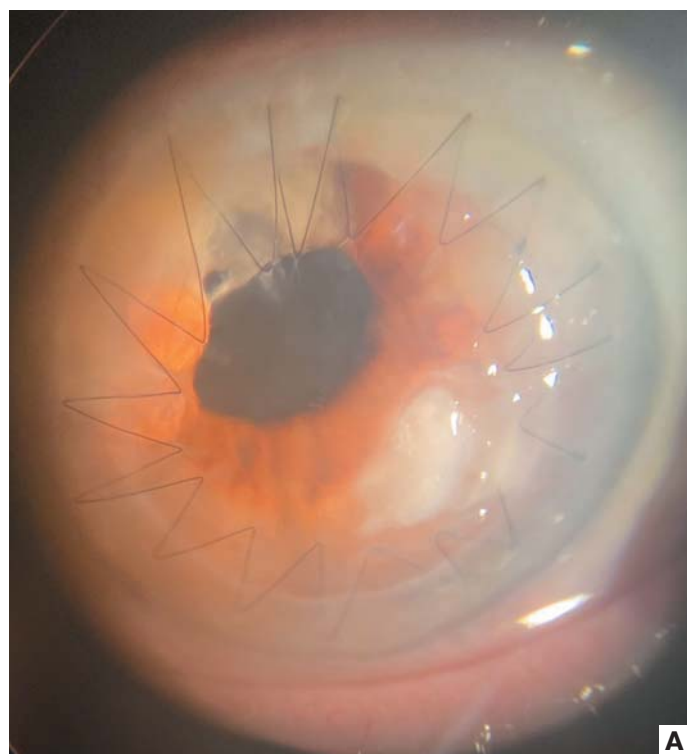


Рис. 1. Интраоперационная фотография роговицы. А — до фульгурации инфильтрат роговицы кремового цвета в параоптической зоне до глубоких слоев стромы. Б — сразу после фульгурации видны коагулированные ткани роговицы в зоне воздействия

Fig. 1. Intraoperative photograph of the cornea. А — before fulguration, cream-colored corneal infiltrate in the paraoptic zone to the deep layers of the stroma. Б — immediately after fulguration, coagulated corneal tissue is visible in the affected area

нение зависимых выборок осуществлялось по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пораженных глаз пациентов по выявленному возбудителю инфекционного кератита представлено в таблице 1.

В 30 % случаях (6 глаз) в анамнезе отмечали нарушение правил ношения контактных линз, в 20 % случаях (4 глаза) кератит возник после рефракционных операций, в 10 % (2 глаза) — после травмы, в 40 % случаях (8 глаз) предполагались другие причины и факторы риска (дисфункция мейбомиевых желез, синдром сухого глаза, послеоперационные состояния, аутоиммунные заболевания).

В пяти случаях (5 глаз) инфильтрат располагался в оптической зоне, в остальных — в параоптической или на периферии роговицы.

Предложенный нами хирургический метод лечения медикаментознорезистентных форм инфекционных кератитов показал эффективность в 70 % случаев (14 глаз)

Таблица 1. Распределение глаз по этиологии воспалительного процесса в роговице

Table 1. Distribution of eyes according to the etiology of the inflammatory process in the cornea

Количество глаз Number of eyes	Этиология воспалительного процесса в роговице Etiology of the inflammatory process in the cornea
5	Акантамебы — при конфокальной микроскопии визуализировались цисты в средних слоях стромы Acanthamoeba — confocal microscopy visualized cysts in the middle layers of the stroma
1	Candida albicans
1	Candida parapsilosis
2	Pseudomonas aeruginosa
1	Staphylococcus aureus
1	Staphylococcus epidermis
1	Streptococcus hominis
1	Streptococcus faecalis
1	Streptococcus viridans
1	Mycobacterium fortuitum
5	Этиологический фактор воспаления не выявлен The etiological factor of inflammation has not been identified

Таблица 2. Динамика толщины роговицы и глубины поражения, $M \pm \sigma$

Table 2. Changes of corneal thickness and lesion depth, $M \pm \sigma$

Сроки наблюдения Observation period	Толщина роговицы, мкм Corneal thickness, μm	Значимость, p Significance, p	Глубина поражения, мкм Lesion depth, μm	Значимость, p Significance, p
До операции Before surgery	$738,2 \pm 184,9$		$264,6 \pm 97,35$	
1 день после операции 1 day after surgery	$755,1 \pm 196,56$	0,012	$268,5 \pm 97,12$	0,669
1 мес после операции 1 month after surgery	$651,55 \pm 164,97$	0,009	$223,35 \pm 87,22$	0,003
3 мес после операции 3 months after surgery	$619,7 \pm 156,67$	0,003	$203,05 \pm 83,07$	0,003

Примечание. значимость (p) приведена при сравнении с дооперационным значением.

Note. significance (p) is based on comparison with preoperative value.

(см. рис. 1). Удалось купировать воспалительные симптомы в сроки от 3 до 7 нед. Начало формирования помутнения в стромальных слоях роговицы отмечали через 2–3 нед после воздействия.

В 25 % случаях (5 глаз) процесс был купирован повторной фульгурацией. В одном случае пациенту с акантамебной этиологией воспаления была выполнена ургентная лечебная кератопластика. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не отмечено.

В 19 случаях (19 глаз) через 2 нед зона инфильтрата или язвы роговицы была полностью эпителизирована (подтверждалось флуоресцеиновой пробой), что позволяло снижать количество и кратность инстилляций этиотропных препаратов. Толщина роговицы в зоне воспаления в отдаленные сроки (3 мес) составила от 285 до 791 мкм (показатели представлены в табл. 2 и на рис. 2). В течение всего периода наблюдения улучшалась прозрачность роговицы, сохранялась ее целостность. Клинических данных прогрессирования воспаления, васкуляризации в представленные сроки наблюдения не выявлено.

В течение всего периода наблюдения рецидивов воспаления не было.

После фульгурации в большинстве случаев происходило незначительное статистически достоверное ухудшение максимальной корригированной очковыми линзами остроты зрения (МКОЗ) на следующий день после вмешательства и статистически значимое ее повышение к первому месяцу с дальнейшим улучшением в период до 3 мес. Через 3 мес после операции средние показатели МКОЗ увеличились с $0,42 \pm 0,35$ до $0,54 \pm 0,33$ (табл. 3, рис. 3).

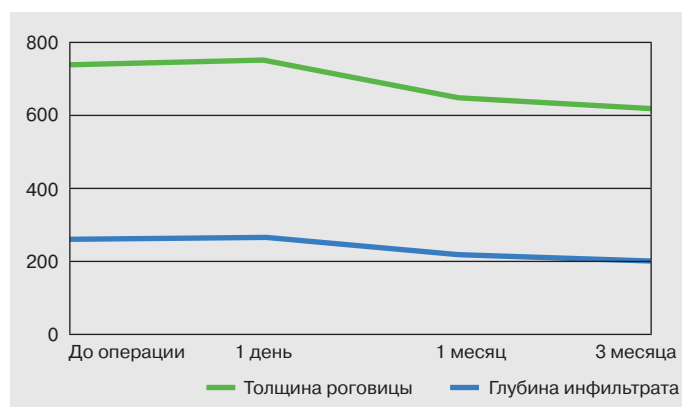


Рис. 2. Динамика толщины роговицы и глубины поражения

Fig. 2. Corneal thickness (green line) and lesion depth (blue line) changes in 1 day, 1 and 3 months

Таблица 3. Динамика максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), $M \pm \sigma$

Table 3. Change of best corrected visual acuity (BCVA), $M \pm \sigma$

Сроки наблюдения Observation period	МКОЗ BCVA	Значимость, p Significance, p
До операции Before surgery	$0,42 \pm 0,35$	
1 день после операции 1 day after surgery	$0,33 \pm 0,26$	0,024
1 мес после операции 1 month after surgery	$0,5 \pm 0,33$	0,005
3 мес после операции 3 months after surgery	$0,54 \pm 0,33$	0,001

Примечание. Значимость (p) приведена при сравнении с дооперационным значением.

Note. Significance (p) is based on comparison with preoperative value.

После фульгурации нами отмечено достоверное изменение толщины роговицы: сначала она увеличивалась на следующий день после вмешательства ($p = 0,00152$), затем уменьшалась ($p = 0,00116$). Глубина дефекта уменьшалась к 1-му месяцу ($p = 0,08364$). Площадь поражения роговицы составляла $3,48 \pm 1,6 \text{ мм}^2$, при этом эпителизация в среднем происходила за 2 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном пилотном исследовании представляем результаты разработанной нами техники комбинированного электрохирургического лечения фармакорезистентных кератитов и язв. Еще в начале прошлого века Fuchs применял коагуляцию роговицы при язвах как химическими агентами, так и термически [6]. Интерес к подобным манипуляциям у офтальмологов стал пропадать по мере появления антибиотиков, антисептиков, противогрибковых препаратов. Однако появившаяся резистентность флоры ко многим антибактериальным препаратам, устойчивость грибов практически ко всем лекарственным средствам, токсичность глазных капель при длительном применении, а также появление высокоинфекционных штаммов микроорганизмов вызвали необходимость разработки новых подходов к лечению инфекционных воспалений роговицы [7]. Большой вклад в лечение герпетического кератита и начальных стадий бактериальных язв роговицы электрохирургическим методом (микродиатермокоагуляция) был сделан группой авторов под руководством профессора А.А. Каспарова [3, 8]. Позднее С.В. Труфанов и соавт. [4] с успехом применили метод бесконтактной коагуляции пучком плазмы (фульгурация), формируемой переменным током высокой частоты для лечения акантамебного кератита.

Прогрессирующие формы инфекционного кератита часто сопряжены с риском нарушения целостности роговицы и развитием эндофтальмита. При тяжелом кератите с отрицательной клинической динамикой, несмотря на активную консервативную терапию, целесообразно использовать хирургические методы лечения. Такой подход основывается на этиологии, размере и глубине поражения, его локализации, зрительном прогнозе, соматическом статусе больного. Лечебная кератопластика — наиболее радикальный и эффективный способ, позволяющий добиться эрадикации инфекционного очага и восстановления структурной целостности роговицы. Тем не менее в ряде случаев из-за недоступности донорского материала, а также высокого риска непрозрачного приживления трансплантата

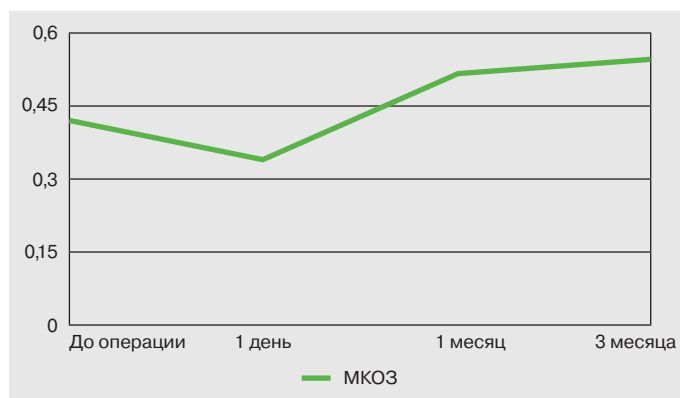


Рис. 3. Динамика максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ)

Fig. 3. Best corrected visual acuity (BCVA) before surgery and in 1 day, 1 and 3 months after it

на фоне активного воспалительного процесса целесообразно пользоваться альтернативными хирургическими подходами и, по данным литературы, кератопластику проводить в отдаленном периоде уже с оптической целью [4, 9].

Предложенный нами метод электрохирургического лечения позволяет быстро и точно воздействовать на очаг воспаления в роговице. Плазменный разряд, образуемый постоянным током, узкий. Разряд воздействует на участок небольшой площади и не повреждает интактную роговицу. Именно эта возможность отличает данный прибор от высокочастотных электрохирургических инструментов и электрокоагуляторов, питаемых переменным током. Создаваемые ими искровые разряды расширяются конически в направлении поверхности обрабатываемой ткани [4].

В представленных нами 20 случаях лечения фармакорезистентных кератитов грибковой, акантамебной и бактериальной этиологии фульгурацией постоянным током купирование инфекционного процесса достигнуто у 70 % больных (14 глаз). Ещё в 25 % случаев (5 глаз) эффект был получен при повторном воздействии [10]. Показатель средней остроты зрения увеличился за первый месяц после операции. Обращает внимание на себя увеличение остроты зрения на 1 строчку в среднем и до 2 строчек максимально от исходных показателей во время активного воспаления. Ведь обычно при язвах и инфильтратах роговицы целью лечения является прекращение воспалительного процесса и образования рубца, который приводит к неминуемому ухудшению прозрачности роговицы и значительному снижению зрительных функций.

Осложнений, связанных с применением методики, нами не отмечено. По нашему мнению, электрохирургия с помощью плазменного разряда постоянного тока (фульгуратора) является новой методикой в офтальмологии, продолжает концепции коагуляции, но имеет существенные преимущества. Фульгурация исключает повреждение интактной ткани роговицы, является прецизионным и щадящим воздействием, уменьшает вероятность васкуляризации и воспалительного ответа, что должно значительно уменьшить рецидивы кератитов и необходимость в срочных кератопластиках. У всех больных в течение первого месяца уменьшалась толщина роговицы за счет снижения отека в среднем на 90 мкм и уменьшалась глубина поражения в зоне язвы и инфильтрата. Это свидетельствует о завершении воспалительного процесса в роговице. По всей видимости, именно быстрое окончание воспаления позволяет добиться частичного восстановления прозрачности стромы роговицы и эпителизации в самые короткие сроки,

тем самым значительно уменьшая процессы рубцевания и пролиферации. Как показал наш клинический опыт, вовремя произведенная фульгурация зачастую является профилактикой перфорации роговицы, так как до этой процедуры пациенты длительно и безуспешно лечились с помощью многочисленных антибактериальных средств. Слишком длительная агрессивная консервативная терапия вкупе с быстро прогрессирующим инфекционно-воспалительным процессом неуклонно ведут к десцеметоцеле и перфорации роговицы. Этот факт является неоспоримым по многочисленным данным литературы.

В нашей выборке все пациенты, как правило, до операции получали большое количество различных местных антимикробных препаратов, что в конечном итоге приводило к развитию устойчивой микробной флоры, способной осложнить послеоперационный период. Поэтому, основываясь на нашем клиническом опыте, назначение окомистина в послеоперационном периоде пациентам с язвами и глубокими кератитами патогенетически оправдано. Окомистин обладает широким противомикробным действием, включая флору, устойчивую к антибиотикам, оказывает противовоспалительное действие, усиливает местные защитные реакции и не содержит консерванта, что делает его препаратом выбора в случаях, когда необходимо длительное применение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный нами метод электрохирургического лечения язв и инфильтратов роговицы позволяет остановить воспалительный процесс и предотвратить прогрессирующий лизис стромальной ткани. Как показал наш клинический опыт, вовремя произведенная фульгурация зачастую является профилактикой перфорации роговицы, так как до этой процедуры пациенты длительно и безуспешно лечились с помощью многочисленных антибактериальных средств. Затяжная агрессивная консервативная терапия вкупе с прогрессирующим воспалительным процессом неуклонно ведут к десцеметоцеле и перфорации роговицы. Этот факт является неоспоримым по многочисленным данным литературы. Важно учесть, что техника фульгурации язв и инфильтратов роговицы проста и изящна в исполнении и не требует дорогостоящего оборудования. Наше исследование в имеющиеся сроки наблюдения предварительно свидетельствует, что фульгурация постоянным током может быть относительно безопасным, целесообразным и эффективным urgentным методом лечения фармакорезистентных инфекционных кератитов. Данный подход в лечении воспалений роговицы является хорошо воспроизводимым и доступным в клинической практике офтальмологов.

Литература/References

1. Грицаенко Д.П., Лапшин А.С., Нетеса Ю.Д., Орловский П.И. Использование современных электрохирургических аппаратов в практической хирургии. Пособие для врачей. Издательство СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2005. [Gritsaenko D.P., Lapshin A.S., Netesa Yu.D., Orlovsky P.I. Using modern electrosurgical devices in practical surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. A manual for doctors. S.-Petersburg; 2005 (In Russ.).]
2. Неспор Р. Портативное устройство, используемое главным образом для прижигания и высушивания посредством искрового разряда. Патент RU № 2732696, 2020 [Nespor R. A portable device used primarily for cauterization and drying by spark for cauterization and drying by means of a spark discharge. Patent RU 2732696, 21.09.2020 (In Russ.).]
3. Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Е.А., Каспаров А.А. Микродиатермокоагуляция в лечении инфекционных язв роговицы. Офтальмология. 2016; 13 (3): 157–62. [Kasparova E.A., Zajcev A.V., Kasparova E.A., Kasparov A.A. Micro diathermocoagulation in the treatment of infectious corneal ulcers. Ophthalmology in Russia. 2016; 13 (3): 157–62 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-3-157-162>
4. Труфанов С.В., Зайцев А.В., Шахбазян Н.П. Кросслинкинг и фульгурация в лечении акантамебного кератита. Офтальмология. 2020; 17 (4): 725–32. [Trufanov S.V., Zaitsev A.V., Shakhbazyan N.P. Crosslinking and fulguration in the treatment of acanthamoebic keratitis. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (4): 725–32 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-725-732>
5. Бутаба Р., Труфанов С.В., Рикс И.А. и др. Изменения роговицы после фульгурации и кросслинкинга в эксперименте. Офтальмологические ведомости. 2023; 16 (4): 67–77. [Boutaba R., Trufanov S.V., Riks I.A., et al. Corneal changes after fulguration and cross-linking in experiment. Ophthalmology vedomosti. 2023; 16 (4): 67–77 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/OV568953>
6. Fuchs A, Klien-Moncreiff B. Concerning unusual ulcers of the cornea and their treatment. *Br J Ophthalmol.* 1933 Apr; 17 (4): 193–210. doi: 10.1136/bjo.17.4.193
7. Труфанов С.В., Рикс И.А. Инфекционный кератит. Руководство. Эко-вектор, 2022. [Trufanov S.V., Riks I.A. Infectious keratitis. Tutorial. Eco-vector, 2022 (In Russ.).]
8. Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Евг.А., Марченко Н.Р. Сочетанное применение микродиатермокоагуляции и локальной экспресс-аутоцитокинотерапии в лечении поверхностных инфекционных язв роговицы. Вестник офтальмологии. 2012; 128 (6): 50–3. [Kasparova E.A., Zaitsev A.V., Kasparova Evg.A., Marchenko N.R. Combination of microdiathermocoagulation and local express autocytotherapy in the treatment of superficial infectious ulcers of the cornea. *Vestnik oftalmologii.* 2012; 128 (6): 50–3 (In Russ.).]
9. Труфанов С.В., Шахбазян Н.П., Зайцев А.В., Розина В.Н. Хирургические методы лечения инфекционных кератитов. Вестник офтальмологии. 2021; 137 (4): 128–35. [Trufanov S.V., Shakhbazyan N.P., Zaitsev A.V., Rozinova V.N. Surgical management of infectious keratitis. *Vestnik oftalmologii.* 2021; 137 (4): 128–35 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041128>
10. Труфанов С.В., Рикс И.А., Папанян С.С., Эзугбая М., Бутаба Р. Кросслинкинг как метод лечения инфекционной кристаллической кератопатии. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 117–21. [Trufanov S.V., Riks I.A., Papanyan S.S., Ezugbaya M., Boutaba R. Crosslinking as a treatment for infectious crystalline keratopathy. *Russian ophthalmological journal.* 2022; 15 (1): 117–21 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-117-121>

Вклад авторов в работу: Р. Бутаба — анализ литературы, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; С.В. Труфанов — разработка концепции и дизайна исследования; И.А. Рикс — написание и редактирование статьи.

Author's contribution: R. Boutaba — literature analysis, data collection and interpretation, writing of the article; S.V. Trufanov — development of the concept and design of the study; I.A. Riks — writing and editing of the article.

Поступила: 10.04.2024. Переработана: 15.04.2024. Принята к печати: 16.04.2024

Originally received: 10.04.2024. Final revision: 15.04.2024. Accepted: 16.04.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Рафик Бутаба — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой им. профессора Ю.С. Астахова, ORCID 0000-0002-3700-8255

Дацинская офтальмологическая клиника, д. 37, Новая улица Чауан, Зона высоких технологий, Дацин, провинция Хэйлуцзян, 163316, Китайская Народная Республика

Сергей Владимирович Труфанов — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, ORCID 0000-0003-4360-793X

Офтальмологический центр многопрофильной клиники «Наше здоровье», ул. Богословская, д. 10, Санкт-Петербург, 199178, Россия

Инна Александровна Рикс — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0002-5187-1047

Для контактов: Рафик Бутаба,
dr.rafik_boutaba@mail.ru

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia

Rafik Boutaba — PhD student, MD, ORCID 0000-0002-3700-8255
Daqing Eye Hospital, 37, Chuangye New Street, High-tech Zone, Daqing City, Heilongjiang Province, 163316, China

Sergey V. Trufanov — Dr. of Med. Sci., deputy director for scientific work, ORCID 0000-0003-4360-793X

Ophthalmological center, Our Health multiprofile clinic, 10, Bogoslovskaya St., St. Petersburg, 199178, Russia

Inna A. Riks — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0002-5187-1047

For contacts: Rafik Boutaba,
dr.rafik_boutaba@mail.ru

Эффективность комплексного лечения эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

А.М. Дусмухамедова, Д.М. Туйчибаева✉, А.А. Хаджиметов

Ташкентский государственный стоматологический институт, ул. Махтумкули, д. 103,
Ташкент, 100047, Республика Узбекистан

В настоящее время одним из основных механизмов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) считается сосудистая дисфункция эндотелия, приводящая к ишемии диска зрительного нерва и компрессии его аксонов. **Цель работы** — оценка степени выраженности эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с различными стадиями ПОУГ на фоне комплексной терапии. **Материал и методы.** Пациенты с ПОУГ (94 чел.) были разделены на три группы в зависимости от вида лечения. В 1-й группе (контрольной) 29 пациентов получали традиционную терапию: эмоксипин 1 % парабальбарно, 5 %-ный раствор пиридоксина гидрохлорида и 5 %-ный раствор аскорбиновой кислоты внутримышечно, пирацетам в таблетках. Во 2-й группе 34 пациента, помимо традиционной, получали дополнительную комбинированную терапию: клексан 4000 МЕ 0,5 лимфотропно (л/т) и омега-3 в капсулах. В 3-й группе 31 пациент на фоне традиционной терапии получал клексан 4000 МЕ 0,5 л/т, цитофлавин 10 мл, разведенный в 200 мл 5 %-ного раствора глюкозы, внутривенно, затем в таблетках и омега-3 по 1 капсуле 3 раза в день 1 мес. До и после лечения у пациентов определяли уровень эндотелина-1, VEGF и фактора Виллебранда в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа при помощи тест-систем (Нитан, Германия). **Результаты.** Традиционное лечение данного контингента пациентов незначительно уменьшает уровень эндотелина-1 в крови, но при этом сохраняется ЭД. Комплексная терапия с добавлением клексана и омега-3 способствовала снижению количества эндотелина-1 и фактора Виллебранда. Наиболее выраженные изменения наблюдались при дополнительном включении в терапию цитофлавина: с $42,9 \pm 3,4$ до $34,9 \pm 2,9$ нг/мл и с $50,8 \pm 4,7$ до $32,1 \pm 2,4$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). **Заключение.** Повышенный уровень эндотелина-1 и фактора Виллебранда, а также низкий уровень VEGF у больных с ПОУГ свидетельствуют о роли данных патогенетических факторов в формировании ЭД. Коррекция уровня маркеров ЭД у пациентов с различными стадиями ПОУГ с помощью разработанной комплексной терапии свидетельствует о ее эффективности.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; эндотелин-1; эндотелиальные маркеры; комплексная терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Дусмухамедова А.М., Туйчибаева Д.М., Хаджиметов А.А. Эффективность комплексного лечения эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 30-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-30-34>

The effectiveness of complex treatment of endothelial dysfunction in patients with primary open angle glaucoma

Adolat M. Dusmukhamedova, Dilobar M. Tuychibaeva✉, Abdugafur A. Khadzhimetov

Tashkent State Dental Institute, 103, Magtymguly St., Tashkent, 100047, Republic of Uzbekistan
dyly@mail.ru

Currently, endothelial vascular dysfunction, leading to ischemia of the optic disc and compression of the optic nerve axons, is considered to be one of the main mechanisms underlying the development of primary open-angle glaucoma (POAG). **Purpose:** to assess the severity of endothelial dysfunction (ED) in patients with different stages of POAG receiving complex therapy. **Material and methods.** 94 POAG patients were divided into three groups depending on the type of treatment. Group 1 (29 patients, control) received traditional therapy: 1 % emoxypine parabular injections, 5 % pyridoxine hydrochloride and 5 % ascorbic acid intramuscularly, and piracetam tablets. Group 2 (34 patients) additionally received combined therapy: Clexan 4000 iu, 0.5 mg lymphotropically and Omega-3 capsules. Group 3 (31 patients) received, in addition to traditional therapy, Clexan 4000 iu, 0.5 mg lymphotropically, intravenous injections of 10 ml Cytoflavin dissolved in 200 ml of 5 % glucose solution (later to be replaced by tablets), and 1 capsule of Omega-3 three times a day for one month. Before and after the course of treatment, levels of endothelin-1, VEGF and Willebrand factor in blood serum were measured by immunoenzymatic assays using Human test systems (Germany). **Results.** Traditional treatment of the patients' cohort provides an insignificant reduction of endothelin-1 but does not affect endothelial dysfunction. Complex therapy with the addition of Clexan and Omega-3 helped reduce the amount of endothelin-1 and the Willebrand factor. The most pronounced changes were observed when cytoflavin was added: from 42.9 ± 3.4 ng/ml to 34.9 ± 2.9 ng/ml and from 50.8 ± 4.7 ng/ml to 32.1 ± 2.4 ng/ml, respectively ($p < 0.05$). **Conclusion.** An increased level of endothelin-1 and Willebrand factor, as well as a low VEGF level in POAG patients indicate the role of these pathogenetic factors in the formation of endothelial dysfunction. The correction of ED marker levels in patients with different POAG stages using the proposed compound therapy confirm its effectiveness.

Keywords: primary open-angle glaucoma; endothelin-1; endothelial markers; complex therapy

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Dusmukhamedova A.M., Tuychibaeva D.M., Khadzhimetov A.A. The effectiveness of complex treatment of endothelial dysfunction in patients with primary open angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 30-4 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-30-34>

Глаукома является частой причиной необратимой слепоты и слабовидения, занимая высокую ранговую позицию в перечне инвалидизирующих заболеваний органа зрения, значительно нарушающих качество жизни населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, «в 2013 г. число страдающих глаукомой в популяции лиц старше 40 лет достигло 64,3 млн человек, к 2020 г. их число возросло до 76,0 млн, а в 2040 г. она поразит 111,8 млн жителей планеты» [1]. Наивысший уровень заболеваемости отмечался на Африканском континенте — 4,2 %, в странах Азиатского континента он был меньше практически в 4 раза (1,1 %), в европейских странах ее распространенность достигала 2,5 %. В Узбекистане в 2020 г. уровень заболеваемости первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) составил 1,6 % [2]. В период с 2010 по 2020 г. в Республике Узбекистан количество впервые признанных инвалидами вследствие глаукомы увеличилось в 2,5 раза, число лиц с общей инвалидностью увеличилось в 1,3 раза [3].

Необходимо отметить, что, несмотря на большое количество научных исследований, вопросы этиопатогенеза ПОУГ остаются дискуссионными. Одним из важных факторов возникновения и прогрессирования ПОУГ является нарушение кровоснабжения зрительного нерва и сетчатки [4–6].

В настоящее время одним из основных механизмов развития ПОУГ считают сосудистую дисфункцию эндотелия, приводящую к ишемии диска зрительного нерва и компрессии аксонов зрительного нерва [7–10]. Необходимо отметить, что эндотелиальные клетки напрямую сообщаются с клетками гладкой мускулатуры через миоэндотелиальные щелевые контакты, которые участвуют в переносе ионов кальция и циклических нуклеотидов. Нарушение этого жестко регулируемого баланса приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД). Необходимо отметить, что эндотелин-1 является одним из наиболее известных сильнодействующих сосудосуживающих пептидов, продуцируемых и высвобождаемых в основном эндотелиальными клетками [10].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что для повышения эффективности комплексного лечения ПОУГ необходимы препараты, направленные на различные механизмы патогенеза, в том числе обладающие широкими потенциальными возможностями для коррекции ЭД [11, 12]. Одним из них является комбинированный препарат Цитофлавин, который относится к группе субстратных антигипоксантов [13]. Препарат имеет широкий спектр фармакологической активности: вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и сни-

жает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, сниженный синтез которых в условиях ишемии и гипоксии является пусковым механизмом патоморфологических изменений в нервных клетках [11, 12, 14, 15].

По данным И.Р. Газизовой и соавт. [14] и С. McMonnies [15], цитофлавин способствует метаболической адаптации нейронов (ишемическому прекодиционированию) и стабилизации глаукомной оптической нейропатии, обеспечивая структурно-функциональную целостность и выживаемость ганглиозных клеток сетчатки.

В связи с этим **ЦЕЛЬЮ** работы явилась оценка выраженности ЭД у пациентов с различными стадиями ПОУГ на фоне комплексной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе офтальмологического отделения и клинической лаборатории молекулярной диагностики и клинко-биохимических исследований многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии с 2020 по 2022 г. В данное исследование включены 94 пациента (135 глаз) с ПОУГ в возрасте от 60 до 80 лет (в среднем 68,20 ± 5,14 года). Начальная стадия (I) ПОУГ диагностирована на 43 глазах, развитая (II) — на 47 глазах, далеко зашедшая (III) — на 45 глазах.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, включавшего визометрию, тонометрию, биомикроскопию, гониоскопию, пахиметрию, всем пациентам выполняли автоматизированную периметрию с определением периметрических показателей и оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии.

Для проведения сравнительного анализа результатов лечения в условиях ЭД все пациенты с ПОУГ были разделены на три группы:

В 1-й группе (контрольной) 29 пациентов (44 глаза) получали традиционную терапию: эмоксипин 1% 1,0 мл парабульбарно 10 инъекций, 5%-ный раствор пиридоксина гидрохлорида в дозе 1,0 мл, 5%-ный раствор аскорбиновой кислоты в дозе 2,0 мл внутримышечно 10 инъекций; пирогетам по 1 табл. 3 раза в день за 30 мин до еды — 30 дней (с повтором через 3 мес).

Во 2-й группе 34 пациента (45 глаз) получали дополнительную комбинированную терапию в комплексном лечении глаукомы: клексан 4000 МЕ 0,5 лимфотропно (л/т) в область виска 10 дней, омега-3 по 1 капсуле 3 раза в день 1 мес.

В 3-й группе 31 пациент (46 глаз) на фоне традиционной терапии получали клексан 4000 МЕ 0,5 л/т 10 дней, цитофлавин 10 мл, разведенный в 200 мл 5%-ного раствора глюкозы, ежедневно внутривенно, на курс 10 инъекций, затем по 2 табл. 2 раза в сутки с интервалом 8–10 ч перед едой и омега-3 по 1 капсуле 3 раза в день 1 мес.

Исследование содержания эндотелина-1, фактора Виллебранда и VEGF в сыворотке крови проводили стандартным методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи соответствующих тест-систем (Human, Германия) с использованием анализатора Mindray (Китай). Для этого у пациентов утром натощак брали кровь из локтевой вены. Затем образцы крови центрифугировали при 2000 об/мин в течение 15 мин для получения плазмы, плазма замораживалась в специальных эппендорфах при температуре –20 °С и хранилась до 6 мес.

Статистическая обработка полученных данных включала методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (М), стандартной ошибки среднего (m), среднего квадратического отклонения (σ), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость различий при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, эндотелиальные клетки синтезируют и высвобождают различные факторы, регулирующие ангиогенез, воспалительные реакции, гемостаз, а также тонус и проницаемость сосудов. ЭД связана с рядом патофизиологических процессов. В зависимости от патологии, изучаемого сосудистого русла, стимулятора и дополнительных факторов, таких как возраст, пол, потребление соли, холестерина, гликемия и гипергомоцистеинемия, механизмы, лежащие в основе ЭД, могут заметно различаться. Многие исследователи указывают, что терапевтические вмешательства часто восстанавливают нормальную функцию эндотелия. В ответ на различные вещества (выделяемые вегетативными и чувствительными нервами или тромбоцитами), циркулирующие цитокины и лекарства эндотелиальные клетки синтезируют и высвобождают различные факторы, модулирующие ангиогенез, воспалительные реакции, гемостаз, а также тонус и проницаемость сосудов. Многочисленными исследованиями показано, что эндотелин-1 является одним из наиболее сильнодействующих из известных сосудосуживающих пептидов, продуцируемых и высвобождаемых в основном эндотелиальными клетками.

Таблица 1. Маркеры ЭД у пациентов с I стадией ПОУГ до и после лечения (M ± σ)
Table 1. Markers of endothelial dysfunction in patients with stage I POAG before and after treatment (M ± σ)

Показатели Parameters	До лечения Before treatment n = 43	После лечения After treatment		
		1-я группа group 1 n = 14	2-я группа group 2 n = 14	3-я группа group 3 n = 15
Фактор Виллебранда, нг/мл Willebrand factor, ng/ml	50,8 ± 4,7	49,8 ± 3,4	35,8 ± 2,8	32,1 ± 2,4*
Эндотелин-1, нг/мл Endotelin-1, ng/ml	42,9 ± 3,4	39,8 ± 4,2	37,2 ± 3,4	34,9 ± 2,9*
VEGF, мЕ/мл VEGF, mE/ml	284,0 ± 12,2	307,4 ± 13,7	358,2 ± 13,5	397,0 ± 14,2

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3: n — количество глаз, * — различие с группами сравнения достоверно, p < 0,05.
Note. Here and in the tables 2, 3: n — number of eyes, * — difference relative to comparison groups is significant, p < 0.05.

Таблица 2. Маркеры ЭД у пациентов со II стадией ПОУГ до и после лечения ($M \pm \sigma$)
Table 2. Markers of endothelial dysfunction in patients with stage II POAG before and after treatment ($M \pm \sigma$)

Показатели Parameters	До лечения Before treatment n = 47	После лечения After treatment		
		1-я группа group 1 n = 15	2-я группа group 2 n = 16	3-я группа group 3 n = 16
Фактор Виллебранда, нг/мл Willebrand factor, ng/ml	63,2 $\pm$ 5,7	56,2 $\pm$ 4,4	47,1 $\pm$ 3,8	43,4 $\pm$ 3,5*
Эндотелин-1, нг/мл Endotelin-1, ng/ml	58,4 $\pm$ 4,9	51,7 $\pm$ 4,3	41,8 $\pm$ 3,7	38,4 $\pm$ 4,1*
VEGF, мЕ/мл VEGF, mE/ml	315,8 $\pm$ 14,3	343,6 $\pm$ 15,2	429,8 $\pm$ 16,4	453,6 $\pm$ 14,7*

Таблица 3. Маркеры ЭД у пациентов с III стадией ПОУГ до и после лечения ($M \pm \sigma$)
Table 3. Markers of endothelial dysfunction in patients with III stage POAG before and after treatment ($M \pm \sigma$)

Показатели Parameters	До лечения Before treatment n = 46	После лечения After treatment		
		1-я группа group 1 n = 15	2-я группа group 2 n = 16	3-я группа group 3 n = 15
Фактор Виллебранда, нг/мл Willebrand factor, ng/ml	108,7 $\pm$ 8,9	92,2 $\pm$ 7,9	67,8 $\pm$ 5,8	59,6 $\pm$ 4,8*
Эндотелин-1, нг/мл Endotelin-1, ng/ml	64,3 $\pm$ 5,9	61,6 $\pm$ 5,8	44,7 $\pm$ 4,1	42,6 $\pm$ 3,8*
VEGF, мЕ/мл VEGF, mE/ml	393,6 $\pm$ 13,2	418,9 $\pm$ 13,9	494,5 $\pm$ 16,8	514,2 $\pm$ 15,7*

Этот пептид также участвует в пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов.

Результаты исследований показали повышение уровня циркулирующего эндотелина-1 в крови у пациентов с I стадией ПОУГ, что связано с повреждением эндотелия (табл. 1). Высокий уровень циркулирующего эндотелина-1 связан с рестенозом и является сильным независимым предиктором серьезного неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ПОУГ I стадии. Традиционное лечение данного контингента пациентов незначительно уменьшает уровень эндотелина-1 в крови, но при этом ЭД сохраняется. Комплексная терапия с включением клексана и омега-3 способствует уменьшению количества эндотелина-1. Более выраженные изменения мы наблюдали при включении в арсенал терапии цитофлавина.

Исходная концентрация VEGF в сыворотке крови обследованных групп пациентов статистически значимо не различалась. Подъем VEGF во 2-й и 3-й группах пациентов после проведенной комплексной терапии свидетельствует об активации ангиогенеза, усиливающего формирование эндотелиальных клеток, предотвращающих ЭД.

Результаты определения показателей ЭД, представленные в таблице 2, свидетельствуют о различной направленности изменений маркеров функциональных нарушений эндотелия сосудов у пациентов со II стадией ПОУГ, в которые вовлечены разные звенья ЭД. Проведенная комплексная терапия данной группы пациентов сопровождалась снижением высокого содержания эндотелина-1, фактора Виллебранда и увеличением фактора роста эндотелия сосудов.

Концентрация VEGF в крови у обследованных пациентов с III стадией ПОУГ после проведенного комплексного лечения с включением антибактериальной терапии повы-

шалась, особенно в 3-й группе пациентов, что указывало на стимуляцию роста эндотелиальных клеток на фоне противовоспалительной терапии и восстановления сосуда. Выявленные нами высокие значения фактора Виллебранда у обследуемых лиц с ПОУГ III стадии до лечения указывали на повреждение эндотелия, что приводит к возрастанию синтеза и выделения фактора Виллебранда в кровь. На фоне комплексной терапии у пациентов с ПОУГ III стадии выявлялось снижение уровня фактора Виллебранда в крови, указывая тем самым на снижение активации ЭД (табл. 3).

Таким образом, выявленные разнонаправленные изменения в динамике маркеров ЭД на фоне патогенетически обоснованной комплексной терапии свидетельствуют о купировании патологических изменений в эндотелии сосудов у пациентов с I, II и III стадией ПОУГ и вовлеченности в этот процесс различных звеньев эндотелиальных клеток сосудов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с различными стадиями ПОУГ ЭД характеризуется снижением упругоэластических свойств и тонуса сосудистой стенки периферических сосудов за счет активации механизмов вазоконстрикции и ослабления вазодилатации.
2. Установлены особенности изменений маркеров ЭД в сыворотке крови пациентов с ПОУГ: повышенный уровень фактора Виллебранда и эндотелина-1 и пониженное содержание VEGF, что свидетельствует о роли данных патогенетических факторов в формировании ЭД и важности исследования данных маркеров.
3. Коррекция уровня маркеров ЭД у пациентов с различными стадиями ПОУГ свидетельствует об эффективности разработанной комплексной терапии.

Литература/References

1. Tsuchibaeva DM. Main characteristics of the dynamics of disability due to glaucoma in Uzbekistan. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2022; 12.2: 195–204. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.027>
2. Chitranshi N, Dheer Y, Abbasi M. Glaucoma pathogenesis and neurotrophins: Focus on the molecular and genetic basis for therapeutic prospects. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16 (7): 1018–35. doi: 10.2174/1570159X16666180419121247
3. Tsuchibaeva DM. Longitudinal changes in the disability due to glaucoma in Uzbekistan. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2022; 4: 12–7. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202241217>
4. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*. 2006; 25:490–513. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.00
5. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016; 67 (4): 693–700. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981>
6. Туйчибаева Д., Дусмухамедова А. Диагностическая роль оптической когерентной томографии ангиографии при первичной открытоугольной глаукоме. *Медицина и инновации*. 2021; 4 (1): 44–54. [Tsuchibaeva D., Dushmanmedova A. Diagnostic role of optical coherent tomography of angiography in primary open-angle glaucoma. *Medicine and innovations*. 2021; 4 (1): 44–54 (In Russ.)]. https://inlibrary.uz/index.php/medicine_and_innovations/article/view/249
7. Dushmanmedova AM, Tsuchibaeva DM, Khadzhimotov AA. Assessing factors of endothelial vascular dysfunction in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2022; 6: 14–8. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202261418>
8. Konieczka K, Cackathayil TN, Frankl S. Primary vascular dysregulation and glaucoma. *Russian Journal of glaucoma*. 2015; 14 (1): 20–6.
9. Gregory MS, Hackett CG, Abernathy EF, Lee K.S. Opposing roles for membrane bound and soluble fatty acid ligand in glaucoma associated retinal ganglion cell death. *PLoS One*. 2011; 29; 6 (3): 17659. doi: 10.1371/journal.pone.0017659
10. Курешева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманов А.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; (2): 34–9. [Kuryseva N.I., Irtegov E.Yu., Yasamanov A.N. The role of endothelial dysfunction in the progression of glaucomatous optic neuropathy. *Russian ophthalmological journal*. 2015; (2): 34–9 (In Russ.)].
11. Туйчибаева Д.М., Дусмухамедова А.М. Эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции при первичной открытоугольной глаукоме в зависимости от стадии заболевания. *Передовая Офтальмология*. 2023; 4 (4): 38–43. [Tsuchibaeva D.M., Dushmanmedova A.M. The effectiveness of correction of endothelial dysfunction in primary open-angle glaucoma depending on the stage of the disease. *Advanced Ophthalmology*. 2023; 4 (4): 38–43 (In Russ.)]. <https://journals.scinnovations.uz/index.php/ao/article/view/822/545>
12. Tsuchibaeva DM, Dushmanmedova AM. Improving the complex treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Advanced Ophthalmology*. 2023; 1 (1): 152–8. doi: <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.1.1.036>
13. Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Филиппова Ю.Е. и др. Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2020; 17 (4): 761–70. [Malishevskaya T.N., Kiseleva T.N., Filippova Yu.E., et al. The state of the antioxidant status and blood lipid spectrum in patients with different variants of the course of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (4): 761–70 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-761-770>
14. Газизова И.Р., Мазунин И.О., Малишевская Т.Н. и др. Митохондриальная ДНК как фактор развития глаукомной оптической нейропатии. *Офтальмология*. 2019; 16 (4): 479–86. [Gazizova I.R., Mazunin I.O., Malishevskaya T.N., et al. Mitochondrial DNA as a factor in the development of glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmology in Russia*. 2019; 16 (4): 479–86 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-479-486>
15. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Optometry*. 2018; 11 (1): 3–9. doi: 10.1016/j.op-tom.2017.06.002

Вклад авторов в работу: А.М. Дусмухамедова — сбор и статистическая обработка данных, написание статьи; Д.М. Туйчибаева — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; А.А. Хаджиметов — сбор и интерпретация данных, редактирование.

Authors' contribution: A.M. Dushmanmedova — collection and statistical processing of data, writing of the article; D.M. Tsuchibaeva — concept and design of the study, editing of the article; A.A. Khadzhimotov — data collection and interpretation, editing of the article.

Поступила: 20.05.2023. Переработана: 23.05.2023. Принята к печати: 24.05.2023

Originally received: 20.05.2023. Final revision: 23.05.2023. Accepted: 24.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ташкентский государственный стоматологический институт, ул. Махтумгули, д. 103, Ташкент, 100047, Республика Узбекистан

Адолат Махмудовна Дусмухамедова — базовый докторант кафедры офтальмологии

Дилобар Мираталиевна Туйчибаева — д-р мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

Абдугафур Ахатович Хаджиметов — д-р мед. наук, профессор кафедры медицинской и биологической химии

Для контактов: Дилобар Мираталиевна Туйчибаева, dyly@mail.ru

Tashkent State Dental Institute, 103, Magtymguly St., Tashkent, 100047, Republic of Uzbekistan

Adolat M. Dushmanmedova — basic doctoral student of chair of ophthalmology

Dilobar M. Tsuchibaeva — Dr. of Med. Sci., assistant of chair of ophthalmology

Abdugafur A. Khadzhimotov — Dr. of Med. Sci., professor of chair of ophthalmology

For contacts: Dilobar M. Tsuchibaeva, dyly@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-35-40>

Оценка клинических проявлений и эффективности терапии глазной аллергии и синдрома сухого глаза

М.А. Ковалевская ✉, Л.А. Филина, Алаа И.А. Хайлайка, А.О. Никишина

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Глазная аллергия представляет собой группу заболеваний, поражающих поверхность глаза и обычно сопровождающихся реакциями гиперчувствительности I типа. **Цель работы** — оценить клинические проявления аллергического конъюнктивита и сравнить эффективность и комфорт применения эпинастина 0,05% и олопатадина 0,2% в его лечении. **Материал и методы.** В сравнительном исследовании участвовали 106 человек: 45 (42,4%) студентов женского пола и 61 (57,5%) студент мужского пола, разделенных на 2 группы: I группа — 64 человека (128 глаз) с сезонным аллергическим конъюнктивитом (САК) получали олопатадин 0,2% по 1 капле 2 раза в день в течение 30 дней, II группа — 42 человека (84 глаза) с атопическим кератоконъюнктивитом (АКК) получали эпинастин 0,05% (препарат Эпинепта®) по 1 капле 2 раза в день в течение 8 нед. Состояние глазной поверхности оценивали по индексу OSDI (Ocular Surface Disease Index), а выраженность аллергических симптомов в баллах — по индексу SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Третью группу (контроль) составили 20 студентов с синдромом сухого глаза (ССГ) легкой степени тяжести (по индексу OSDI), вызванным работой с компьютером, которые на момент исследования не применяли никаких препаратов. **Результаты.** После лечения снижение среднего балла OSDI и SCORAD было более выраженным в группе II. Пациенты, получавшие эпинастин 0,05%, сообщали о значительно меньшем глазном дискомфорте и ощущении зуда, чем пациенты, получавшие альтернативный препарат (олопатадин 0,2%). В обеих группах наблюдения по результатам теста Ширмера отмечено статистически достоверное увеличение объема суммарной слезопродукции ($p < 0,05$) в результате терапии, более выраженное в группе II (препарат Эпинепта®). **Заключение.** Эпинастин 0,05% (препарат Эпинепта®) позволяет эффективно купировать основные симптомы заболевания за счет высокого сродства к рецепторам гистамина, снижая к минимуму риск развития ССГ.

Ключевые слова: весенний кератоконъюнктивит; атопический кератоконъюнктивит; покраснение; зуд; отек и слезотечение; синдром сухого глаза; аллерген; медиаторы тучных клеток

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ковалевская М.А., Филина Л.А., Хайлайка Алаа И.А., Никишина А.О. Оценка клинических проявлений и эффективности терапии глазной аллергии и синдрома сухого глаза. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 35-40. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-35-40>

Clinical manifestations and effectiveness of therapy for eye allergy and dry eye syndrome

Maria A. Kovalevskaya ✉, Lilia A. Filina, Alaa I.A. Khailaika, Alina O. Nikishina

N.N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia
ipkovalevskaya@gmail.com

Ocular allergies are a group of diseases that affect the surface of the eye and are usually accompanied by type I hypersensitivity reactions. **Purpose:** to evaluate the clinical manifestations of allergic conjunctivitis and compare the effectiveness and comfort of using epinastine 0.05% and olopatadine 0.2% in its treatment. **Material and methods.** The comparative study involved 106 people: 45 female students (42.4%) and

61 male students (57.5%), divided into 2 groups. Group I (64 people, 128 eyes) with seasonal allergic conjunctivitis (SAC) received olopatadine 0.2%, 1 drop twice a day for 30 days, Group II (42 people, 84 eyes) with atopic keratoconjunctivitis (AKC) received epinastine 0.05% (Epinepta®) 1 drop twice a day for 8 weeks. The condition of the ocular surface was assessed using the OSDI (Ocular Surface Disease Index), and the severity of allergic symptoms was assessed in points using the SCORAD index (scoring atopic dermatitis). The control group III consisted of 20 students with dry eye syndrome (DES) of mild severity (according to the OSDI index) caused by visual work on a computer, who used no medications at the time of the study. **Results.** After treatment, the decrease in mean OSDI and SCORAD scores was more pronounced in group II. Patients receiving epinastine 0.05% reported significantly less ocular discomfort and itching than patients receiving the alternative drug (olopatadine 0.2%). In both experimental groups, the Schirmer test showed a statistically significant increase in the volume of total tear production ($p < 0.05$) after the treatment, which was more pronounced in group II (Epinepta®). **Conclusion.** Epinastine 0.05% (Epinepta®) can effectively relieve the main symptoms of the disease due to its high affinity for histamine receptors, minimizing the risk of developing dry eye syndrome.

Keywords: vernal keratoconjunctivitis; atopic keratoconjunctivitis; redness; itching; swelling and lacrimation; dry eye syndrome; allergen; mast cell mediators

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

Financial transparency: none of the authors has a financial interest in the materials or methods presented.

For citation: Kovalevskaya M.A., Filina L.A., Khailaika Alaa I.A., Nikishina A.O. Clinical manifestations and effectiveness of therapy for eye allergy and dry eye syndrome. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 35-40 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-35-40>

Глазную аллергию (ГА) можно представить как два независимо протекающих процесса: ГА, связанная с иммуноглобулином E (IgE), и неIgE-опосредованная окулярная аллергия. IgE-опосредованная ГА включает в себя сезонный аллергический конъюнктивит (САК), круглогодичный аллергический конъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит и атопический кератоконъюнктивит (АКК). НеIgE-опосредованные глазные аллергии и гиперчувствительность включают контактный блефароконъюнктивит, гигантский папиллярный конъюнктивит, конъюнктивит и блефарит, связанные с медикаментозным раздражением. Диапазон реакций гиперчувствительности играет роль в определении типа ГА. IgE-опосредованная активация тучных клеток, дегрануляция и выброс хемокинов и гистамина являются первичными медиаторами развития аллергического конъюнктивита, тогда как развитие АКК в большей степени обусловлено хроническими воспалительными инфильтратами и активированными тучными клетками и эозинофилами.

Самый важный и самый эффективный шаг в лечении аллергического заболевания глаз — профилактика контакта с аллергеном с целью предотвращения развития реакции гиперчувствительности. Однако это требует идентификации аллергена, и кроме того, полное исключение контакта с ним не всегда является возможным [1].

Выделяют четыре основных симптома, которые характеризуют ГА: покраснение, зуд, отек и слезотечение, при этом некоторые симптомы совпадают с синдромом сухого глаза (ССГ). Аллергологическое обследование (кожные прик-тесты, определение сывороточного IgE, провокационный тест конъюнктивы и пластырь-тест) не всегда помогает подтвердить и выявить причинный аллергический механизм [2]. Аллергические заболевания глаз — это полиорганная проблема с вовлечением в процесс органа зрения. Несмотря на множественную локализацию проявлений аллергии, глазная патология — это одна из частей спектра аллергических реакций, у которых имеется общий инициирующий механизм и характерная картина воспаления. Экзогенные аллергены связаны с воздействием факторов внешней среды (пыльца растений, аэрозольные косметические средства, лекарственные препараты, пищевые добавки и элементы) и являются причиной развития глазных и назальных симптомов. Взаимосвязь воздействия экзогенных аллергенов

с характерными симптомами аллергии впервые отметил Чарльз Блэкли в 1873 г.

Классификация аллергических заболеваний глаз ранее была основана на особенностях клинических проявлений, что в прошлом приводило к применению неэффективных лекарственных препаратов. Сегодня исследованы основные патогенетические механизмы ГА, которые позволяют установить взаимосвязь между клинической картиной заболевания и ответом на терапию.

ГА и ССГ являются наиболее распространенными заболеваниями поверхности глаза, потенциально серьезно влияющими на качество жизни пациентов. ГА и ССГ могут протекать одновременно,отягощая друг друга. В свою очередь, назначение местных противоаллергических фармакологических средств служит триггером для развития ССГ. При таком клиническом течении очень трудно найти ключевые признаки, отличающие одно состояние от другого, что вызывает трудности дифференциальной диагностики. Изменения состава слезной пленки, эпителиального барьера и влияние на трофику роговицы были описаны при ГА и являются основанием для вторичного (индуцированного) ССГ. И наоборот, ССГ может осложнять аллергические реакции у пациентов, предрасположенных к атопии. По этим причинам ГА и ССГ следует рассматривать как взаимные предрасполагающие состояния, общим фоном которых является воспаление глазной поверхности [3].

За последнее десятилетие количество фармакологических средств лечения аллергического конъюнктивита возросло в геометрической прогрессии. Арсенал клинически доступных средств расширяется, чтобы точно воздействовать на различные признаки и симптомы воспаления, связанные с ГА. Показано, что иммунотерапия снижает чувствительность глаза к аллергенам в 10–100 раз и может иметь эффект в течение нескольких лет после ее прекращения [1, 4].

Как известно, основными типами антигистаминовых рецепторов и связанных с ними эффектов являются:

- 1) иммуномодулирующий эффект и протяженность активности аллергической реакции во времени — H1-рецепторы;
- 2) зуд — H1- и H4-рецепторы;
- 3) отек век — H1- и H4-рецепторы;
- 4) гиперемия конъюнктивы век и глазного яблока — H1- и H2-рецепторы;

- 5) проницаемость сосудов — H1- и H2-рецепторы;
- 6) боль, не связанная с гистаминовыми рецепторами, а связанная с вторичным индуцированным ССГ;
- 7) вазодилатация — H2-рецепторы;
- 8) заложенность носа — H3-рецепторы.

Таким образом, эффекты с вовлечением в процесс органа зрения, связаны преимущественно с активацией H1-, H2- и H4-рецепторов (табл. 1).

Интенсивность зуда определяется избыточной активностью H1-рецепторов, а гиперемия конъюнктивы — активацией H2-рецепторов.

Олопатадин 0,2% — антагонист H1-рецепторов и стабилизатор мембран тучных клеток — антигистаминный препарат двойного действия, который также ингибирует секрецию MUC5AC бокаловидными клетками конъюнктивы. Местное применение препарата практически не приводит к системной абсорбции. Олопатадин плохо метаболизируется. К наиболее часто проявляющимся побочным эффектам при применении олопатадина относятся головная боль, ощущение жжения, сухость глаз, ощущение инородного тела, гиперемия, кератит, отек век, астения, фарингит, ринит, изменение вкуса [5].

Активным ингредиентом препарата Эпинепта® является эпинастина гидрохлорид 0,05%, антигистаминный препарат двойного механизма действия, одновременно блокирующий H1-гистаминовые рецепторы и стабилизирующий мембраны тучных клеток [6]. Препарат также обладает противовоспалительными свойствами, он способен блокировать релиз провоспалительных IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, ингибировать активацию нейтрофилов и эозинофилов, что дополняет его противоаллергический эффект [7, 8]. Он демонстрирует очень высокую аффинность связывания с рецептором H1 и действует как его мощный антагонист. Прямые противовоспалительные свойства эпинастина включают стабилизацию эозинофилов, ингибирование высвобождения IL-8 из эозинофилов, ингибирование активации нейтрофилов, и стабилизацию базофилов [9].

Известно, что эпинастин может вмешиваться в передачу сигналов, опосредованную IL-4, в CD4⁺ Т-клетках, ингибируя TH2-цитокины IL-5, IL-6 и IL-13. Эпинастин может восстанавливать способность CD4⁺ Т-клеток к продуцированию интерферона-γ, ключевого цитокина TH1, участвующего в смещении системы от аллергических реакций к реакциям врожденного иммунитета. Поэтому можно предположить, что эпинастин может влиять на аллергическое воспаление на уровне баланса цитокинов TH1/TH2 [10].

Таким образом, Эпинепта® считается терапевтическим средством множественного действия, оказывающим эффекты на протяжении всего аллергического каскада, включая блокаду гистаминовых рецепторов, стабилизацию мембран тучных клеток, предотвращение вазодилатации и снижение проницаемости сосудов, а также подавление аллергических воспалительных эффектов, в том числе рекрутирование и активацию нейтрофилов и эозинофилов.

ЦЕЛЬ работы — оценить клинические проявления аллергического конъюнктивита и сравнить эффективность и комфорт применения эпинастина 0,05% и олопатадина 0,2% в его лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 106 человек (n = 106): 45 (42,4%) студентов женского пола, 61 (57,5%) студент мужского пола, разделенных на две группы: I группа (n = 64,

Таблица 1. Типы антигистаминовых рецепторов и связанные с ними эффекты

Table 1. Types of antihistamine receptors and their associated effects

Эффекты Effects	Типы антигистаминовых рецепторов Types of antihistamine receptors			
	H1	H2	H3	H4
Иммуномодулирующий эффект Immunomodulatory effect	+	+	+	+
Зуд Itching	+			+
Отек глаз Swelling of the eyes	+			+
Гиперемия Hyperemia	+	+		
↑Проницаемость сосудов ↑Vascular permeability	+	+		
Боль Pain				
Вазодилатация Vasodilation		+		
Заложенность носа Nasal congestion			+	

128 глаз), в том числе 27 (42%) женщин, 37 (58%) мужчин, с САК, II группа (n = 42, 84 глаза), в том числе 18 (43%) женщин и 24 (57%) мужчины, с АКК. Третью группу (контроля) составили 20 студентов с ССГ легкой степени тяжести (по индексу OSDI), вызванным работой с компьютером.

Всем пациентам проводилась оценка по OSDI — индексу заболевания поверхности глаза (Ocular Surface Disease Index). Анкета включала 12 вопросов с пятью вариантами ответов о выраженности симптомов раздражения при ССГ и их влиянии на зрительные функции и работоспособность в течение дня. В зависимости от выраженности и длительности проявления симптомов каждый ответ оценивался в баллах от 0 (никогда) до 4 (всегда).

Дополнительно всем пациентам проводилась оценка аллергических симптомов в баллах по индексу SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Оценивали следующие клинические проявления: гиперемия конъюнктивы, отек век, корочки на ресницах, сухость глаз, зуд по балльной шкале — 0 = отсутствие проявлений, 1 = легкие проявления, 2 = умеренные проявления, 3 = тяжелые проявления [11–13].

Всем пациентам выполнялось стандартное офтальмологическое обследование без применения контактных методик.

Терапия. Пациенты группы I получали олопатадин 0,2% по 1 капле 2 раза в день в течение 30 дней*, так как длительность применения этого препарата в клинической практике не превышает 1 мес. Пациенты группы II получали эпинастин 0,05% по 1 капле 2 раза в день в течение 8 нед согласно возможной по инструкции к препарату длительности применения.

В группе контроля никакие фармакологические препараты не использовались.

Пациентам в клинических группах и группе контроля выполняли пробу Ширмера и пробу Норна для оценки качества и объема продукции слезной жидкости.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). Рассчитывали описательные

* — авторская схема применения препарата.

Таблица 2. Испытывали ли вы что-то из нижеперечисленного за последнюю неделю (M ± SD)?
Table 2. Have you experienced any of the following in the past week (M ± SD)?

Клинические симптомы Clinical symptoms	Светобоязнь Photophobia	Ощущение песка в глазах Feeling of sand in the eyes	Больные и воспаленные глаза Sore and inflamed eyes	Затуманненное зрение Blurred vision	Снижение зрения Decreased vision	Итого Total
Группа I Group I	2,12 ± 1,30	3,24 ± 0,82	3,52 ± 0,72	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,5	11,18 ± 8,21
Группа II Group II	3,98 ± 1,50	2,9 ± 1,6	3,8 ± 1,3	2,2 ± 1,4	3,4 ± 1,8	16,28 ± 9,12

Таблица 3. Испытывали ли вы проблемы с глазами в следующих ситуациях за последнюю неделю (M ± SD)?
Table 3. Have you experienced eye problems in the following situations in the past week (M ± SD)?

Клинические симптомы Clinical symptoms	При чтении When reading	При вождении автомобиля в темное время When driving a car in the dark	При работе за компьютером When working at a computer	При просмотре телевизора When watching TV	Итого Total
Группа I Group I	2,14 ± 1,20	1,25 ± 0,70	2,32 ± 0,40	1,56 ± 0,20	7,27 ± 5,41
Группа II Group II	3,25 ± 1,90	3,72 ± 1,80	3,62 ± 1,80	3,48 ± 1,80	14,07 ± 8,92

показатели, включая среднее значение, диапазон и стандартное отклонение. Для сравнения количественных данных между группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения показателей с исходным уровнем и оценки достоверности различий внутри каждой из групп использовали критерий Стьюдента для зависимых выборок. Различия между показателями считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 4. Ощущали ли вы дискомфорт в глазах в следующих ситуациях за последнюю неделю (M ± SD)?

Table 4. Have you experienced eye discomfort in the following situations in the past week (M ± SD)?

Клинические симптомы Clinical symptoms	В ветреную погоду In windy weather	При низкой влажности At low humidity	В кондиционированном помещении In an air-conditioned room	Итого Total
Группа I Group I	2,92 ± 1,20	1,52 ± 0,90	2,25 ± 1,40	6,69 ± 4,90
Группа II Group II	3,89 ± 1,40	2,64 ± 1,30	3,73 ± 1,30	10,26 ± 8,80

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осмотр и проведение диагностических тестов. Основными жалобами пациентов с аллергическими конъюнктивитами являются зуд и отек век, которые сопровождаются слезотечением и чувством жжения.

В группе I у 70% ($n = 45$) пациентов отмечалась различная степень хемоза и отека век. Конъюнктива была молочного оттенка, при биомикроскопии не идентифицировались сосуды. Жалобы: зуд, покраснение, отек век, жжение, чувство засоренности песком. Симптомы были монолатеральными. Анамнез: сезонность — симптомы аллергического конъюнктивита появлялись весной и летом, в период цветения растений, в остальное время симптомов не наблюдали, кроме сухости глаз.

В группе II у 89% ($n = 37$) пациентов были билатеральные симптомы воспаления конъюнктивы и век, но только в 25% ($n = 9$) они сочетались с поражением кожи век и лица. Вовлечение кожи и края век отмечено у 58% ($n = 24$), конъюнктивы — у 86% ($n = 36$), роговицы — у 12% ($n = 5$), хрусталика — у 2% ($n = 1$) пациентов, длительно получающих местные стероиды. У 82% ($n = 34$) пациентов были признаки экзематозного дерматита с воспалением кожи и наличием чешуек.

Это приводило к развитию стафилококкового блефарита, который сопровождался вторичной бактериальной инфекцией нижнего края век с гнойным отделяемым и участками повреждения конъюнктивы. Заканчивался процесс фиброзированием или рубцеванием и привел к развитию симблефарона у 4 (9,5%) пациентов. Вовлечение в процесс роговицы было в 30% случаев ($n = 13$) в виде точечных кератопатий и/или неоваскуляризации у лимба.

Симптомы АКК обычно возникали билатерально, хотя у нескольких пациентов отмечено развитие одностороннего конъюнктивита в случае, если аллерген попал в глаз при прямым контакте. Ткани, окружающие глаз, характеризовались отеком и покраснением. При осмотре определялась конъюнктивальная инъекция, легкая или умеренная степень отека, а также наличие вязкого слизистого отделяемого в полости конъюнктивы.

Для оценки симптомов аллергии до лечения нами использовалась балльная система OSDI (табл. 2–4).

Итого, по сумме показателей, указанных в таблицах 2–4, OSDI в группе I составило в среднем 25,14 балла ($11,18 \pm 8,21 + 7,27 \pm 5,41 + 6,69 \pm 4,9$), в группе II в среднем 40,61 ($16,28 \pm 9,12 + 14,07 \pm 8,92 + 10,26 \pm 8,8$).

В соответствии с известной классификацией значения OSDI могут колебаться в пределах от 0 до 100 баллов, при этом 0–9 баллов характерны для нормы, 10–39 баллов характеризуют ксероз легкой степени тяжести, 40–79 баллов — ксероз средней степени тяжести, а 80–100 — тяжелый ксероз [11].

Таким образом, исходный индекс OSDI в группе I соответствует ССГ легкой степени, а в группе II — ССГ средней степени тяжести. Высокий индекс OSDI в группе II можно объяснить аутоиммунным характером воспаления при АКК с вовлечением в процесс роговицы.

Оценка аллергических симптомов в баллах по индексу SCORAD в группах I и II после лечения представлена в таблице 5.

Результаты оценки качества и объема слезной жидкости до и после лечения в группах исследования представлены в

Таблица 5. Результаты оценки аллергических симптомов в баллах по индексу SCORAD ($M \pm SD$) в группах исследования до и после лечения

Table 5. Results of the assessment of allergic symptoms in points according to the SCORAD index in patients with seasonal allergic conjunctivitis (SAC) and allergic keratoconjunctivitis (AKC) ($M \pm SD$)

Группа Group	До лечения Before treatment					После лечения After treatment				
	гиперемия hyperemia	отек edema	корочки на ресницах crusts on eyelashes	ощущение сухости feeling dry	зуд itching	гиперемия hyperemia	отек edema	корочки на ресницах crusts on eyelashes	ощущение сухости feeling dry	зуд itching
I CAK I SAC	2,7 ± 0,9	2,4 ± 1,2	2,5 ± 0,8	2,0 ± 0,7	6,1 ± 1,2	1,1 ± 0,1*	0,9 ± 0,1*	0,8 ± 0,09*	2,2 ± 1,1	2,1 ± 0,8*
II AKK II AKC	2,4 ± 1,2	2,5 ± 1,4	2,1 ± 0,9	1,9 ± 0,8	6,4 ± 1,3	0,2 ± 0,24* **	0,1 ± 0,05* **	0,3 ± 0,12* **	0,07 ± 0,003* **	0,3 ± 0,6* **
Конт- роль Control	0,30 ± 0,04	0,30 ± 0,05	0,4 ± 0,14	1,8 ± 0,6	0,8 ± 0,05	0,2 ± 0,05	0,2 ± 0,12	0,3 ± 0,03	1,3 ± 0,08	0,6 ± 0,08

Примечание. Здесь и в таблицах 6, 7: * — различие с исходным уровнем (до лечения) достоверно, $p < 0,05$, ** — различие между группами после лечения достоверно, $p < 0,05$.

Note. Here and in the tables 6, 7: * — difference as compared to initial level (before treatment) is significant, $p < 0,05$, ** — the difference between groups I and II after treatment is significant, $p < 0,05$.

таблице 6. В обеих группах наблюдения в результате терапии по результатам теста Ширмера отмечено статистически достоверное увеличение объема суммарной слезопродукции ($p < 0,05$), более выраженное в группе II (препарат Эпинепта®).

Сравнительная оценка жалоб пациентов I и II группы до и после лечения по индексу OSDI представлена в таблице 7. В результате лечения снижение среднего балла OSDI было более выраженным в группе II.

В результате сравнения эффективности и комфорта применения эпинастина 0,05% и олопатадина 0,2% в лечении аллергического конъюнктивита можно сделать вывод о том, что эпинастин 0,05% (препарат Эпинепта®) позволяет эффективно купировать основные симптомы аллергического конъюнктивита за счет высокого сродства к рецепторам гистамина, снижая к минимуму риск развития ССГ за счет минимальной антихолинергической активности. В работе К. Vrubaker и соавт. [4] показано, что в течение 3 мин эпинастин достигает уровня эффективности воздействия на рецептор H1, который превышает уровни, достигаемые олопатадином или кетотифеном, что и наблюдалось в нашем исследовании. Эпинастин 0,05% на 70% эффективнее уменьшал конъюнктивальную гиперемию уже через 5 мин. По данным литературы, этот препарат также

Таблица 6. Результаты определения качества и объема слезной жидкости до и после лечения в группах исследования ($M \pm SD$)

Table 6. Results of testing the quality and volume of tear production before and after treatment in patients with seasonal allergic conjunctivitis (SAC) and allergic keratoconjunctivitis (AKC) ($M \pm SD$)

Группа Group	До лечения Before treatment		После лечения After treatment	
	проба Норна, с Norn test, s	тест Ширмера, мм Schirmer test, mm	проба Норна, с Norn test, s	тест Ширмера, мм Schirmer test, mm
I CAK I SAC	10,3 ± 0,2	11,5 ± 1,1	11,5 ± 0,5*	12,7 ± 1,3*
II AKK II AKC	9,5 ± 0,4	12,3 ± 1,2	12,5 ± 0,1*	14,2 ± 1,2*, **
Группа контроля Control group	11,5 ± 0,1	15,7 ± 1,5	11,9 ± 1,3	15,9 ± 1,5

может длительно взаимодействовать с рецептором H1 [10], что служит фармакологической основой для быстрого начала и длительной продолжительности эффекта эпинастина, наблюдаемого в клинических исследованиях [14, 15].

Кроме того, пациенты, получавшие эпинастин 0,05% (препарат Эпинепта®) в оба глаза 2 раза в день в течение 8 нед (группа II), сообщали о значительно меньшем глазном дискомфорте и ощущении зуда, чем в группе I, которая получала альтернативный препарат выбора (олопатадин 0,2%).

В группе II исходно диагностировали ССГ средней степени тяжести. Благодаря нейтральному воздействию на функциональную единицу слезной железы, эпинастин 0,05%

Таблица 7. Результаты сравнительного анализа жалоб пациентов I и II группы ($M \pm SD$) до и после лечения

Table 7. Results of a comparative analysis of groups I and II patient's complaints before and after treatment ($M \pm SD$)

Группа Group	До лечения Before treatment				После лечения After treatment			
	OSDI I (средний балл)	зуд itching	гиперемия hyperemia	отек edema	OSDI II (средний балл)	зуд itching	гиперемия hyperemia	отек edema
I CAK I SAC	25,14 ± 16,40	6,1 ± 1,2	2,7 ± 0,9	2,4 ± 1,2	20,42 ± 17,30	2,1 ± 0,8*	1,10 ± 0,08*	0,90 ± 0,12*
II AKK II AKC	40,61 ± 24,30	6,4 ± 1,3	2,4 ± 1,2	2,5 ± 1,4	13,74 ± 10,50*	0,3 ± 0,6*, **	0,20 ± 0,24*, **	0,10 ± 0,05*, **
Контроль Control	16,54 ± 10,20	0,80 ± 0,05	0,30 ± 0,04	0,30 ± 0,05	12,21 ± 9,70	0,60 ± 0,08	0,20 ± 0,05	0,20 ± 0,12

может быть хорошим выбором для лечения АКК у пациентов с ССГ или у тех, кто подвержен риску его развития.

В то же время известно, что олопатадин 0,2% обладает рядом побочных эффектов, которые отмечали пациенты (головная боль, ощущение жжения, сухость глаз, ощущение инородного тела, гиперемия, кератит, отек век, астения, фарингит, ринит, изменение вкуса). После лечения аллергического конъюнктивита у пациентов этой группы остался ксероз легкой степени тяжести.

В целом использованные противоаллергические препараты продемонстрировали антигистаминные и стабилизирующие тучные клетки свойства, однако они различались по клинической эффективности в зависимости от жалоб пациента, по наличию побочных эффектов и влиянию на индекс OSDI.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего клинического анализа подтверждают, что эпинастин 0,05% обладает высокой противоаллергической активностью и эффективно купирует симптомы, характерные для ксероза средней степени тяжести. Учитывая значительную антигистаминную активность соединения и его влияние на величину индекса OSDI, можно считать, что эпинастин 0,05% имеет преимущества в эффективности при лечении пациентов с глазной аллергией и ССГ по сравнению с препаратом выбора (олопатадином 0,2%).

Литература/References

1. Bielory L. Ocular allergy treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Feb; 28 (1): 189–224, vii. doi: 10.1016/j.iac.2007.12.001
2. Rodrigues J, Kuruwilla ME, Vanijcharoenkarn K, et al. The spectrum of allergic ocular diseases. *Annals of Allergy. Asthma & Immunology*. 2021; 126 (3): 240–54. doi: 10.1016/j.anai.2020.11.016
3. Leonardi A, Modugno RL, Salami E. Allergy and dry eye disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2021; 29 (6): 1168–76. doi: 10.1080/09273948.2020.1841804
4. Brubaker K, Wright RC, Yerxa BR, et al. In vitro analysis of the antagonism

of the histamine H1 receptor by epinastine: a kinetic comparison with other marketed compounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:ARVOE-abstract 4975

5. Клинические рекомендации. Атопический дерматит, 2021. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2. (Дата доступа: 17.07.2023).
6. ОХЛП Эпинепта® ЛП-№ (003674)-(ПГ-РУ) от 14.11.2023.
7. Kanai KI, Asano K, Watanabe S, Kyo Y, Suzaki H. Epinastine hydrochloride antagonism against interleukin-4-mediated T cell cytokine imbalance *in vitro*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 140 (1): 43–52. doi: 10.1159/000092001
8. Trattler WB. Elestat (Epinastine HCl) as a Therapeutic for Allergic Conjunctivitis Jodi Luchs, MD Parag Majmudar, MD. 2004: 87–99. doi: 10.1097/01.iio.0000212136.77675.b1
9. Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, et al. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther*. 2004; 26: 35–47. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90004-5
10. Calder VL, Ajayi Y, Galatowicz G. IgE-stimulated cytokine production by human cord blood-derived and conjunctival mast cells: effects of epinastine. Presented at Annual Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI), November 4–9, 2005; Anaheim, CA.
11. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993; 186 (1): 23–31.
12. Ngatu NR, Ikeda M. Atopic Dermatitis (or Atopic Eczema). In: Ngatu N., Ikeda M. (eds) *Occupational and Environmental Skin Disorders*. Springer, Singapore, 2018.
13. Dewi AR. OSDI Score Comparison between Sodium Hyaluronate, Carboxymethylcellulose and Polyvinylpyrrolidone for Dry Eye in Medical Student during Online Learning: Oral Presentation-Experimental Study-Ophthalmologist. *Ophthalmologica Indonesiana*. 2023; 49 (S2).
14. Gonzalez-Estrada A, Reddy K, Dimov V, Eidelman F. Olopatadine hydrochloride ophthalmic solution for the treatment of allergic conjunctivitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Aug; 18 (11): 1137–43. doi: 10.1080/14656566.2017.1346085
15. Ковалевская М.А., Филина Л.А. Клинические формы глазных проявлений аллергии: возможности терапии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (1): 94–101. [Kovalevskaya M.A., Filina L.A. Clinical forms of allergic eye manifestations: prospects of therapy. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (1): 94–101 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-94-101>

Вклад авторов в работу: М.А. Ковалевская — автор идеи и дизайна исследования, научное редактирование статьи; Л.А. Филина — сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Алаа И.А. Халайка — статистическая обработка результатов; А.О. Никишина — подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: M.A. Kovalevskaya — idea and design of the study, scientific editing of the article; L.A. Filina — data collection, analysis and interpretation, writing of the article; Alaa I.A. Halaika — data statistical processing; A.O. Nikishina — preparation of the article for publication.

Поступила: 26.06.2024. Переработана: 13.07.2024. Принята к печати: 15.07.2024

Originally received: 26.06.2024. Final revision: 13.07.2024. Accepted: 15.07.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Мария Александровна Ковалевская — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии

Лилия Алексеевна Филина — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

Алаа И.А. Халайка — аспирант кафедры офтальмологии

Алина Олеговна Никишина — аспирант кафедры офтальмологии

Для контактов: Мария Александровна Ковалевская,
ipkovalevskaya@gmail.com

N.N. Burdenko State medical university 10, Studenechskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Maria A. Kovalevskaya — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology

Lilia A. Filina — Cand. of Med. Sci., Associate Professor of chair of ophthalmology

Alaa I.A. Khailaika — PhD student of of chair of ophthalmology

Alina O. Nikishina — PhD student of of chair of ophthalmology

For contacts: Maria A. Kovalevskaya,
ipkovalevskaya@gmail.com

Анализ эффективности перевода пациентов с открытоугольной глаукомой на терапию бесконсервантной фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы и аналога простагландина

С.А. Коротких^{1, 2}, Г.В. Жиборкин² ✉, А.С. Козлова¹, Е.С. Князева², А.С. Шамкин¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», ул. Карла Маркса, д. 22а, Екатеринбург, 620026, Россия

Цель работы — проанализировать эффективность перевода пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на терапию бесконсервантной фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы и аналога простагландина. **Материал и методы.** В исследовании принимали участие 58 пациентов (24 мужчины и 34 женщины) возрасте $61,2 \pm 7,1$ года с ПОУГ II–III стадии и степенью компенсации а-в (по классификации Нестерова — Бунина), разделенные на три группы. Исходно пациенты 1-й группы (22 человека, 30 глаз) получали монотерапию β -адреноблокатором (тимолол), 2-й группы (20 человек, 27 глаз) — монотерапию оригинальным препаратом аналога простагландина (латанопрост), 3-й группы (16 человек, 19 глаз) — терапию оригинальным препаратом — фиксированной комбинацией β -адреноблокатора (тимолол) и аналога простагландина (латанопрост). Всем пациентам была назначена гипотензивная терапия бесконсервантной фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы (дорзоламид) и аналога простагландина (латанопрост) — препаратом Дорзопрост по стандартной схеме. Оценивались динамика внутриглазного давления (ВГД), периметрических индексов, морфометрических показателей зрительного нерва, переносимость препарата в отношении влияния на глазную поверхность и безопасность в отношении потенциальных системных побочных эффектов. **Результаты.** Через 1 мес терапии ВГД достоверно снизилось на 7,5 мм рт. ст. (32 % от начальных значений) у пациентов 1-й группы, на 3,7 мм рт. ст. (19 %) — 2-й группы, на 1 мм рт. ст. (5 %) — 3-й группы. На 3-м и 6-м месяце отмечена стабилизация гипотензивного эффекта относительно предыдущего контрольного измерения (1 мес) во всех трех группах. Зарегистрировано отсутствие прогрессирования глаукомной оптической нейрооптикопатии по данным морфометрии зрительного нерва и по значениям периметрических индексов, отсутствие местных и системных нежелательных эффектов терапии, которые могли бы повлиять на compliance к лечению. **Заключение.** Препарат Дорзопрост продемонстрировал высокую гипотензивную эффективность при переводе на него пациентов с различных схем базовой терапии; он может быть препаратом выбора для пациентов с симптомами кератоконъюнктивального кератоза и сопутствующей органной патологией, требующей приема системных β -адреноблокаторов.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; β -адреноблокаторы; ингибитор карбоангидразы; аналог простагландина, дорзопрост

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Коротких С.А., Жиборкин Г.В., Козлова А.С., Князева Е.С., Шамкин А.С. Анализ эффективности перевода пациентов с открытоугольной глаукомой на терапию бесконсервантной фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы и аналога простагландина. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 41-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-41-46>

The effectiveness of transferring patients with open-angle glaucoma to therapy with a preservative-free fixed combination of a carbonic anhydrase inhibitor and a prostaglandin analogue

Sergey A. Korotkikh^{1, 2}, Gleb V. Zhiborkin² ✉, Alina S. Kozlova¹, Elena S. Knyazeva², Alexey S. Shamkin¹

¹ Ural State Medical University, 3, Repin St., Russia, Yekaterinburg, 620028, Russia

² Institute of Medical Cellular Technologies, 22a, Karl Marx St., Yekaterinburg, 620026, Russia
oeb111@mail.ru

Purpose: to analyze the effectiveness of transferring open-angle glaucoma patients to therapy with a preservative-free fixed combination of a carbonic anhydrase inhibitor and a prostaglandin analogue. **Material and methods.** The study involved 58 people (24 men and 34 women), averagely aged 61.2 ± 7.1 , diagnosed with stages II–III POAG and degree of compensation a-b (according to the Nesterov-Bunin classification). The patients were divided into three groups. Initially, Group 1 (22 people, 30 eyes) had received monotherapy with a beta-blocker (timolol), Group 2 (20 people, 27 eyes) had received monotherapy with the original prostaglandin analogue drug (latanoprost), and Group 3 (16 person, 19 eyes) had had therapy with the original drug, namely a fixed combination of a beta-blocker (timolol) and a prostaglandin analogue (latanoprost). All patients were prescribed antihypertensive therapy with a fixed combination of a carbonic anhydrase inhibitor (dorzolamide) and a prostaglandin analogue (latanoprost) — the drug Dorzoprost, which was administered according to the standard regimen. We assessed the dynamics of intraocular pressure (IOP), perimetric indices, morphometric indicators of the optic nerve, tolerability of the drug regarding the effect on the ocular surface and safety regarding potential systemic side effects. **Results.** After 1 month of therapy, IOP significant decreased by 7.5 mm Hg (32 % of the initial value) in Group 1, by 3.7 mm Hg (19 %) in Group 2, and by 1 mm Hg (5 %) in Group 3. At month 3 and month 6, the hypotensive effect stabilized with respect to the previous control measurements (taken at 1 month) in all three groups. The morphometry of the optic nerve and the dynamics of perimetric indices showed no progression of glaucomatous optic neural opticopathy and no local or systemic undesirable effects of the therapy that could affect the compliance of the treatment. **Conclusion.** The Dorzoprost drug has demonstrated a high hypotensive efficiency when transferring patients from various basic therapy regimens and can be considered the drug of choice for patients with symptoms of keratoconjunctival xerosis and concomitant organ pathology requiring the use of systemic β -blockers.

Keywords: primary open-angle glaucoma; β -blockers; carbonic anhydrase inhibitor; prostaglandin analogue; dorzoprost

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: Korotkikh S.A., Zhiborkin G.V., Kozlova A.S., Knyazeva E.S., Shamkin A.S. The effectiveness of transferring patients with open-angle glaucoma to therapy with a preservative-free fixed combination of a carbonic anhydrase inhibitor and a prostaglandin analogue. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 41-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-41-46>

Медико-социальное значение глаукомы определяется ее ведущей ролью в формировании слабовидения и неизлечимой слепоты [1]. Одним из ключевых факторов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является повышение уровня внутриглазного давления (ВГД). Контроль уровня ВГД способствует значительному снижению скорости и степени прогрессирования заболевания [2]. Несмотря на успехи лазерной и инцизионной хирургии, основным способом снижения ВГД при глаукоме остается фармакотерапия [3].

Среди противоглаукомных средств в тройку лидеров входят β -адреноблокаторы (БА) (56 %), аналоги простагландинов (PG) (21 %) и ингибиторы карбоангидразы (12 %). Монопрепараты имеют преимущество перед фиксированными комбинациями — приблизительно 75 и 25 % соответственно [4]. Лечение обычно начинают с одного препарата местного действия, а переход на другой препарат целесо-

образен в том случае, если не удастся достичь целевого ВГД. Комбинированное лечение требуется, если посредством монотерапии не удастся добиться целевого ВГД или поддерживать его уровень, а также в случае прогрессирования дефектов полей зрения [5]. Тимолол является местным неселективным БА, который ингибирует секрецию водянистой влаги, снижая ВГД примерно на 25 %, что достигается за счет уменьшения β -адренергического тонуса и вазоконстрикции цилиарных артерий. Дорзоламид — местный ингибитор карбоангидразы, снижает ВГД примерно на 18 % путем блокирования фермента карбоангидразы на уровне цилиарного тела [6]. Кроме того, дорзоламид, по данным некоторых авторов, усиливает микроциркуляцию в сетчатке [7, 8]. Другая группа гипотензивных средств — аналоги простагландинов — составляет большую группу соединений с различным действием на сосудистый тонус. PG I2 и E2 являются сильнодействующими вазодилататорами, в то вре-

мя как другие PG — F_{2α} сужают артерии [9]. Лечение ПОУГ связано с необходимостью постоянного применения местных гипотензивных препаратов.

Большинство пациентов с глаукомой — лица пожилого и старческого возраста. Подавляющая их часть страдает сопутствующими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что требует постоянной системной антигипертензивной и антиангинальной терапии [10, 11]. Как известно, для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) кардиологами часто назначаются пероральные формы селективных БА. Следует отметить, что препараты фармакологической группы БА обладают целым рядом серьезных побочных эффектов, не зависящих от способа их применения (инстилляций в конъюнктивальную полость, пероральный прием). В частности, системные побочные эффекты БА со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются сосудистой гипотензией, брадикардией, расстройствами сердечной проводимости разной степени тяжести, вплоть до летальных исходов [12, 13]. Со стороны дыхательной системы побочными реакциями являются бронхоспазм, вплоть до диспноэ, провоцирование и учащение приступов бронхиальной астмы [14, 15]. Наиболее выражены побочные эффекты при применении неселективных БА. По данным исследования Е.Э. Филимоновой и соавт. [16], частота побочных реакций у пациентов с ПОУГ на прием системных и местных БА оказалась высокой и составила 82 % при сочетанном применении системных и местных БА (ПОУГ на фоне системной сосудистой патологии), 36 % — при местном применении БА (ПОУГ без системной сосудистой патологии), 30 % — при их системном применении (системная сосудистая патология без глаукомы).

Таким образом, поиск новых эффективных препаратов для лечения глаукомы становится приоритетной задачей офтальмологов и фармацевтических компаний. В 2023 г. в России была зарегистрирована новая оригинальная фиксированная комбинация 2 % дорзоламида и 0,005 % латанопроста — препарат Дорзопрост, капли глазные (К.О. Ром-фарм Компани С.Р.Л., Румыния). Важной характеристикой препарата является отсутствие в составе консерванта бензалкония хлорида и наличие увлажняющего компонента — гипромеллозы. Показанием к применению препарата является снижение повышенного ВГД у пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией при недостаточной эффективности местных аналогов PG или ингибиторов карбоангидразы.

ЦЕЛЬ работы — проанализировать эффективность перевода пациентов с ПОУГ на терапию бесконсервантной фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы и аналога PG — препарата Дорзопрост.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 58 пациентов, из них 24 мужчины и 34 женщины, в возрасте $61,2 \pm 7,1$ года с диагнозом ПОУГ II–III стадии и степенью компенсации а-в (по классификации Нестерова — Бунина), разделенные на три группы. Исходно в 1-й группе (22 человека, 30 глаз) пациенты получали монотерапию БА (тимолол), во 2-й группе (20 человек, 27 глаз) — монотерапию оригинальным препаратом аналога PG (латанопрост), в 3-й группе (16 человек, 19 глаз) — терапию оригинальным препаратом — фиксированной комбинацией БА (тимолол) и аналога PG (латанопрост).

Всем пациентам назначалась гипотензивная терапия фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы (дорзоламид) и аналога PG (латанопрост) — препаратом

Дорзопрост по стандартной схеме 1 капля в сутки. Основанием для перевода на терапию препаратом Дорзопрост в 1-й и 2-й группах являлось недостижение толерантного ВГД на предшествующей гипотензивной терапии, а в 3-й группе — эпизоды острой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе и/или системный прием селективных БА.

Критериями исключения из исследования считали хирургию катаракты или глаукомы в предшествующие исследованию 3 мес, системную терапию глюкокортикоидными в предшествующие исследованию 3 мес или во время исследования, глазные заболевания, ведущие к прогрессирующему снижению зрительных функций, индивидуальную непереносимость препарата. Распределение пациентов по стадиям глаукомы и уровню компенсации ВГД позволило считать исследуемые группы клинически однородными. Уровень ВГД определяли бесконтактным методом с помощью Icare ic 100 (Финляндия). При проведении биомикроскопии оценивался уровень гиперемии по 4-балльной шкале (0 — отсутствие, 1 — следовая, 2 — легкая, 3 — умеренная, 4 — выраженная), а также другие местные побочные эффекты терапии.

Для оценки клинически значимых морфометрических параметров зрительного нерва и клеток внутренних слоев сетчатки в динамике применяли метод оптической когерентной томографии (ОКТ) на оптическом когерентном томографе RTVue-100 (Optovue, США). Оценивалась средняя толщина зрительных волокон в перипапиллярной зоне и средняя толщина комплекса ганглиозных клеток.

Статическая периметрия проводилась с использованием анализатора поля зрения Humphrey Field Analyzer 3 (HFA3, Германия), тест 30-2 (76 точек). Определяли стандартное отклонение светочувствительности (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD).

Для определения объективных показателей синдрома сухого глаза (ССГ) оценивали уровень слезопродукции с помощью пробы Ширмера, время разрыва слезной пленки (проба Норна). Во время исследования пациенты не меняли терапию ССГ в случае, если применяли увлажняющие препараты ранее. Исследование уровня гиперемии конъюнктивы и тесты на ССГ проводились до измерения ВГД.

Уровень ВГД определяли на старте и через неделю, 1, 3 и 6 мес от начала исследования. Динамика уровня ВГД оценивалась в мм рт. ст. и процентах от исходного уровня ВГД. Показатели периметрии, морфометрии зрительного нерва, тестов на ССГ определялись на старте исследования и далее в динамике через 1, 3 и 6 мес от начала исследования. Основанием для оценки переносимости препарата являлись жалобы пациента и объективные данные. Переносимость оценивалась на протяжении всего исследования, при возникновении любых нежелательных явлений назначалась внеплановая явка пациента для оценки состояния и принятия решения о коррекции терапии.

Статистический анализ результатов проведен с помощью программы Microsoft Excel. Использовались методы параметрической статистики. Определяли средние значения показателей и стандартную ошибку. Для выборок, отвечающих закону нормального распределения, значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень ВГД на старте исследования в 1-й группе составлял $23,7 \pm 3,1$ мм рт. ст., во 2-й группе — $19,5 \pm 1,7$ мм рт. ст., в 3-й группе — $18,8 \pm 1,1$ мм рт. ст. На 1-й неделе наблюдения в 1-й группе получено досто-

верное снижение ВГД на 6,6 мм рт. ст. (28 %) от исходного уровня. Во 2-й и 3-й группах при переходе пациентов на терапию препаратом Дорзопрост с первоначальной терапии было получено дополнительное снижение ВГД от исходных значений на 3,2 мм рт. ст. (16,5 %) и 1,1 мм рт. ст. (6 %) соответственно. К 1-му месяцу по сравнению с результатом 1-й недели терапии получено дополнительное достоверное снижение ВГД на 0,9 мм рт. ст. (5 %) у пациентов 1-й группы, на 0,5 мм рт. ст. (3 %) во 2-й группе и стабилизация гипотензивного эффекта в 3-й группе. На 3-м и 6-м месяце отмечена стабилизация гипотензивного эффекта относительно предыдущего контрольного измерения (1 мес) во всех трех группах. На каждом этапе обследования во всех группах отмечено высокодостоверное ($p < 0,001$) значительное снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). Процент снижения ВГД при переводе пациентов на терапию дорзопростом соответствовал результатам ранее проведенных исследований других авторов, за исключением динамики в 3-й группе. Снижение ВГД при переводе с комбинированного препарата (БА и аналог PG) на терапию комбинацией ингибитора карбоангидразы и аналога PG ранее описан не был. Поскольку механизм действия БА

и ингибитора карбоангидразы сходен, мы считаем, что полученное дополнительное снижение давления может быть обусловлено как повышением комплаенса к вновь назначенной терапии (больные были заинтересованы в подборе терапии, не содержащей в составе антагониста β -рецептора, а также в подборе им бесконсервантной терапии) [17], так и возможным эффектом тахифилаксии к ранее назначенному лечению, обусловленному гиперэкспрессией β -рецепторов [18]. Представляется актуальным дальнейшее прицельное изучение комплаенса в указанных группах для оценки его потенциального влияния на целевые цифры ВГД. Отмечена положительная динамика морфометрических показателей диска зрительного нерва (ДЗН) во всех трех группах по показателям средней толщины зрительных волокон в перипапиллярной зоне и средней толщины комплекса ганглиозных клеток с тенденцией к повышению достоверности данных к 6 мес терапии, что может быть обусловлено прямым (активация рецепторов на клеточном уровне) и косвенным (декомпрессионный эффект гипотензивной терапии, сосудистое и антиоксидантное органотропное действие) механизмами нейропротекции комбинации молекул аналога PG и ингибитора карбоангидразы (табл. 2).

Таблица 1. Динамика истинного ВГД (мм рт. ст.) у пациентов обследованных групп, $M \pm m$
Table 1. Dynamics of intraocular pressure (mm Hg) in the treatment groups of patients, $M \pm m$

Группа Group	Исходно Baseline	1 неделя 1 week	1 мес 1 month	3 мес 3 months	6 мес 6 months
1	23,7 $\pm$ 3,1	17,1 $\pm$ 2,2*	16,2 $\pm$ 2,4*	16,5 $\pm$ 2,2*	16,4 $\pm$ 2,7*
2	19,5 $\pm$ 1,7	16,3 $\pm$ 1,5*	15,8 $\pm$ 1,2*	15,9 $\pm$ 1,2*	15,9 $\pm$ 1,5*
3	18,8 $\pm$ 1,1	17,7 $\pm$ 1,0*	17,9 $\pm$ 0,7*	17,7 $\pm$ 0,7*	17,8 $\pm$ 1,3*

Примечание. * — различие с исходным значением достоверно, $p < 0,001$.
Note. * — significant difference with baseline, $p < 0.001$.

Таблица 2. Динамика морфометрических показателей зрительного нерва и комплекса ганглиозных клеток у пациентов обследованных групп, $M \pm m$
Table 2. Dynamics of morphometric parameters of optic nerve and ganglion cells complex of examined patients, $M \pm m$

Показатель Parameter	Группа Group											
	1				2				3			
	исх. baseline	1 мес 1 month	3 мес 3 month	6 мес 6 month	исх. baseline	1 мес 1 month	3 мес 3 month	6 мес 6 month	исх. baseline	1 мес 1 month	3 мес 3 month	6 мес 6 month
Avg. RNFL	72,4 $\pm$ 3,0	72,6 $\pm$ 3,2	72,9 $\pm$ 2,7*	74,1 $\pm$ 1,7**	71,5 $\pm$ 3,1	71,7 $\pm$ 2,8	72,7 $\pm$ 2,5*	73,2 $\pm$ 2,0**	71,7 $\pm$ 2,5	71,9 $\pm$ 1,8	72,5 $\pm$ 1,5	73,0 $\pm$ 1,1*
Avg. GCC	73,1 $\pm$ 4,1	73,5 $\pm$ 4,0	74,5 $\pm$ 3,1*	76,0 $\pm$ 2,8**	72,1 $\pm$ 3,8	72,5 $\pm$ 3,6	72,9 $\pm$ 3,1	73,7 $\pm$ 3,0*	72,5 $\pm$ 2,0	72,3 $\pm$ 2,6	72,9 $\pm$ 2,2	73,3 $\pm$ 2,6*

Примечание. * — различие с исходным значением достоверно, $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.
Note. * — significant difference with baseline, $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$.

Таблица 3. Динамика функциональных проб на ССГ у пациентов обследованных групп, $M \pm m$
Table 3. Dynamics of functional tests of Dry Eye Syndrome, $M \pm m$

Проба Test	Группа Group											
	1				2				3			
	исх. baseline	1 мес 1 month	3 мес 3 month	6 мес 6 month	исх. baseline	1 мес 1 month	3 мес 3 month	6 мес 6 month	исх. baseline	1 мес 1 month	3 мес 3 month	6 мес 6 month
Ширмера, мм Shirmer, mm	9,1 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 2,0	11,4 $\pm$ 3,6	10,5 $\pm$ 3,0	12,5 $\pm$ 2,5	12,0 $\pm$ 4,1	12,7 $\pm$ 2,1	12,5 $\pm$ 2,7	8,9 $\pm$ 2,1	9,2 $\pm$ 3,0	9,0 $\pm$ 2,5	9,6 $\pm$ 3,2
Норна, с Norn, s	6,5 $\pm$ 3,2	7,8 $\pm$ 2,5	10,0 $\pm$ 2,0*	11,7 $\pm$ 2,5*	8,0 $\pm$ 3,1	9,5 $\pm$ 3,0	12,1 $\pm$ 2,5*	12,3 $\pm$ 2,7*	7,7 $\pm$ 4,0	8,1 $\pm$ 3,0	13,1 $\pm$ 3,0*	12,8 $\pm$ 2,5*

Примечание. * — различие с исходным значением достоверно, $p < 0,05$.
Note. * — significant difference with baseline, $p < 0.05$.

Периметрические индексы MD и PSD на старте исследования составили соответственно $-9,65 \pm 2,40$ и $8,15 \pm 2,70$ у пациентов 1-й группы, $-9,04 \pm 1,75$ и $8,10 \pm 2,04$, $-8,57 \pm 2,01$ и $7,42 \pm 1,50$ у пациентов 2-й и 3-й групп. К 6 мес индексы составили $-9,05 \pm 2,60$ и $7,80 \pm 2,20$, $-9,00 \pm 1,80$ и $8,03 \pm 2,30$, $-8,62 \pm 2,10$ и $7,48 \pm 1,70$ у пациентов 1, 2 и 3-й групп соответственно. Отмечена достоверная положительная динамика ($p < 0,05$) по индексам MD и PSD к 6 мес исследования у пациентов 1-й группы, отсутствие значимой динамики (стабилизация индексов) у пациентов 2-й и 3-й групп. При этом ни у одного из пациентов тренд изменения указанных индексов не превышал допустимых нормальных значений.

В таблице 3 приведены данные функциональных проб на ССГ. Отмечена достоверная положительная динамика по данным пробы Норна к 3 и 6 мес терапии во всех трех группах, что свидетельствует о положительном влиянии перевода на бесконсервантную терапию на стабильность слезной пленки. Не выявлено однозначных достоверных тенденций влияния препарата на динамику слезопродукции по результатам пробы Ширмера.

Побочные эффекты, переносимость. В ходе исследования отмечено 4 случая гиперемии конъюнктивы легкой степени выраженности у пациентов 1-й группы, что трактовалось как реакция на впервые назначенный препарат, содержащий в составе аналог PG, не повлияло на комплаенс и имело тенденцию к купированию симптоматики (полному или до уровня следовой гиперемии) к 1 мес терапии, не потребовав дополнительного назначения увлажняющей протекторной терапии.

В ходе исследования не выявлено нежелательных реакций со стороны основных систем органов или эпизодов обострения хронической органной патологии ни у одного из пациентов на всех сроках наблюдения.

Не отмечено случаев нарушения комплаенса, которые могли бы повлиять на достоверность динамики ВГД и зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фиксированная комбинация ингибитора карбоангидразы и аналога PG — препарат Дорзопрост в качестве бесконсервантной гипотензивной монотерапии у больных с ПОУГ продемонстрировал высокую эффективность с точки зрения гипотензивного эффекта при переводе пациентов с различных схем базовой терапии. Отмечен благоприятный профиль в отношении влияния на состояние слезной пленки и отсутствие побочных эффектов со стороны основных органов и систем, что потенциально должно способствовать повышению комплаенса к терапии у пациентов, имеющих симптоматику кератоконъюнктивального ксероза, а также принимающих системные БА по поводу сопутствующей органной патологии. Таким образом, препарат может быть рекомендован к применению при необходимости перевода пациентов с тимололсодержащей терапии глаукомы, а также при недостаточности монотерапии тимололом или аналогом простагландинов ряда.

Литература/References

1. Рожко Ю.И., Глушнев И.А., Ребенко Н.А., Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Инновационные подходы к лечению глаукомы (обзор оригинальных изобретений). *Национальный журнал Глаукома*. 2021; 20 (2): 72–80. [Razhko Yu.I., Glushnev I.A., Rebenok N.A., Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu. Novel approaches to glaucoma treatment (review of patents). *Natsional'nyy zhurnal Glaukoma*. 2021; 20 (2): 72–80 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-2-72-80>

2. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology*. 2002; 120 (10): 1268–79.
3. Schwartz K, Budenz D. Current management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Apr; 15 (2): 119–26. doi: 10.1097/00055735-200404000-00011
4. Дерглагова Ю.С. Анализ фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения глаукомы. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021; 1: 38–40. [Derglagova Yu.S. Analysis of the pharmaceutical market of drugs for glaucoma treatment. *Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2021; 1: 38–40 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-farmatsevticheskogo-rynka-lekarstvennyh-preparatov-dlya-lecheniya-glaukomy>
5. Hoynig PF, van Beek LM. Pharmacological therapy for glaucoma: a review. *Drugs*. 2000 Mar; 59 (3): 411–34. doi: 10.2165/00003495-200059030-00003
6. Ловпаче Д.Н., Аракелян М.А., Рамазанова К.А. Гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность препаратов тимолол 0,5%, дорзопт 2%, комбинации тимолол 0,5% и дорзопт 2% в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4 (1): 40–3. [Lovpache D.N., Arakelyan M.A., Ramazanova K.A. Hypotensive efficacy, tolerability and safety of timolol 0.5%, dorzopt 2%, combination of timolol 0.5% and dorzopt 2% in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmologic journal*. 2011; 4 (1): 40–3 (In Russ.)].
7. Fuchs-Jäger-Mayr G, Wally B, Rainer G, et al. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2005 Oct; 89 (10): 1293–7. doi: 10.1136/bjo.2005.067637
8. Siesky B, Harris A, Brizendine E, et al. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Survey of Ophthalmology*. 2009; 54 (1): 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.06.00210>
9. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102 (12): 1743–52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(95\)30798-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(95)30798-1)
10. Агафонова Т.Ю., Собянин Н.А., Гаврилова Т.В. Прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы при сахарном диабете 2-го типа: проблемы коморбидности. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017; 1: 22–5. [Agafonova T.Yu., Sobyenin N.A., Gavrilova T.V. Progression of primary openangle glaucoma in type 2 diabetes: comorbidity issue. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2017; 1: 22–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-1-22-25>
11. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Неведова Д.М. Сосудистые факторы риска развития открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2008; (2): 68–70. [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Nefedova D.M. Vascular risk factors in primary open-angle glaucoma. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2008; 2: 68–70 (In Russ.)].
12. Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В. Лекарственные взаимодействия антиглаукомных препаратов на фоне общих хронических заболеваний. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016; 1: 16–9. [Kiseleva O.A., Kosakyan S.M., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V. Interaction of antiglaucomatous drugs in patients with chronic concomitant diseases. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2016; 1: 16–9 (In Russ.)].
13. Сычев Д.А., Мошетова Л.К. Клинико-фармакологические аспекты сочетанной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и глаукома. *Национальный журнал Глаукома*. 2014; 2: 99–104. [Sychev D.A., Moshetova L.K. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. *Natsional'nyy zhurnal Glaukoma*. 2014; 2: 99–104 (In Russ.)].
14. Коган М.П., Новикова В.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Частота и структура сахарного диабета среди пациентов Хабаровского филиала ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза», особенности их отбора и подготовки для офтальмохирургических вмешательств. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2010; 4: 39–43. [Kogan M.P., Novikova V.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. The frequency and structure of diabetes mellitus among patients of the Khabarovsk branch of the Federal State Institution MNTK “Eye Microsurgery”, the specifics of their selection and preparation for ophthalmosurgery. *Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka*. 2010; 4: 39–43 (In Russ.)].
15. Коган М.П., Новикова В.В., Уткин С.И., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Оценка степени тяжести соматического состояния пациентов с сахарным диабетом 2-го типа перед выполнением офтальмохирургического вмешательства и особенности их предоперационной подготовки. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013; 4: 139–44. [Kogan M.P., Novikova V.V., Utkin S.I., Egorov V.V., Sorokin E.L. Assessment of severity of somatic condition of patients with type 2 diabetes mellitus before performing ophthalmic surgery and features of their preoperative preparation. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; 4: 139–44 (In Russ.)].

16. Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Есина М.А., Павлющенко Л.В. Применение β -адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, возможности прогнозирования и минимизации риска побочных эффектов (обзор литературы). *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 2: 225–32. [Filimonova E.E., Sorokin E.L., Esina M.A., Pavlyushchenko L.V. The use of β -blockers in patients with glaucoma, the possibility of predicting and minimizing the risk of side effects (literature review). *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2020; 2: 225–32 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-1-225-232>
17. 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., Zavadsky P.Ch., et al. Adherence to antihypertensive therapy for glaucoma: patients' opinions about the key factors of low compliance. Results of a multicenter interactive scientific and analytical study. *Natsional'nyy zhurnal Glaukoma*. 2020; 19 (3): 12–21 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.03.02>
18. Watson PA. 7 year prospective comparative study of three topical β -blockers in the management of primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2001Aug; 85 (8): 962–8. doi: 10.1136/bjo.85.8.962

Вклад авторов в работу: С.А. Коротких — разработка концепции исследования; Г.В. Жиборкин — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; А.С. Козлова, А.С. Шамкин — проведение исследований, сбор и анализ данных, написание статьи; Е.С. Князева — анализ данных, редактирование статьи.

Authors' contribution: S.A. Korotkikh — study development and concept; G.V. Zhiborkin — study design, data analysis, article writing; A.S. Kozlova, A.S. Shamkin — conducting research, data collection and analysis, writing of the article; E.S. Knyazeva — data analysis, editing of the article.

Поступила: 06.07.2024. Переработана: 16.07.2024. Принята к печати: 17.07.2024

Originally received: 06.07.2024. Final revision: 16.07.2024. Accepted: 17.07.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

² ГАОУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», ул. Карла Маркса, д. 22а, Екатеринбург, 620026, Россия

Сергей Александрович Коротких — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии¹, старший научный сотрудник²

Глеб Вадимович Жиборкин — младший научный сотрудник²

Алина Сергеевна Козлова — аспирант, кафедра офтальмологии¹

Елена Степановна Князева — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий²

Алексей Сергеевич Шамкин — ассистент кафедры офтальмологии¹

Для контактов: Глеб Владимирович Жиборкин,
oeb111@mail.ru

¹ Ural State Medical University, 3, Repin St., Russia, Yekaterinburg, 620028, Russia

² Institute of Medical Cellular Technologies, 22a, Karl Marx St., Yekaterinburg, 620026, Russia

Sergey A. Korotkikh — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology¹, senior researcher²

Gleb V. Zhiborkin — junior researcher²

Alina S. Kozlova — PhD student, chair of ophthalmology¹

Elena S. Knyazeva — Cand. of Med. Sci., senior researcher, laboratory of anti-age technologies²

Alexey S. Shamkin — assistant of chair of ophthalmology¹

For contacts: Gleb V. Zhiborkin,
oeb111@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-47-51>

Влияние зеленых очков на внутриглазное давление у здоровых студентов в условиях психоэмоционального стресса

М.Е. Миргородская^{1, 2} ✉, М.Н. Миргородский³, В.В. Вронская^{1, 4}, К.В. Цысь¹, Е.С. Каминская¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 16 г. Краснодара» минздрава Краснодарского края, ул. Московская, д. 66, Краснодар, 350016, Россия

³ ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086, Россия

⁴ Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350000, Россия

Цель работы — оценить клиническую эффективность использования очков с зелеными линзами для снижения внутриглазного давления (ВГД) у здоровых людей в условиях психоэмоционального стресса. **Материал и методы.** Исследовалось изменение ВГД в течение одного часа у 23 испытуемых (студентов) в очках с зелеными линзами и без них. Исследование проводилось во время аудиторных занятий в условиях умственной нагрузки. **Результаты.** Без хроматической оптической коррекции среднее ВГД, исходно составлявшее $15,45 \pm 2,37$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 13,75–17,15), через один час статистически значимо ($p = 0,029$) увеличилось до $16,85 \pm 2,40$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 15,13–18,57). До использования хроматической коррекции среднее ВГД составляло $16,15 \pm 2,73$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 14,87–17,43), через один час — $16,48 \pm 3,06$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 15,04–17,91), изменение было статистически незначимым ($p = 0,526$). У 96% наблюдаемых зарегистрированы побочные эффекты от использования очков с зелеными линзами в виде изменения цветоощущения. **Заключение.** Использование зеленых очков у здоровых людей уменьшает высоту подъема ВГД в условиях психологических стрессовых факторов. Данных о снижении ВГД на фоне использования очков с зелеными линзами мы не получили.

Ключевые слова: внутриглазное давление; зеленые очки; зеленые светофильтры; глаукома

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Миргородская М.Е., Миргородский М.Н., Вронская В.В., Цысь К.В., Каминская Е.С. Влияние зеленых очков на внутриглазное давление у здоровых студентов в условиях психоэмоционального стресса. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 47–51. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-47-51>

The effect of green lens glasses on intraocular pressure in healthy students experiencing psycho-emotional stress

Maya E. Mirgorodskaya^{1, 2} ✉, Maxim N. Mirgorodsky³, Valeriya V. Vronskaya^{1, 4}, Kristina V. Tsys¹, Ekaterina S. Kaminskaya¹

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

² Krasnodar City polyclinic # 16, 66, Moskovskaya St., Krasnodar, 350016, Russia

Purpose: to evaluate the clinical effectiveness of using green lens glasses to reduce IOP in healthy people during psychoemotional stress. **Materials and methods.** IOP variation was estimated for 23 students, who alternatively wore green lens glasses for 1 hour and did not wear them. The research was done during classwork so the students experienced intense mental load. **Results.** With no chromatic optical correction, the average IOP which initially was 15.45 ± 2.37 mm Hg (95% CI: 13.75–17.15), increased after one hour up to 16.85 ± 2.40 mm Hg (95% CI: 15.13–18.57), which was statistically significant ($p = 0.029$). In the chromatic correction experiment, the initial average IOP was 16.15 ± 2.73 mm Hg (95% CI: 14.87–17.43), and only slightly increased after one hour to reach 16.48 ± 3.0 mm Hg (95% CI: 15.04–17.91), and the change was statistically insignificant ($p = 0.526$). Side effects of green lens glasses, specifically a change in colour perception, were registered in 96% of the students observed. **Conclusion.** Green lens glasses reduce the rate of IOP elevation under psychological stress. However, we have not received any information about an IOP decrease achievable by such glasses.

Keywords: intraocular pressure; green spectacles; green light filters; 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: Mirgorodskaya M.E., Mirgorodsky M.N., Vronskaya V.V., Tsys K.V., Kaminskaya E.S. The effect of green lens glasses on intraocular pressure in healthy students experiencing psycho-emotional stress. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 47–51 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-47-51>

Зеленые очки широко используются для защиты глаз от яркого солнечного света. Солнцезащитные очки с зелеными линзами производят многие популярные бренды. Вариантов предлагаемых оттенков достаточно много: от темно-зеленых до бледных, как с равномерно окрашенной линзой, так и с градиентом цвета. Но помимо заядлых модников можно встретить и пожилых пациентов, пользующихся зелеными очками при любых погодных условиях. Обычно это пациенты, страдающие глаукомой, которые считают, что зеленый цвет линзы поможет им дополнительно снизить внутриглазное давление (ВГД). Причем сами офтальмологи довольно редко рекомендуют их использование с медицинской целью. В клинических рекомендациях по глаукоме не упоминается использование очков с зелеными светофильтрами для лечения или профилактики заболевания. Пациентам данный метод хроматической оптической коррекции в качестве средства с дополнительным гипотензивным эффектом усиленно рекламируют в оптиках, на сайтах и форумах; общение у кабинета перед врачебным приемом также является для них важным источником информации.

Исследования влияния зеленых светофильтров на ВГД встречаются в публикациях 50–70-х гг. прошлого века. Влиянием различной хроматической коррекции на ВГД, в том числе зеленых светофильтров, в то время занимались ученые МНИИ им. Гельмгольца.

В одном из первых научных исследований по этой теме испытуемым, страдающим различными формами глаукомы, в течение 1–2 дней отменялось все гипотензивное лечение, и к концу 2-го дня выдавались зеленые очки [1]. При анализе суточных кривых в отсутствие проводимого гипотензивного лечения до ношения зеленых очков и на фоне их ношения была выявлена тенденция к снижению ВГД и уменьшению диапазона колебаний в течение дня.

На основе работ МНИИ им. Гельмгольца в 1964 г. Минздрав СССР выпустил методическое письмо, в котором рекомендовано использование очков с зелеными стеклами для больных глаукомой [2]. Рекомендации базировались на данных исследований, в которых установлено, что наилучший гипотензивный эффект достигается зелеными фильтрами с максимальным диапазоном пропускания 520–540 нм. При этом эффект больше выражен у больных глаукомой,

чем у здоровых испытуемых. В данном методическом материале указывается также на ряд противоположных влияний длинноволнового и коротковолнового спектра на орган зрения. При красном свете отток внутриглазной жидкости замедляется, при зеленом — ускоряется. Исследования показали, что при наложении катода на глаз здорового человека происходит расширение слепого пятна, но в условиях адаптации глаза к зеленому свету расширения слепого пятна не происходит.

После этого публикации о влиянии зеленых очков на ВГД переходят в разряд обзоров. Так, Н.А. Бакунина и Л.Н. Колесникова [3], а также В.Н. Алексеев и О.И. Лысенко [4] в своих обзорах литературы упоминают рекомендацию ношения зеленых очков пациентам с глаукомой. При этом механизм действия обосновывается стимуляцией парасимпатической нервной системы, вызывающей сокращение зрачка и усиление оттока водянистой влаги.

Запатентовано несколько приспособлений с использованием зеленых светофильтров для оптической коррекции. Некоторые изобретения основаны исключительно на использовании очков с зелеными стеклами [5]. Другие используют зеленые светофильтры с красными и другими цветами в различных комбинациях [6, 7].

С помощью нашего эксперимента мы решили разобраться, имеются ли основания для использования очков с зелеными линзами в медицинских целях, в частности в офтальмологии. Мы исследовали влияние такого вида хроматической коррекции на ВГД в условиях психоэмоционального стресса. В работах разных авторских коллективов продемонстрировано, что ВГД чувствительно к индуцированному психологическому стрессу [8, 9], когнитивной нагрузке [10–12], увеличивается при выполнении интенсивных мыслительных операций [13, 14] и во время академического экзамена [15]. Считается также, что повышенный уровень ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой может быть спровоцирован стрессовыми ситуациями [16, 17], а снижение стресса может быть использовано в дополнение к традиционным методам лечения глаукомы [18–21].

ЦЕЛЬ работы — оценить клиническую эффективность использования очков с зелеными линзами для снижения ВГД у здоровых студентов-медиков в условиях психоэмоционального стресса, вызванного умственной нагрузкой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 23 (46 глаз) испытуемых, являющихся студентами 4-го курса медицинского университета, в том числе 10 мужчин, 13 женщин, медиана возраста — 22 года ($Q1-Q3 = 21,00-22,00$, $\min = 21$ год, $\max = 24$ года). Эксперимент проводился в рамках аудиторных занятий по офтальмологии. Деятельность испытуемых в процессе эксперимента проходила в формате опроса-обсуждения с преподавателем. Все испытуемые заранее прошли стандартное офтальмологическое обследование для исключения диагноза «глаукома». Измерение ВГД проводилось автоматическим бесконтактным пневмотонометром Huvitz HNT-7000.

В качестве хроматической оптической коррекции использовались очки с равномерно окрашенными зелеными большими линзами закругленной формы из пластика.

Первое измерение ВГД выполнялось за 1–3 сут до начала эксперимента для психологической подготовки к данному методу обследования. Дальнейшее исследование проходило в 2 этапа. На первом этапе измерение ВГД проводилось в начале занятия, и через один час выполнялось контрольное измерение. На втором этапе ВГД измеряли в начале занятия, затем испытуемые надевали зеленые очки, и контрольное измерение повторяли через один час. При этом в один и тот же день формировались группы наблюдения и контроля по 2–5 человек, первая из которых находилась в зеленых очках, другая без них. Такое одновременное измерение в группе наблюдения и контроля, на наш взгляд, должно было максимально снизить влияние других неучтенных факторов, влияющих единовременно на всю выборку. Этапы проведения для каждого испытуемого проводились дискретно в разные дни. Таким образом, каждый испытуемый в один день был в контрольной группе, в другой день — в экспериментальной. В случае имеющейся оптической коррекции у испытуемого контактная коррекция заменялась очковой, и хроматическую коррекцию надевали поверх очковой.

После проведения эксперимента был проведен опрос испытуемых о наличии субъективных ощущений в процессе и после использования очков с зелеными линзами.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t -критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первое измерение ВГД, проведенное за 1–3 сут до начала эксперимента, показало среднее значение, равное $17,48 \pm 2,81$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 16,20–18,76). Динамика ВГД в течение одного часа без использования зеленых очков в сравнении с изменениями ВГД за то же время в процессе их использования представлена на рисунке.

Без использования хроматической оптической коррекции среднее ВГД в начале составляло $15,45 \pm 2,37$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 13,75–17,15), через один час повысилось до $16,85 \pm 2,40$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 15,13–18,57). Повышение ВГД за один час аудиторного занятия было статистически значимым ($p = 0,029$).

Недавние исследования показали, что у студентов отмечается повышенная возбудимость симпатической вегетативной нервной системы, ослабление работы сердечно-сосудистой системы, снижение стрессоустойчивости [22]. Они входят в группу риска по развитию психоэмоционального напряжения и развитию в процессе обучения психоэмоционального стресса [23]. Выявленное нами статистически

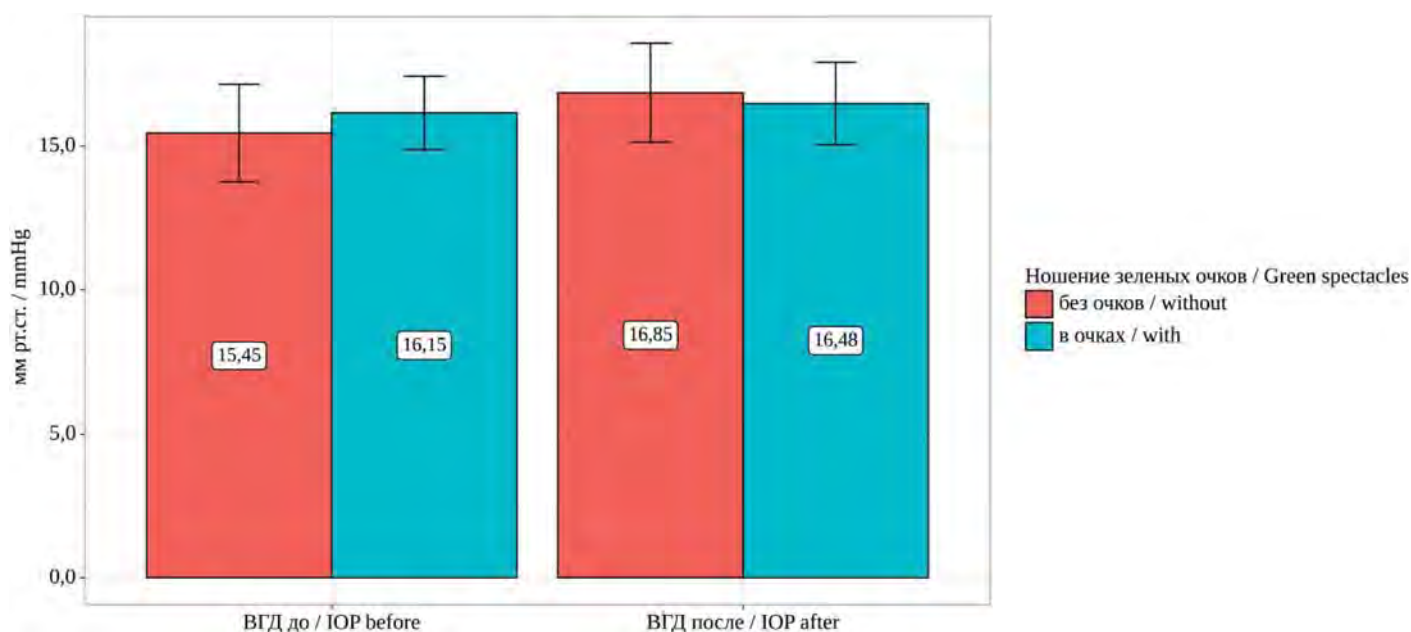


Рисунок. Динамика ВГД на фоне ношения зеленых очков и без них
Figure. Dynamics of IOP while wearing green glasses and without them

значимое повышение ВГД у студентов во время занятия мы связываем с умственной нагрузкой и стрессом.

На фоне использования хроматической коррекции среднее ВГД, исходно составлявшее $16,15 \pm 2,73$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 14,87–17,43), через один час несколько изменилось и составило $16,48 \pm 3,06$ мм рт. ст. (95%-ный ДИ: 15,04–17,91). Несмотря на смещение средних величин ВГД и доверительного интервала в сторону их увеличения, проведенный анализ не установил статистически значимых изменений ВГД в течение одного часа при использовании зеленых очков во время аудиторных занятий ($p = 0,526$).

Полученные нами результаты дают основание заключить, что повышение ВГД, возникающее в условиях умственной нагрузки в течение одного часа занятий, менее выражено на фоне использования зеленых очков у здоровых людей. Схожие результаты получены при оценке воздействия катода на глаз человека [2], которая показала, что повышение ВГД у здорового человека в процессе аудиторного занятия как стрессового фактора в условиях адаптации глаза к зеленому свету незначимо.

Во время и после использования хроматической коррекции зарегистрированы следующие побочные эффекты. Изменение цветоощущения сразу после снятия зеленых очков отмечали 22 (96%) из 23 испытуемых: розовые тона отметили 19 (83%) человек, фиолетовые — 3 (13%) человека, не было изменения цвета у одного (4%) человека. Изменение цветоощущения сохранялось от 1 до 10 мин. Отметили облегчение в глазах уже во время использования очков 9 (39%) человек, напряжение в глазах во время ношения очков и облегчение после их снятия — 5 (22%) человек. У одного (4%) испытуемого после использования очков на протяжении нескольких часов была головная боль. Снижение остроты зрения во время и после хроматической оптической коррекции не отмечено ни у кого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время занятий в результате умственной нагрузки и стресса у здоровых студентов отмечено повышение ВГД. Использование зеленых очков уменьшает высоту подъема ВГД в условиях психологических стрессовых факторов. При этом нами не получено фактических сведений о снижении ВГД на фоне использования очков с зелеными линзами. Необходимо дальнейшее изучение влияния зеленых очков на ВГД как у здорового населения, так и у пациентов с установленным диагнозом «глаукома». Использование очков с зелеными светофильтрами может оказывать незначительное влияние на ВГД. При этом их использование не должно исключать рациональной медикаментозной терапии глаукомы, своевременного лазерного и хирургического лечения.

Литература/References

1. Zaretskaya RB. Some experiments with green spectacles prescribed to glaucomatous patients. *American Journal of Ophthalmology*. 1948; 31: 985–89. doi: 10.1016/0002-9394(48)92530-6
2. Зарецкая Р.Б., Рославцев А.В. О применении очков с зелеными стеклами при лечении больных глаукомой: Методическое письмо. Москва: Министерство здравоохранения СССР; 1964. [Zaretskaya R.B., Roslavtsev A.V. About the use of spectacles with green glasses in the treatment of glaucoma patients: Methodical letter. Moscow: Ministry of Health of the USSR; 1964 (In Russ.).]
3. Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н. Образ жизни при глаукоме: научное обоснование основных рекомендаций. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 150–6. [Bakunina N.A., Kolesnikova L.N. Lifestyle in glaucoma: scientific justification of the main recommendations. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 150–6 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-3-150-156
4. Алексеев В.Н., Лысенко О.И. Особенности состояния нервной системы больных глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16 (3): 103–12.

- [Alekseev V.N., Lysenko O.I. Features of the state of the nervous system of patients with glaucoma. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2017; 16 (3): 103–12 (In Russ.).] <https://www.glaucomajournal.ru/jour/article/view/169/168>
5. Зарецкая Р.Б., Рославцев А.В., Семеновская Е.Н. Очки с зелеными стеклами. Авторское свидетельство СССР № 157132; 1963. [Zaretskaya R.B., Roslavtsev A.V., Semenovskaya E.N. Spectacles with green glasses. Copyright certificate USSR № 157132; 1963 (In Russ.).] Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_39590578_27877175.pdf
6. Григорьев В.Н., Роом И.М., Хюппенен А.П. Устройство защиты зрения от ослепления. Патент РФ № 2093874; 1997. [Grigorev V.N., Room I.M., Khyuppenen A.P. A device for protecting vision from blinding. Patent RF 2093874; 1997 (In Russ.).] Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_38082501_46044442.pdf
7. Белов В.П., Илюха А.А., Киселев В.А. и др. Устройство для воздействия цветом на организм человека. Патент РФ № 6683; 1998. [Belov V.P., Ilyukha A.A., Kiselev V.A., et al. A device to effect by colour on the human body. Patent RF 6683; 1998 (In Russ.).] Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_38322629_14775979.pdf
8. Abe RY, Silva ThC, Dantas I, et al. Can psychologic stress elevate intraocular pressure in healthy individuals? *Ophthalmology Glaucoma*. 2020 Nov-Dec; 3 (6): 426–33. doi: 10.1016/j.ogla.2020.06.011
9. Grignolo FM, Bongioanni C, Carenini BB. Variations of intraocular pressure induced by psychological stress (author's transl). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1977; 170 (4): 562–9. Available at: <https://europepmc.org/article/med/886797>
10. Brody S, Erb C, Veit R, Rau H. Intraocular pressure changes: the influence of psychological stress and the Valsalva maneuver. *Biological psychology*. 1999; 51 (1): 43–57. doi: 10.1016/S0301-0511(99)00012-5
11. Vera J, Diaz-Piedra C, Jiménez R, et al. Driving time modulates accommodative response and intraocular pressure. *Physiology & Behavior*. 2016; 164: 47–53. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.05.043
12. Vera J, Jiménez R, García JA, Cárdenas D. Intraocular pressure is sensitive to cumulative and instantaneous mental workload. *Applied Ergonomics*. 2017; 60: 313–9. doi: 10.1016/j.apergo.2016.12.011
13. Sauerborn G, Schmitz M, Franzen U, Florin I. Stress and intraocular pressure in myopes. *Psychology and Health*. 1992; 6 (1–2): 61–8. doi: 10.1080/08870449208402022
14. Ha A, Kim YK, Park YJ, Jeoung JW, Park KH. Intraocular pressure change during reading or writing on smartphone. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0206061. doi: 10.1371/journal.pone.0206061
15. Jiménez R, Vera J. Effect of examination stress on intraocular pressure in university students. *Applied Ergonomics*. 2018; 67: 252–8. doi: 10.1016/j.apergo.2017.10.010
16. Курбанов С.А., Габдрахманова А.Ф. Фактор стресса в развитии глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 12 (2 (68)): 91–3. [Kurbanov S.A., Gabdrakhmanova A.F. A stress factor in the development of glaucoma. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017; 12 (2 (68)): 91–3 (In Russ.).] Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_29411501_42703225.pdf
17. Kaluza G, Stempel I, Maurer H. Stress reactivity of intraocular pressure after relaxation training in open-angle glaucoma patients. *Journal of Behavioral Medicine*. 1996; 19: 587–97. doi: 10.1007/BF01904906
18. Wu ACL, Choy BNK. Psychological interventions to reduce intraocular pressure (IOP) in glaucoma patients: a review. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023; 261 (5): 1215–27. doi: 10.1007/s00417-022-05912-2
19. Kumar A, Ou Y. From bench to behaviour: The role of lifestyle factors on intraocular pressure, neuroprotection, and disease progression in glaucoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2023; 51 (4): 380–94. doi: 10.1111/ceo.14218
20. Sankalp, Dada T, Yadav RK, et al. Effect of tratak (yogic ocular exercises) on intraocular pressure in glaucoma: an RCT. *Int J Yoga*. 2022 Jan-Apr; 15 (1): 59–69. doi: 10.4103/ijoy.ijoy_160_21
21. Dada T, Mittal D, Mohanty K, et al. Mindfulness meditation reduces intraocular pressure, lowers stress biomarkers and modulates gene expression in glaucoma: A randomized controlled trial. *J Glaucoma*. 2018; 27 (12): 1061–7. doi: 10.1097/IJG.0000000000001088
22. Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Реактивность вегетативной нервной системы у студентов медицинского факультета разных специальностей при стрессе. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2022; 3: 60–6. [Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., Timofeeva N.Yu., et al. Reactivity of the autonomic nervous system in medical students of different specialties under stress. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2022; 3: 60–6 (In Russ.).] Available at: <http://s.siteapi.org/Tbd21d3a35e453b.ru/docs/nutzt0yop340sw4w48kk0c0gww08oo>
23. Елишкин И.В., Виноградов М.А., Пилюгин В.А., Семенов Д.С. Исследование психоэмоционального напряжения студентов в условиях

Вклад авторов в работу: Миргородская — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание и финальная подготовка статьи к публикации; М.Н. Миргородский — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; В.В. Вронская — сбор данных и их интерпретация, финальная подготовка статьи к публикации; К.В. Цысь, Е.С. Каминская — сбор данных, написание статьи.

Authors' contribution: M.E. Mirgorodskaya — concept and design of the study, data collection and interpretation, writing, editing and final preparation of the article for publication; M.N. Mirgorodskiy — concept and design of the study, editing and final preparation of the article for publication; V.V. Vronskaya — data collection and interpretation, final preparation of the article for publication; K.V. Tsys, E.S. Kaminskaya — data collection, writing of the article.

Поступила: 08.06.2023. Переработана: 29.06.2023. Принята к печати: 04.07.2023

Originally received: 08.06.2023. Final revision: 29.06.2023. Accepted: 04.07.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 16 г. Краснодара» Минздрава Краснодарского края, ул. Московская, д. 66, Краснодар, 350016, Россия

³ ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086

⁴ Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Майя Евгеньевна Миргородская — ассистент кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0002-3165-538X

Максим Николаевич Миргородский — врач-офтальмолог³

Валерия Васильевна Вронская — ассистент кафедры глазных болезней¹, младший научный сотрудник⁴, ORCID 0000-0002-0456-4378

Кристина Витальевна Цысь — студентка лечебного факультета¹

Екатерина Сергеевна Каминская — студентка лечебного факультета¹

Для контактов: Майя Евгеньевна Миргородская,
mirmayya@gmail.com

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

² Krasnodar City polyclinic # 16, 66, Moskovskaya St., Krasnodar, 350016, Russia

³ Professor S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital # 1, 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350086, Russia

⁴ S. Fyodorov "Eye Microsurgery", Krasnodar Branch, 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350000, Russia

Maya E. Mirgorodskaya — assistant of chair of eye diseases¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0002-3165-538X

Maxim N. Mirgorodskiy — ophthalmologist³

Valeriya V. Vronskaya — assistant of chair of eye diseases¹, junior researcher⁴, ORCID 0000-0002-0456-4378

Kristina V. Tsys — student of health care faculty¹

Ekaterina S. Kaminskaya — student of health care faculty¹

For contacts: Maya E. Mirgorodskaya,
mirmayya@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-52-57>



Ассоциация клинико-морфологических и молекулярно-генетических (мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* и полиморфизм гена *ABCB1*) факторов у больных меланомой радужки

С.В. Саакян^{1, 2}, И.В. Свирина¹ ✉, А.Ю. Цыганков^{1, 2}, А.М. Бурденный³, В.И. Логинов³

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

³ ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Цель работы — анализ частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в циркулирующей опухолевой ДНК и ткани опухоли, а также частоты генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у пациентов с меланомой радужки. **Материал и методы.** В исследование включено 139 пациентов с увеальной меланомой (УМ), обследованных в 2011–2023 гг. В опытную группу вошли 46 пациентов с меланомой радужки ($n = 20$, группа I) и распространением в цилиарное тело ($n = 26$, группа II), которым проведено молекулярно-генетическое исследование. Группу III (сравнения) составили 30 пациентов с УМ, обследованных в 2012 г. Диагноз УМ был морфологически верифицирован во всех случаях. **Результаты.** В группе I не выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11*. В группе II одна гетерозиготная мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 2 (7,7%) пациентов. Значимых ассоциаций с клиническими и патоморфологическими признаками не выявлено ($p > 0,1$). В группе сравнения III у 27 (90%) пациентов выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11*. Сравнение частоты гетерозиготной мутации в генах *GNAQ/GNA11* показало достоверные отличия между опытными группами и группой сравнения ($F = 0,0000001$, $\chi^2 = 56,45$). Генотип *CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в группе I встречался в 90% ($F = 0,026418$, $\chi^2 = 5,36$, значимо чаще, чем в группе III), в группе II — в 92,3% ($F = 0,006183$, $\chi^2 = 7,75$, что значимо чаще, чем в группе III), в группе III — в 60%. Генотип *TT* ни в одной группе не выявлен. **Заключение.** Показано, что частота мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11* и частота генотипа *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* при меланомах радужки значимо ниже, чем при меланоме хориоидеи, что свидетельствует об относительно благоприятном течении опухолевого процесса.

Ключевые слова: увеальная меланома; меланома радужки; меланома хориоидеи; цоДНК, *GNAQ*; *GNA11*; *ABCB1*

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Свирина И.В., Цыганков А.Ю., Бурденный А.М., Логинов В.И. Ассоциация клинико-морфологических и молекулярно-генетических (мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* и полиморфизм гена *ABCB1*) факторов у больных меланомой радужки. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 52-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-52-57>

Association of clinical-morphological and molecular-genetic factors (mutations in *GNAQ* and *GNA11* oncogenes and *ABCB1* gene polymorphism) in patients with iris melanoma

Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Irina V. Svirina¹ ✉, Alexandr Yu. Tsygankov^{1, 2}, Alexey M. Burdennyi³, Vitaly I. Loginov³

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

² Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia
dr.svirinairina@yandex.ru

Purpose: to analyze the frequency of *GNAQ*/*GNA11* mutations in circulating tumor DNA and tumor tissue, and the frequency of genotypes of polymorphic marker C3435T of *ABCB1* gene in patients with iris melanoma. **Material and methods.** The study included 139 patients with uveal melanoma (UM) followed in 2011–2023. The experimental group included 46 patients with iris melanoma ($n = 20$, group I) and ciliary body involvement ($n = 26$, group II), who underwent a molecular genetic study. The comparison group III consisted of 30 UM patients managed in 2012. Morphologically, uveal melanoma was verified in all cases. **Results.** No mutations in the *GNAQ*/*GNA11* genes were identified in group I. In group II, one heterozygous mutation in the *GNAQ*/*GNA11* genes was detected in 2 patients (7.7%). No significant associations with clinical or pathomorphological features were found ($p > 0.1$). In the comparison group III, mutations in the *GNAQ*/*GNA11* genes were detected in 27 patients (90%). When comparing the frequency of heterozygous mutations in the *GNAQ*/*GNA11* genes significant differences between the experimental groups and the comparison group were revealed ($F = 0.0000001$, $\chi^2 = 56.45$). The CC genotype of the C3435T polymorphic marker of the *ABCB1* gene was found in 90% ($F = 0.026418$, $\chi^2 = 5.36$, significantly more frequently than in group III), in group II — in 92.3% ($F = 0.006183$, $\chi^2 = 7.75$, significantly more frequently than in group III), in group III it was found in 60%. The TT genotype was not detected in any group. **Conclusion.** This study has shown that the frequency of mutations in *GNAQ* and *GNA11* genes, the frequency of CT genotype of *ABCB1* polymorphic marker C3435T gene in iris melanoma is significantly lower than that in choroid melanoma, indicating a relatively favorable tumor behaviour.

Keywords: uveal melanoma; iris melanoma; choroidal melanoma; ctDNA; *GNAQ*; *GNA11*; *ABCB1*

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., Svirina I.V., Tsygankov A.Yu., Burdennyi A.M., Loginov V.I. Association of clinical and morphological and molecular-genetic factors (mutations in *GNAQ* and *GNA11* oncogenes and *ABCB1* gene polymorphism) in patients with iris melanoma. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 52–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-52-57>

Уvealная меланома (УМ) является наиболее распространенной первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых [1, 2]. УМ составляет до 12–15% всех меланом и является 2-й по частоте формой меланомы [3]. В 90% случаев выявляют меланому хориоидеи, в 6% — меланому цилиарного тела и в 5–10% — меланому радужки [4, 5]. Для УМ характерно агрессивное прогрессирующее течение с высоким риском метастазирования [3, 6], при этом меланома радужки обладает более благоприятным прогнозом, что может быть связано с более ранней обращаемостью пациентов и выявлением опухоли на ранних стадиях заболевания [7].

УМ чаще всего метастазирует гематогенным путем: в печень (90%), легкие (25%), кости (15%), кожу (10%) [3, 8]. К факторам неблагоприятного прогноза при УМ относят возраст больного, размер первичной опухоли, клеточный состав (эпителиоидный или смешанный гистологический тип клеток), большое количество митозов, экстрабульбарный рост, вовлечение в опухолевый процесс

цилиарного тела. Хромосомные изменения включают моносомию хромосомы 3 и/или амплификацию хромосомы 8 [8].

В последние годы более значимую роль играют молекулярно-генетические методы исследования. Мутации *GNAQ* и *GNA11* относятся к наиболее распространенным генным абберациям при УМ, данные мутации чаще наблюдаются при меланоме хориоидеи и цилиарного тела, но описаны также случаи и при меланоме радужки [9–11]. Мутации в генах *GNAQ* и *GNA11* встречаются в 71–93% всех УМ, однако показано, что они не влияют на развитие метастатической болезни [9, 12–14], а относятся к ранним событиям онкогенеза и являются маркером меланоцитарной опухоли [15]. Ген *GNAQ* локализован на хромосоме 9q21, а его паралог ген *GNA11* — на 19p13.3. Оба гена кодируют α -субъединицу G-белка, вовлеченную в *MAPK*-сигнальную систему клетки, в результате активации *MAPK*-сигнального каскада увеличивается скорость деления клеток [16, 17].

Полиморфизм маркера C3435T гена *ABCB1/MDR1* связан с риском развития УМ и обладает прогностической

значимостью для данных пациентов [18, 19], однако работы, посвященные меланоме радужки, отсутствуют.

Отсутствие публикаций в российской литературе и наличие единичных работ в зарубежной литературе, направленных на изучение частоты выявления цоДНК (*GNAQ/GNA11*) и распределения генотипов полиморфного гена *ABCB1/MDR1* у пациентов с меланомой радужки, а также их ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками опухолей, диктует необходимость изучения указанных взаимосвязей.

ЦЕЛЬ работы — анализ частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в циркулирующей опухолевой ДНК, ткани опухоли и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у пациентов с меланомой радужки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 139 пациентов с УМ за период 2011–2023 гг. В опытную группу включено 46 пациентов с меланомой радужки и распространением в цилиарное тело, которым проведено молекулярно-генетическое исследование. Группа сравнения составляет 30 пациентов с УМ, пролеченных в 2012 г.

Всем пациентам проведено стандартное и специальное офтальмологическое обследование, включая ультразвуковое дуплексное сканирование и ультразвуковую биомикроскопию.

Пациенты находились под динамическим наблюдением в течение 3–132 (29,6 ± 30,6) мес.

В зависимости от характера опухолевого очага пациенты были разделены на группы.

В группу I вошло 20 пациентов с меланомой радужки. Средний возраст пациентов в группе составил 52,6 ± 12,8 (30–72) года. В данной группе преобладали женщины — 65 % (n = 13), мужчины составляли 35 % (n = 7). У 3 (15 %) пациентов отмечен отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям различных локализаций.

Группу II составили 26 пациентов, в том числе 57,7 % женщин (n = 15) и 42,3 % мужчин (n = 11), с меланомой радужки с распространением в цилиарное тело. Средний возраст пациентов в группе составил 59,7 ± 13,8 (33–80) года. Отягощенный семейный анамнез по онкологической патологии определен у 23,1 % (n = 6) больных.

Группу III составили 30 пациентов, из них 60 % женщин (n = 18) и 40 % мужчин (n = 12), с УМ. Средний возраст пациентов в группе 51,3 ± 12,0 (23–72) года. У 11 (36,7 %) пациентов отмечен отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям различных локализаций.

Всем пациентам в качестве лечения проведено органосохраняющее (иридэктомия, иридоциклсклерэктомия) или ликвидационное (энуклеация с пластикой культи) хирургическое вмешательство.

Морфологически диагноз УМ был верифицирован во всех случаях. Гистологическое исследование проводилось на базе НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в отделе патологической анатомии и гистологии. Подготовку и окраску гистологических препаратов проводили по стандартной методике гематоксилином и эозином.

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии. От всех больных было получено добровольное информированное согласие на медицинские процедуры. Материалом исследования служила геномная цоДНК, выделенная из плазмы периферической крови и ткани опухоли с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Выделенные образцы ДНК хранили при температуре -20 °С. Качественную и количественную оценку ДНК проводили на спектрофотометре NanoDrop 1000 (NanoDrop, США). Изучение мутаций в генах *GNAQ/GNA11* и идентификацию аллелей полиморфного маркера *C3435T* (rs1045642) гена *ABCB1* выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) методом анализа кривых плавления. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР приведены в таблице [20].

Плавление продуктов амплификации выполняли в диапазоне 55–95 °С с увеличением температуры на 0,5 °С каждые 10 с. Обработку полученных данных осуществляли в программной среде Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad).

Статистическую обработку результатов при оценке полиморфизма и мутаций генов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди — Вайнберга для аутосомных признаков. При сравнении частот выявления применяли точный критерий Фишера. Комплексную оценку связей между исследуемыми группами проводили с использованием логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом с уровнем значимости, равным 0,05. Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (m₁). Расчеты проводили в пакетах программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.1.

Таблица. Характеристика праймеров и условий ПЦР
Table. Characterization of primers and PCR conditions

Ген/мутация/полиморфизм Gene/mutation/polymorphism	Структура праймеров Primer structure	T _{отж.} , °C T _{annealing} , °C	Длина продукта, п. н. Product length, bp
<i>GNAQ</i> /G183A, Arg183Gln	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAGTAGTG	60	502
	R: AAGCCTATCTTGTGTTTGAAGCC		
<i>GNAQ</i> /A209C, Glu209Pro	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAGTAGTG	60	298
	R: CCCACACCCTACTTTCTATCATTTAC		
<i>GNA11</i> /C183T, Arg183Cys	F: GTGCTGTGTCCCTGTCCTG	60	249
	R: GGCAATGAGCCTCTCAGTG		
<i>GNA11</i> /A209T, Glu209Leu	F: GGTGGGAGCCGTCCTGGGAT	60	344
	R: GGCAGAGGGAATCAGAGGGGC		
<i>ABCB1</i> /rs1045642 (C3435T)	F: AGGTTTCACATCACCAAGATTCC	60	206
	R: TTCTCAGAAAGGAGTATGCCCTTA		

Примечание. T_{отж.} — время отжига; п. н. — пар нуклеотидов.
Note. T_{annealing} — annealing time, bp — base pairs.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе I (опытной) опухоль локализовалась чаще в нижнем ($n = 10$; 50 %), внутреннем ($n = 5$; 25 %), наружном ($n = 4$; 20 %) квадрантах. Диффузный (анулярный) характер поражения отмечен у одного (5 %) пациента.

При биомикроскопии в большинстве случаев определяли пигментированную форму опухоли ($n = 11$; 55 %), реже — слабопигментированную ($n = 5$; 25 %) и беспигментную ($n = 4$; 20 %) формы (рисунок). Вторичную гипертензию определяли в 5 % ($n = 1$), сосуды клинически выявлены — в 5 % ($n = 1$), анулярный рост — в 5 % ($n = 1$) случаев. Морфологический диагноз «меланома радужки» подтвержден во всех случаях: веретенноклеточный тип ($n = 13$; 65 %), смешанноклеточный ($n = 6$; 30 %), эпителиоидноклеточный ($n = 1$; 5 %).

В группе II (опытной) опухоль локализовалась в нижнем ($n = 3$; 11,5 %), внутреннем ($n = 7$; 26,9 %), наружном ($n = 6$; 23,2 %), верхнем ($n = 3$; 11,5 %) квадрантах. Диффузный (анулярный) характер поражения отмечен у 7 (26,9 %) пациентов.

При биомикроскопии чаще определяли пигментированную форму опухоли ($n = 22$; 86,4 %) и с одинаковой частотой — слабопигментированную ($n = 2$; 7,7 %) и беспигментную ($n = 2$; 7,7 %) формы. Вторичная гипертензия определялась в 30,8 % ($n = 8$), сосуды клинически выявлены — в 19,2 % ($n = 5$), анулярный рост — в 26,9 % ($n = 7$) случаев, экстрабульбарный рост — в 23,1 % ($n = 6$). Морфологический диагноз «меланома радужки» подтвержден во всех случаях: веретенноклеточный тип ($n = 14$; 53,8 %), смешанноклеточный ($n = 10$; 38,5 %), эпителиоидноклеточный ($n = 2$; 7,7 %).

В группе III (сравнения) по локализации выделяли меланому цилиохориоидальной зоны — 5 (16,7 %) пациентов, хориоидеи — 22 (73,3 %) пациента и иридоцилиохориоидальной зоны — 3 (10 %) пациента. При офтальмоскопии выраженную пигментацию опухоли определяли в 43,3 % ($n = 13$), умеренную пигментацию — в 46,7 % ($n = 14$) и беспигментную — в 20 % ($n = 4$) случаев. Гемофтальм определяли в 13,3 % ($n = 4$), невысокую отслойку сетчатки — в 40 % ($n = 12$), высокую отслойку сетчатки — в 36,7 % ($n = 36,7$), видимые собственные сосуды — в 46,7 % ($n = 14$), экстрабульбарный рост — в 16,7 % ($n = 5$). По патогистологическому типу УМ выделяли опухоли веретенноклеточного ($n = 16$; 53,3 %), смешанноклеточного ($n = 9$; 30 %) и эпителиоидноклеточного ($n = 5$; 16,7 %) типа.

В группе I не выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11*. В группе II хотя бы одна гетерозиготная мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 2 (7,7 %) пациентов. Мутация

в 4-м экзоне гена *GNAQ* определена у одного пациента (3,8 %), в экзоне 5 гена *GNAQ* — у одного (3,8 %) пациента. В 4-м и 5-м экзонах гена *GNA11* мутаций не выявлено. У пациентов с меланомой радужки и распространением в цилиарное тело статистически значимых ассоциаций с клиническими и патоморфологическими признаками не выявлено ($p > 0,1$).

В группе сравнения у 27 (90 %) пациентов выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11*. Мутации в 5-м экзоне гена *GNAQ* найдены у 5 (16,7 %) пациентов, в экзоне 5 гена *GNA11* — у 50 % обследованных. В 4-м экзоне гена *GNAQ* гомозиготные мутации определены у 12 пациентов (40 %). В 4-м экзоне гена *GNA11* мутаций не выявлено. В 3 случаях выявлено одновременно две мутации. Определена статистически значимая ассоциация частоты мутаций в 5-м экзоне гена *GNAQ* с высокой отслойкой сетчатки ($p = 0,0472$), с другими клиническими признаками значимых связей не выявлено. Частота мутаций в 5-м экзоне гена *GNA11* в опухоли веретенноклеточного типа в 2,8 раза выше, чем в опухоли эпителиоидноклеточного типа.

При сравнении частоты гетерозиготной мутации в генах *GNAQ/GNA11* в опытных группах и группе сравнения получены достоверные отличия, при этом в группе УМ указанные мутации определяли значимо чаще ($OR = 0,01$ (от 0 до 0,03), $F = 0,0000001$, $\chi^2 = 56,45$). Таким образом, нами подтверждено относительно благоприятное течение меланомы радужки и с распространением в цилиарное тело по сравнению с меланомой хориоидеи.

Генотип *CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* определяли в группе I в 90 % ($n = 18$) и в группе II — в 92,3 % ($n = 24$) случаев, генотип *CT* выявляли практически с одинаковой частотой в группе I — 10 % ($n = 2$) и II — 7,8 % ($n = 2$). Генотип *TT* ни в одной из исследуемых групп не выявлен.

В группе III генотип *CC* определяли в 60 % ($n = 18$), а генотип *CT* — в 40 % ($n = 12$) случаев, генотип *TT* также не определяли.

Сравнение частоты выявления генотипа *CC* и *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в группе I и группе III показало значимые различия ($OR = 0,17$ (от 0,03 до 0,85), $F = 0,026418$, $\chi^2 = 5,36$). Между группой II и III также получены значимые различия ($OR = 0,13$ (от 0,02 до 0,63), $F = 0,006183$, $\chi^2 = 7,75$).

Статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах *GNAQ/GNA11*, полиморфизмом гена *ABCB1* в периферической крови, ткани опухоли и клинико-морфологическими параметрами меланомы радужки не выявлено.



Рисунок. Клиническая картина меланомы радужки. Формы опухоли по степени пигментации. А — пигментированная. Б — слабопигментированная. В — беспигментная

Figure. Clinical picture of iris melanoma. Tumor forms according to the degree of pigmentation. A — pigmented. B — low pigmented. B — non-pigmented

ОБСУЖДЕНИЕ

Меланома хориоидеи одна из наиболее частых внутриглазных опухолей, которая характеризуется агрессивным течением с высокой вероятностью метастазирования и летального исхода [21]. Частота метастазирования составляет около 50 % через 5 лет независимо от проведенного лечения [22]. В отличие от меланомы хориоидеи, меланома радужки встречается в 5–10 % случаев и обычно выявляется на плановом осмотре или самим пациентом [4]. Частота метастазирования меланомы радужки, по данным С. Shields и соавт. [23], составляет 0,5, 4,7, 10 % через 3, 5 и 10 лет соответственно с момента постановки диагноза. В литературе публикации, посвященные клинко-морфологическим и молекулярно-генетическим особенностям при меланоме радужки носят единичный характер.

В нашей работе проведен анализ клинко-морфологических и молекулярно-генетических признаков у 46 больных с меланомой радужки. Нами оценены ассоциации между мутациями в генах *GNAQ* и *GNA11* и такими клиническими параметрами опухоли, как локализация, наличие пигментации, видимых собственных сосудов, вторичной гипертензии, экстрабульбарного роста, а также гистологический тип опухоли и наличие отягощенного семейного анамнеза в отношении онкологической патологии у пациента. Выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11* у 2 (7,7 %) пациентов, но не выявлено значимых взаимосвязей данных генов с клинко-морфологическими параметрами.

Имеются работы, в которых проводилась корреляция генетических факторов с клинко-морфологическими параметрами, касающимися меланомы хориоидеи. В статье С.В. Саакян и соавт. [10], посвященной меланоме хориоидеи, проведена ассоциация между мутациями в генах *GNAQ* и *GNA11* и клиническими параметрами опухоли, при этом удалось выявить статистически значимую ассоциацию частоты мутации глутамина в 209-м положении гена *GNAQ* с высокой отслойкой сетчатки, в то время как с другими клиническими признаками значимых взаимосвязей не выявлено.

Впервые мутации в гене *GNAQ* в меланоме радужки выявлены М. Оппен и соавт. [24], при этом в данное исследование включены пациенты с большими меланомами хориоидеи и радужки, которым по показаниям проведена энуклеация. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом сравнительной геномной гибридизации с применением специальных чипов. Выявлены мутации у 2 из 9 пациентов с меланомой радужки в кодоне 209 гена *GNAQ*. В данном исследовании выборка была небольшой (9 пациентов с меланомой радужки), что могло влиять на достоверность исследования.

В исследовании N. van Poppel и соавт. [9] мутации в генах *GNAQ* или *GNA11* выявлены в 26 меланомах радужки из 30, но авторы не проводили ассоциацию молекулярно-генетических изменений с клинко-морфологическими параметрами. В данной работе молекулярно-генетическое исследование проводили методом секвенирования следующего поколения (NGS) и оценивали мутации во всех экзонах генов *GNAQ* и *GNA11*, в отличие от нашей работы, где исследование проводили только в 2 наиболее частых экзонах. По данным S. Scholz и соавт. [13], мутации в генах *GNAQ* или *GNA11* были обнаружены у 16 из 19 пациентов. В результате авторы заключили, что меланомы радужки генетически схожи с меланомами цилиарного тела и хориоидеи. Исследование проводили по такой же методике, что и в работе N. van Poppel и соавт. [9]. В нашу работу

в 78 % вошли пациенты с небольшими опухолями после блокэксцизий, а исследование проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Методы, используемые в нашем исследовании, валидированы на большом количестве случаев (более 400 случаев невусов и меланом хориоидеи), в связи с чем мы выбрали данную методику для нашего исследования [10, 18, 20].

Еще одна мутация, исследованная в нашей работе, посвящена экспрессии гена *ABCB1*, которая приводит к повышению риска развития метастазов при меланоме хориоидеи [19, 25], однако работ, посвященных экспрессии гена *ABCB1* при меланоме радужки, нет. В нашей работе выявлено, что генотип *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* встречается в 10 % случаев при меланоме радужки и в 7,8 % при меланоме с распространением в цилиарное тело, в отличие от меланомы хориоидеи, при которой ассоциация генотипа *CT* отмечалась в 40 % случаев и была связана с риском развития УМ. Данные результаты объясняют более редкое метастазирование меланомы радужки, чем меланомы хориоидеи.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что мутации при меланоме радужки в генах *GNAQ*, *GNA11* и гене *ABCB1* встречаются значительно реже, чем при меланоме хориоидеи, что обусловлено более низкими показателями метастазирования. Тем не менее данный вопрос достаточно сложен, требует дальнейших исследований и наблюдений за больными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетические исследования имеют большое значение для прогнозирования течения опухолевого процесса при меланоме радужки. В нашей работе показано, что частота мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11*, генотипа *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* при меланомах радужки значимо ниже, чем при меланоме хориоидеи, что свидетельствует об относительно благоприятном течении опухолевого процесса. Для уточнения генетического профиля меланом радужки необходимы дальнейшие исследования с использованием более широкой панели маркеров.

Литература/References

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 Apr 9; 6 (1): 24. doi:10.1038/s41572-020-0158-0
2. Smit KN, Jager MJ, de Klein A, Kili E. Uveal melanoma: towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res*. 2020;75:100800, doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100800
3. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36 (1): 109–40. doi: 10.1007/s10555-017-9663-3
4. Maheshwari A, Finger PT. Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37: 677–90. doi: 10.1007/s10555-018-9762-9
5. Oxenreiter MM, Lane AM, Jain P, Kim IK, Gragoudas ES. Conservative management of suspicious melanocytic lesions of the iris. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257: 1319–24. doi: 10.1007/s00417-019-04296-0
6. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal Melanoma: A review of the literature. *Oncol Ther*. 2018; 6 (1): 87–104. doi: 10.1007/s40487-018-0056-8
7. Jamison A, Bhatti LA, Sobti MM, et al. Uveal melanoma-associated survival in Scotland. *Eye (London)*. 2019; 33: 1699–706. doi: 10.1038/s41433-019-0622-9
8. Kalirai H, Thornton S, Tsygankov AI, et al. Genetics of uveal melanoma. *Intraocular Tumors*. 2019; 81–91. doi: 10.1007/978-981-15-0395-57
9. Van Poppel NM, Vaarwater J, Mudhar H.S, et al. Genetic background of iris melanomas and iris melanocytic tumors of uncertain malignant potential. *Ophthalmology*. 2018; 125: 904–12. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.022
10. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М. Мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* у больных увеальной меланомой. *Молекулярная медицина*. 2014; 2: 34–7 [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Iu., Loginov V.I., Burdennyuy A.M. Mutations in oncogenes *GNAQ* and *GNA11* in uveal melanoma patients. *Molecular medicine*. 2014; 2: 34–7 (In Russ.)].

11. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN Jr. Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta-analyses. *Curr Eye Res.* 2017; 42 (8): 1085–93. doi: 10.1080/02713683.2017.1297997
12. Staby KM, Gravdal K, Mork SJ, et al. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96: 31–8. doi: 10.1111/aos.13452
13. Scholz SL, Moller I, Reis H, et al. Frequent GNAQ, GNA11, and EIF1AX Mutations in Iris Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58: 3464–70. doi: 10.1167/jovs.17-21838
14. Helgadottir H, Huijoni V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet.* 2016; 9: 147–55. doi: 10.2147/TACG.S69210
15. Feng X, Arang N, Rigracciolo DC, et al. A platform of synthetic lethal gene interaction networks reveals that the GNAQ uveal melanoma oncogene controls the Hippo pathway through FAK. *Cancer Cell.* 2019; 35: 457–72. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.009
16. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2191–9. doi: 10.1056/NEJMoal000584
17. Griewank KG, van de Nes J, Schilling B, et al. Genetic and clinico-pathologic analysis of metastatic uveal melanoma. *Mod Pathol.* 2014; 27: 175–83. doi: 10.1038/modpathol.2013.138
18. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Ассоциация гена ABCB1 с риском развития увеальной меланомы. *Архив патологии.* 2014; 76 (2): 3–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Association of the ABCB1 gene with risk for uveal melanoma. *Arkhiv patologii.* 2014; 76 (2): 3–7 (In Russ.)].
19. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г. и др. Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки после энуклеации в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций. *Альманах клинической медицины.* 2018; 46 (4): 338–46. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryani A.G. Survival rate of uveal melanoma patients melanoma patients in distant terms after enucleation depending on molecular genetic aberrations. *Almanakh klinicheskoy meditsiny.* 2018; 46 (4): 338–46 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-338-346
20. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б. и др. Ассоциация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (4): 24–32. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Myakoshina E.B., et al. Association of clinical, instrumental and molecular genetic predictors with the risk of development and tumor progression of melanocytic intraocular neoplasms. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (4): 24–32 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32
21. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal Melanoma: A review of the literature. *Oncol Ther.* 2018; 6 (1): 87–104. doi: 10.1007/s40487-018-0056-8
22. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132 (5): 605–13. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.77
23. Shields CL, Di Nicola M, Bekerman VP, et al. Iris melanoma outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification (eighth edition) in 432 patients. *Ophthalmology.* 2018; 125 (6): 913–23. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.040
24. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49 (12): 5230–4. doi: 10.1167/jovs.08-2145
25. Landreville S, Agapova OA, Kneass ZT, Salesse C, Harbour JW. ABCB1 identifies a subpopulation of uveal melanoma cells with high metastatic propensity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24 (3): 430–7. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00841.x

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — концепция исследования, сбор данных, научное редактирование; И.В. Свирина, А.Ю. Цыганков — сбор и обработка данных, статистический анализ, написание текста; А.М. Бурденный, В.И. Логинов — проведение молекулярно-генетических исследований.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — study concept, data collection, scientific editing; I.V. Svirina, A.Yu. Tsygankov — data collection, statistical processing, writing of the article; A.M. Burdenniy, V.I. Loginov — molecular genetic studies.

Поступила: 07.07.2023. Переработана: 04.08.2023. Принята к печати: 05.08.2023
Originally received: 07.07.2023. Final revision: 04.08.2023. Accepted: 05.08.2023

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

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО²

Ирина Витальевна Свирина — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО²

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

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

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

Для контактов: Ирина Витальевна Свирина,
dr.svirinairina@yandex.ru

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

² Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, ophthalmology chair²

Irina V. Svirina — PhD student of ocular oncology and radiology department¹

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher of ocular oncology and radiology department¹, assistant at ophthalmology chair² Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

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

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

For contacts: Irina V. Svirina,
dr.svirinairina@yandex.ru

Лечение и профилактика инфекционных осложнений на различных этапах восстановительной хирургии

И.А. Филатова[✉], С.А. Шеметов, Ю.П. Кондратьева

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

Цель работы — оценить эффективность и безопасность монотерапии и комбинированной терапии препаратами Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР для лечения инфекционных осложнений после реконструктивных операций на придаточном аппарате глаза, выполненных по поводу врожденной, посттравматической, сенильной патологии. **Материал и методы.** В исследование включено 90 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет ($M = 58,46 \pm 7,31$) с различной патологией вспомогательного аппарата глаза, из них мужчин — 21 (23,3%); женщин — 69 (76,7%). На этапе скрининга у 31 пациента выявлены признаки бактериального конъюнктивита, на дооперационном этапе назначена 7-дневная моно- или комбинированная противомикробная терапия с контролем эффективности по данным бактериологического анализа. Спустя месяц эти пациенты были включены в исследование. Все 90 пациентов были разделены на 3 группы в зависимости от схемы терапии: группа 1 ($n = 30$) — монотерапия: Моксифлоксацин-Оптик до 14 дней после операции; группа 2 ($n = 30$) — последовательная терапия: Митрасептин-ОфтальмоЛОР в течение 3 дней до операции и Моксифлоксацин-Оптик до 14 дней после операции; группа 3 ($n = 30$) — комбинированная терапия: Митрасептин-ОфтальмоЛОР в течение 3 дней до операции и Митрасептин-ОфтальмоЛОР + Моксифлоксацин-Оптик до 14 дней после операции. Пациентам проведены реконструктивно-пластические операции на вспомогательном аппарате глаза и выполнено стандартное офтальмологическое обследование до и через 3, 7 и 15 дней после операции. **Результаты.** Все схемы противомикробной терапии показали высокую клиническую эффективность у оперированных пациентов. Комбинированная терапия антисептика Митрасептин-ОфтальмоЛОР и антибиотика Моксифлоксацин-Оптик, позволила добиться наибольшей степени эрадикации микроорганизмов конъюнктивы (до 100%), обладает выраженным противомикробным эффектом, эффективно контролирует воспаление и сокращает длительность терапии на 36%, обеспечивая лучшую клиническую переносимость. **Заключение.** Использование различных способов антибиотикопрофилактики сокращает количество бактериальной микрофлоры конъюнктивы. Наиболее эффективный метод профилактики послеоперационных инфекционных осложнений — использование комбинированной терапии антисептика и антибактериального препарата.

Ключевые слова: ткани век и глазной поверхности; послеоперационное лечение и профилактика инфекционных осложнений; комбинированная терапия антисептиком и антибиотиком; глазные капли Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Шеметов С.А., Кондратьева Ю.П. Лечение и профилактика инфекционных осложнений на различных этапах восстановительной хирургии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 58-65. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-58-65>

Treatment and prevention of infectious complications at various stages of reconstructive surgery

Irina A. Filatova[✉], Sergey A. Shemetov, Yulia P. Kondratyeva

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
filatova13@yandex.ru

Purpose. To evaluate the effectiveness and safety of monotherapy and combination therapy with Moxifloxacin-Optik and Mitrseptin-OphthalmolOR drugs for the treatment of infectious complications after reconstructive operations on the accessory apparatus of the eye performed for congenital, post-traumatic, and senile pathology. **Material and methods.** 90 patients aged 18 to 75 years ($M = 58.46 \pm 7.31$) with various pathologies of the auxiliary apparatus of the eye — 21 men (23.3 %) and 69 women (76.7 %) were included in the study. At the screening stage, 31 patients who showed signs of bacterial conjunctivitis were given a 7-day mono- or combined antimicrobial therapy, followed by an efficacy control according to bacteriological testing data. After 1 month, all 90 patients were divided into three groups depending on the therapy regimen. Group 1 ($n = 30$) had monotherapy with Moxifloxacin-Optik which started after the surgery and lasted up to 14 days. Group 2 ($n = 30$) had sequential therapy with Mitrseptin-OphthalmolOR for 3 days before surgery and with Moxifloxacin-Optik for up to 14 days after surgery. Group 3 ($n = 30$) received combination therapy: Mitrseptin-OphthalmolOR for 3 days before surgery and Mitrseptin-OphthalmolOR + Moxifloxacin-Optician for up to 14 days after surgery. All patients had reconstructive plastic surgery on the auxiliary apparatus of the eye and underwent a standard ophthalmological examination before surgery and 3, 7 and 15 days after it. **Results.** All antimicrobial treatment plans showed high clinical effectiveness in the operated patients. The combined therapy with the antiseptic Mitrseptin-OphthalmolOR and the antibiotic Moxifloxacin-Optik which brought about the greatest degree of eradication of conjunctival microorganisms (up to 100 %), has a pronounced antimicrobial effect, effectively controls the inflammation and reduces the therapy duration by 36 %, ensuring the best clinical tolerability. **Conclusion.** The use of various methods of antibiotic prophylaxis reduced the amount of bacterial microflora of the conjunctiva. The most effective method of preventing postoperative infectious complications is combined therapy with an antiseptic and an antibacterial drug.

Keywords: eyelid and ocular surface tissues; postoperative treatment and prevention of infectious complications; antiseptic and antibiotic combination therapy; eye drops Moxifloxacin-Optik and Mitrseptin-OphthalmolOR

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: Filatova I.A., Shemetov S.A., Kondratyeva Y.P. Treatment and prevention of infectious complications at various stages of reconstructive surgery. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 58-65 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-58-65>

Воспалительные заболевания глаз являются одной из важнейших проблем современной офтальмологии. Любая патология вспомогательного аппарата глаза, включающая птоз, заворот или выворот, лагофтальм, колобомы, деформации век различной этиологии, приводит к развитию инфекционного воспаления на поверхности глазного яблока разной степени выраженности, что в свою очередь может провоцировать и поддерживать патологическое состояние тканей глазной поверхности.

Хирургическое вмешательство на вспомогательном аппарате глаза способствует развитию инфекционных осложнений. Многочисленными исследованиями доказано, что инфекционные осложнения при офтальмохирургических операциях вызываются как патогенными, так и условно-патогенными микроорганизмами, являющимися так называемой нормальной микрофлорой век и конъюнктивы глаза [1–3]. По данным Минздрава РФ, наиболее часто при бактериальных поражениях глаз выявляют стафилококки (до 60 %) и стрептококки (до 15 %), встречаются также гемофильная палочка (5,6 %), кишечная палочка (2,1 %), синегнойная палочка (4,3 %), энтеробактер (3,4 %) и другие [1, 2, 4, 5]. При этом доля анаэробных возбудителей составляет от 3 до 44 %. Не стоит забывать, что в последнее время на фоне дестабилизации иммунитета в популяции после эпидемии COVID-19 отмечается бесимптомное носительство. В отсутствие профилактической

санации конъюнктивального мешка глаза возбудители инфекции обнаруживаются на конъюнктиве в 47–78 % [6]. Основным направлением профилактики и предупреждения бактериальных осложнений в хирургии является сокращение бактериальной микрофлоры на поверхности глазного яблока с применением современных антибактериальных и антисептических препаратов.

Для профилактики инфекционных воспалительных осложнений в офтальмохирургии используются различные классы антибактериальных препаратов [7, 8]. Однако надо иметь в виду, что антимикробную терапию затрудняет появление устойчивых форм микроорганизмов. В последнее время отмечается рост антибиотикорезистентности на фоне мутаций бактериальной ДНК, бесконтрольного приема антибиотиков населением. Антибиотикорезистентность приводит к развитию осложнений бактериального конъюнктивита, частота которых может достигать 74 % [4, 9]. Все это требует использования препаратов, не только обладающих широким спектром действия, но и создающих высокую концентрацию в очаге воспаления при местном применении [10].

По данным Ю.И. Пирогова и соавт. [11], отмечен значительный рост резистентности практически ко всем современным антибиотикам (до 30 %), при этом самый низкий уровень антибиотикорезистентности отмечен у моксифлоксацина (до 10 %). Моксифлоксацин — антибактериальный препарат фторхинолонового ряда IV поколения,

обладает широким спектром антибактериального действия в отношении большинства инфекционных агентов и высокой проникающей способностью во все структуры глаза.

В качестве дополнительного пути преодоления антибиотикорезистентности возможно комбинированное применение антибактериального препарата и антисептика, что усиливает эффективность антибактериального препарата за счет повышения проницаемости клеточной стенки бактерий [12]. Антисептики эффективны в борьбе с резистентными штаммами бактерий, которые трудно поддаются лечению антибактериальными препаратами.

В связи с вышеизложенным мы решили провести исследование эффективности монотерапии и комбинированного использования препаратов антибиотика и антисептика в лечении и профилактике инфекционных осложнений после реконструктивных операций на вспомогательном аппарате глаза

ЦЕЛЬ работы — изучить эффективность и безопасность монотерапии и комбинированной терапии препаратами Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР, определить наиболее эффективную схему терапии для профилактики инфекционных осложнений после реконструктивных операций на придаточном аппарате глаза, выполненных по поводу врожденной, посттравматической, сенильной патологии и при использовании глазных протезов в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование в условиях реальной клинической практики выполнено в течение 2023–2024 гг. на базе отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ.

В исследование были включены 90 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет ($M = 58,46 \pm 7,31$), из них мужчин — 21 (23,3 %); женщин — 69 (76,7 %) с различной патологией вспомогательного аппарата глаза: птоз верхнего века различной этиологии, в том числе при анофтальме, заворот и выворот век, птеригиум II–III степени, раны век, включая медиальный отрыв века с повреждением слезного канальца, которым показано проведение реконструктивно-пластической операции на веках. Во время скрининга у 31 пациента были выявлены признаки бактериального конъюнктивита на дооперационном этапе, им назначена 7-дневная противомикробная терапия: 15 пациентам — монотерапия препаратом Моксифлоксацин-Оптик, 16 пациентам — комбинированная противомикробная терапия препаратами Митрасептин-ОфтальмоЛОР + Моксифлоксацин-Оптик, группы А и Б соответственно. Пациентам в группах А и Б в дооперационном периоде провели бактериологический анализ до и после противомикробной терапии и оценили ее эффективность по лабораторным данным. Спустя месяц эти пациенты были включены в исследование.

Все 90 пациентов были рандомизированы в группы терапии в зависимости от схемы лечения:

— *группа 1* ($n = 30$) — группа монотерапии: Моксифлоксацин-Оптик — до 14 дней после операции;

— *группа 2* ($n = 30$) — группа последовательной терапии: Митрасептин-ОфтальмоЛОР в течение 3 дней до операции; Моксифлоксацин-Оптик — до 14 дней после операции;

— *группа 3* ($n = 30$) — группа комбинированной терапии: Митрасептин-ОфтальмоЛОР в течение 3 дней до операции; после операции Митрасептин-ОфтальмоЛОР + Моксифлоксацин-Оптик — до 14 дней после операции.

Препараты рекомендованы в стандартных схемах терапии: Моксифлоксацин-Оптик по 1 капле 3 раза в день в нижний свод конъюнктивы до клинического выздоровления, Митрасептин-ОфтальмоЛОР — по 1–2 капли 3 раза в день в нижний свод конъюнктивы.

Осмотры пациентов осуществляли перед началом исследования, а также на 3, 7 и 15-й дни терапии. Всем пациентам до и после операции выполняли стандартное офтальмологическое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, визометрию, биомикроскопию.

Всем пациентам были выполнены реконструктивно-пластические операции на вспомогательном аппарате глаза: устранение птоза верхнего века — 45, в том числе резекция леватора — 7; пластика апоневроза леватора — 21, подвешивание верхнего века к лобной мышце — 13; тарзomioэктомия (резекция мышцы Мюллера) — 4. В 18 случаях устранение птоза верхнего века сочетали с резекцией блефарохалазиса. В 6 случаях устранение птоза выполнено у пациентов с анофтальмом. Выполнено также устранение заворота нижнего века — 11, в том числе методом горизонтального укорочения у 4 пациентов и комбинированной методикой — у 7 пациентов; устранение выворота нижнего века — 7, выполнено по методике Кунта — Шимановского; устранение птеригиума — 8, выполнено методом полного иссечения тела птеригиума и закрытия дефекта свободным лоскутом аутоконъюнктивы из верхнего свода; устранение ксантелазма — 6, в том числе с резекцией блефарохалазиса — 4; первичная хирургическая обработка ран век — 8, в том числе медиальных разрывов с повреждением слезных канальцев и интубацией их силиконовым дренажем — 6; устранение рубцовой деформации век — 5, в том числе при анофтальме — 3.

Оценку эффективности терапии осуществляли на основании анализа динамики клинических симптомов (гиперемия, отек век и конъюнктивы, наличие отделяемого, инъекция сосудов, отек эпителия роговицы и наличие микроэрозий, слезотечения) и данных, полученных при проведении биомикроскопии. Оценку эффективности сравниваемых схем терапии осуществляли на основании анализа динамики клинических симптомов воспалительного процесса. Степень тяжести воспаления у пациентов после операции определяли по выраженности гиперемии и отека конъюнктивы, выраженность которых определяли по 5-балльной шкале, где 5 баллов соответствовало максимальному ее значению. Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом.

Безопасность терапии изучали путем регистрации нежелательных явлений на протяжении всего периода наблюдения. Степень тяжести нежелательных явлений устанавливали в соответствии со следующей классификацией: степень I — легкое нежелательное явление, легко переносимое участником, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее его повседневной деятельности; степень II — среднетяжелое нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности; степень III — тяжелое нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения (SPSS для Windows, версия 27.0, SPSS, Чикаго, Иллинойс). Для анализа динамики изучаемых параметров использовали смешанные линейные регрессионные модели с включением взаимодействия между группой и периодом наблюдения (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторными наблюдениями). На основе полученных

моделей произведены оценки средних значений в группах для каждого периода наблюдения. Аналогично проводили оценку средних для анализа различий между группами. Статистическая значимость различий определена как $p < 0,05$ для всех случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе скрининга у 31 пациента выявлены признаки бактериального конъюнктивита, этим пациентам назначена 7-дневная противомикробная терапия, и через 1 мес эти пациенты были включены в исследование. Результаты микробиологического анализа материала конъюнктивальной полости у пациентов с признаками бактериального конъюнктивита в дооперационном периоде выявили рост микроорганизмов у 31 пациента из 90, включенных в исследование (34,0 % всей выборки). По результатам бактериологических исследований на слизистой конъюнктивы наиболее часто обнаруживались *Staphylococcus epidermidis* (48,4 %, $n = 31$), *Diphtheroid* (20,3 %, $n = 13$), *Streptococcus pneumonia* (15,6 %, $n = 10$), а также *Staphylococcus aureus* (9,4 %, $n = 6$). Реже высевались *Escherichia coli* (4,7 %, $n = 3$) и *Pseudomonas aeruginosa* (1,6 %, $n = 1$). При этом у 23 % обследованных лиц микрофлора была представлена ассоциацией из нескольких видов микроорганизмов. Степень эрадикации микроорганизмов конъюнктивы глаза после 7-дневного курса противомикробной терапии представлена на рисунке 1.

В группе пациентов (А), которые применяли монотерапию препаратом Моксифлоксацин-Оптик, наблюдали сокращение патогенной микрофлоры на 94 % ($p < 0,05$). В группе пациентов (Б), которым была назначена комбинированная терапия антисептиком Митрасептин-ОфтальмоЛОР и антибактериальным препаратом Моксифлоксацин-Оптик в дооперационном периоде, отмечена наибольшая степень эрадикации бактериальной микрофлоры, достигающая 100 % ($p < 0,05$). Таким образом, при применении комбинированной терапии достигнута наибольшая степень эрадикации микрофлоры конъюнктивы глаза.

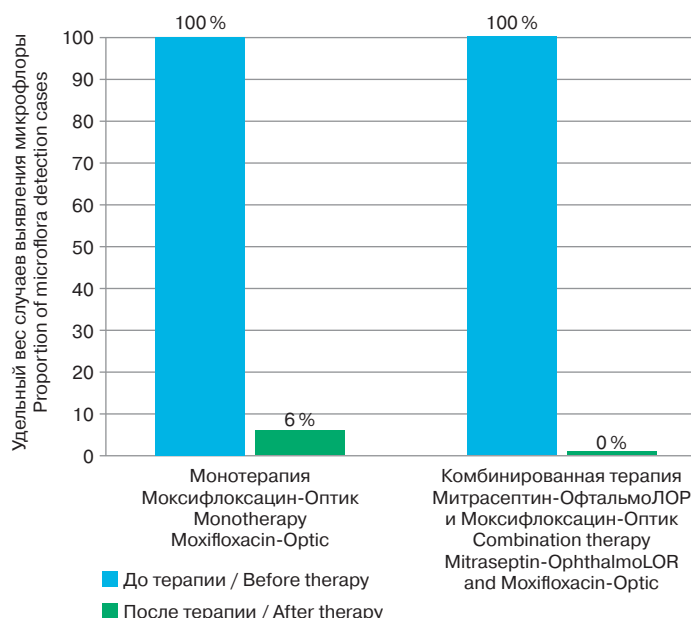


Рис. 1. Динамика обнаружения микрофлоры после противомикробной терапии, $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of microflora detection after antimicrobial therapy, $p < 0.05$

Все группы пациентов после реконструктивных операций на придаточном аппарате глаза находились под офтальмологическим контролем до 14 дней терапии. Оценивали клиническое течение послеоперационного периода и субъективные ощущения пациентов на фоне инстилляций противомикробных препаратов.

После операции рана кожи век и конъюнктивы во всех случаях заживала без осложнений в обычные сроки. Кожные швы были сняты на 8–10-й день. Края раны во всех случаях были адаптированы, и в дальнейшем формировался тонкий нежный рубчик.

При внешнем осмотре кожи век гиперемии ни в одном случае не отмечено. Имели место незначительные подкожные кровоизлияния у 39 пациентов, которые разрешились в течение 7–14 дней, были связаны с перенесенным вмешательством.

Назначение противомикробной терапии привело к достоверному уменьшению выраженности субъективных симптомов воспаления (таблица), таких как ощущение инородного тела и слезотечение, уже к 7-му дню терапии. При этом на фоне комбинированной терапии отмечено статистически более значимое уменьшение выраженности субъективных симптомов воспаления и на 3-й, и 7-й дни терапии.

Во всех группах терапии зафиксировано достоверное уменьшение выраженности объективных симптомов воспаления — отека конъюнктивы и век, гиперемии конъюнктивы, конъюнктивальных геморрагий к 7-му дню лечения.

Отечность век легкой степени выраженности отмечена у 68 пациентов в течение первой недели и сохранилась до второй недели только у 15 пациентов. У 22 пациентов имела место умеренная отечность сроком до 2 нед. Умеренная и длительная отечность век обусловлена большим объемом хирургического вмешательства (устранение выворота, устранение двустороннего птоза верхнего века одновременно с устранением блефарохалазиса).

На фоне комбинированной терапии Моксифлоксацином-Оптик и Митрасептином-ОфтальмоЛОР отмечалось статистически более значимое уменьшение выраженности гиперемии конъюнктивы на 3-й и 7-й дни, отека век — на 7-й день, отека конъюнктивы — на 7-й день (рис. 2). Так, выраженность клинических проявлений гиперемии конъюнктивы у пациентов на скрининговом визите при обращении в группе монотерапии составила $0,62 \pm 0,14$ балла, в группе последовательной терапии — $0,73 \pm 0,11$ балла, в группе комбинированной терапии — $0,75 \pm 0,12$ балла. После проведения хирургического лечения наблюдали эпизодическое повышение выраженности гиперемии конъюнктивы. Инъекцию сосудов конъюнктивы наблюдали только в течение первой недели после операции, что было расценено как реакция на перенесенное вмешательство.

Во всех группах отмечали положительную динамику с устойчивой тенденцией к снижению симптомов воспаления. При этом в группе комбинированной терапии отмечено статистически более значимое уменьшение выраженности гиперемии конъюнктивы на 3-й и 7-й дни терапии, со средним баллом на 3-й день лечения — $0,60 \pm 0,04$ балла, на 7-й день зарегистрирована почти полная нормализация клинического состояния конъюнктивы, средний балл — $0,10 \pm 0,01$. В группе последовательной терапии данный показатель составлял $1,30 \pm 0,03$ балла на 3-й день лечения и снизился лишь до отметки в $0,50 \pm 0,07$ балла на 7-й день лечения. В группе монотерапии на 3-й день лечения выраженность симптомов гиперемии конъюнктивы достигла $1,50 \pm 0,08$ балла, на 7-й — $0,72 \pm 0,04$ балла соответственно. Начиная со второй недели, бульбарная конъюнктивита

Таблица. Клиническая характеристика сравниваемых групп пациентов, М ± σ
Table. Clinical characteristics of the compared groups of patients, M ± σ

Параметры Parameters	До операции Before the operation			3-й день после операции 3 days after surgery			7-й день после операции 7 days after surgery			15-й день после операции 15 days after surgery		
	группа group											
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Функциональное состояние глаз Functional state of the eyes												
Острота зрения Visual acuity	0,93 ± 0,10	0,92 ± 0,10	0,9 ± 0,1	0,93 ± 0,10	0,92 ± 0,10	0,9 ± 0,1	0,93 ± 0,10	0,92 ± 0,10	0,9 ± 0,1	0,93 ± 0,10	0,92 ± 0,10	0,9 ± 0,1
Субъективные симптомы воспаления Subjective symptoms of inflammation												
Ощущение ино- родного тела Foreign body sensation	1,72 ± 0,67	1,83 ± 0,76	1,85 ± 0,69	3,67 ± 0,47	3,11 ± 0,78	2,45 ± 0,62*	1,56 ± 0,62	1,11 ± 0,62	0,82 ± 0,62*	0,15 ± 0,23	0,11 ± 0,13	0*
Слезотечение Lacrimation	1,09 ± 0,82	1,19 ± 0,89	1,22 ± 0,84	2,56 ± 0,59	2,38 ± 0,64	2,02 ± 0,47	1,24 ± 0,62	1,09 ± 0,62	0,72 ± 0,62*	—	—	—
Объективные симптомы воспаления Objective symptoms of inflammation												
Отек век Eyelids swelling	0,20 ± 0,06	0,25 ± 0,56	0,34 ± 0,08	3,32 ± 0,95	2,83 ± 0,84	2,96 ± 0,89*	1,85 ± 0,71	1,60 ± 0,52	1,45 ± 0,45*	0,33 ± 0,15	0,26 ± 0,14	0,10 ± 0,09
Отек конъюн- ктивы Conjunctival edema	0,80 ± 0,15	0,74 ± 0,28	0,83 ± 0,33	1,98 ± 0,69	1,63 ± 0,88	1,57 ± 0,82	1,21 ± 0,55	0,88 ± 0,47	0,5 ± 0,31*	0,13 ± 0,26	0,15 ± 0,35*	0,10 ± 0,12*
Гиперемия конъюнктивы Conjunctival hyperemia	0,62 ± 0,14	0,73 ± 0,11	0,75 ± 0,12	1,51 ± 0,08	1,30 ± 0,03	0,60 ± 0,04*	0,72 ± 0,04	0,50 ± 0,07	0,10 ± 0,01*	0,10 ± 0,15	—	—
Конъюнктиваль- ные геморрагии Conjunctival hemorrhages	0,94 ± 0,73	0,98 ± 0,65	1,02 ± 0,24	1,82 ± 0,74	1,95 ± 0,64	1,98 ± 0,84	0,68 ± 0,76	0,78 ± 0,62	0,73 ± 0,85	—	—	—

Примечание. * — p < 0,05 по сравнению с группой монотерапии.
Note. * — p < 0.05 as compared with monotherapy group.

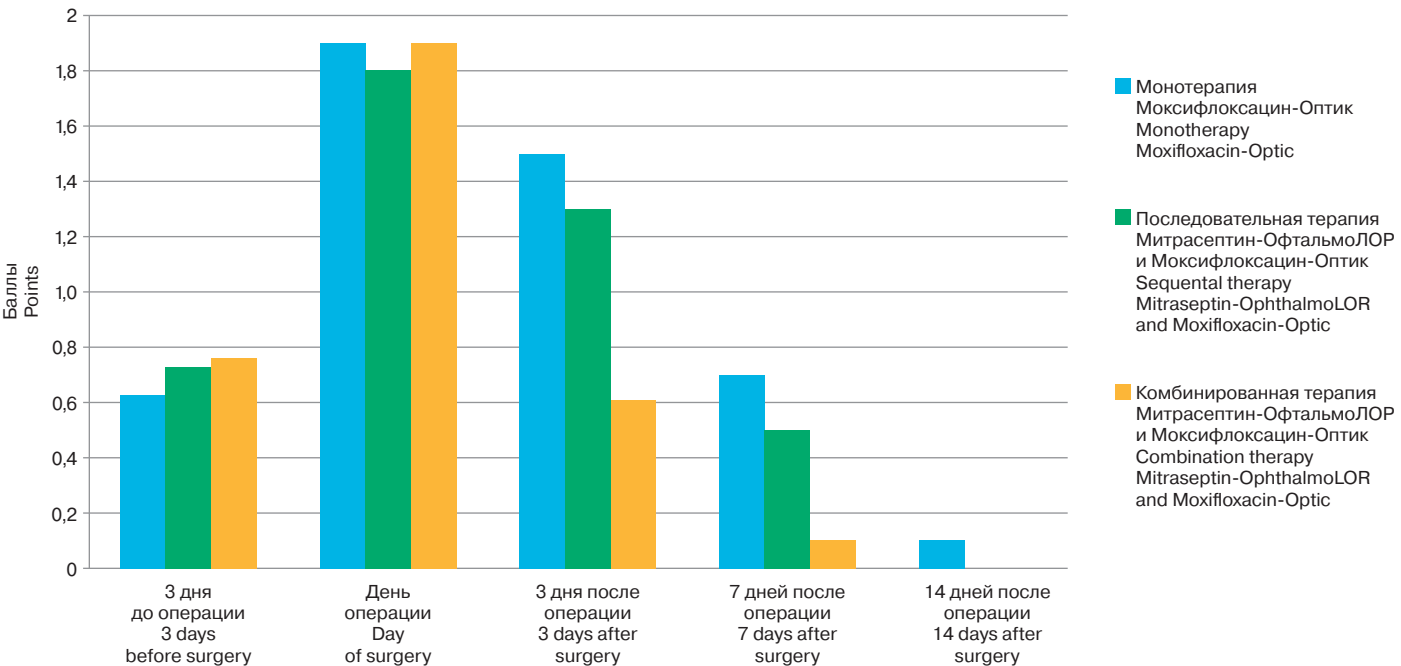


Рис. 2. Динамика выраженности гиперемии конъюнктивы, p < 0,05 по сравнению с группой монотерапии
Fig. 2. Dynamics of the severity of conjunctival hyperemia, p < 0.05 as compared with monotherapy group

и конъюнктив задней поверхности тарзальной пластинки не имела сосудистой реакции. К 15-му дню терапии нормализация состояния конъюнктивы зарегистрирована во всех группах терапии. Необходимо отметить, что использование комбинированной терапии — антисептика Митрасептин-ОфтальмоЛОР и Моксифлоксацин-Оптик приводит к более эффективной положительной динамике

симптомов воспаления, выраженность которых во многом определяет длительность течения болезни и риск развития осложнений.

Проведение реконструктивных операций на придаточном аппарате глаза не оказывало влияния на функциональное состояние органа зрения и не приводило к изменению скорректированной остроты зрения у пациентов.

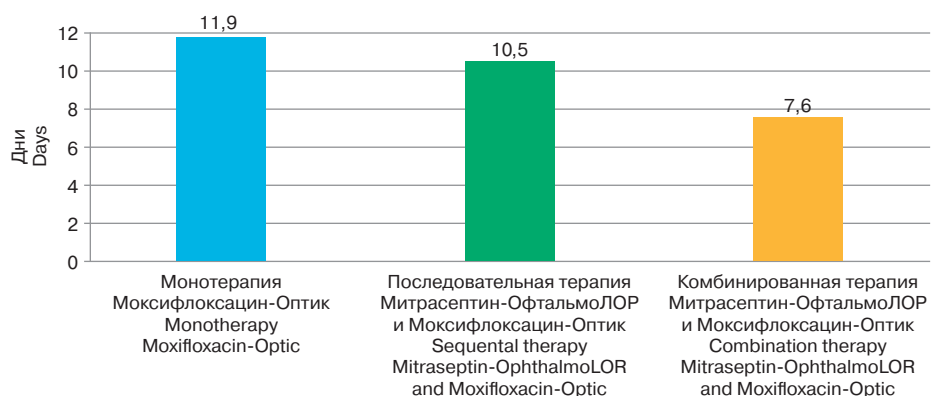


Рис. 3. Длительность лечения до клинического выздоровления, межгрупповые различия с $p < 0,05$.

Fig. 3. Duration of treatment until clinical recovery, significant difference between groups $p < 0.05$.

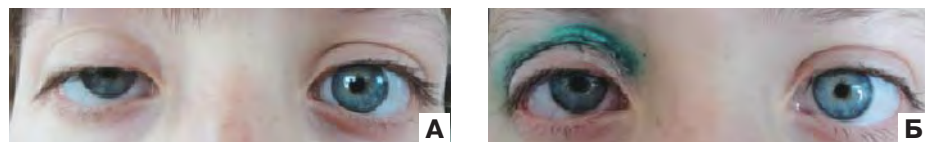


Рис. 4. Пациентка, 19 лет, с птозом верхнего века средней степени справа. А — до операции, Б — через неделю после операции устранения птоза резекцией леватора с последующим противовоспалительным лечением (группа 1)

Fig. 4. 19-year-old patient with moderate upper eyelid ptosis on the right. А — before surgery, Б — a week after surgery to eliminate ptosis by levator resection followed by anti-inflammatory treatment (group 1)



Рис. 5. Пациентка, 41 год, с птозом верхнего века легкой степени слева. А — до операции. Б — через 14 дней после операции устранения птоза методом тарзомиеэктомии с последующим противовоспалительным лечением (группа 2)

Fig. 5. 41-year-old patient with mild upper eyelid ptosis on the left. А — before the operation. Б — 14 days after the operation to eliminate ptosis by tarzomyectomy followed by anti-inflammatory treatment (group 2)

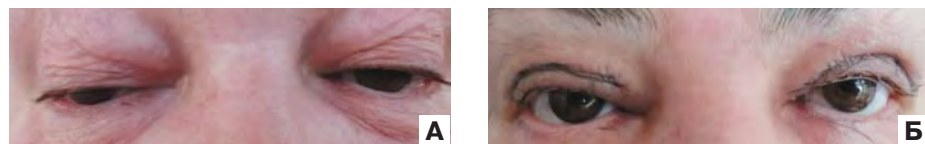


Рис. 6. Пациентка, 49 лет, с двусторонним птозом тяжелой степени на фоне миастении с выраженным блефарохалазисом. А — до операции. Б — через 10 дней после операции устранения птоза верхних век методом подвешивания к лобной мышце с последующим противовоспалительным лечением (группа 3). В — через 3 мес после операции. Лечение не получает. Динамический осмотр

Fig. 6. 49-year-old patient with severe bilateral ptosis due myasthenia gravis with pronounced blepharochalasis. А — before the operation. Б — 10 days after surgery to eliminate ptosis of the upper eyelids by hanging to the frontal muscle followed by anti-inflammatory treatment (group 3). В — 3 months after the operation. She does not receive treatment. Dynamic follow-up

Отек эпителия роговицы легкой степени выраженности отмечали в течение первой недели у 10 пациентов, у которых были наиболее объемные и продолжительные оперативные вмешательства (устранение выворота и устранение птоза с одномоментной резекцией блефарохалазиса). При осмотре через 2 нед хирургического вмешательства признаки отека эпителия роговицы не выявлялись. Микроэрозии не отмечены ни в одном случае.

Практически все пациенты в течение первых трех дней отмечали повышенное слезотечение, что было расценено нами как реакция на проведенное вмешательство. Слезотечение сохранялось до 7 дней у 12 пациентов, которые были прооперированы трансконъюнктивальным доступом. В группе комбинированной терапии выраженность слезотечения была статистически значимо меньше к 7-му дню после хирургического лечения по сравнению с монотерапией.

Анализ результатов обследования показал отсутствие выраженных признаков раздражения глаз, связанных с лечением антибактериальным препаратом Моксифлоксацин-Оптик и антисептиком Митрасептин-ОфтальмоЛОР во всех группах терапии. В послеоперационном периоде субъективно все больные хорошо переносили как антибиотик, так и антисептик.

Наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде продемонстрировало, что во всех трех группах отмечена положительная динамика клинического выздоровления на фоне применяемой противомикробной терапии. Однако в 1-й группе (монотерапии) длительность клинического выздоровления в среднем составила 11,9 дня, во 2-й группе (последовательной терапии) — 10,5 дня, а

в 3-й группе (комбинированной терапии) в среднем 7,6 дня (рис. 3). Таким образом, в группе комбинированной терапии препаратами Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР длительность терапии сократилась на 36 % по сравнению с монотерапией.

У всех пациентов после операции получен положительный анатомический и функциональный результат, а на фоне проведения противовоспалительной терапии реакция тканей в послеоперационном периоде была выражена минимально (рис. 4–6).

Следует сказать, что во всех случаях применения препаратов Моксифлоксацин-Оптик, Митрасептин-ОфтальмоЛОР и их комбинации отмечена хорошая субъективная переносимость, жалобы пациентов на дискомфорт из-за применения капель отсутствовали. Осложнений или нежелательных явлений ни в одном случае применения препаратов или их комбинации за время исследования не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многих исследований, наиболее частой причиной воспалительных осложнений в офтальмохирургии является проникновение микроорганизмов из конъюнктивной полости. Основной задачей применения антибактериальных средств в этой ситуации является профилактика воспаления и предотвращение развития бактериальных осложнений. В отсутствие профилактической санации конъюнктивной полости с использованием антимикробных препаратов потенциальные возбудители инфекции обнаруживаются на конъюнктиве в 47–78 %, а на коже век — в 100 % случаев [13]. Доказанную эффективность в отношении сокращения бактериальной флоры на поверхности конъюнктивы имеют антибактериальные препараты фторхинолонового ряда IV поколения. Один из представителей данного класса фторхинолонов (Моксифлоксацин-Оптик) широко используется в клинической практике [14].

Основными аргументами для широкого использования препарата в офтальмохирургии являются доказанная активность в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и анаэробных бактерий. Так, многоцентровое исследование показало, что назначение фторхинолонов до операции обеспечивало достоверное снижение уровня микроорганизмов в конъюнктивной полости и, как следствие, уменьшение числа эндофтальмитов после операций [15].

Тем не менее длительное применение фторхинолонов (как и всех антимикробных препаратов) может приводить к росту резистентности микроорганизмов [12]. В связи с этим актуален поиск адекватных альтернативных препаратов, обладающих высокими профилактическими возможностями. Этим требованиям в полной мере отвечают современные антисептики, которые обладают выраженным антимикробным действием в отношении различных видов инфекционных агентов [3, 6, 13].

Антисептик Митрасептин-ОфтальмоЛОР содержит действующее вещество бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний с выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Препарат Митрасептин-ОфтальмоЛОР действует также на хламидии, патогенные грибы, а также вирусы герпеса и аденовирусы [14].

В основе действия препарата лежит прямое гидрофобное взаимодействие молекулы с липидами мембран микроорганизмов, приводящее к их фрагментации и раз-

рушению. При этом часть молекулы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, погружаясь в гидрофобный участок мембраны, разрушает надмембранный слой, разрыхляет мембрану, повышает ее проницаемость для крупномолекулярных веществ, изменяет энзиматическую активность микробной клетки, ингибирует ферментные системы, что приводит к угнетению жизнедеятельности микроорганизмов и их цитолизу. Применение антисептика Митрасептин-ОфтальмоЛОР усиливает действие антибактериальных препаратов за счет повышения проницаемости клеточной стенки бактерий. В результате проведенных микробиологических исследований пациентов с клиническими проявлениями бактериального конъюнктивита в дооперационном периоде выявили эффективную комбинированную схему терапии, обеспечивающую значительное сокращение микрофлоры конъюнктивы. Наибольшая эрадикация микроорганизмов конъюнктивы, достигающая 100 %, зафиксирована при использовании комбинированной терапии антибактериальным препаратом Моксифлоксацин-Оптик совместно с антисептиком Митрасептин-ОфтальмоЛОР, что свидетельствует о высокой эффективности комбинированной терапии в профилактике инфекционных воспалительных осложнений.

В послеоперационном периоде на фоне лечения с применением инстилляций препаратов Моксифлоксацин-Оптик, Митрасептин-ОфтальмоЛОР уже через неделю значительно снизилось количество пациентов с гиперемией конъюнктивы, а через 2 нед этих проявлений не было. Препараты оказывают щадящее воздействие на поверхность глаза. Большинство пациентов отмечали хорошую субъективную переносимость, отсутствие жжения и затуманивания зрения при инстилляциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования и наблюдения за динамикой изменения тканей глазной поверхности и век у пациентов после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза в ранние сроки после операций доказана эффективность и безопасность применения инстилляций препаратов Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР. Назначение антимикробной терапии, включающей Моксифлоксацин-Оптик в качестве монотерапии, до операции и в послеоперационном периоде показало высокую клиническую эффективность. Он способствует профилактике инфекционных осложнений, более быстрому купированию симптомов воспаления и достижению положительных результатов хирургического вмешательства. Добавление к лечению антисептика Митрасептин-ОфтальмоЛОР позволяет повысить противомикробную и противовоспалительную эффективность лечения. Установлено, что комбинация препаратов Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР обеспечивает наибольшую степень эрадикации бактериальной микрофлоры, достигающую 100 % ($p < 0,05$). Использование предложенной комбинации антибиотика и антисептика приводит к более быстрому регрессу всех признаков воспалительной реакции, что сокращает длительность терапии на 36 %.

Применение комбинации препарата Митрасептин-ОфтальмоЛОР и антибиотика Моксифлоксацин-Оптик можно рекомендовать для лечения и профилактики инфекционных осложнений в различные сроки на этапе подготовки и после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза.

Литература/References

1. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. *Вестник офтальмологии*. 2014; 6: 8–12. [Neroev V.V. Organization of ophthalmological care to the population of the Russian Federation. *Vestnik ophthalmologii*. 2014; 6: 8–12 (In Russ.)].
2. Конъюнктивит. Клинические рекомендации Ассоциации врачей-офтальмологов и Общества офтальмологов России. 2020. [Conjunctivitis. Clinical recommendations of the Association of Ophthalmologists and the Society of Ophthalmologists of Russia, 2020 (In Russ.)].
3. Иошин И.Э., Толчинская А.И. Профилактика инфекционных воспалительных осложнений при факэмульсификации катаракты. *Eye World*. 2011; 4 (3): 52–6. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I. Prevention of infectious inflammatory complications in cataract phacoemulsification. *Eye World*. 2011; 4 (3): 52–6 (In Russ.)].
4. Бикбов М.М., Мальханов В.Б., Бабушкин А.Э. Конъюнктивиты: дифференциальная диагностика и лечение. Москва: Апрель; 2015. [Bikbov M.M., Malkhanov V.B., Babushkin A.E. Conjunctivitis: differential diagnosis and treatment. Moscow: April; 2015 (In Russ.)].
5. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013 Oct 23; 310 (16): 1721–9. doi: 10.1001/jama.2013.280318. Erratum in: *JAMA*. 2014 Jan 1; 311 (1): 95. Dosage error in article text. PMID: 24150468; PMCID: PMC4049531
6. Стебнев С.Д. Опыт использования лекарственного препарата Окомистин в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с катарактой. *Офтальмология*. 2012; 9(4): 69–72 [Stebnev S.D. Experience in the use of the drug Okomistin in pre- and postoperative in patients with cataract. *Ophthalmology in Russia*. 2012; 9(4): 69–72 (In Russ.)]. <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/179/170>
7. Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченко П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии (обзор литературы). *Клиническая офтальмология*. 2007; 1(8): 37–40. [Vokhmyakov A.V., Okolov I.N., Gurchenok P.A. The choice of the optimal antibiotic for the prevention of infectious complications in ophthalmic surgery (literature review). *Clinical ophthalmology*. 2007; 1 (8): 37–40 (In Russ.)].
8. Белоусов Ю.Б. Антибиотикотерапия сегодня. *Вопросы врачебной практики*. 2010; 9: 54–7. [Belousov Y.B. Antibiotic therapy today. *Questions of medical practice*. 2010; 9: 54–7 (In Russ.)].
9. Самуйло Е.К. Резистентность к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 15(2): 106–14. [Samuilov E.K. Antibiotic resistance of bacterial pathogens of infectious eye diseases in Russia. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Chemother*. 2013; 15(2): 106–14 (In Russ.)].
10. Бабушкин А.Э. Местная антибиотикотерапия бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2021; 2: 89–93. [Babushkin A.E. Local antibiotic therapy of bacterial infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye. *Point of view. East — West*. 2021; 2: 89–93 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-2-89-93>
11. Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловацкая Е.С., Хромова Е.С. Влияние периоперационной антибактериальной профилактики с помощью глазных капель на основе фторхинолонов на микрофлору конъюнктивы у пациентов до и после факэмульсификации. *Офтальмология*. 2020; 17 (1): 111–6. [Pirogov Yu.I., Shustrova T.A., Oblovatskaya E.S., Khromova E.S. The effect of perioperative antibacterial prophylaxis using fluoroquinolone-based eye drops on the conjunctival microflora in patients before and after phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (1): 111–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-111-116>
12. Маркелова Н.Н., Семенова Е.Ф. Возможные пути преодоления антибиотикорезистентности внутрибольничных возбудителей *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018; 63 (11–12): 45–54. [Markelova N.N., Semenova E.F. Possible ways to overcome antibiotic resistance of nosocomial pathogens *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antibiotics and chemotherapy*. 2018; 63 (11–12): 45–54 (In Russ.)]. <http://elib.pnzgu.ru/library/1573059933>
13. Нероев В.В., Аветисов С.Э., Егоров Е.А. и др., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Neroev V.V., Avetisov S.E., Egorov E.A. et al., eds. Ophthalmology. National leadership. Brief edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.)].
14. Osmanov A, Farooq Z, Richardson MD, Denning DW. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS Microbiology Reviews*. 2020 July; 44 (4): 399–417. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa012>
15. Barry P, Seal DV, Gettinby G, et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Mar; 32 (3): 407–10. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.02.021

Вклад авторов в работу: И.А. Филатова — разработка концепции и дизайна исследования, написание и финальная подготовка статьи к публикации; С.А. Шеметов, Ю.П. Кондратьева — сбор и анализ клинических данных.

Author's contribution: I.A. Filatova — development of the concept and design of the study, writing and final preparation of the article for publication; S.A. Shemetov, Yu.P. Kondratieva — clinical data collection and analysis.

Поступила: 08.07.2024. Переработана: 09.07.2024. Принята к печати: 10.07.2024

Originally received: 08.07.2024. Final revision: 09.07.2024. Accepted: 10.07.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ирина Анатольевна Филатова — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования, профессор кафедры непрерывного медицинского образования
Сергей Александрович Шеметов — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела пластической хирургии и глазного протезирования
Юлия Петровна Кондратьева — канд. мед. наук, заведующая офтальмологическим отделением офтальмопластической хирургии и глазного протезирования

Для контактов: Ирина Анатольевна Филатова,
filatova13@yandex.ru

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

Irina A. Filatova — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of plastic surgery and eye prosthetics, professor of chair of continuing medical education

Sergey A. Shemetov — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of plastic surgery and eye prosthetics

Yulia P. Kondratieva — Cand. of Med. Sci., head of the ophthalmological department of ophthalmoplastic surgery and eye prosthetics

For contacts: Irina A. Filatova,
filatova13@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-66-73>

Эффективность и безопасность применения отечественного устройства КЕРАТОЛИНК в лечении пациентов с кератоконусом I–II стадии и пеллюцидной маргинальной дегенерацией роговицы

А.Т. Ханджян, Е.Н. Иомдина, А.В. Иванова[✉], А.С. Склярова, Н.В. Ходжабекян, И.В. Манукян

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

Ультрафиолетовый кросслинкинг (УФКЛ) роговичного коллагена является одним из ведущих методов лечения первичных прогрессирующих кератэктазий. **Цель работы** — оценить эффективность и безопасность применения нового отечественного устройства для УФКЛ — КЕРАТОЛИНК в лечении пациентов с кератоконусом I–II стадии и пеллюцидной маргинальной дегенерацией (ПМД). **Материал и методы.** УФКЛ проведен 36 пациентам (46 глаз) в возрасте от 18 до 35 лет, в том числе 22 пациентам (30 глаз) с кератоконусом I–II стадии и 14 пациентам (16 глаз) с ПМД. Использованы три программы: 1 — стандартный УФКЛ с интенсивностью излучения от 2,5 до 3,0 мВт/см² и временем воздействия 30 мин (8 пациентов, 10 глаз); 2 — ускоренный УФКЛ-1: от 8,0 до 9,0 мВт/см² и временем воздействия 10 мин (20 пациентов, 25 глаз); 3 — ускоренный УФКЛ-2 с интенсивностью излучения от 16,0 до 18,0 мВт/см² и временем воздействия 5 мин (8 пациентов, 11 глаз). Обследование до УФКЛ и через неделю, 1, 3, 6 мес после него включало визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, исследование на шеймпфлюг-анализаторе Galilei G6 (Ziemer, Швейцария), оптическую когерентную томографию роговицы (Anterion, Heidelberg Engineering, Германия), aberromетрию (OPD-scan III, Nidek, Япония), конфокальную биомикроскопию (ConfoScan 4, Nidek, Япония), определение биомеханических показателей — фактора резистентности роговицы (ФРР) и корнеального гистерезиса (КГ) на приборе ORA (Reichert Inc., США). **Результаты.** В обеих группах отмечалось улучшение биомеханических свойств роговицы и клинко-функциональных показателей глаза. Через 6 мес после УФКЛ отмечено повышение остроты зрения при кератоконусе I–II стадии с $0,56 \pm 0,16$ до $0,68 \pm 0,13$ и при ПМД с $0,66 \pm 0,17$ до $0,75 \pm 0,14$ ($p < 0,05$), уплощение роговицы в самой крутой точке с $54,46 \pm 4,39$ до $52,87 \pm 4,26$ дптр и с $52,64 \pm 2,88$ до $51,53 \pm 2,84$ дптр, а также повышение ее ригидности: увеличение ФРР с $6,93 \pm 1,00$ до $8,38 \pm 1,00$ мм рт. ст. и с $8,02 \pm 0,68$ до $9,13 \pm 0,97$ мм рт. ст. ($p < 0,03$) и КГ с $7,64 \pm 0,47$ до $8,61 \pm 0,73$ мм рт. ст. и с $6,89 \pm 1,20$ до $8,17 \pm 0,90$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Анализ результатов применения различных программ УФКЛ не выявил различий в восстановительном периоде, который протекал без осложнений, и показал сопоставимые клинко-функциональные результаты. **Заключение.** Доказана эффективность и безопасность использования нового отечественного устройства КЕРАТОЛИНК при лечении кератоконуса I–II стадии и ПМД. Снижение показателей офтальмометрии, повышение ригидности роговицы и остроты зрения свидетельствуют об улучшении оптических и биомеханических свойств роговицы и стабилизации патологического процесса. Использование локального УФКЛ и ускоренных алгоритмов со значительным уменьшением времени воздействия способствует повышению комфорта и переносимости процедуры, а также снижает риск осложнений. Устройство КЕРАТОЛИНК, обеспечивающее персонализированный подход к лечению пациентов за счет возможности ручного и стационарного использования, наличия стандартной и ускоренных программ УФКЛ, предусматривающих выбор мощности и продолжительности процедуры, с плавной регулировкой и фиксацией площади и зоны воздействия, наличия системы лазерного контроля фокусного расстояния, обеспечивающей соблюдение заданной интенсивности УФКЛ независимо от размеров пятна воздействия, имеет большие перспективы применения в клинической практике.

Ключевые слова: ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена; КЕРАТОЛИНК; кератоконус; пеллюцидная маргинальная дегенерация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ханджян А.Т., Иомдина Е.Н., Иванова А.В., Склярова А.С., Ходжабекян Н.В., Манукян И.В. Эффективность и безопасность применения отечественного устройства КЕРАТОЛИНК в лечении пациентов с кератоконусом I–II стадии и пеллюцидной маргинальной дегенерацией роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 66–73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-66-73>

Efficiency and safety of the Russian-made KERATOLINK device used to treat patients with stage I–II keratoconus and pellucid marginal corneal degeneration

Anush T. Khandzhyan, Elena N. Iomdina, Anastasiya V. Ivanova✉, Anna S. Sklyarova, Narine V. Khodzhabeekyan, Inessa V. Manukyan

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
nastya911@list.ru

*Ultraviolet cross-linking (UVCL) of corneal collagen is one of the leading methods for treating primary progressive keratectasia. **Purpose:** to evaluate the effectiveness and safety of a new Russian-produced device for UVCL, KERATOLINK, in treating patients with stage I–II keratoconus and pellucid marginal corneal degeneration (PMCD). **Material and methods.** UVCL was performed in 36 patients (46 eyes) aged 18 to 35 years, including 22 patients (30 eyes) with stage I–II keratoconus and 14 patients (16 eyes) with PMCD. Three programs were used: 1 — standard UVCL with radiation intensity from 2.5 to 3.0 mW/cm² and 30-minute exposure time (8 patients, 10 eyes); 2 — accelerated UVCL 1: from 8.0 to 9.0 mW/cm² and exposure time 10 min (20 patients, 25 eyes); 3 — accelerated UVCL 2 with radiation intensity from 16.0 to 18.0 mW/cm² and 5-minute exposure time (8 patients, 11 eyes). The patients were examined before UVCL, then a week, 1, 3, 6 months after it. The examination included vision acuity, autorefractometry, biomicroscopy, Scheimpflug analysis on a Galilei G6 device (Ziemer, Switzerland), optical coherence tomography of the cornea (Anterior, Heidelberg Engineering, Germany), aberrometry (OPD-scan III, Nidek, Japan), confocal biomicroscopy (ConfoScan 4, Nidek, Japan), and determination of biomechanical parameters of the cornea - corneal resistance factor (CRF) and corneal hysteresis (CH) on an ORA device (Reichert Inc., USA). **Results.** 6 months after UVCL, an increase in visual acuity from 0.56 ± 0.16 to 0.68 ± 0.13 was noted in stage I–II keratoconus, and from 0.66 ± 0.17 to 0.75 ± 0.14 ($p < 0.05$) in PMCD. Flattening of the cornea at the steepest point increased from 54.46 ± 4.39 to 52.87 ± 4.26 D and from 52.64 ± 2.88 to 51.53 ± 2.84 D, while the rigidity increased in CRF from 6.93 ± 1.00 to 8.38 ± 1.00 mm Hg and from 8.02 ± 0.68 to 9.13 ± 0.97 mm Hg ($p < 0.03$), and CH increased from 7.64 ± 0.47 to 8.61 ± 0.73 mm Hg and from 6.89 ± 1.20 to 8.17 ± 0.90 mm Hg ($p < 0.05$). The analysis of various UVCL programs revealed no difference in the recovery period and showed comparable clinical and functional results. **Conclusion.** The new KERATOLINK device is shown to be effective and safe in the treatment of stage I–II keratoconus and PMCD. A decrease in ophthalmometry indicators, and an increase in corneal rigidity and visual acuity indicate an improvement in the optical and biomechanical properties of the patients' cornea and stabilization of the pathological process. The use of local UVCL and accelerated algorithms with a significant reduced exposure time improves the comfort and tolerability of the procedure, and also reduces the risk of complications. The KERATOLINK device provides a personalized approach to the treatment of patients due manual and stationary use options, the availability of standard and accelerated UVCL programs, providing for the choice of power and duration of the procedure, with smooth adjustment and fixation of the size and the area of treatment. The laser focal length control system ensures the maintenance of the required UVCL intensity regardless of the size of the impact spot. It has good prospects for clinical practice.*

Keywords: corneal collagen crosslinking; KERATOLINK; keratoconus; pellucid marginal degeneration

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: Khandzhyan A.T., Iomdina E.N., Ivanova A.V., Sklyarova A.S., Khodzhabeekyan N.V., Manukyan I.V. Efficiency and safety of the Russian-made KERATOLINK device used to treat patients with stage I–II keratoconus and pellucid marginal corneal degeneration. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 66-73 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-66-73>

Актуальность проблемы первичных кератэктазий у взрослых и детей определяется их высокой распространенностью и тенденцией к росту заболеваемости, часто двусторонним характером поражения органа зрения, а также социальной значимостью в связи с прогрессирующим характером течения, что нередко становится причиной инвалидизации пациентов по зрению в молодом трудоспособном возрасте [1].

Кератоконус — двустороннее дистрофическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим истончением роговицы с выпячиванием ее центральных отделов,

формированием миопической рефракции и неправильного астигматизма. Распространенность кератоконуса колеблется от 200 до 4800 на 100 тыс. человек, а уровень заболеваемости оценивается как 1,5–25,0 случая на 100 тыс. человек в год. Чаще всего кератоконус выявляется у лиц в возрасте 20–30 лет, а также среди ближневосточных и азиатских народностей [1–3].

Пеллюцидная маргинальная дегенерация (ПМД) роговицы впервые была описана V. Schlaeppli в 1957 г. [4]. ПМД — невоспалительное дистрофическое заболевание, характеризующееся истончением и выпячиванием рогови-

цы, которые наблюдаются в ее нижнем отделе от 4 до 8 ч, интактными остаются 1–2 мм роговицы между зоной истончения и лимбом. Центральная толщина роговицы обычно остается неизменной. Классическими паттернами кератотопограммы при развитой стадии ПМД являются «целующиеся птички» или «клешни краба». Достоверных данных о частоте выявления ПМД роговицы нет, указывается на спорадический характер ее возникновения. ПМД клинически проявляется в более позднем, чем кератоконус, возрасте, чаще в 40–50 лет [5–7].

В последние годы активно развивается научно-практическое направление, посвященное изучению механизмов коллагенового кросслинкинга роговицы и склеры с помощью ультрафиолета А-диапазона (УФА) в сочетании с рибофлавином и возможностям клинического применения этой технологии для лечения кератоконуса и других кератопатий [8–10]. Кросслиндинг — это фотополимеризация волокон стромы роговицы, возникающая в результате сочетанного воздействия на нее фотосенсибилизирующего вещества (рибофлавина) и низких доз ультрафиолетового (УФ) излучения. В результате этого процесса формируются дополнительные связи между волокнами коллагена стромы роговицы, что увеличивает ее механическую устойчивость и сопротивляемость к эктазии [11].

В настоящее время метод кросслинкинга роговичного коллагена стал золотым стандартом в лечении первичных кератэктазий [12–17].

В рамках этого направления нами совместно с АО «Елатомский приборный завод» было разработано устройство для локального ультрафиолетового кросслинкинга (УФКЛ) роговицы с техническими характеристиками излучения, соответствующими Дрезденскому протоколу (длина волны — 370 нм, мощность излучения — 3,0 мВт/см²) [18]. Данное портативное устройство имеет мобильный наконечник с оптоволоконным выводом, который можно использовать в ручном режиме, оно очень удобно для применения в реальной клинической практике при коротких процедурах (2–5 мин), однако при продолжительных воздействиях (10–30 мин), когда требуется держать устройство в руках в течение всей процедуры кросслинкинга, ручной режим не удобен в использовании и затрудняет соблюдение требуемой дистанции между блоком УФА-излучения и поверхностью роговицы.

В связи с этим для расширения возможностей клинического применения УФКЛ роговицы нами совместно с АО «Елатомский приборный завод» было разработано усовершенствованное устройство КЕРАТОЛИНК (регистрационное удостоверение № РЗН 2022/18028 от 18.08.2022), сочетающее возможности ручного и стационарного использования, с различными программами воздействия, предусматривающими выбор интенсивности и продолжительности процедуры УФКЛ, с плавной регулировкой площади зоны воздействия и наличием системы контроля за соблюдением заданной интенсивности независимо от размеров пятна воздействия и расстояния от светодиодного излучателя до поверхности роговицы [19].

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность и безопасность применения нового отечественного устройства для УФКЛ роговицы КЕРАТОЛИНК в лечении пациентов с кератоконусом I–II стадии и ПМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Кросслиндинг роговичного коллагена с помощью устройства КЕРАТОЛИНК проведен 36 пациентам (46 глаз) в возрасте от 18 до 35 лет. В зависимости от нозологии пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (22 пациента, 30 глаз) с кератоконусом I–II стадии, 2-я группа (14 пациентов, 16 глаз) с ПМД.

Устройство для локального кросслинкинга КЕРАТОЛИНК (длина волны светодиодного источника УФ-излучения — 370 ± 10 нм) позволяет изменять диаметр пятна УФ-излучения в зависимости от размера зоны эктазии в пределах от 3 до 9 мм. Имеет 3 программы УФ-воздействия: 1 — «стандартный кросслиндинг» (СКЛ) от 2,5 до 3,0 мВт/см², продолжительность воздействия — 30 мин; 2 — «ускоренный кросслиндинг» (УКЛ 1) от 8,0 до 9,0 мВт/см², продолжительность воздействия — 10 мин; 3 — «ускоренный кросслиндинг» (УКЛ 2) от 16,0 до 18,0 мВт/см², продолжительность воздействия — 5 мин (рис. 1, 2).

В зависимости от режима воздействия пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе (8 пациентов, 10 глаз) был выполнен СКЛ, во 2-й группе (20 пациентов, 25 глаз) — УКЛ 1, в 3-й группе (8 пациентов, 11 глаз) — УКЛ 2.

После проведения местной анестезии веки пациента фиксировались с помощью векорасширителя, затем в опти-



Рис. 1. Программы кросслинкинга устройства КЕРАТОЛИНК: выбор интенсивности и продолжительности воздействия. Программа 1: стандартный УФКЛ — от 2,5 до 3,0 мВт/см², 30 мин; программа 2: ускоренный УФКЛ-1 — от 8,0 до 9,0 мВт/см², 10 мин; программа 3: ускоренный УФКЛ-2 — от 16,0 до 18,0 мВт/см², 5 мин

Fig. 1. UVA Cross-linking (UVCL) programs for the KERATOLINK device: selection of intensity and duration of exposure. Program 1: standard UVCL — from 2.5 to 3.0 mW/cm², 30 min; Program 2: accelerated UVCL 1 — from 8.0 to 9.0 mW/cm², 10 min; Program 3: accelerated UVCL 2 — from 16.0 to 18.0 mW/cm², 5 min

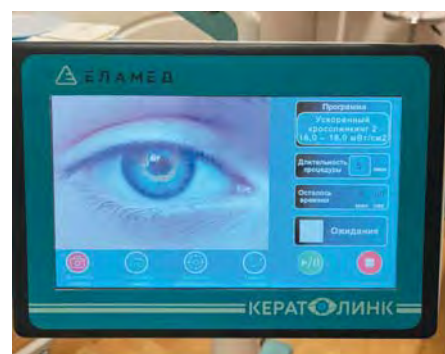


Рис. 2. Выбор параметров УФКЛ: интенсивности, продолжительности и диаметра зоны воздействия

Fig. 2. Selection of UVCL parameters: intensity, duration and diameter of the irradiant zone

ческой зоне удалялся эпителий заданного диаметра, после чего инстиллировали раствор рибофлавина (0,1 % рибофлавина и 20 % декстран) по 1–2 капли каждые 2 мин в течение 30 мин (15 закапываний). Затем проводили точную фокусировку излучения на зону воздействия, избегая зону лимба, при этом расстояние между излучателем и роговицей пациента составляло 5 см, и выполняли активацию УФ-излучения. Одновременно продолжали инстилляцию рибофлавина (1–2 капли каждые 2 мин). В зависимости от выбранного режима продолжительность УФ-воздействия составляла 30, 10 или 5 мин, после чего роговицу промывали физиологическим раствором, закапывали антибактериальный препарат и накладывали мягкую контактную линзу. В послеоперационном периоде назначали инстилляцию кортикостероидных, антибактериальных, репаративных и увлажняющих препаратов. Режим стероидной терапии составлял 45 дней по убывающей схеме.

Офтальмологическое обследование до УФКЛ и через неделю, 1, 3, 6 мес после него включало визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, исследование на шеймпфлюг-анализаторе Galilei G6 (Ziemer, Швейцария), оптическую когерентную томографию роговицы (Anterior, Heidelberg Engineering, Германия), aberрометрию (OPD-scan III, Nidek, Япония), конфокальную биомикроскопию (ConfoScan 4, Nidek, Япония), определение биомеханических показателей роговицы — фактора резистентности роговицы (ФРР) и корнеального гистерезиса (КГ) на приборе ORA (Reichert Inc., США).

Все процедуры выполнялись после получения информированного согласия пациентов.

Статистическая обработка результатов включала определение средней арифметической (М) величины и стандартного отклонения (SD). При оценке статистической достоверности различий (p) использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все процедуры прошли без осложнений. Полная эпителизация роговицы наблюдалась в сроки от 3 до 5 дней. В группе 1 через 6 мес после УФКЛ средний показатель некорригированной остроты зрения (НКОЗ) повысился с $0,26 \pm 0,20$ до $0,39 \pm 0,19$, а средний показатель корригированной остроты зрения (КОЗ) — с $0,56 \pm 0,16$ до $0,68 \pm 0,13$ (табл. 1). По данным шеймпфлюг-анализатора среднее значение данных максимальной кератометрии снизилось с $54,46 \pm 4,39$ до $52,87 \pm 4,26$ дптр в течение 6 мес послеоперационного наблюдения. Таким образом, отмечалось некоторое уплощение роговицы (рис. 3).

По данным анализатора биомеханических свойств роговицы (ORA), через 6 мес после УФКЛ роговичного коллагена отмечалось повышение ФРР с $6,93 \pm 1,11$ до $8,38 \pm 1,05$ мм рт. ст. и КГ с $6,89 \pm 1,21$ до $8,17 \pm 0,9$ мм рт. ст., что свидетельствует о повышении ригидности и биомеханической устойчивости роговицы.

Анализ данных пахиметрии выявил небольшое, но статистически значимое снижение значения минимальной толщины роговицы: от $462,97 \pm 31,78$ мкм до операции до $426,41 \pm 36,67$ мкм через 6 мес после нее, что свидетельствует о компактизации роговичной ткани.

Таблица 1. Клинико-функциональные показатели пациентов с кератоконусом I–II стадии (1-я группа) до и после УФКЛ
Table 1. Clinical and functional parameters of patients with keratoconus stages I–II (group 1)

Параметр Parameter	До УФКЛ Before UVCL	7 дней после УФКЛ 7 days after UVCL	1 мес после УФКЛ 1 month after UVCL	3 мес после УФКЛ 3 months after UVCL	6 мес после УФКЛ 6 months after UVCL
НКОЗ NCVA	$0,26 \pm 0,20$	$0,19 \pm 0,17^*$	$0,26 \pm 0,18^*$	$0,31 \pm 0,19^*$	$0,39 \pm 0,19^*$
КОЗ BCVA	$0,56 \pm 0,16$	$0,39 \pm 0,14^*$	$0,53 \pm 0,13^*$	$0,62 \pm 0,14^*$	$0,68 \pm 0,13^*$
Показатель кератометрии по оси сильного меридиана, дптр Steep Sim K, D	$49,52 \pm 3,43$	$51,14 \pm 3,53^*$	$50,28 \pm 3,17^*$	$49,28 \pm 3,27^*$	$48,75 \pm 3,30^*$
Показатель кератометрии по оси слабого меридиана, дптр Flat Sim K, D	$46,30 \pm 3,43$	$47,64 \pm 3,05^*$	$46,80 \pm 2,83^*$	$45,94 \pm 2,68^*$	$45,49 \pm 2,75^*$
Максимальный показатель кератометрии, дптр K max, D	$54,46 \pm 4,39$	$56,52 \pm 4,02^*$	$55,25 \pm 4,21^*$	$54,16 \pm 4,27^*$	$52,87 \pm 4,26^*$
Сферический компонент рефракции, дптр Spherical refraction component, D	$-4,04 \pm 2,75$	$-4,94 \pm 2,98^*$	$-4,05 \pm 2,89^*$	$-3,32 \pm 2,71^*$	$-2,98 \pm 2,78^*$
Цилиндрический компонент рефракции, дптр Cylindrical refraction component, D	$-4,23 \pm 1,89$	$-5,12 \pm 2,11^*$	$-4,44 \pm 1,97^*$	$-3,93 \pm 1,76^*$	$-3,33 \pm 2,12^*$
КГ, мм рт. ст. CH, mm Hg	$6,89 \pm 1,21$	$7,80 \pm 1,10^*$	$8,05 \pm 1,0^*$	$8,14 \pm 0,56^*$	$8,17 \pm 0,9^*$
ФРР, мм рт. ст. CRF, mm Hg	$6,93 \pm 1,11$	$7,96 \pm 1,09^*$	$8,28 \pm 1,03^*$	$8,36 \pm 1,07^*$	$8,38 \pm 1,05^*$
RMS	$3,64 \pm 1,03$	$4,16 \pm 1,16^*$	$3,87 \pm 1,02^*$	$3,42 \pm 0,97^*$	$3,20 \pm 0,95^*$
Минимальная толщина роговицы, мкм Minimal corneal thickness, μ m	$462,97 \pm 31,78$	$469,93 \pm 51,04^*$	$440,76 \pm 38,09^*$	$433,76 \pm 32,68^*$	$426,41 \pm 36,67^*$

Примечание. Здесь и в таблице 2: * — различия показателей до и через 6 мес после УФКЛ статистически достоверны, $p < 0,05$.
Note. Here and in the table 2: * — difference between parameters before and after UVCL statistically significant, $p < 0,05$, Steep Sim K — keratometry indicator along the axis of steepest meridian, Flat Sim K — keratometry indicator along the axis of flattest meridian.

Анализ aberрометрических данных показал снижение значения RMS (root mean square) в течение 6 мес с $3,64 \pm 1,03$ до $3,20 \pm 0,95$.

По данным конфокальной биомикроскопии эндотелий сохранил постоянную плотность и морфологию во время всего исследования, что свидетельствует о безопасности проведенной процедуры.

Таблица 2. Клинико-функциональные показатели пациентов с ПМД (2-я группа) до и после УФКЛ
Table 2. Clinical and functional parameters of patients with pellucid marginal corneal degeneration (group 2) before and after UVCL

Показатель Parameter	До УФКЛ Before UVC	7 дней после УФКЛ 7 days after UVCL	1 мес после УФКЛ 1 month after UVCL	3 мес после УФКЛ 3 months after UVCL	6 мес после УФКЛ 6 months after UVCL
НКОЗ NCVA	$0,21 \pm 0,12$	$0,11 \pm 0,06^*$	$0,18 \pm 0,08^*$	$0,22 \pm 0,08^*$	$0,28 \pm 0,08^*$
КОЗ BCVA	$0,66 \pm 0,17$	$0,41 \pm 0,14^*$	$0,56 \pm 0,13^*$	$0,66 \pm 0,14^*$	$0,75 \pm 0,14^*$
Показатель кератометрии по оси сильного меридиана, дптр Steep Sim K, D	$49,36 \pm 2,10$	$51,16 \pm 2,59^*$	$49,84 \pm 2,10^*$	$48,94 \pm 2,13^*$	$48,45 \pm 2,11^*$
Показатель кератометрии по оси слабого меридиана, дптр Flat Sim K, D	$42,75 \pm 3,83$	$44,47 \pm 3,38^*$	$43,44 \pm 3,66^*$	$45,52 \pm 3,74^*$	$41,90 \pm 3,84^*$
Максимальный показатель кератометрии, дптр K max, D	$52,64 \pm 2,88$	$54,24 \pm 2,88^*$	$53,28 \pm 2,95^*$	$52,14 \pm 2,56^*$	$51,53 \pm 2,84^*$
Сферический компонент рефракции, дптр Spherical refraction component, D	$-1,50 \pm 1,29$	$-2,72 \pm 1,52^*$	$-2,01 \pm 1,27^*$	$-1,40 \pm 1,19^*$	$-1,22 \pm 1,17^*$
Цилиндрический компонент рефракции, дптр Cylindrical refraction component, D	$-6,25 \pm 2,09$	$-7,33 \pm 2,08^*$	$-6,48 \pm 1,97^*$	$-5,97 \pm 1,99^*$	$-5,67 \pm 1,89^*$
КГ, мм рт. ст. CH, mm Hg	$7,64 \pm 0,87$	$8,67 \pm 0,77^*$	$8,78 \pm 0,81^*$	$8,85 \pm 0,77^*$	$8,98 \pm 0,73^*$
ФРР, мм рт. ст. CRF, mm Hg	$8,02 \pm 0,68$	$9,01 \pm 0,68^*$	$9,19 \pm 1,20^*$	$9,12 \pm 0,96^*$	$9,13 \pm 0,97^*$
RMS	$4,35 \pm 1,05$	$4,81 \pm 1,12^*$	$4,48 \pm 1,07^*$	$4,21 \pm 1,07^*$	$3,93 \pm 1,05^*$
Минимальная толщина роговицы, мкм Minimal corneal thickness, μ m	$485,01 \pm 54,26$	$486,56 \pm 58,23^*$	$469,87 \pm 38,95^*$	$462,69 \pm 53,33^*$	$457,0 \pm 51,67^*$

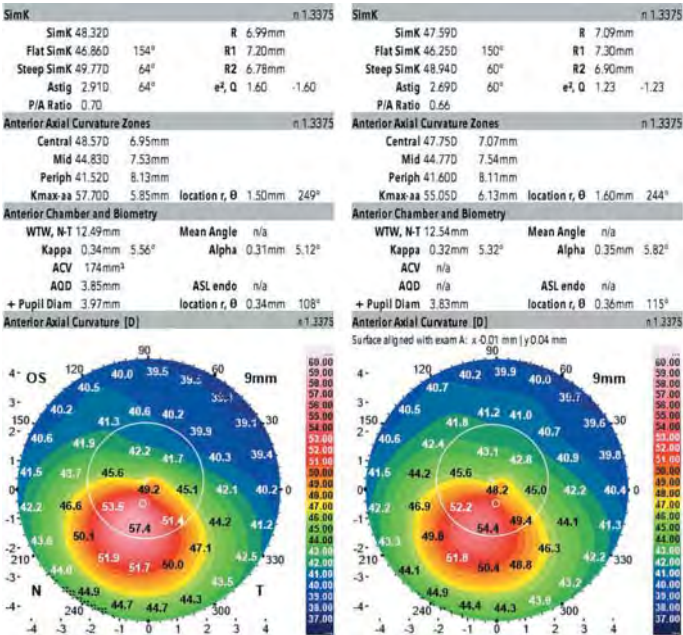


Рис. 3. Кератотопографический анализ показателей роговицы у пациента с кератоконусом до (слева) и после (справа) кросслинkingа роговичного коллагена
Fig. 3. Keratotopography analysis of the cornea with keratoconus before (on the left) and after (on the right) UVCL

В группе 2 через 6 мес после УФКЛ среднее значение НКОЗ повысилось с $0,21 \pm 0,12$ до $0,28 \pm 0,08$, а среднее значение КОЗ — с $0,66 \pm 0,17$ до $0,75 \pm 0,14$ (табл. 2).

По данным шеймпфлюг-анализатора, среднее значение максимальной кератометрии снизилось с $52,64 \pm 2,88$ до $51,53 \pm 2,84$ дптр в течение 6 мес послеоперационного наблюдения (рис. 4).

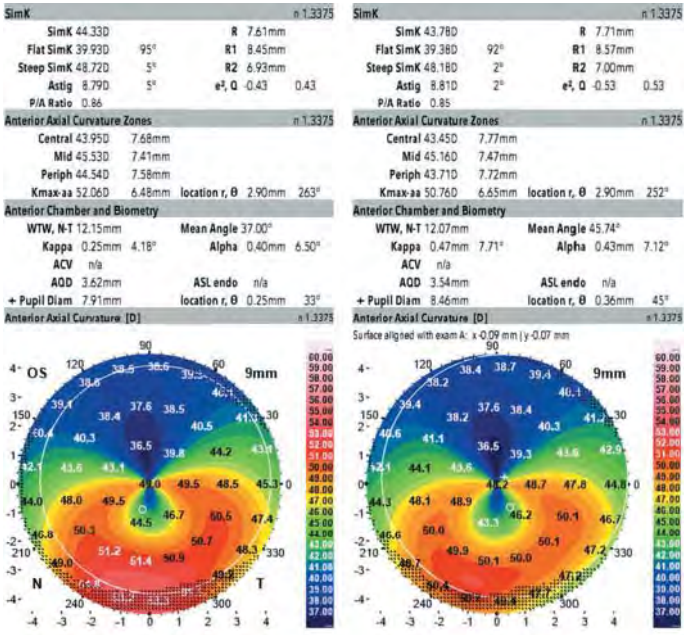


Рис. 4. Кератотопографический анализ показателей роговицы у пациента с ПМД до и после кросслинkingа роговичного коллагена
Fig. 4. Keratotopography analysis of the cornea with PMCD before and after corneal collagen crosslinking

По данным анализатора биомеханических свойств роговицы, через 6 мес после процедуры отмечалось повышение ФРР с $8,02 \pm 0,68$ до $9,13 \pm 0,97$ мм рт. ст. и КГ с $7,64 \pm 0,87$ до $8,98 \pm 0,73$ мм рт. ст., что свидетельствует о повышении ригидности и биомеханической устойчивости роговицы (рис. 5, А, Б).

Отмечается снижение минимальной толщины роговицы с $485,01 \pm 54,26$ мкм до процедуры до $457,00 \pm 51,67$ мкм через 6 мес после нее.

Анализ aberromетрических данных показал снижение значения RMS в течение 6 мес с $4,35 \pm 1,05$ до $3,93 \pm 1,05$.

По данным конфокальной биомикроскопии эндотелий сохранил постоянную плотность и морфологию во время всего исследования, что свидетельствует о безопасности проведенной процедуры УФКЛ (рис. 6, А, Б).

Анализ результатов в группах с различными программами УФКЛ показал, что в 1-й группе (стандартный УФКЛ) показатель КГ повысился с $7,35 \pm 1,02$ до $8,79 \pm 1,01$ мм рт. ст., что на 19,59 % выше исходных значений. В группе 2 (УКЛ 1) величина КГ увеличилась с $7,46 \pm 0,98$ до $8,89 \pm 0,95$ мм рт. ст., что на 19,61 % выше исходных параметров. В 3-й группе (УКЛ 2) показатель КГ повысился с $7,42 \pm 0,92$ до $8,89 \pm 0,99$ мм рт. ст., что на 19,81 % выше исходных значений (табл. 3). Статистически достоверной разницы между группами по показателю КГ не выявлено.

Изменение показателей ФРР также практически не зависело от ис-

пользованного режима УФКЛ. Так, в 1-й группе показатель ФРР повысился с $7,45 \pm 1,02$ до $8,75 \pm 1,01$ мм рт. ст., что на 17,45 % выше исходных значений. В группе 2 величина ФРР увеличилась с $7,52 \pm 0,91$ до $8,84 \pm 0,94$ мм рт. ст., что на 17,55 % выше исходного уровня. В 3-й группе показате-

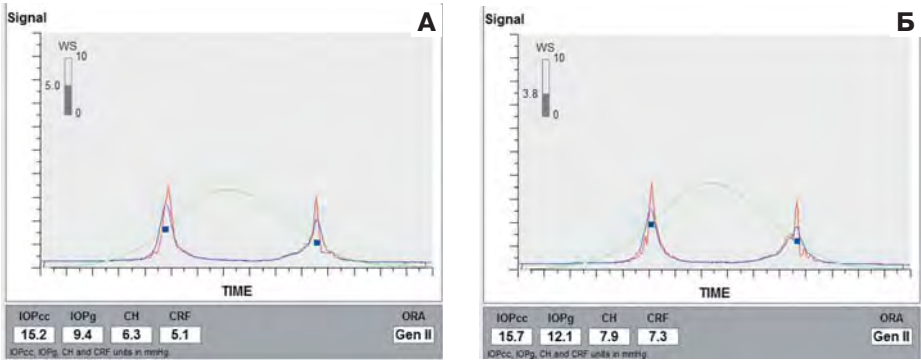


Рис. 5. А — корнеограмма пациента с ПМД до УКЛ 1. Б — корнеограмма пациента с ПМД после УКЛ 1

Fig. 5. А — corneogram of the patient with PMCD before UVCL 1. Б — corneogram of the patient with PMCD after UVCL 1

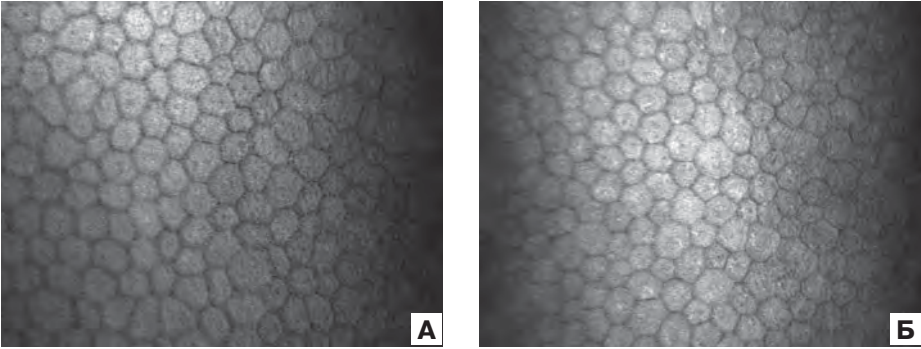


Рис. 6. А — конфокальная микроскопия эндотелия роговицы до УКЛ 2. Б — конфокальная микроскопия эндотелия роговицы после УКЛ 2

Fig. 6. А — confocal microscopy of corneal endothelium before UVCL 2. Б — confocal microscopy of corneal endothelium after accelerated UVCL 2

Таблица 3. Показатели КГ до и после УФКЛ в зависимости от режима воздействия: стандартный (СКЛ), ускоренный-1 (УКЛ 1) и ускоренный-2 (УКЛ 2)

Table 3. CH before and after various regimes of UVCL: standard (SCL), accelerated (UVCL 1) and accelerated (UVCL 2)

КГ, мм рт. ст. CH, mm Hg	До УФКЛ Before UVCL	После УФКЛ After UVCL			
		через неделю in 1 week	через месяц in 1 month	через 3 мес in 3 months	через 6 мес in 6 months
1-я группа СКЛ 1 st group SCL n = 10	$7,35 \pm 1,02$	$8,46 \pm 1,05^*$	$8,59 \pm 0,99^*$	$8,61 \pm 0,98^*$	$8,79 \pm 1,01^*$
Увеличение на, % Increase by, %		15,10	16,87	17,14	19,59
2-я группа УКЛ 1 2 nd group UVCL 1 n = 25	$7,46 \pm 0,98$	$8,59 \pm 0,87^*$	$8,68 \pm 0,93^*$	$8,83 \pm 0,96^*$	$8,89 \pm 0,95^*$
Увеличение на, % Increase by, %		15,14	16,35	18,36	19,61
3-я группа УКЛ 2 3 rd group UVCL 2 n = 11	$7,42 \pm 0,92$	$8,61 \pm 1,03^*$	$8,69 \pm 1,02^*$	$8,73 \pm 0,97^*$	$8,89 \pm 0,99^*$
Увеличение на, % Increase by, %		16,03	17,12	17,65	19,81

Примечание. Здесь и в таблице 4: n — число глаз, * — различия показателей до и после операции статистически достоверны, $p < 0,05$

Note. Here and in the table 4: n — number of eyes, * — difference between parameters before and after UVCL statistically significant, $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика показателей ФРР до и после процедуры кросслинкинга роговичного коллагена в зависимости от режима УФКЛ
Table 4. CRF before and after various UVCL programs

ФРР, мм рт. ст. CRF, mm Hg	До УФКЛ Before УФКЛ	После УФКЛ After UVCL			
		через неделю	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес
1-я группа СКЛ 1 st group SCL n = 10	7,45 ± 1,02	8,48 ± 1,05*	8,59 ± 0,99*	8,68 ± 0,98*	8,75 ± 1,01*
Увеличение на, % Increase by, %		13,82	15,30	16,51	17,45
2-я группа УКЛ 1 2 nd group UVCL 1 n = 25	7,52 ± 0,91	8,55 ± 0,87*	8,73 ± 0,93*	8,79 ± 0,96*	8,84 ± 0,94*
Увеличение на, % Increase by, %		13,67	16,35	16,88	17,55
3-я группа УКЛ 2 3 ^d group UVCL 2 n = 11	7,49 ± 0,89	8,54 ± 1,03*	8,70 ± 1,02*	8,75 ± 0,97*	8,80 ± 0,99*
Увеличение на, % Increase by, %		14,01	16,15	16,82	17,48

тель ФРР повысился с $7,49 \pm 0,89$ до $8,80 \pm 0,99$ мм рт. ст., что на 17,48 % выше исходных значений (табл. 4). Статистически достоверной разницы между группами по показателю ФРР не выявлено.

Показатель максимальной кератометрии в 1-й группе снизился с $53,53 \pm 3,42$ до $52,10 \pm 3,51$ дптр в течение 6 мес послеоперационного наблюдения, во 2-й группе — с $53,35 \pm 3,50$ до $51,93 \pm 3,56$, в 3-й группе — с $53,40 \pm 3,41$ до $51,07 \pm 3,59$ дптр. Таким образом, при всех режимах УФКЛ отмечается некоторое уплощение роговицы. Статистически значимой разницы между группами по показателю максимальной кератометрии не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинико-функциональные исследования доказали эффективность и безопасность использования стандартного и ускоренных протоколов кросслинкинга роговичного коллагена, проведенного с помощью нового отечественного устройства КЕРАТОЛИНК, при лечении кератоконуса I–II стадии и ПМД. Все процедуры прошли без осложнений, послеоперационное наблюдение, включавшее контроль состояния эндотелия, также не выявило никаких нежелательных явлений. Снижение показателей офтальмометрии, повышение ригидности и компактизации роговицы, а также остроты зрения свидетельствуют об улучшении оптических и биомеханических свойств роговицы пациентов и приостановлении патологического процесса при данных видах первичных кератэктазий. Проведение УФКЛ с применением отечественного устройства КЕРАТОЛИНК является не только безопасным и эффективным, но и технически несложным малоинвазивным способом лечения кератоконуса и ПМД. Результаты ускоренных протоколов проведения УФКЛ не отличались от стандартного протокола. В то же время использование локального УФКЛ и ускоренных алгоритмов со значительным уменьшением времени воздействия способствовало повышению комфорта и переносимости процедуры, а также снижению риска осложнений. Устройство КЕРАТОЛИНК, обеспечивающее персонифицированный подход к лечению пациентов за счет возможности ручного и стационарного использования, наличия стандартной и ускоренных программ УФКЛ, предусматривающих выбор мощности и продолжительности процедуры, с плавной регулировкой и фиксацией площади

и зоны воздействия, наличия системы лазерного контроля фокусного расстояния, обеспечивающей соблюдение заданной интенсивности УФКЛ независимо от размеров пятна воздействия, имеет большие перспективы применения в клинической практике.

Литература/References

- Севостьянов Е.Н., Горскова Е.Н., Эггардт В.Ф. Кератоконус. Челябинск, 2005: 4–7. [Sevostyanov E.N., Gorskova E.N., Eckhardt V.F. Keratoconus. Chelyabinsk, 2005: 4–7 (In Russ.).]
- Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, et al. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022; 45 (3): 101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559
- Masiwa LE, Moodley V. A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical keratoconus. *J Optom*. 2020 Oct-Dec; 13 (4): 269–75. doi: 10.1016/j.optom.2019.11.001
- Schlaeppli V. La dystrophie marginale inferieure pellucide de la cornee. *Bibl Ophthalmol*. 1957; 12 (47): 672–7.
- Krachmer JH. Pellucid marginal corneal degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1978 Jul; 96 (7): 1217–21. doi: 10.1001/archophth.1978.03910060051009
- Walker RN, Khachikian SS, Belin MW. Scheimpflug photographic diagnosis of pellucid marginal degeneration. *Cornea*. 2008 Sept; 27 (8): 963–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e318170ae98
- Koc M, Tekin K, Inanc M, Kosekahya P, Yilmazbas P. Crab claw pattern on corneal topography: pellucid marginal degeneration or inferior keratoconus? *Eye (Lond)*. 2018 Jan; 32 (1): 11–8. doi: 10.1038/eye.2017.198
- Воллензак Г., Иомдина Е.Н. Экспериментальное укрепление роговицы и склеры путем повышения уровня их поперечной связности. В кн.: Иомдина Е.Н., Кошиц И.Н., ред. Биомеханика глаза. Москва; 2007: 87–93. [Wollensak G., Iomdina E.N. Experimental strengthening of the cornea and sclera by increasing the level of their cross-linking. In: Iomdina E.N., Koshits I.N., eds. Biomechanics of the eye. Moscow; 2007: 87–93 (In Russ.).]
- Жабрунова М.А., Захарова О.А., Новиков С.А., Белдовская Н.Ю., Онищенко Е.С. Коллагеновый кросслиндинг: новые возможности в лечении патологии роговицы. *Офтальмологические ведомости*. 2014; 2: 50–9. [Zhabrunova M.A., Zakharova O.A., Novikov S.A., Beldovskaya N.Yu., Onishchenko E.S. Collagen crosslinking: new opportunities in the treatment of corneal pathology. *Ofthal'mologicheskie ведомosti*. 2014; 2: 50–9 (in Russ.).]
- Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы. *Вестник РАМН*. 2016; 71 (3): 224–32. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Usubov E.L. Ultraviolet crosslinking of the cornea. *Vestnik RAMN*. 2016; 71 (3): 224–32 (In Russ.).]
- Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Mar; 35 (3): 540–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
- Angelo L, Gokul Boptom A, McGhee C, Ziaei M. Corneal crosslinking: Present and future. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2022 Sep 1; 11 (5): 441–52. doi: 10.1097/APO.0000000000000557
- Chan C. Corneal cross-linking for keratoconus: Current knowledge and practice and future trends. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020Dec; 9 (6): 557–64. doi: 10.1097/APO.0000000000000335
- Saad S, Saad R, Jouve L, et al. Corneal crosslinking in keratoconus management. *J Fr Ophthalmol*. 2020 Dec; 43 (10): 1078–95. doi: 10.1016/j.jfo.2020.07.002

15. Vandevenne MMS, Berendschot TTJM, Winkens B, et al. Efficacy of customized corneal crosslinking versus standard corneal crosslinking in patients with progressive keratoconus (C-CROSS study): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol.* 2023 May 19; 23 (1): 224. doi: 10.1186/s12886-023-02976-4
16. Shajari M, Kolb CM, Agha B, et al. Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2019 Feb; 97(1): e22–e35. doi: 10.1111/aos.13814
17. Greenstein SA, Hersh PS. Corneal crosslinking for progressive keratoconus and corneal ectasia: Summary of US multicenter and subgroup clinical trials. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Apr 29; 10 (5): 13. doi: 10.1167/tvst.10.5.13
18. Иомдина Е.Н., Ханджян А.Т., Яни Е.В. и др. Устройство для кросс-линкинга роговицы. Патент РФ № 199825 от 22.09. 2020, бюлл. № 27. [Iomdina E.N., Khandzhyan A.T., Yani E.V., et al. Device for corneal crosslinking. RF Patent No. 199825, 09. 22. 2020, bull. No. 27 (In Russ.)].
19. Иомдина Е.Н., Ханджян А.Т., Яни Е.В. и др. Устройство для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с системой лазерного контроля фокусного расстояния излучения. Патент № 225 785 от 06.05.2024. [Iomdina E.N., Khandzhyan A.T., Yani E.V., et al. Device for ultraviolet crosslinking of the cornea with a laser control system for the focal length of radiation. Patent RU #225785, 06.05. 2024; bull. 13 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.Т. Ханджян, А.В. Иванова, А.С. Складорова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, написание статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Е.Н. Иомдина, Н.В. Ходжабекян — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; И.В. Манукян — сбор, обработка и интерпретация данных.

Author's contribution: A.T. Khandzhyan, A.V. Ivanova, A.S. Sklyarova — development of the concept and design of the study, data collection and processing, writing of the article, final design of the article for publication; E.N. Iomdina, N.V. Khodzhbekyan — development of the concept and design of the study, editing of the article; I.V. Manukyan — data collection, processing and interpretation.

Поступила: 20.04.2024. Переработана: 30.04.2024. Принята к печати: 02.05.2024

Originally received: 20.04.2024. Final revision: 30.04.2024. Accepted: 02.05.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ануш Тиграновна Ханджян — канд. мед. наук., старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-5674-2869

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0001-8143-3606

Анастасия Владимировна Иванова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-2548-5900

Анна Сергеевна Складорова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0009-0002-7069-3693

Нарине Владимировна Ходжабекян — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-4998-7323

Инесса Вартаковна Манукян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела дневного стационара, ORCID 0009-0003-6558-3200

Для контактов: Анастасия Владимировна Иванова, nastya911@list.ru

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

Anush T. Khandzhyan — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of pathology of retina and optic nerve ORCID 0000-0002-5674-2869

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0001-8143-3606

Anastasiya V. Ivanova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-2548-5900

Anna S. Sklyarova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of retina and optic nerve, ORCID 0009-0002-7069-3693

Narine V. Khodzhbekyan — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-4998-7323

Inessa V. Manukyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of day hospital, ORCID 0009-0003-6558-3200

For contacts: Anastasiya V. Ivanova, nastya911@list.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-74-78>

Применение нового способа лечения персистирующих дефектов роговицы различного генеза

Е.В. Ченцова¹, Н.В. Боровкова², Д.А. Боженко¹ ✉, И.Н. Пономарев², П.В. Макаров¹

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» Департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

Цель работы — сравнить эффективность применения обычного консервированного амниона и амниона, насыщенного лизатом богатой тромбоцитами плазмы (БоТП), для лечения эрозий после ожогов роговицы II–III степени и язв после кератитов. **Материал и методы.** Для сравнения эффективности консервированного амниона и пропитанного лизатом БоТП выделены 2 группы пациентов: основная (амнион, насыщенный лизатом БоТП) и группа сравнения (амнион без лизата БоТП). Использовали покрытие роговицы амниотической мембраной на 7–14 дней, после чего амнион удаляли и проводили контроль состояния роговицы. В каждую группу вошли пациенты с эрозиями после свежих ожогов площадью в среднем 60% роговицы и язвами после кератитов с толщиной роговицы на дне язвы в среднем 382 мкм в опытной группе и 393 мкм в группе сравнения. Лизат БоТП изготавливали из аутологичной крови пациентов в лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по запатентованной технологии. Для этого из крови доноров выделяли БоТП с содержанием тромбоцитов свыше 1000 тыс/мкл, которую затем замораживали при -80°C и размораживали при $0-4^{\circ}\text{C}$ с целью разрушения клеточных мембран для получения лизата. **Результаты.** Использование амниотической мембраны, насыщенной лизатом БоТП, приводило к эпителизации эрозий после свежих ожогов за 1,3 мес и уменьшению отека роговицы в среднем на 247 мкм, эпителизации язв после кератитов за 1,3 мес и увеличению толщины роговицы на дне язвы на 62,5 мкм. Лечение с помощью обычного консервированного амниона занимало 1,8 мес до полной эпителизации при свежих ожогах с уменьшением отека стромы роговицы на 193 мкм, а эпителизация язв после кератитов требовала 1,6 мес и заканчивалась увеличением толщины роговицы в месте язвы на 42 мкм. **Заключение.** Представленный метод лечения эрозий и язв роговицы различного генеза с использованием амниотической мембраны, насыщенной лизатом аутологичной БоТП, позволяет достичь полной и стойкой эпителизации в более короткие сроки и с меньшим количеством покрытий амнионом, чем в группе сравнения. При этом пациентам не требуется дополнительное консервативное лечение эпителиопатий.

Ключевые слова: амнион; богатая тромбоцитами плазма; эрозии роговицы; язвы роговицы; ожоги глаз; лизат тромбоцитов; ростстимулирующий эффект

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., Боженко Д.А., Пономарев И.Н., Макаров П.В. Применение нового способа лечения персистирующих дефектов роговицы различного генеза. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 74–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-74-78>

Usage of a new method of treatment of persistent corneal defects of various genesis

Ekaterina V. Chentsova¹, Natalia V. Borovkova², Dmitry A. Bozhenko¹ ✉, Ivan N. Ponomarev², Pavel V. Makarov¹

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, Bolshaya Sukharevskaya Square 3, Moscow, 129090, Russia
panacelium@gmail.com

Purpose. The aim of the work is to compare the time of epithelization and the change in the thickness of the cornea in the treatment of erosions after corneal burns of 2–3 degrees and ulcers after keratitis with preserved amnion and amnion saturated with autologous PRP lysate. **Materials and methods.** To compare the effectiveness of preserved amnion and lysate-soaked PRP, 2 groups of patients were identified: the main group (amnion saturated with lysate PRP) and the comparison group (amnion without lysate PRP). Each group included patients with erosions after recent burns with an average area of 60% of the cornea and ulcers after keratitis with a corneal thickness at the bottom of the ulcer of 382 microns in the experimental group and 393 microns in the comparison group. In the comparison group, ulcers were treated by covering the cornea with an amniotic membrane for 7–14 days, after which the amnion was removed and the condition of the cornea was monitored. An amniotic membrane saturated with PRP lysate was used in the experimental group. PRP lysate was made from autologous blood of patients in the laboratory of cell transplantation and immunotyping of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine using a patented technology. To do this, platelet-rich plasma (PRP) with a platelet content of over 1000 thousand/ml was isolated from the blood of donors, which was then frozen at –80 °C and thawed at 0–4 °C in order to destroy cell membranes. Assessment of the condition of the cornea was carried out using clinical and instrumental studies, including biomicroscopy with fluorescein staining, photoregistration and OCT on the Heidelberg Engineering “OCT Spectralis” apparatus. **Results.** The use of an amniotic membrane saturated with PRP lysate led to epithelialization of erosions after recent burns in 1.3 months and a decrease in corneal edema by 247 microns, epithelialization of ulcers after keratitis in 1.3 months and an increase in the thickness of the cornea at the bottom of the ulcer by 62.5 microns. Treatment with conventional preserved amnion took 1.8 months before complete epithelization in recent burns with a decrease in corneal stroma edema by 193 microns, and epithelization of ulcers after keratitis required 1.6 months and ended with an increase in the thickness of the cornea at the site of the ulcer by 42 microns. **Conclusion.** The study showed that the presented method of treating erosions and ulcers of the cornea of various genesis using an amniotic membrane saturated with autologous PRP lysate allows achieving complete and persistent epithelialization in a shorter time and with fewer amnion coatings, unlike the comparison group. At the same time, patients do not need additional conservative treatment of epitheliopathies.

Keywords: amnion; platelet-rich plasma; corneal erosion; corneal ulcers; eye burns; platelet lysate; growth-stimulating effect

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., Bozhenko D.A., Ponomarev I.N., Makarov P.V. Usage of a new method of treatment of persistent corneal defects of various genesis. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 74-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-74-78>

По данным ВОЗ, заболевания роговицы составляют четверть всех болезней глаз и являются причиной от 4 до 5% слепоты во всем мире [1]. При ряде патологических состояний процессы эпителизации роговицы нарушаются, что приводит к извращению регенераторных механизмов [2–4]. За долгие годы изучения и борьбы с дефектами роговицы накоплено множество способов лечения. Трансплантация амниотической мембраны (АМ) широко используется при лечении пациентов с язвами роговицы, в том числе после свежих ожогов и кератитов. Опубликовано множество работ, описывающих эффективность применения амниона в лечении дефектов роговицы [5–10]. Для обеспечения длительного хранения АМ ее подвергают консервированию. Однако консервация имеет недостаток — заметную потерю факторов роста, важнейшей составляющей успешного заживления дефектов эпителия.

Перспективным способом насыщения консервированного амниона факторами роста является его пропитывание лизатом богатой тромбоцитами плазмы (БоТП), который несет в себе 30 биоактивных протеинов, а также цитокины.

БоТП эффективна и безопасна в качестве коадьювантного лечения глазной поверхности [11–14]. По нашему мнению и по данным литературы, сочетание и одновременное воздействие амниона и лизата БоТП на дефекты эпителия роговицы позволят ускорить регенерацию и сохранить прозрачность роговицы.

ЦЕЛЬ работы — сравнить эффективность применения обычного консервированного амниона и амниона, насыщенного лизатом БоТП, для лечения эрозий после ожогов роговицы II–III степени и язв после кератитов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 26 пациентов с эрозиями после свежих ожогов II–III степени и язв после кератитов. Срок наблюдения составил 3 мес. Местное лечение пациентов включало покрытие роговицы АМ. При этом основную группу составили 13 пациентов, у которых АМ была пропитана лизатом аутологичной БоТП, тогда как в группе сравнения (13 пациентов) использовали только амнион.

В основную группу с эрозиями после свежих ожогов вошло 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 29 до 67 лет и 5 пациентов (2 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 41 до 80 лет с язвами после кератитов. Применялось покрытие АМ, насыщенное лизатом аутологичной БоТП после безуспешного стандартного лечения, включающего инстилляции антибиотика, дексаметазона, антиоксиданта, кератопротектора, парабульбарных инъекций стероидов и стимуляторов регенерации.

В группе сравнения наблюдалось 9 пациентов (7 мужчин и 2 женщины) со свежими ожогами в возрасте от 31 года до 52 лет и 4 пациента с кератитами (2 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 47 до 74 лет с чистыми язвами после кератитов.

Площадь деэпителизации роговицы в обеих группах была сопоставимой и составляла в среднем 60 % роговицы. Толщина роговицы у пациентов с кератитами также была схожа и составляла 382 и 393 мкм в основной группе и группе сравнения соответственно.

Изготовление лизата аутологичной БоТП для насыщения амнионов у пациентов основной группы проводилось по запатентованной технологии в научном отделении биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ [15]. Для получения лизата БоТП у пациентов за сутки до операции из кубитальной вены забирали 36 мл крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтom EDTA. Из крови изготавливали БоТП с концентрацией тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$. Далее путем быстрой заморозки БоТП до -40°C и медленной дефростации при $+2-4^\circ\text{C}$ производили криодеструкцию мембран тромбоцитов. Затем разрушенные клеточные оболочки жестко центрифугировали для осаждения всех разрушенных клеточных структуры на дно пробирки. Вся жидкость над осадком — лизат БоТП, супернатант концентрированных факторов роста без клеточных элементов и мембран.

Ранее экспериментальным путем был определен оптимальный способ подготовки амниона и его совмещения с лизатом БоТП для максимального насыщения факторами

роста [16]. Лучшим вариантом консервации амниона оказалось лиофилизирование, так как лиофилизированный амнион способен впитать больший объем лизата БоТП, чем криоконсервированный или силиковисушенный амнион такой же массы. Мы установили, что для насыщения амниона факторами роста достаточно 3–5 мин пропитывания в пробирке с 2 мл лизата БоТП.

Интраоперационно АМ, как насыщенную лизатом БоТП, так и не насыщенную, накладывали на роговицу, пришивали по лимбу непрерывным швом нитью 10-0, сверху покрывали мягкой контактной линзой. Конструкцию сохраняли 7–14 дней, после чего производилось удаление амниона для оценки состояния роговицы. При необходимости процедуру повторяли.

Оценка состояния роговицы проводилась с помощью клинико-инструментальных исследований, включавших биомикроскопию с окраской флуоресцеином, фоторегистрацию и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Подсчет площади деэпителизации проводился по фотографиям глаз пациентов после окрашивания флуоресцеином в программе Paint с помощью инструмента «Линии сетки» и подсчета закрасенных клеток.

Критериями оценки эффективности для пациентов с эрозиями после свежих ожогов были сроки эпителизации, количество покрытий АМ и уменьшение отека роговицы по данным ОКТ; для пациентов с поствоспалительными язвами — сроки эпителизации, количество покрытий амнионом и увеличение толщины роговицы в месте изъязвления по данным ОКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В представленном клиническом исследовании применение АМ способствовало полной эпителизации дефектов роговицы во всех случаях. На следующий день после применения АМ в каждой из групп жалобы на боль, светобоязнь и слезотечение значительно уменьшались или прекращались, независимо от этиологии, глубины и площади поражения.

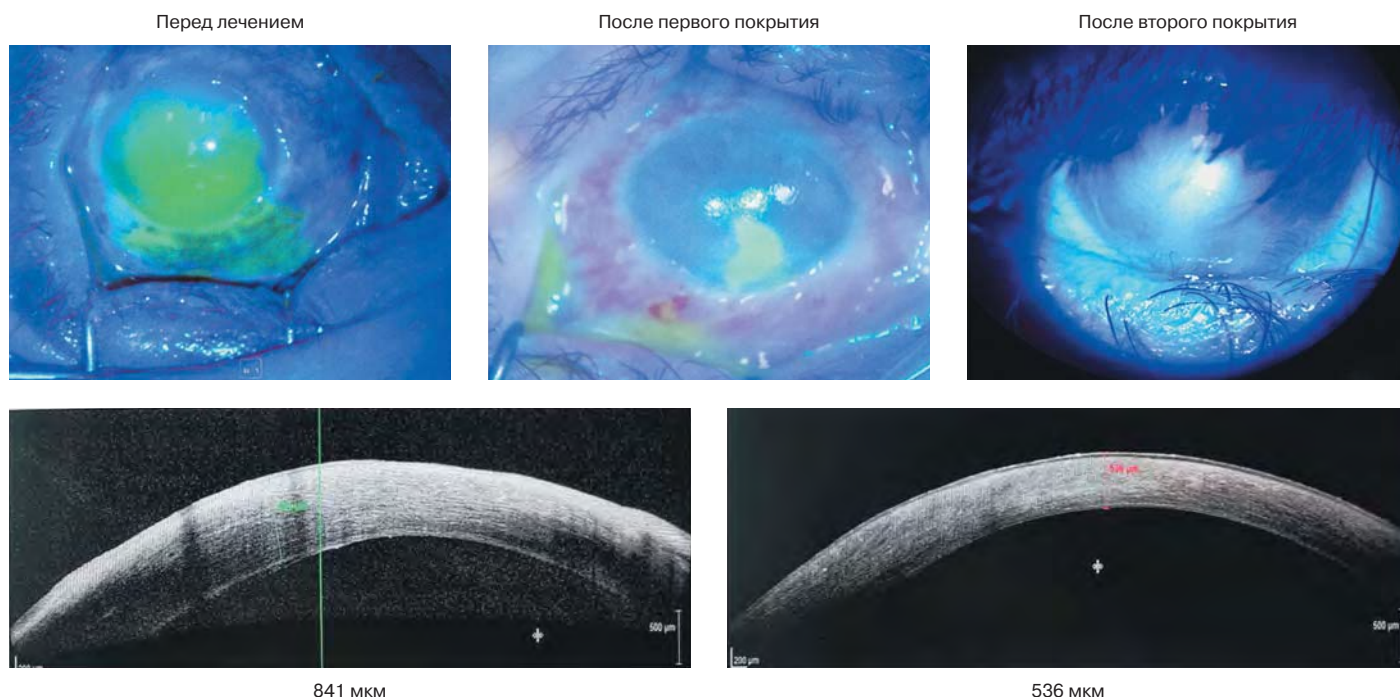


Рис. 1. Клинический пример применения насыщенной амниотической мембраны у пациента с тяжелым химическим ожогом глаза щелочью
Fig. 1. A clinical example of the use of a saturated amniotic membrane in a patient with severe chemical burns of the eye with alkali

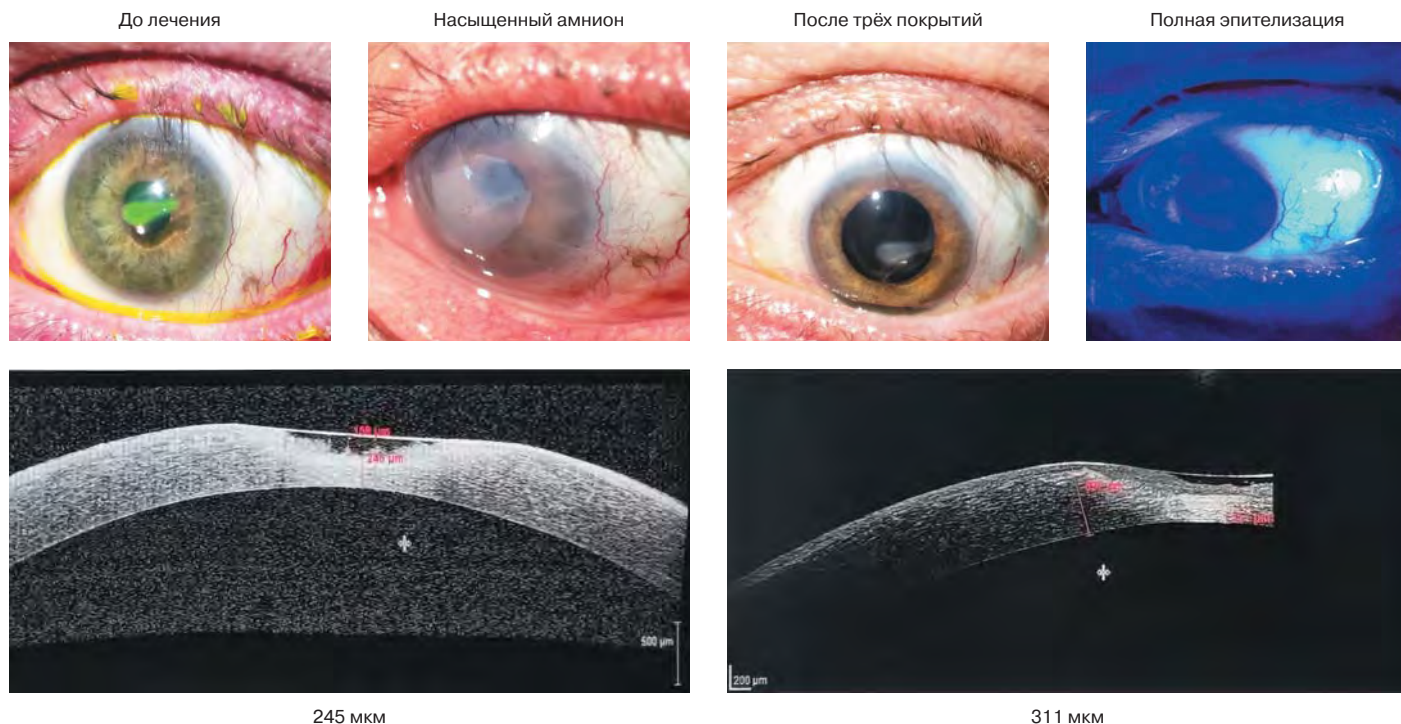


Рис. 2. Клинический пример применения насыщенного амниотической мембраны у пациента с язвой после герпес-вирусного кератита
Fig. 2. Clinical example of the use of a saturated amniotic membrane in a patient with an ulcer after herpesvirus keratitis

В основной группе у пациентов, как со свежими ожогами, так и с язвами после кератитов, среднее время полной эпителизации составило $1,28 \pm 0,21$ мес. У пациентов со свежими ожогами повторное применение амниона с лизатом аутологичной БоТП понадобилось в 6 случаях из 8. У пациентов с язвами после кератитов требовалось 3–5 покрытий при вирусной этиологии поражения роговицы и 2 покрытия при бактериальной инфекции. За 3 мес не зафиксировано ни одного рецидива. У пациентов с ожогами роговицы толщина стромы к моменту полной эпителизации по данным ОКТ сократилась на $247,7 \pm 38,5$ мкм, что свидетельствует об уменьшении отека (рис. 1).

У пациентов с язвами после кератитов толщина роговицы в месте язвы к моменту полной эпителизации по данным ОКТ увеличилась в среднем на $62,5$ мкм (рис. 2).

У пациентов группы сравнения для достижения полной эпителизации роговицы потребовалось $1,75 \pm 0,17$ мес. При этом у пациентов как со свежими ожогами, так и с язвами после кератитов использовали в среднем 2 покрытия амнионом. Особо отметим, что 4 пациентам из 9 с ожоговым поражением роговицы и у 3 из 4 больных с кератитами потребовалась дальнейшая стандартная консервативная терапия после снятия амниона в связи с сохранившимися эрозиями и эпителиопатиями, различия с основной группой статистически значимы (точный критерий Фишера, $p = 0,02$). Толщина роговицы у пациентов с ожогами в момент эпителизации сократилась на $193,0 \pm 45,1$ мкм, что меньше, чем в основной группе. Толщина роговицы в месте язвы после кератитов увеличилась в среднем на 42 мкм, что также меньше, чем в основной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что представленный метод лечения эрозий и язв роговицы различного генеза с использованием амниотической мембраны, насыщенного лизатом аутологичной БоТП, позволяет достичь полной

и стойкой эпителизации роговицы в более короткие сроки и с меньшим количеством покрытий амнионом, чем в группе сравнения. При этом пациентам не требуется дополнительное консервативное лечение эпителиопатий. Однако для получения статистически значимых отличий необходимо дальнейшее изучение клинических эффектов предложенного метода лечения у большего количества пациентов.

Литература/References

1. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years: evaluating the prevalence of avoidable blindness in relation to "VISION 2020: the Right to Sight". *Lancet Global Health* 2020. doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7
2. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Черныш В.Ф. и др. Современные подходы к проблеме выбора носителя для культивирования стволовых клеток роговицы в лечении лимбальной недостаточности. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 11 (2): 48–56. [Kulikov A.N., Churashov S.V., Chernysh V.F., et al. Modern approaches to the problem of choosing a carrier for the cultivation of corneal stem cells in the treatment of limbal insufficiency. *Ophthalmological statements*. 2018; 11 (2): 48–56 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV11248-56
3. Cabral JV, Jackson CJ, Utheim TP, Jirsova K. Ex vivo cultivated oral mucosal epithelial cell transplantation for limbal stem cell deficiency: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):301. doi: 10.1186/s13287-020-01783-8
4. Шевлюк Н.Н., Гатиатуллин И.З., Стадников А.А. Особенности репаративных гистогенезов при использовании биопластических материалов. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9 (1): 86–93. [Shevlyuk N.N., Gatiatullin I.Z., Stadnikov A.A. Features of reparative histogenesis using bioplastic materials. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9 (1): 86–93 (In Russ.)]. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-86-93
4. Nejad AR, Hamidieh AA, Amirkhani MA, Sisakht MM. Update review on five top clinical applications of human amniotic membrane in regenerative medicine. *Placenta*. 2021; 103: 104–19. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.026
6. Cirman T, Beltram M, Schollmayer P, Rožman P, Kreft ME. Amniotic membrane properties and current practice of amniotic membrane use in ophthalmology in Slovenia. *Cell and Tissue Banking*. 2013; 15 (2): 177–92. doi: 10.1007/s10561-013-9417-6
7. McDaniel JS, Wehmeyer JL, Cornell LE, Johnson AJ, Zamora DO. Amniotic membrane allografts maintain key biological properties post SCCO₂ and lyophilization processing. *J Biomater Appl*. 2021; 35 (6): 592–601. doi: 10.1177/0885328220952585

8. Le Q, Deng SX. The application of human amniotic membrane in the surgical management of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf.* 2019; 17 (2): 221–9. doi: 10.1016/j.jtos.2019.01.003
9. Борзенко С.А., Ролик О.И., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. О возможности совершенствования консервации донорских роговиц путем применения регуляторных пептидов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011; 13 (4): 101–5. [Borzenok S.A., Roller O.I., Onishchenko N.A., Komakh Yu.A. On the possibility of improving the preservation of donor corneas by using regulatory peptides. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs.* 2011; 13 (4): 101–5 (In Russ.)]. doi:10.15825/1995-1191-2011-4-101-105
10. Walkden A. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology: An updated perspective. *Clin Ophthalmol.* 2020 Jul 22; 14: 2057–72. doi: 10.2147/OPHTN.S208008
11. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013; (4): 67. doi: 10.1186/scrt218
12. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol.* 2021; 14 (1): 97–108. doi: 10.1080/17474086.2021.1860002
13. Макаров М.С., Сторожева М.В., Конюшко О.И., Боровкова Н.В., Хватов В.Б. Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2013; (2): 111–5. [Makarov M.S., Storozheva M.V., Konyushko O.I., Borovkova N.V., Khvatov V.B. Influence of platelet growth factor concentration on proliferative activity of human fibroblasts. *Cell technologies in biology and medicine.* 2013; (2): 111–5 (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-013-2199-9
14. Боровкова Н.В., Макаров М.С., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Пономарев И.Н. Оценка цитокинового состава сыворотки крови и препаратов на основе тромбоцитов человека. *Молекулярная медицина.* 2021; 19 (3): 51–7. [Borovkova N.V., Makarov M.S., Andreev Yu.V., Storozheva M.V., Ponomarev I.N. Evaluation of the cytokine composition of blood serum and preparations based on human platelets. *Molecular medicine.* 2021; 19 (3): 51–7 (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2021-03-08
15. Боровкова Н.В., Макаров М.С., Сторожева М.В., Пономарев И.Н. Способ приготовления лизата тромбоцитов с высоким содержанием факторов роста. Патент РФ на изобретение № 2739515C1 от 25.12.2020. [Borovkova N.V., Makarov M.S., Storozheva M.V., Ponomarev I.N. Method of preparation of platelet lysate with a high content of growth factors. Patent RU №2739515C1, 25.12.2020 (In Russ.)].
16. Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Боженко Д.А. и др. Способ хирургического лечения дефектов роговицы различного генеза. Патент РФ на изобретение № 2782129, 2022. [Chentsova E.V., Borovkova N.V., Bozhenko D.A., et al. Method of surgical treatment of corneal defects of various genesis. Patent RU No. 2782129, 2022 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, редактирование статьи; Д.А. Боженко — сбор данных и их интерпретация, написание статьи; И.Н. Пономарев — сбор и анализ данных, финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: E.V. Chentsova, N.V. Borovkova — development of the concept and design of the study, interpretation of data, editing of the article; D.A. Bozhenko — data collection and interpretation, writing of the article; I.N. Ponomarev — collection and data analysis, final preparation of the article for publication.

Поступила: 22.07.2023. Переработана: 03.08.2023. Принята к печати: 04.08.2023

Originally received: 22.07.2023. Final revision: 03.08.2023. Accepted: 04.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Екатерина Валериановна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Дмитрий Андреевич Боженко — аспирант, врач-офтальмолог, ORCID 0009-0009-8147-186X

Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник

ГБУЗ «НМИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

Наталья Валерьевна Боровкова — д-р мед. наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии, ORCID 0000-0002-8897-7523

Иван Николаевич Пономарев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Для контактов: Дмитрий Андреевич Боженко, panacelium@gmail.com

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

Ekaterina V. Chentsova — Dr. of Med. Sci., professor, senior researcher of the department of traumatology and reconstructive surgery

Dmitry A. Bozhenko — PhD student, ophthalmologist, ORCID 0009-0009-8147-186X

Pavel V. Makarov — Dr. of Med. Sci., professor, leading researcher of the department of traumatology and reconstructive surgery

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Moscow, 129090, Russia

Natalia V. Borovkova — Dr. of Med. Sci., head of the department of biotechnology and transfusiology, ORCID 0000-0002-8897-7523

Ivan N. Ponomarev — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of biotechnology and transfusiology

For contacts: Dmitry A. Bozhenko, panacelium@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-79-84>



Параметры постокклюзионной волны во время *ex vivo* факоэмульсификации с новым способом адаптивного управления инфузией

Б.М. Азнабаев^{1, 2}, Т.Р. Мухамадеев^{1, 2}, Т.И. Дибаяев^{1, 2}, Т.Н. Исмагилов^{1, 2} ✉

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

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

Разработан новый способ адаптивного управления инфузией при факоэмульсификации катаракты (ФЭК) на базе хирургической системы «Оптимед Профи» («Оптимедсервис»), позволяющий рассчитывать прогнозируемый объем постокклюзионной волны (ПОВ) на основании мониторинга скорости аспирационного и инфузионного потоков. **Цель работы** — сравнительный анализ амплитуды ПОВ, а также прогнозируемого и фактического объемов ПОВ во время экспериментальной ФЭК *ex vivo* на кадаверных свиных глазах с применением хирургических систем «Оптимед Профи» и Centurion Vision System. **Материал и методы.** Проведено 2 серии экспериментальных ФЭК (по 10 операций) на свиных глазах. Среднюю амплитуду ПОВ (в мм рт. ст.) в каждой серии измеряли с помощью датчика давления в передней камере глаза. Прогнозируемый и фактический объемы ПОВ оценивались с помощью бесконтактного датчика-расходомера на аспирационной линии по изменению скорости аспирационного потока в зависимости от проходимости факоиглы. Сравнение параметров между сериями выполнялось с использованием *t*-критерия Стьюдента. **Результаты.** Средняя амплитуда ПОВ при ФЭК на «Оптимед Профи» и Centurion Vision System составила $12,10 \pm 0,21$ и $13,3 \pm 0,3$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$), среднее значение прогнозируемого объема ПОВ при ФЭК на «Оптимед Профи» и Centurion Vision System — $136,80 \pm 9,59$ и $146,00 \pm 9,46$ мкл соответственно ($p > 0,01$). Среднее значение фактического объема ПОВ при ФЭК на «Оптимед Профи» и Centurion Vision System составило $135,3 \pm 4,97$ и $158,5 \pm 8,63$ мкл соответственно ($p < 0,01$). **Заключение.** Меньшие значения амплитуды ПОВ, а также прогнозируемого и фактического объемов ПОВ в серии с применением нового способа адаптивного управления инфузией могут свидетельствовать о достижении лучшей гидродинамической стабильности при экспериментальной ФЭК.

Ключевые слова: постокклюзионная волна; факоэмульсификация; адаптивное управление инфузией; скорость потока

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р., Дибаяев Т.И., Исмагилов Т.Н. Параметры постокклюзионной волны во время *ex vivo* факоэмульсификации с новым способом адаптивного управления инфузией. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 79-84. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-79-84>

Post-occlusion surge parameters during ex vivo phacoemulsification with a new method of adaptive infusion control

Bulat M. Aznabaev^{1, 2}, Timur R. Mukhamadeev^{1, 2}, Tagir I. Dibaev^{1, 2}, Timur N. Ismagilov^{1, 2} ✉

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

² Optimedservis Ltd, 8, 50 let SSSR St., 450059, Ufa, Russia
ismagilov-timur@bk.ru

A new method of adaptive control of infusion during phacoemulsification (PE) based on the Optimed Profi (Optimedservice) surgical system was developed, allowing calculation of the predicted volume of post-occlusion surge (POS) by monitoring aspiration and infusion flow rates. **Purpose.** To compare POS amplitude, predicted and actual volumes of POS during experimental ex vivo PE on cadaveric porcine eyes, between Optimed Profi and Centurion Vision surgical systems. **Material and methods.** For two experimental PE series of 10 operations on porcine eyes, the mean POS amplitude (mm Hg) was measured using a pressure sensor in the anterior eye chamber. Predicted and actual POS volumes were assessed using a non-contact aspiration-line flowmeter sensor by varying aspiration flow rate depending on the phaco needle patency. The parameters were compared between the series using the Student t-test. **Results.** The mean POS amplitude during PE by Optimed Profi and Centurion Vision System was 12.10 ± 0.21 and 13.3 ± 0.3 mm Hg, respectively ($p < 0.001$). The mean value of the predicted POS volume during PE by Optimed Profi and Centurion Vision System was 136.80 ± 9.59 and 146.00 ± 9.46 μ m, respectively ($p > 0.01$). The mean value of the actual POS volume during PE by Optimed Profi and Centurion Vision System was 135.30 ± 4.97 and 158.50 ± 8.63 μ m, respectively ($p < 0.01$). **Conclusion.** The lower values of POS amplitude and predicted and actual volumes of POS in the series using the new method of adaptive infusion control may indicate a better hydrodynamic stability in experimental PE.

Keywords: post-occlusion surge; phacoemulsification; adaptive infusion control; flow rate

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: Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R., Dibaev T.I., Ismagilov T.N. Post-occlusion surge parameters during ex vivo phacoemulsification with a new method of adaptive infusion control. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 79-84 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-79-84>

Безопасность факоемульсификации катаракты (ФЭК) для внутриглазных структур во многом определяется гидродинамической стабильностью операции, зависящей от баланса между притоком и оттоком жидкости из передней камеры (ПК). Основной причиной нарушения гидродинамического баланса во время ФЭК можно считать феномен постокклюзионной волны (ПОВ) [1–5].

Механизм формирования ПОВ начинается с окклюзии ультразвуковой иглы факоемульсификатора катарактальными массами, что приводит к увеличению уровня вакуума в аспирационной магистрали. В определенный момент, при «прорыве окклюзии» и потере вакуума, происходит избыточная аспирация фрагментов хрусталика вместе с частью жидкости из ПК. Колебания ПК во время ФЭК могут оказывать неблагоприятное влияние на эндотелий роговицы, радужную оболочку и заднюю капсулу хрусталика [6–9].

Одной из важных характеристик ПОВ является изменение внутриглазного давления (ВГД) между его максимальным и минимальным уровнями после прорыва окклюзии. В литературе данный параметр носит название «амплитуда ПОВ» и измеряется с помощью датчиков давления в мм рт. ст. [10].

Не менее значимым количественным параметром при оценке гидродинамической стабильности ФЭК является объем ПОВ. Ранее измерения этого параметра проводились с помощью инвазивных датчиков-расходомеров при экс-

периментальной ФЭК в упругой силиконовой тестовой модели глаза с применением хирургических систем Infiniti Vision System (Alcon) и Legacy (Alcon) с различными настройками аспирационного насоса и уровня вакуума. Объем ПОВ варьировался от 140 до 340 мкл и напрямую зависел от предустановленного уровня вакуума в системе и высоты инфузионной стойки [11].

Следующим шагом для объективной оценки объема ПОВ стала разработка компанией Alcon упругой экспериментальной модели глаза spring eye. Модель имеет 3 пружины, имитирующие упругость глазного яблока человека во время прорыва окклюзии. Лазерный датчик контролирует смещение поршня, измеряя объем протекающей жидкости при прорыве окклюзии.

Объем ПОВ на примере модели spring eye оценивался при работе на хирургических системах Infiniti Vision System (Alcon) и Centurion Vision System (Alcon) с функцией Active Fluidics при использовании факоигл калибром 20 G (0,9 мм) и идентичных настройках уровня вакуума, инфузионного давления и производительности насоса. Предел объема ПОВ с используемой тестовой моделью spring eye составил 170 мкл (0,17 мл). Авторы обращают внимание на то, что при экспериментах на высоких уровнях вакуума с меньшей высотой инфузионной стойки на хирургической системе Infiniti Vision System (Alcon) объем ПОВ достигал своего предела для тестовой модели и, возможно, превышал

его. По данным исследования, при работе на хирургической системе нового поколения Centurion Vision System объем ПОВ не превышал 154 мкл [12, 13]. Несмотря на это, даже максимально приближенные к натуральным размерам глаза и объему ПК тестовые модели глаза не способны в полной мере смоделировать все хирургические условия и факторы операции, влияющие на объем ПОВ.

С появлением неинвазивных ультразвуковых датчиков-расходомеров появилась возможность интраоперационной оценки динамики аспирационного потока, в том числе во время ПОВ. Детальный контроль изменения скорости аспирационного потока позволяет оценивать не только фактические колебания ПК при ПОВ, но и прогнозировать объем ПОВ. Данная технология может быть использована для модернизации способов компенсации колебаний ПК во время ФЭК, в первую очередь за счет методов своевременного форсирования инфузионного потока (адаптивное управление инфузией).

Сотрудниками кафедры офтальмологии БГМУ совместно с инженерами отдела микрохирургического оборудования ЗАО «Оптимедсервис» разработан новый способ адаптивного управления инфузией при ФЭК на базе российской офтальмологической системы «Оптимед Профи» (РУ № ФСР 2011/11396 от 11.11.2013) [14]. Способ позволяет осуществлять неинвазивный интраоперационный мониторинг скорости аспирационного и инфузионного потоков, достоверно определять проходимость факоиглы, а также рассчитывать прогнозируемый объем ПОВ для своевременной компенсации колебаний ВГД во время ФЭК.

Одной из современных хирургических систем, в которой реализовано адаптивное управление инфузией (Active Fluidics), основанное на контроле давления в инфузионной линии, является Centurion Vision System (Alcon) [15, 16].

В аспекте оценки эффективности разработанного способа важна сравнительная характеристика параметров ПОВ при экспериментальной ФЭК с применением двух хирургических систем: «Оптимед Профи» («Оптимедсервис») и Centurion Vision System (Alcon).

ЦЕЛЬ работы — сравнительный анализ амплитуды ПОВ, а также прогнозируемого и фактического объемов

ПОВ во время экспериментальной ФЭК *ex vivo* на кадаверных свиных глазах с применением хирургических систем «Оптимед Профи» и Centurion Vision System.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе кафедры офтальмологии с курсом ИДПО БГМУ совместно с отделом микрохирургического оборудования ЗАО «Оптимедсервис» (Уфа). Проведено 20 экспериментальных ФЭК (20 глаз) на кадаверных свиных глазах, при этом в основной группе операции выполнялись с применением хирургической системы «Оптимед Профи» с новым способом адаптивного управления инфузией (10 глаз), а в контрольной группе — с применением хирургической системы Centurion Vision System с функцией Active Fluidics (10 глаз).

Новый способ адаптивного управления инфузией на базе хирургической системы «Оптимед Профи» включает оценку состояния проходимости факоиглы по совокупности изменения факторов: уровня вакуума в аспирационной магистрали, скоростей инфузионного и аспирационного потоков в соответствующих магистралях. Контроллер хирургической системы способен распознавать как минимум 3 состояния проходимости факоиглы: «проходимая факоигла», «окклюзия факоиглы» и «прорыв окклюзии». Согласно разработанному способу адаптивного управления инфузией при ФЭК, состояния окклюзии и прорыва окклюзии распознавались контроллером хирургической системы по совокупности изменения уровня вакуума относительно заданной скорости аспирационного насоса и изменений значений скорости инфузионного и аспирационного потоков относительно средней скорости инфузии и аспирации во время операции (рис. 1).

Настройки хирургических систем в обеих сериях были одинаковы и несколько превышали стандартные клинические условия операции: предел вакуума — 600 мм рт. ст., скорость аспирационного насоса — 45 мл/мин, целевое ВГД — 50 мм рт. ст., калибр факоиглы — 20 G. Внутренний диаметр трубок аспирационной и инфузионной магистралей в обеих сериях был 1,3 и 3,25 мм соответственно. Конфигурации хирургических систем соответствовали рекомендациям производителей.

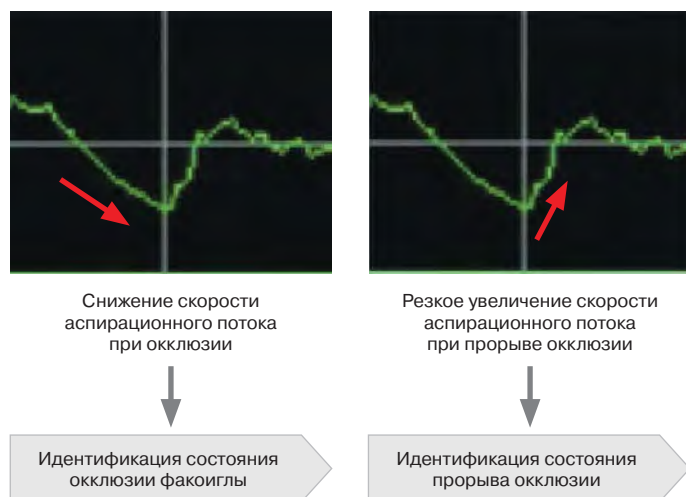


Рис. 1. Идентификация состояний «окклюзия факоиглы» и «прорыв окклюзии» по характерному изменению скорости аспирационного потока

Fig. 1. Identification of the states “phaco needle occlusion” (on the left) and “occlusion breakthrough” (on the right) by a characteristic change in the speed of the aspiration flow



Рис. 2. Экспозиция экспериментальной ФЭК на препарате свиного глаза

Fig. 2. Exposure of experimental phacoemulsification on a porcine eye specimen

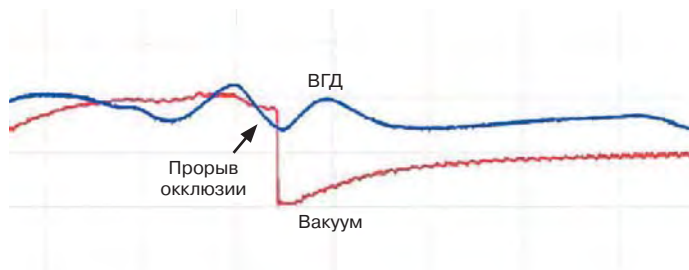


Рис. 3. Динамика ВГД (синяя кривая) и уровня вакуума (красная кривая) во время ПОВ при ФЭК в серии с применением хирургической системы «Оптимед Профи»

Fig. 3. Dynamics of IOP (blue curve) and vacuum level (red curve) during POS (post-occlusion surge) with phacoemulsification in a series using the Optimed Profi surgical system

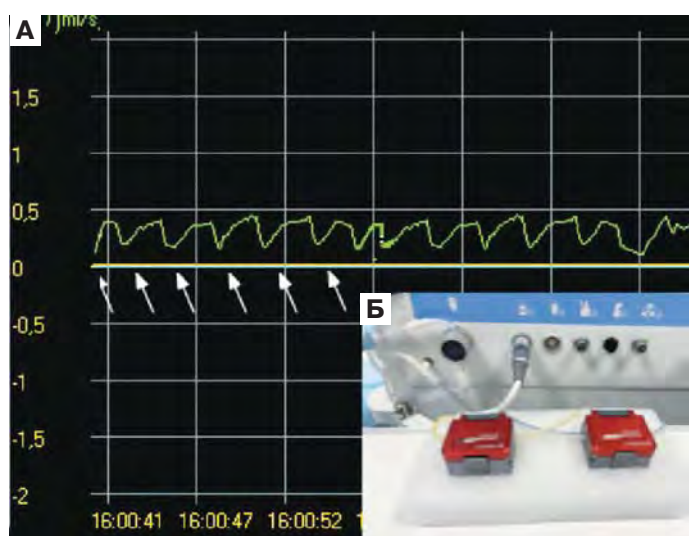


Рис. 4. Динамика аспирационного потока во время эксперимента. Окклюзии — пиковые снижения скорости потока (отмечены стрелками) (А); расположение ультразвукового датчика-расходомера на аспирационной магистрали (Б)

Fig. 4. Dynamics of aspiration flow during the experiment. Occlusions — peak decreases in flow velocity (marked by arrows) (A); location of the ultrasonic sensor-flowmeter on the aspiration line (B)

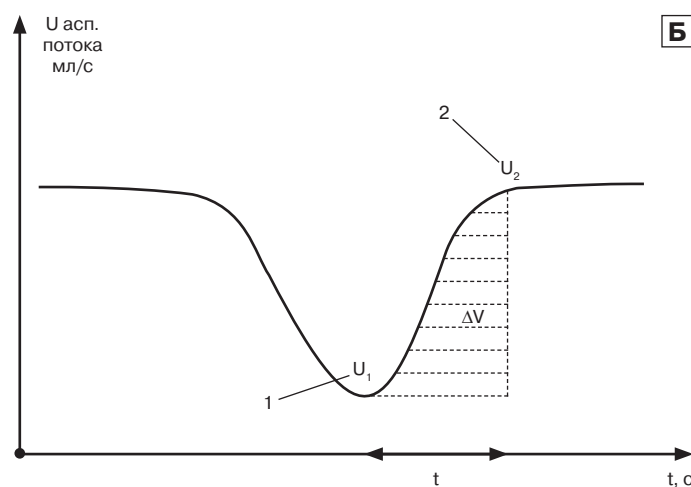
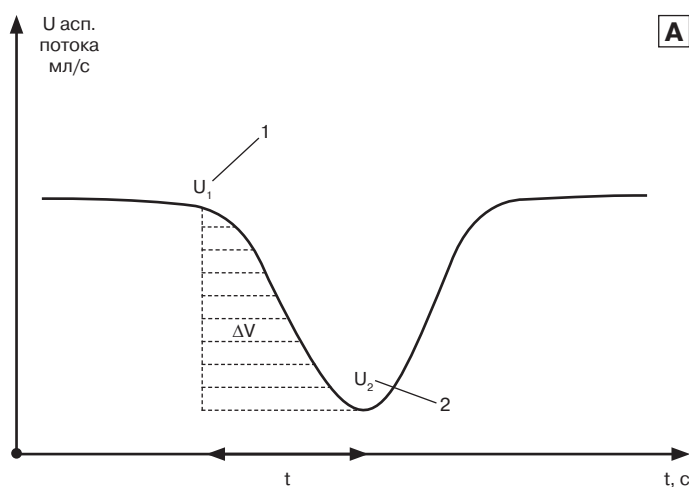


Рис. 5. Схематическое изображение расчета прогнозируемого (А) и фактического (Б) объемов ПОВ

Fig. 5. Schematic representation of the calculation of predicted (A) and actual (B) volumes of POS

Для обеспечения условий операции, приближенных к реальным, и сохранения тонуса глаз использовались свежие свиные глаза, полученные не позже 3 ч после забоя. Препараты глаз подготавливались по методике wetlab [17, 18]. Фиксация глаза осуществлялась с помощью лицевой маски и резинового глазодержателя. Необходимый тонус глаза обеспечивался за счет инъекции физиологического раствора в культю зрительного нерва по направлению, перпендикулярному плоскости решетчатой пластинки (рис. 2).

Техника эксперимента. Фиксация свиных глаз к резиновым глазодержателям производилась при помощи булавок, после чего глазодержатели устанавливались в лицевую маску. На меридиане 9 ч выполняли тоннельный разрез калиброванным стальным факонотом соответствующего размера (2,4 мм). Затем когнем для парацентеза размером 1,2 мм на меридиане 7 ч выполняли парацентез, через который вводили в переднюю камеру канюлю, соединенную с интегральным кремниевым датчиком давления MPX 5010 DP (Motorola), информация с которого оцифровывалась с помощью двухканального цифрового запоминающего осциллографа АКИП-4108 (Pico Technology, Великобритания). После введения в переднюю камеру рукоятки факоэмульсификатора и включения режима «ирригация — аспирация» создавали окклюзию факониглы за счет сдвигания аспирационной линии у рукоятки. По прошествии 2 с после достижения максимально предусмотренного вакуума линию разжимали, имитируя ПОВ. При каждой экспериментальной операции ПОВ имитировалась не менее 10 раз. Амплитуда ПОВ оценивалась как разница между значениями ВГД при полной окклюзии и после прорыва окклюзии (рис. 3). Применяемая схема эксперимента позволила стандартизировать условия в группах и наиболее полно отвечала поставленной задаче.

Для определения прогнозируемого и фактического объемов ПОВ во время каждой экспериментальной операции на аспирационную магистраль устанавливался цифровой ультразвуковой датчик-расходомер Sonoflow CO.056/035 (Sonotec, Германия). Обработка информации с датчика проводилась при помощи оригинального программного обеспечения Sonoflow Software (рис. 4).

Расчет прогнозируемого объема ПОВ выполняли по запатентованной технологии [14]. При этом первым этапом оценивалось замедление α скорости аспирационного потока

по формуле (рис. 5, А): $\alpha = \frac{U_1 - U_2}{t}$, где U_1 — скорость

аспирационного потока (мл/с²) в точке 1, соответствующей состоянию «проходимая факоигла»; U_2 — скорость аспирационного потока (мл/с²) в пиковой точке 2 состояния «окклюзия факоиглы»; t — интервал времени, измеряемый в миллисекундах, между скоростями U_1 и U_2 . Следующим этапом контроллер рассчитывает предполагаемый объем ΔV

ПОВ по формуле: $\Delta V = \frac{\alpha \times t^2}{2}$, где α — замедление скорости

аспирационного потока (мл/с), t^2 — квадрат интервала времени t (мс) между скоростями U_1 и U_2 .

Фактический объем ПОВ рассчитывался по схожему принципу: первым этапом для расчета фактического объема ПОВ оценивалось ускорение α скорости аспирационного потока по формуле (рис. 5, Б): $\alpha = \frac{U_1 - U_2}{t}$,

где U_1 — скорость аспирационного потока (мл/с²) в точке 1, соответствующей состоянию «окклюзия факоиглы»; U_2 — скорость аспирационного потока (мл/с²) в пиковой точке 2 состояния «проходимая факоигла»; t — интервал времени (мс) между скоростями U_1 и U_2 . Следующим этапом рассчитывался фактический объем ΔV ПОВ по формуле:

$\Delta V = \frac{\alpha \times t^2}{2}$, где α — ускорение скорости аспирационного

потока, измеряемое в миллилитрах в секунду, t^2 — квадрат интервала времени t (мс) между скоростями U_1 и U_2 .

Статистическая обработка. Рассчитывали следующие параметры описательной статистики: среднее значение (M) и стандартное отклонение (Sd). При анализе данных на нормальность распределения использовали критерий Шапиро — Уилка. При нормальном распределении данных для сравнения показателей между выборками использовался параметрический t -критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Амплитуда ПОВ в серии ФЭК с хирургической системой «Оптимед Профи» составила $12,1 \pm 0,21$ мм рт. ст., а в серии с хирургической системой Centurion — $13,30 \pm 0,31$ мм рт. ст. (рис. 6). Различия между группами статистически значимы ($p < 0,01$).

Значение прогнозируемого объема ПОВ в серии ФЭК на хирургической системе «Оптимед Профи» составило $136,8 \pm 9,59$ мкл, а в серии ФЭК на хирургической системе Centurion — $146,0 \pm 9,46$ мкл (рис. 7, А). Различия между сериями по данному показателю не имели статистической значимости ($p > 0,01$).

Значение фактического объема ПОВ в серии ФЭК на хирургической системе «Оптимед Профи» составило $135,3 \pm 4,97$ мкл, а в серии ФЭК на хирургической системе Centurion — $158,5 \pm 8,63$ (рис. 7, Б). Различия между сериями по данному показателю имели статистическую значимость ($p < 0,01$).

Полученные значения фактического объема ПОВ в обеих группах были приближены к максимальным значениям данного параметра при ранее проведенных экспериментах на тестовой модели глаза Spring Eye (Alcon) с применением хирургических систем Infiniti Vision System и Centurion Vision System [10]. Анализируя наши результаты, необходимо учитывать фиксированные параметры хирургических систем, а также достижение предельного уровня

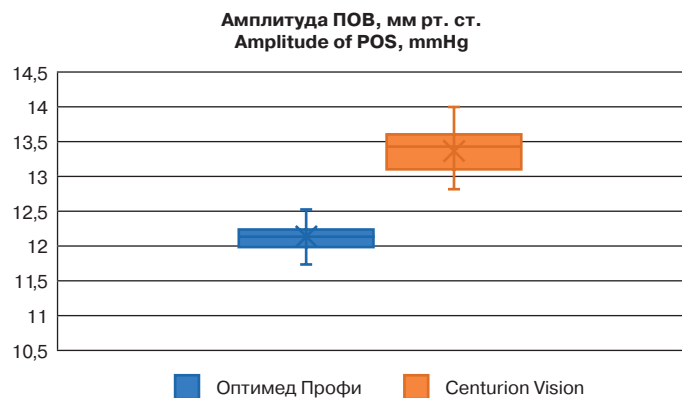


Рис. 6. Сравнение амплитуды ПОВ в основной («Оптимед Профи») и контрольной (Centurion Vision) группах

Fig. 6. Comparison of POS amplitude in the main (Optimed Profi) and control (Centurion Vision) groups

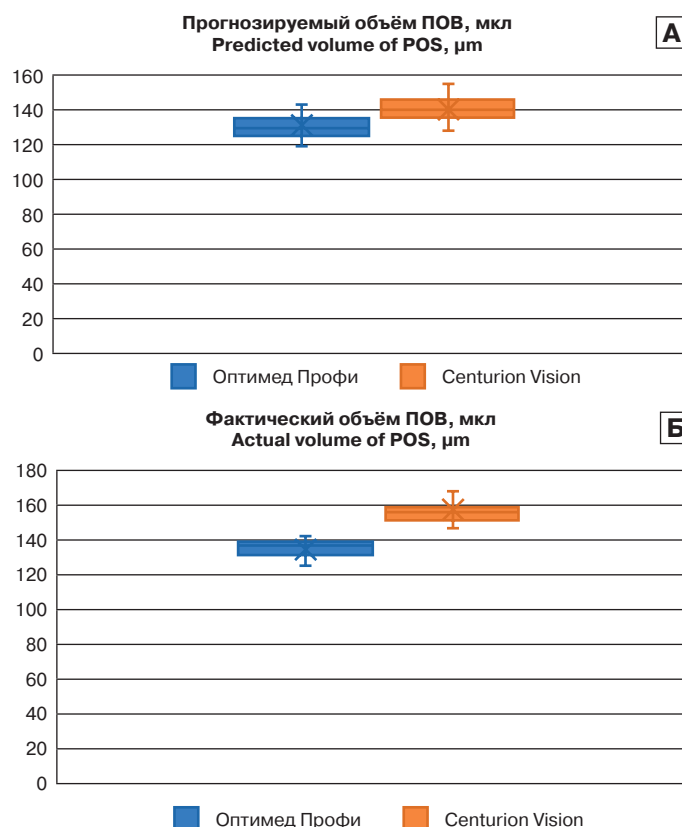


Рис. 7. Сравнение прогнозируемого (А) и фактического (Б) объемов ПОВ в основной и контрольной группах

Fig. 7. Comparison of predicted (А) and actual (Б) volumes of POS in the main (Optimed Profi) and control (Centurion Vision) groups

вакуума перед каждым прорывом окклюзии. Тем не менее использованный нами способ неинвазивной оценки скорости аспирационного потока с помощью датчика-расходомера позволил оценить значения прогнозируемого и фактического объемов ПОВ при ФЭК в экспериментальных условиях, приближенных к хирургическим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный на базе хирургической системы «Оптимед Профи» способ адаптивного управления инфузионным потоком позволил получить меньшее значение амплитуды

и объема ПОВ, чем при использовании хирургической системы Centurion Vision System, за счет более точной оценки проходимости факоиглы и инфузионной компенсации колебаний ВГД. Создание новых способов адаптивного управления инфузионным потоком с помощью механизмов форсированной инфузии совместно с оценкой проходимости факоиглы за счет контроля скорости потоков в магистральных системах — актуальный шаг в сторону улучшения гидродинамической стабильности ФЭК.

Литература/References

1. Suzuki H, Igarashi T, Takahashi H. Effect of a new phacoemulsification and aspiration handpiece on anterior chamber stability. *J Cataract Refract Surg.* 2023; 49 (1): 91–6. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001071
2. Sharif-Kashani P, Fanney D, Injev V. Comparison of occlusion break responses and vacuum rise times of phacoemulsification systems. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14 (1): 1–7. doi: 10.1186/1471-2415-14-96
3. Packer M, Fishkind WJ, Fine IH, Seibel BS, Hoffman RS. The physics of phaco: a review. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Feb; 31 (2): 424–31. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.11.027
4. Vasavada V, Vasavada AR, Vasavada SA, Bhojwani D. Real-time dynamic changes in intraocular pressure after occlusion break: comparing 2 phacoemulsification systems. *J Cataract Refract Surg.* 2021 Sep 1; 47 (9): 1205–9. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000666
5. Benjamin L. Fluidics and rheology in phaco surgery: What matters and what is the hype? *Eye.* Nature Publishing Group. 2018; 32 (2): 204–9. doi: 10.1038/eye.2017.299
6. Thorne A, Dyk DW, Fanney D, et al. Phacoemulsifier occlusion break surge volume reduction. *J Cataract Refract Surg United States.* 2018; 44 (12): 1491–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.01.032
7. Miller KM, Dyk DW, Yalamanchili S, et al. Experimental study of occlusion break surge volume in 3 different phacoemulsification systems. *J Cataract Refract Surg United States.* 2021; 47 (11): 1466–72. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000651
8. Zhou J, Han D. Post-occlusion surge and anterior chamber stability in a new phacoemulsification machine with small-bore, dual-durometer aspiration tubing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021; 62 (8): 574. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2774553>
9. Kunishige T, Takahashi H. Effects of combinations of ophthalmic viscosurgical devices and suction flow rates on the corneal endothelial cell damage incurred during phacoemulsification. *J Ophthalmol.* 2020; 2020: 2159363. doi: 10.1155/2020/2159363
10. Азнабаев Б.М., Мухаммадеев Т.Р., Бикчураев Д.Р., Дибаяев Т.И., Махматов В.Ф. Микроколлапсы передней камеры глаза при ультразвуковой факоэмульсификации. *Медицинский Вестник Башкортостана.* 2014; 9 (2): 85–8. [Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R., Bikchuraev D.R., Dibaev T.I., Makhmutov V.F. Microcollapses of the anterior chamber during ultrasound phacoemulsification. *Meditsinsky Vestnik Bashkortostana.* 2014; 9 (2): 85–8 (In Russ.)].
11. Zacharias J, Zacharias S. Volume-based characterization of postocclusion surge. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31 (10): 1976–82. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.03.061
12. Dyk DW, Miller KM. Mechanical model of human eye compliance for volumetric occlusion break surge measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2018; 44 (2): 231–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.10.052
13. Aravena C, Dyk D, Thorne A, et al. Aqueous volume loss associated with occlusion break surge in phacoemulsifiers from 4 different manufacturers. *J Cataract Refract Surg.* ASCRS and ESCRS. 2018; 44 (7): 884–8. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.02.026
14. Азнабаев Б.М., Дибаяев Т.И., Мухаммадеев Т.Р., Исмагилов Т.Н. Способ адаптивного управления инфузией во время факоэмульсификации. Патент РФ № 2788289 от 17.01.2023. [Aznabaev B.M., Dibaev T.I., Mukhamadeev T.R., Ismagilov T.N. Method of adaptive infusion management during phacoemulsification. RF Patent No. 2788289, 17. 01. 2023 (In Russ.)].
15. Gordon R, Ranch L. Pressure control in phacoemulsification system. U.S. patent № 9119701; 2015.
16. Solomon KD, Lorente R, Fanney D, Cionni RJ. Clinical study using a new phacoemulsification system with surgical intraocular pressure control. *J Cataract Refract Surg.* 2016 Apr; 42 (4): 542–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.01.037
17. Machuk RW, Arora S, Kutzner M, et al. Porcine cataract creation using formalin or microwave treatment for an ophthalmology wet lab. *Can J Ophthalmol.* 2016; 51 (4): 244–8. doi: 10.1016/j.jcjo.2016.01.012
18. Van Vreeswijk H, Pameyer JH. Inducing cataract in postmortem pig eyes for cataract surgery training purposes. *J Cataract Refract Surg United States.* 1998; 24 (1): 17–8. doi: 10.1016/s0886-3350(98)80068-0

Вклад авторов в работу: Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухаммадеев — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; Т.И. Дибаяев, Т.Н. Исмагилов — сбор, обработка и интерпретация данных, написание статьи.

Author's contribution: B.M. Aznabaev, T.R. Mukhamadeev — development of the concept and design of the study, editing of the article; T.I. Dibaev, T.N. Ismagilov — data collection, processing and interpretation, writing of the article.

Поступила: 28.04.2023. Переработана: 06.05.2023. Принята к печати: 10.05.2023

Originally received: 28.04.2023. Final revision: 06.05.2023. Accepted: 10.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Булат Маратович Азнабаев — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО¹, генеральный директор², ORCID 0000-0003-1796-8248

Тимур Рафаэлевич Мухаммадеев — д-р мед. наук, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО¹, заместитель генерального директора по научно-клинической работе², ORCID 0000-0003-3078-2464

Тагир Ильдарович Дибаяев — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО¹, руководитель отдела координации научных исследований², ORCID 0000-0002-7448-6037

Тимур Наилевич Исмагилов — аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО¹, младший научный сотрудник отдела координации научных исследований², ORCID 0000-0003-4132-4979

Для контактов: Тимур Наилевич Исмагилов, ismagilov-timur@bk.ru

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

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

Bulat M. Aznabaev — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of ophthalmology with postgraduate course¹, general director², ORCID 0000-0003-1796-8248

Timur R. Mukhamadeev — Dr. of Med. Sci., head of chair of ophthalmology with postgraduate course¹, deputy general director for scientific and clinical work², ORCID 0000-0003-3078-2464

Tagir I. Dibaev — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology with postgraduate course¹, head of research coordination department², ORCID 0000-0002-7448-6037

Timur N. Ismagilov — PhD student of Department of chair of Ophthalmology with Postgraduate course¹, junior researcher of research coordination department², ORCID 0000-0003-4132-4979

For contacts: Timur N. Ismagilov, ismagilov-timur@bk.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-85-89>



Микроимпульсная трансклеральная лазерная циклопластика (мТЛЦ) — новое название микроимпульсной циклофотокоагуляции (мЦФК)

И.Э. Иошин

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

Цель работы — обосновать изменение традиционного названия операции «микроимпульсная циклофотокоагуляция». Согласно потенциальному механизму действия, предложено новое название — «микроимпульсная трансклеральная лазерная циклопластика».

Ключевые слова: микроимпульсная циклофотокоагуляция; микроимпульсная трансклеральная лазерная циклопластика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иошин И.Э. Микроимпульсная трансклеральная лазерная циклопластика (мТЛЦ) — новое название микроимпульсной циклофотокоагуляции (мЦФК). Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 85-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-85-89>

Micropulse transcleral laser cycloplasty (mTLC) should replace the term “micropulse cyclophotocoagulation (mCPC)”

Igor E. Ioshin

Ophthalmology Center, Clinical Hospital of the Office of Presidential Affairs of the Russian Federation, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107150, Russia
igor.ioshin@gmail.com

Purpose: the article presents arguments for changing the traditional operation name “micropulse cyclophotocoagulation”. In accordance with the potential mechanisms involved, a new name is proposed — “micropulse transscleral laser cycloplasty”.

Keywords: micropulse cyclophotocoagulation; micropulse transscleral laser cycloplasty

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Ioshin I.E. Micropulse transcleral laser cycloplasty (mTLC) should replace the term “micropulse cyclophotocoagulation (mCPC)”. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 85-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-85-89>

Развитие альтернативных хирургических методов на основе воздействия различных деструктивных энергий на цилиарное тело (ЦТ), которые позволяли бы достичь гипотензивного эффекта без вскрытия глазного яблока, связано с отсутствием стабильного результата классической хирургии на дренажной структуре глаза у пациентов с рефрактерной глаукомой. В различные периоды было предложено несколько циклодеструктивных методов: диатермокоагуляция, криодеструкция и фотокоагуляция ЦТ [1–6].

Преимуществом лазерных трансклеральных циклодеструктивных методов считается возможность более точной фокусировки на меньшую по размерам и более точно ограниченную область с низкой абсорбцией лазерной энергии тканью-передатчиком (склера), что позволяет уменьшить количество осложнений.

Контактную циклофотокоагуляцию (ЦФК) впервые применили в 1990-х гг. Воздействие было направлено на снижение продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) вследствие возникающей после лазерной коагуляции частичной атрофии ЦТ и его отростков [7, 8]. Существует также мнение, что развитие гипотензивного эффекта связано с послеоперационной ишемией, вызванной тромбозом сосудов ЦТ, расширением супрахориоидального пространства и, как следствие, увеличением оттока жидкости [9]. Метод рекомендовали применять ограниченно у пациентов с низкими, даже остаточными зрительными функциями, что обусловлено сложным послеоперационным периодом, в котором обычно фиксируются геморрагии и воспаление. Сформировалось отношение к методу ЦФК как к «хирургии последнего шанса» для снижения внутриглазного давления (ВГД), когда функциональные результаты операции не имеют принципиального значения.

Микроимпульсная лазерная трансклеральная ЦФК (мЦФК). Ограничение применения непрерывной трансклеральной ЦФК в связи с серьезными осложнениями привело к разработке новой технологии лазерного лечения глаукомы, известного как мЦФК, с использованием инфракрасного диодного лазера с той же длиной волны 810 нм, цель которого — достижение стабилизации ВГД и при этом сведение к минимуму риска развития осложнений.

Клиническое использование технологии микроимпульсных диодов в офтальмологии было впервые исследовано при лечении заболеваний сетчатки, включая макулярный отек, вызванный окклюзией ветвей сосудов сетчатки или диабетической ретинопатией, центральной серозной хориопатией [10–13].

А. Тап и соавт. [14] опубликовали первое клиническое исследование по применению мЦФК в лечении глаукомы. По результатам данного исследования в 80% случаев за период наблюдения было достигнуто давление цели на фоне использования гипотензивных капель и без них. По мнению авторов, основной эффект лазера направлен на улучшение увеосклерального оттока за счет активации пигментного эпителия ЦТ.

С появлением микроимпульсного режима ЦФК ситуация кардинально изменилась. Отсутствие коагуляционного некроза ЦТ и сохранение высоких зрительных функций на фоне благоприятного послеоперационного периода обеспечили более активное внедрение методики в клиническую практику.

Механизм действия мЦФК. Механизм действия метода мЦФК изучается до настоящего времени. Предполагается, что эффект снижения продукции ВГЖ при мЦФК по механизму действия похож на таковой при классической непрерывной трансклеральной ЦФК, но, в отличие от последней,

мЦФК вызывает лишь подпороговое повреждение клеток пигментированного и непигментированного эпителия ЦТ. Наличие межимпульсного временного периода позволяет температуре пигментных клеток вернуться к исходному уровню перед следующим импульсом и, следовательно, не приводит к клеточному повреждению от кумулятивного перегревания окружающих тканей (непигментированного эпителия и стромы ЦТ). В подтверждение этого патологические макроскопические изменения после мЦФК не определяются [15].

Возможные механизмы действия микроимпульсного лазера подтверждаются клиническими результатами. Исследователи, изучавшие влияние микроимпульсного лазера при различной патологии сетчатки, одним из возможных механизмов действия лазера считают селективное воздействие на пигментный эпителий ЦТ при минимальном повреждении окружающих тканей. Благодаря короткой длительности импульса и непродолжительному рабочему циклу, температура в клетках пигментного эпителия повышается избирательно. Формируется не коагуляционное, а тепловое воздействие, активирующее определенные биохимические каскады. Минимальное повреждение пигментного эпителия на уровне органелл клетки вызывает его регенерацию, активацию метаболических процессов, способствует транспорту веществ, активации синтеза внутриклеточных биологических факторов, поддерживает клеточную жизнеспособность [16].

Принятие гипотезы о том, что трансклеральная ЦФК увеличивает интенсивность увеосклерального оттока ВГЖ, нуждается в доказательстве, что на практике представляет определенные сложности. Дело в том, что способов прямого измерения увеосклерального оттока в клинике не существует [17]. В то же время эксперимент с помощью меченых молекул — изотопных индикаторов с последующим морфологическим исследованием показал, что мЦФК активирует увеосклеральный отток у кроликов. В отсутствие микроимпульсного лазерного воздействия индикаторы фиксировали только в трабекулярной сети без проникновения в увеосклеральный путь [18].

Другим возможным предполагаемым механизмом снижения ВГД считают пилокарпиноподобное действие микроимпульсного лазера. Данный механизм описан М. Johnstone в ходе экспериментального исследования *in vitro*. Показано, что воздействие микроимпульсов на цилиарную мышцу вызывает ее временный спазм. При сокращении мышечных волокон размеры ЦТ уменьшаются, что приводит к смещению склеральной шпоры в заднем и внутреннем направлениях и меняет конфигурацию трабекулы и шлеммова канала, способствует расширению супрахориоидального пространства, активации увеосклерального оттока, приводящего к улучшению оттока ВГЖ [19].

Безопасные энергетические параметры. Обеспечение безопасного эффекта в первую очередь зависит от энергетических параметров лазерного микроимпульсного режима. По мере накопления клинического опыта F. Sanchez и соавт. [20] предположили, что доставляемая энергия с наилучшим профилем безопасности/эффективности находится в пределах от 112 до 150 Дж (рисунок). Использование энергии в рамках данных значений показало умеренное снижение ВГД, примерно на 35% в сроке наблюдений до 15 мес, с минимальными осложнениями или без них. Уровни энергии ниже 100 Дж не вызывали побочных эффектов, но приводили к меньшему снижению ВГД и более короткому сроку действия процедуры. Напротив, при уровнях энергии выше 200 Дж ($320 \text{ с} \times 2 \text{ Вт} \times 31,3\%$ рабочий цикл) сообщалось

о более значительном снижении ВГД и высоких рисках послеоперационных осложнений, то есть о развитии коагуляционного эффекта [20].

Н.С. Ходжаев и соавт. [21] представили клинико-экспериментальные данные о том, что мЦФК с мощностью 2,8 Вт, экспозицией до 160 с и рабочим циклом 31,3% является безопасной по данным гистологического исследования, которое показало отсутствие коагуляционного некроза в тканях ЦТ.

Минимальная воспалительная реакция в передней камере, как правило в виде незначительного феномена Тиндаля, достаточно редко встречается после мЦФК. Она быстро разрешается на фоне стандартного медикаментозного сопровождения операции [22, 23]. Еще более редко описаны гифема, реактивная гипертензия, макулярный отек, отек роговицы, риск которых при адекватных энергетических параметрах минимален, а по данным некоторых авторов, вообще отсутствует [24–26].

Однако, согласно клиническим данным, мощность, общее время воздействия и общая энергия не всегда линейно коррелируют с гипотензивным эффектом операции. Т. Grippo и соавт. [27] предложили использовать более адаптивный к реальным условиям, чем общая энергия, индикатор для сравнения клинических результатов. В качестве такого показателя предложен «поток энергии» (F-Fluence) как метрическая единица плотности лазерной энергии в Дж на см², доставляемой к поверхности глазного яблока. Предложенный показатель учитывает не только стандартные параметры, такие как мощность, время и общая энергия, но и скорость прохождения зонда по поверхности глазного яблока [27].

На одном из заседаний консенсус-группы (Consensus panel of ten glaucoma experts discusses MicroPulse TLT, 12 марта 2022 г.), посвященном мЦФК, обсуждался вопрос об использовании параметров лазера. В частности, особое внимание было обращено на показатель скорости движения зонда, который существенно влияет на величину потока энергии [28]. Консенсусной группой было предложено использовать на практике следующие настройки лазера:

- Мощность, Вт — 2,5
Power, Wt — 2.5
- Рабочий цикл, % — 31,3
Duty cycle, % — 31.3
- Общее время воздействия, с — 160
Treatment Duration, s — 160
- Время воздействия на полусферу, с — 80
Treatment duration per hemisphere, s — 80
- Общая энергия, Дж — 125,2
Total Energy, J — 125.2
- Количество проходов по квадранту — 4
Number of sweeps — 4
- Время, затраченное на 1 проход, с — 20
Treatment duration per hemisphere, s — 20
- Итоговый поток энергии, Дж/см² — 130,6
Dose Fluence, J/cm² — 130.6

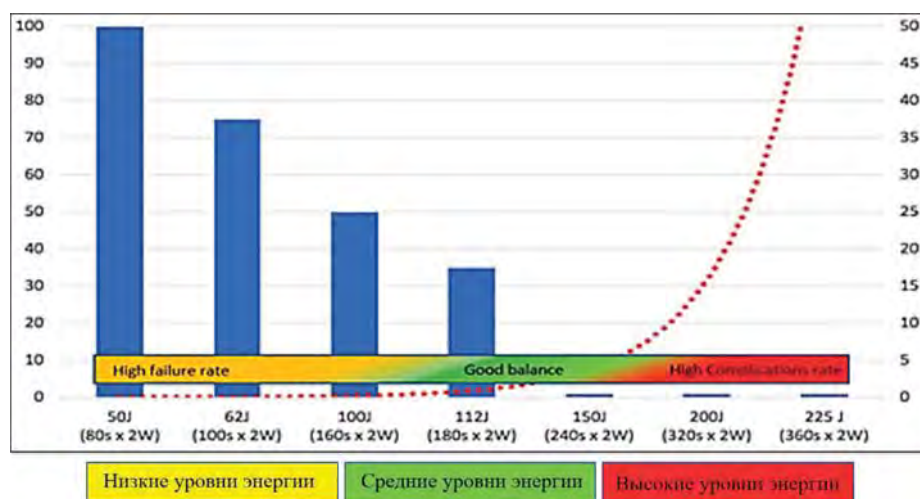


Рисунок. Распределение уровней энергии по F. Sanchez и соавт. [20]

Figure. Distribution of energy levels according to F. Sanchez, et al. [20]: low (yellow), moderate (green) and high (red)

Примечательно, что данный протокол зарубежных коллег согласуется с собственным модифицированным протоколом (разделение каждой полусферы на квадранты) с потоком энергии 121,8 Дж/см², который применяется нами с 2021 г. [29]:

- Мощность, Вт — 2,0
Power, Wt — 2.0
- Рабочий цикл, % — 31,3
Duty cycle — 31.3
- Общее время воздействия, с — 200
Treatment Duration, s — 200
- Время воздействия на квадрант, с — 50
Treatment duration per quadrant, s — 50
- Общая энергия, Дж — 125,0
Total Energy, J — 125.0
- Количество проходов по квадранту — 5
Number of sweeps — 5
- Время, затраченное на 1 проход, с — 10
Treatment duration per hemisphere, s — 10
- Итоговый поток энергии, Дж/см² — 121,8
Dose Fluence, J/cm² — 121.8

Клиническим результатом применения собственного модифицированного метода стало снижение ВГД (на 36,9% в случае развитой, 36,2% — далеко зашедшей и 19,7% — терминальной стадии глаукомы) и благоприятный профиль безопасности (отсутствие воспалительных осложнений и снижения исходной остроты зрения) при лечении пациентов с рефрактерной глаукомой. Гипотензивный эффект сохранялся в 81,3% случаев в течение 12 мес после проведения мЦФК [30, 31].

Представленная модификация мЦФК с учетом интегрального параметра «поток энергии» позволила унифицировать технологию лазерного воздействия. Полученные результаты применения модифицированной мЦФК демонстрируют хороший гипотензивный результат при отсутствии клинически значимых осложнений. Характерные для коагуляционного эффекта осложнения, такие как иридоциклит, гифема, гипотонический синдром, отсутствуют.

Высокая эффективность метода сочетается с сохранением исходной остроты зрения у пациентов с различными стадиями глаукомы. Отдельно необходимо подчеркнуть стабильное высокое зрение после мЦФК при ранних стадиях глаукомы. Важно отметить, что широкое применение технологии мЦФК в разнообразных клинических ситуациях за последние годы значительно приблизило офтальмологов к пониманию сути метода и, возможно, в недалеком будущем окончательно определит его роль и место в лечении глаукомы.

Полученные данные о безопасном уровне энергии лазерного воздействия, применяемого в технологии мЦФК, предопределили изменение названия данной процедуры в зарубежной литературе — TLT (transscleral laser therapy). Это также актуально и для отечественной практики — принципиальное разделение двух методов лазерного воздействия на ЦТ: коагуляционного, типичного для непрерывного лазерного режима, и стимулирующего, характерного для микроимпульсного. Выбор нового термина для данной операции должен соответствовать следующим обстоятельствам: максимально отражать патогенетическую сущность процедуры, быть анатомически ориентированным по месту приложения, определять ее хирургическую направленность и соответствовать сложившейся практике названий медицинских манипуляций.

Дополнительно необходимо отметить, что в современных приборах есть возможность переключаться как на микроимпульсный, так и на непрерывный режим, т. е. на классическую технологию ЦФК, добиваясь коагуляционного эффекта. Таким образом, для новых безопасных режимов с ограничением энергии актуально ввести новое название, а для непрерывных режимов оставить классическое название — ЦФК.

Зарубежный термин «ТЛТ — трансклеральная лазерная терапия», используемый с 2020-х гг., не вполне соответствует отечественным реалиям применения методики — это контактный характер и выполнение процедуры в операционной. Кроме того, исключение данной манипуляции из списка хирургических вмешательств отрицательно скажется на реальной офтальмохирургической активности.

В качестве примера для выбора термина, соответствующего новым энергетическим стандартам микроимпульсного режима, можно привести следующую ситуацию. Существующие лазерные антиглаукомные операции имеют устоявшиеся названия, отражающие патогенетический механизм их действия в точке приложения, в частности аргоновая (неселективная) лазерная трабекулопластика (АЛТ) сопровождается коагуляционным эффектом в трабекулярной области. Нанесение коагулятов меняет структуру трабекулы, улучшает отток жидкости и визуализируется при гонио-/биомикроскопии, что обоснованно определяет термин «трабекулопластика».

В то же время селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ), имея в названии определение «пластика», не приводит к видимым морфологическим изменениям в зоне воздействия. Механизм снижения ВГД после СЛТ, по мнению авторов, основан на том, что под воздействием дозированной фототермической стимуляции клетки трабекулярной сети высвобождают множество цитокинов (включая интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли) и матричные металлопротеиназы, которые увеличивают естественный отток ВГЖ [32]. Тем не менее термин «селективная трабекулопластика» патогенетически правомерно отражает послеоперационную ситуацию с потенциально увеличенным трабекулярным оттоком после СЛТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложение изменить название «микроимпульсная циклофотокоагуляция — мЦФК» на «микроимпульсную трансклеральную лазерную циклопластику — мТЛЦ» актуально, так как предыдущее название не определяется механизмом действия процедуры без коагуляционного эффекта, повреждения ткани и выраженного гипотонического синдрома. В рамках энергетических параметров, безопасность которых доказана клиническими и морфологическими данными многочисленных публикаций, доказана минимальная травматичность процедуры. Минимальные послеоперационные осложнения, в том числе воспалительные, свидетельствуют об отсутствии коагуляционного эффекта на ЦТ с резким снижением продукции ВГЖ. Отсутствие коагуляционного некроза ЦТ и сохранение высоких зрительных функций на фоне благоприятного послеоперационного периода обеспечили активное внедрение методики в клиническую практику. Очевидный гипотензивный эффект лазерной процедуры указывает на альтернативный механизм и, наиболее вероятно, улучшение увеосклерального оттока жидкости. Благодаря короткой длительности импульса и непродолжительному рабочему циклу, температура в клетках пигментного эпителия повышается избирательно. Минимальное повреждение пигментного эпителия на уровне органелл клетки вызывает его регенерацию, активацию метаболических процессов, резорбцию жидкости, способствует транспорту веществ и активации синтеза внутриклеточных биологических факторов, увеличивает жизнеспособность клеток. Кроме того, экспериментально обнаруженное сокращение мышечных волокон со смещением склеральной шпоры в заднем и внутреннем направлениях и изменением конфигурации трабекулы (шлеммова канала) способствует расширению супрахориоидального пространства, потенциальной активации увеосклерального оттока ВГЖ.

Все указанные изменения укладываются в определение «микроимпульсная трансклеральная лазерная циклопластика — мТЛЦ», которое предлагается ввести в качестве нового названия данной процедуры при рекомендуемых экспертами (безопасных) энергетических параметрах (общая энергия — не более 200 Дж, поток энергии — не более 150 Дж/см²). В последствии возможна коррекция энергетических параметров мТЛЦ по мере накопления клинического и экспериментального опыта.

Литература/References

1. Weve H. Die Zyklotriermie des Corpus ciliare bei Glaukom. *Zentralbl. Ophthalmol.* 1933; 29: 562–9.
2. Vogt A. Versuche zur intraokularen druckherabsetzung mittelst diathermieschädigung des corpus ciliare (Zyklotriermiestichelung). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1936; 97: 672–3.
3. Егорова Э.В. Гипотензивный эффект криоаппликации склеры в области цилиарного тела. *Офтальмологический журнал.* 1969; 1: 59–63. [Egorova Je. V. Hypotensive effect of sclera cryoapplication in the ciliary body. *Oftal'mologicheskij zhurnal.* 1969; 1: 59–63 (In Russ.)].
4. Абрамов В.Г., Артамонов В.П. Применение холода в офтальмологии. Ярославль: Верхне-Волжское книжное издательство; 1973. [Abramov V.G., Artamonov V.P. Cold application in ophthalmology. Jaroslavl': Verkhne-Volzhscoe knizhnoe izdatel'stvo; 1973 (In Russ.)].
5. Бойко Э.В. Лазеры в офтальмохирургии: теоретические и практические основы. Санкт-Петербург: Воен.-мед. акад.; 2004. [Bojko Je. V. Lasers in ophthalmic surgery: theoretical and practical foundations. St. Petersburg: Voen.-med. akad.; 2004 (In Russ.)].
6. Shields MB, Wilkerson MH, Shields MB, et al. A comparison of two energy levels for noncontact transscleral neodymium-YAG cyclophotocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1993 Apr; 111 (4): 484–7. doi: 10.1001/archoph.1993.01090040076034
7. Волков В.В., Качанов А.Б. Диод-лазерная трансклеральная контактная циклокоагуляция в лечении вторичных глауком и офтальмогипертензий. *Офтальмологический журнал.* 1993; 3: 274–7. [Volkov V.V., Kachanov A.B.

- Diode laser transscleral cyclocoagulation in the treatment of secondary glaucoma and ophthalmic hypertension. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1993; 3: 274–7 (In Russ.).]
8. Бойко Э.В., Шишкин М.М., Березин Ю.Д. Диодный лазер в офтальмологической операционной. Санкт-Петербург: Воен.-мед. акад.; 2000. 29 (1): 1–17. [Bojko Je.V., Shishkin M.M., Berezin Ju.D. Diode laser in ophthalmic operating room. St. Petersburg: Voenn.-med. akad.; 2000. 29 (1): 1–17 (In Russ.).]
 9. Демир М., Большунов А.В., Шмелёва-Демир О.А., Зиангирова Г.Г. Сравнительная оценка эффективности трансклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции при контактной и бесконтактной методиках (экспериментально-морфологическое исследование). *Вестник офтальмологии*. 2005; 4: 14–7. [Demir M., Bol'shunov A.V., Shmel'jova-Deмир O.A., Ziangirova G.G. Comparative evaluation of transscleral diode laser cyclophotocoagulation efficacy in contact and non-contact techniques (experimental and morphologic study). *Vestnik oftal'mologii*. 2005; 4: 14–7 (In Russ.).]
 10. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Буряков Д.А. Технология комбинированного лазерного лечения диабетического макулярного отека. Первые результаты. *Офтальмохирургия*. 2016; 1: 39–44. [Doga A.V., Kachalina G.F., Pedanova E.K., Burjakov D.A. Technology of combined laser treatment of diabetic macular edema. First results. *Oftal'mokhirurgija*. 2016; 1: 39–44 (In Russ.).] <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2016-1-39-44>
 11. Tseng Shih-Yu. Clinical application of micropulse diode laser in the treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139 (4): 58.
 12. Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jan; 149 (1): 133–9. doi: 10.1016/j.ajo.2009.08.010
 13. Володин П.В., Иванова Е.В., Соломин В.А. и др. Первый опыт применения селективного микроимпульсного режима (577 нм) с индивидуально подобранными энергетическими параметрами для лечения острой центральной серозной хориоретинопатии. *Практическая медицина*. 2017; 9 (2): 55–9. [Volodin P.V., Ivanova E.V., Solomin V.A., et al. First experience of using selective micropulse mode (577 nm) with individually selected energy parameters for the treatment of acute central serous chorioretinopathy. *Prakticheskaja medicina*. 2017; 9 (2): 55–9 (In Russ.).]
 14. Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Apr; 38 (3): 266–72. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
 15. Ma A, Yu SWY, Wong JKW. Micropulse laser for the treatment of glaucoma: A literature review. *Surv Ophthalmol*. 2019 Jul-Aug; 64 (4): 486–97. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.01.001
 16. Kuchar S, Moster MR, Reamer CB, et al. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med. Sci*. 2016 Feb; 31 (2): 393–6. doi: 10.1007/s10103-015-1856-9
 17. Liu GJ, Mizukawa A, Okisaka S. Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd:YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Res*. 1994; 26 (2): 65–79. doi: 10.1159/000267395
 18. Nemoto H, Honjo M, Okamoto M, Sugimoto K, Aihara M. Potential mechanisms of intraocular pressure reduction by micropulse transscleral cyclophotocoagulation in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Jun 1; 63 (6): 3. doi: 10.1167/iows.63.6.3
 19. Johnstone MA, Song S, Padilla S, et al. Microscope real-time video (MRTV), high-resolution OCT (HR-OCT) & histopathology (HP) to assess how transscleral micropulse laser (TML) affects the sclera, ciliary body (CB), muscle (CM), secretory epithelium (CBSE), suprachoroidal space (SCS) & aqueous outflow system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60 (9): 2825. <https://iows.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2745987>
 20. Sanchez FG, Peirano-Bonomi JC, Grippo TM. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: a hypothesis for the ideal parameters. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2018 Fall; 7 (3): 94–100. PMID: 30386797.
 21. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А. Микроимпульсная трансклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (2): 105–11. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V., Eliseeva M.A. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (2): 105–11 (In Russ.).] doi: org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111
 22. Lee JH, Shi Y, Amoozgar B, et al. Outcome of micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2017 Oct; 26 (10): 936–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000757
 23. Sarrafpour S, Saleh D, Ayoub S, Radcliffe NM. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: A look at long-term effectiveness and outcomes. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019 May-Jun; 2 (3): 167–71. doi: 10.1016/j.ogla.2019.02.002
 24. Williams AL, Moster MR, Rahmatnejad K, et al. Clinical efficacy and safety profile of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (5): 445–49.
 25. Dastiridou AI, Katsanos A, Denis P, et al. Cyclodestructive procedures in glaucoma: a review of current and emerging options. *Adv Ther*. 2018 Dec; 35 (12): 2103–2127. doi: 10.1007/s12325-018-0837-3
 26. Aquino MC, Barton K, Tan AM, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jan-Feb; 43 (1): 40–6. doi: 10.1111/ceo.12360
 27. Grippo TM, Sanchez FG, Stauffer J, Marcellino G. MicroPulse® transscleral laser therapy — fluence may explain variability in clinical outcomes: A literature review and analysis. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jun 9; 15: 2411–9. doi: 10.2147/OPHTH.S313875
 28. Grippo TM, de Crom RMPC, Giovingo M, et al. Evidence-based consensus guidelines series for micropulse transscleral laser therapy: Dosimetry and patient selection. *Clin Ophthalmol*. 2022 Jun 7; 16: 1837–46. doi: 10.2147/OPHTH.S365647
 29. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., Ракова А.В. Сравнительный анализ лечения пациентов с рефрактерной глаукомой (РГ) различных стадий методом микроимпульсной трансклеральной циклофотокоагуляции (мЦФК). *Офтальмология*. 2022; 19 (2): 318–24. [Ioshin I.E., Tolchinskaja A.I., Maksimov I.V., Rakova A.V. Comparative analysis of treatment of patients with refractory glaucoma of various stages by micropulse transscleral cyclophotocoagulation. *Ophthalmology in Russia*. 2022; 19 (2): 318–24 (In Russ.).] doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-318-324
 30. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Ракова А.В., Максимов И.В. Результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21 (4): 22–8. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Rakova A.V., Maksimov I.V. Results of micropulse cyclophotocoagulation in patients with early stages of primary open-angle glaucoma. *National journal glaucoma*. 2022; 21 (4): 22–8 (In Russ.).] doi: org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-22-28
 31. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., Ракова А.В. Микроимпульсная циклофотокоагуляция при лечении рефрактерной глаукомы. Опыт повторной процедуры. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 18–25. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Maksimov I.V., Rakova A.V. Repeated micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. A clinical experience. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 18–25 (In Russ.).] doi: org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-18-25
 32. Latina MA, Park CH. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies at pulsed and CW laser interactions. *Exper Eye Res*. 1995 Apr; 60 (4): 359–71. doi: 10.1016/S0014-4835(05)80093-4

Поступила: 05.11.2023. Переработана: 08.11.2023. Принята к печати: 09.11.2023

Originally received: 05.11.2023. Final revision: 08.11.2023. Accepted: 09.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Игорь Эдуардович Иошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий Центром офтальмологии, ORCID 0009-0008-5212-7843

Для контактов: Игорь Эдуардович Иошин,
igor.ioshin@gmail.com

Ophthalmology Center, Clinical Hospital of the Office of Presidential Affairs of the Russian Federation, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107150, Russia
Igor E. Ioshin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the centre of ophthalmology, ORCID 0009-0008-5212-7843

For contacts: Игорь Эдуардович Иошин,
igor.ioshin@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-90-95>

Клинический случай корнеотоксического поражения при длительном применении местного анестетика

А.Э. Бабушкин, Г.З. Ибрафилова✉, Г.Ф. Ханова

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Представлен клинический случай выраженного токсического поражения роговицы в виде обширной язвы на единственном видящем левом глазу вследствие длительного применения местного анестетика оксибупрокаина. Пациент (потерявший предметное зрение в правом глазу 7 лет назад после проникающей травмы глазного яблока) начал использовать этот препарат впервые, самостоятельно, без информирования лечащего врача за 2 мес до обращения в Уфимский НИИ глазных болезней в связи с развившимся рецидивирующим кератоконъюнктивитом, сопровождавшимся сильным болевым синдромом. При этом пациент сочетал инстилляцию оксибупрокаина по 4–6 раз в день с назначенной противовоспалительной терапией, включающей местное применение стероидов в каплях. Это привело к развитию язвы роговицы, осложненной токсико-аллергической реакцией. Факт продолжительного самостоятельного применения оксибупрокаина обнаружился в результате доверительной беседы с пациентом. Последующее стационарное и длительное амбулаторное лечение с применением репаративной, противовоспалительной и антибактериальной, а также противовирусной терапии позволило достигнуть постепенной эпителизации обширного дефекта роговицы с исходом в васкуляризированное помутнение, а также повышения остроты зрения единственного видящего глаза до 0,5 с коррекцией. Приведенный случай свидетельствует о необходимости повышения осведомленности врачей-офтальмологов, которые не должны исключать корнеотоксические поражения в дифференциальной диагностике. Кроме того, следует информировать пациентов о тяжелых осложнениях и их последствиях, связанных с самостоятельным и длительным использованием местных анестетиков.

Ключевые слова: кератит; оксибупрокаин; корнеотоксическое действие; язва роговицы; клинический случай

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бабушкин А.Э., Ибрафилова Г.З., Ханова Г.Ф. Клинический случай корнеотоксического поражения при длительном применении местного анестетика. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 90–5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-90-95>

A clinical case of corneotoxic damage caused by prolonged use of a local anesthetic

Alexander E. Babushkin, Gulnara Z. Israfilova✉, Gulzida F. Khanova

Bashkir State University, Ufa Research Institute of Eye Disease, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia
israfilova_gulnara@mail.ru

A clinical case of a severe toxic lesion of the cornea in the form of an extensive ulcer in the only seeing eye (left) due to a prolonged use of the local anesthetic oxybuprocaine is presented. The patient (who had lost the object vision in the right eye after a penetrating injury of the eyeball) started using the drug for the first time on his own accord, without informing the attending physician, 2 months before referring himself to the Ufa Research Institute of Eye Diseases due to the development of recurrent keratoconjunctivitis, accompanied by severe pain. The patient combined oxybuprocaine instillations 4–6 times a day with the prescribed anti-inflammatory therapy, including local application of steroid drops. This led to the development of a corneal ulcer, complicated by a toxic allergic reaction. The fact of a long-term unauthorized use of oxybuprocaine was discovered in a confidential talk with the patient. Subsequent in-patient

and long-term out-patient treatment involving reparative, anti-inflammatory, antibacterial and antiviral therapy, helped achieve gradual epithelialization of an extensive corneal defect resulting in vascularized opacification and an increase in visual acuity of the only seeing eye to 0.5 with correction. The case demonstrates the need to increase the awareness of ophthalmologists, who should not disregard possible corneotoxic lesions in their differential diagnosis. In addition, the patients should be informed about severe complications and their consequences associated with self-administration and prolonged use of local anesthetics.

Keywords: keratitis; oxybuprocaine; corneotoxic effect; corneal ulcer; clinical case

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., Israfilova G.Z., Khanova G.F. A clinical case of corneotoxic damage caused by prolonged use of a local anesthetic. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 90-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-90-95>

Известно, что местные анестетики применяются в офтальмологии давно (согласно К. Коллеру, с начала XIX в.) в виде инстилляций при измерении внутриглазного давления (в частности, тонометрии по Маклакову), гониоскопии, извлечении инородных тел, удалении швов из роговицы и конъюнктивы, при кратковременных хирургических вмешательствах на роговице и конъюнктиве и т. п. Они легко проникают в строму роговицы, блокируют ее нервные окончания после однократной инстилляции в конъюнктивальную полость. Поверхностная анестезия конъюнктивы и роговицы после применения глазных капель наступает обычно уже через 30 с и сохраняется в течение не менее 15 мин.

Как известно, для длительной консервативной терапии болезней глаз местные анестетики не предназначены, а их продолжительное и многократное использование может привести к стойкому поражению роговицы, так как повышается риск развития ее инфекции, помутнения и перфорации (см. инструкцию к местным анестетикам).

Причиной злоупотребления местными анестетиками являются заболевания роговицы или ее травмы либо состояния после хирургических вмешательств на роговице [1], например фоторефракционных [2–4]. При длительном применении местных обезболивающих препаратов у пациентов появляются жалобы на сильные боли, ухудшение зрения, выраженную светобоязнь, слезотечение, сухость в глазу. Изменения со стороны органа зрения при этом включают в себя кератопатию (в том числе с отслоением эпителия), которая нередко сопровождается складками десцеметовой оболочки; стромальную инфильтрацию роговицы дисковидной или кольцевидной формы; центральные дефекты роговицы в виде эрозии или язвы (в ряде случаев мурино-подобной), которая, особенно при сочетании применения с каплями дексаметазона, может привести к перфорации и эндофтальмиту. Довольно часто процесс осложняется иритом или иридоциклитом [1, 5–11].

Механизм корнеотоксического действия анестетиков (например, 0,4 % оксибупрокаина) заключается в параличе или по крайней мере резком снижении чувствительности роговицы, что на фоне длительных инстилляций дестабилизирует слезную пленку, уменьшает мигательный рефлекс, приводит к значительному снижению секреции слезы и цитотоксическому эффекту (который усугубляется консервантом, как правило бензалконием хлорида). Последний обуславливает повреждение эпителия роговой оболочки с нарушением ее реэпителизации (вследствие ингибирующего действия на дыхание, метаболизм глюкозы и митоз ее клеток) и приводит к развитию выраженного синдрома сухого глаза. Повышенная иммунная активность воспалительных клеток еще больше повреждает роговицу, вызывая ее саморазрушение (аутоиммунный

характер поражения). Образуется порочный круг: усиление болей на фоне уменьшения продолжительности действия местного анестетика (тахифилаксия является характерной особенностью анестетиков при длительном воздействии на роговицу) приводит к более частому и дальнейшему его применению. В итоге ткань роговицы может подвергнуться некрозу и перфорации [12–15].

Как правило, указанные выше изменения первоначально ошибочно врачи-офтальмологи принимают за другую офтальмопатологию (кератит, язву роговицы инфекционной этиологии — бактериальной, вирусной, акантамебной и т. д.) и назначают лечение, которое не приносит отчетливого эффекта, либо вообще положительный результат отсутствует, поскольку пациент часто не сразу раскрывает факт использования местного анестетика [11]. Неправильное лечение на фоне продолжения использования анестетика часто приводит к значительной и, к сожалению, необратимой потере зрения [3, 10, 16]. Следует отметить, что по сравнению с проксиметакаином, тетракаином и лидокаином, широко применяемый в Российской Федерации оксибупрокаин оказывает менее выраженное раздражающее и цитотоксическое действие на конъюнктиву и роговицу [15, 17, 18]. Хотя и он, конечно же, может вызывать тяжелые поражения глаз [19].

Несмотря на то, что связь между чрезмерными и длительными инстилляциями анестетиков и развитием тяжелой патологии роговицы, как уже упоминалось выше, известна уже достаточно давно, работ, посвященных этой клинической ситуации, в офтальмологической литературе, особенно отечественной, очень мало. Между тем актуальность данной проблемы, на наш взгляд, не вызывает сомнений [20]. Это и послужило мотивацией представить наше наблюдение.

Пациент Ш., 36 лет, впервые обратился в Уфимский институт глазных болезней 11.08.2022 с жалобами на выраженную боль, светобоязнь, слезотечение и ухудшение зрения в левом глазу. Со слов больного, впервые жалобы в левом глазу появились остро в начале мая 2022 г. в виде чувства инородного тела, светобоязни и сильной боли, когда пациент вахтовым методом работал электриком в г. Благовещенске-на-Амуре. Он был вынужден вызвать бригаду скорой помощи, врач которой закапал оксибупрокаин в левый глаз, таким образом полностью купировав боль, и дал направление к врачу-офтальмологу частной клиники. Последний на следующий день осмотрел пациента, выставил диагноз «конъюнктивит левого глаза» и назначил местное лечение: глазные капли 0,3 % тобрамицина 4 раза в день, 0,1 % дексаметазона 3 раза в день и 0,1 % индометацина 3 раза в день. Рекомендованное лечение, которое больной получал амбулаторно (по поводу «царапины» роговицы), продолжая при этом работать, в течение примерно 10–12 дней привело к выздоровлению.

В начале июня 2022 г., т. е. через месяц после начала заболевания левого глаза, вновь появились жалобы на чувство инородного тела в нем, боль и светобоязнь, при этом более выраженное воспаление пациент наблюдал в левом глазу. На консультации врача-офтальмолога городской поликлиники был установлен диагноз «кератоконъюнктивит неясной этиологии», и опять были рекомендованы противовоспалительные (дексаметазон, индометацин) и антибактериальные средства (тобрамицин), препараты, улучшающие регенерацию роговицы (5 %-ный гель декспантенола) и защищающие ее (содержащие гиалуроновую кислоту). Однако примерно через 2 нед на фоне такого лечения состояние глаз не только не улучшилось, но даже ухудшилось, поскольку к довольно выраженной светобоязни и слезотечению присоединились выраженный отек и зуд век обоих глаз. В связи с этим 1 августа 2022 г. пациент самостоятельно обратился в приемное отделение клиники микрохирургии глаза «Мицар» г. Благовещенска и был госпитализирован в экстренном порядке на консервативное лечение. Находился на стационарном лечении с 01.08.2022 по 08.08.2022 с диагнозом: «токсико-аллергический дерматит век обоих глаз, токсический (?) кератит с изъязвлением левого глаза, вялотекущий посттравматический увеит, частично васкуляризированное бельмо роговицы правого глаза». Следует отметить, что при поступлении в стационар зрение на правом глазу отсутствовало, а острота зрения левого глаза соответствовала уровню 0,02, не корригирует (н/к). После противовоспалительного (дексаметазон парабульбарно, гидрокортизоновая мазь местно на кожу век, бромфенак местно, диклофенак внутримышечно), противоаллергического (хлоропирамин внутримышечно), репаративного (5 % декспантенол) и антибактериального лечения (моксифлоксацин местно, гентамицин парабульбарно, цефтриаксон внутривенно капельно) изъязвление в значительной мере эпителизировалось, а острота зрения левого глаза повысилась до 0,1 н/к.

При выписке из стационара пациенту были даны следующие рекомендации: местно в оба глаза — закапывание раствора 0,05 % пиклоксидина 6 раз в день, раствора 0,09 % бромфенака 2 раза в день в течение 14 дней. Кроме того, дополнительно в левый глаз было рекомендовано инстиллировать 4 %-ный раствор таурина 4 раза в день и закладывать 5 % декспантенола глазной гель 4 раза в день в течение месяца. Кроме того, предлагалось также рассмотреть целесообразность энуклеации правого глаза по месту жительства с целью профилактики симпатического воспаления левого глаза и биопокрывтия роговицы последнего.

При обращении 11.08.2022 в поликлинику Уф НИИ ГБ, т. е. через 3 дня после выписки пациента из стационара г. Благовещенска, острота зрения левого глаза оказалась опять сниженной до 0,01 (н/к). Ухудшение зрения левого глаза после выписки из стационара пациент связал с «переохлаждением» в дороге. Однако в результате долгой и доверительной беседы с пациентом обнаружился факт длительного самостоятельного применения им оксибупрокаина, еще с момента развития рецидива заболевания в левом глазу и вплоть до госпитализации его в Уф НИИ ГБ. Со слов пациента, назначенное ему тогда лечение в недостаточной степени купировало болевые ощущения, поэтому он, продолжая работать, самостоятельно, без назначения врача, приобрел в аптеке анестетик оксибупрокаин, который начал закапывать 4–6 раз в день, причем в последнее время уже в оба глаза, так как на тот момент и правый глаз его начал беспокоить («ныть»). Следует отметить, что предметное зрение в правом глазу отсутствует с 2015 г. после проникающей

травмы глазного яблока, по поводу чего на следующий год была выполнена первичная хирургическая обработка, а затем и факэмульсификация (ФЭ) травматической катаракты с имплантацией переднекамерной интраокулярной линзы (ПК ИОЛ). В связи с развитием через 2–3 мес после ФЭ эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы правого глаза пациент регулярно наблюдался и неоднократно получал местное (глазные капли, мази) и системное (внутрь и внутримышечно) противовоспалительное лечение у офтальмолога по месту жительства. В итоге в 2021 г. пациенту все же была проведена эксплантация ПК ИОЛ, после чего воспалительные явления в правом глазу практически прекратились.

При объективном осмотре выявлено, что левый глаз значительно раздражен, смешанная инъекция конъюнктивы, на диффузно-отечной роговице имеется обширная язва на 2/3 поверхности и глубиной до ее средних слоев, определяются складки десцеметовой оболочки (рис. 1). Правый глаз умеренно раздражен, при транспальпебральной пальпации глазного яблока определяется умеренная цилиарная болезненность, визуализируется диффузно-мутная, рубцово-измененная и частично проминированная роговица с неровной поверхностью и участками неоваскуляризации. Глуболежащие среды не просматриваются. Зрение — «0». Пальпаторно офтальмотонус обоих глаз — в пределах нормы.

Пациент госпитализирован на стационарное лечение в Уфимский НИИ глазных болезней. На следующий день 12.08.2022 в 1-м микрохирургическом отделении был проведен консилиум, на котором, учитывая анамнез заболевания и клиническую картину, установлен окончательный диагноз: «токсическая язва роговицы левого глаза вследствие длительного применения местного анестетика (не исключено первичное герпетическое поражение), рецидив



Рис. 1. Биомикроскопическая картина левого глаза при обращении пациента Ш., 36 лет, в Уфимский НИИ глазных болезней: выраженная смешанная инъекция глазного яблока, обширная язва роговицы (на 2/3 ее поверхности)

Fig. 1. Biomicroscopic picture of the left eye when patient Sh, 36 years old, applied to the Ufa Research Institute of Eye Diseases: pronounced mixed injection of the eyeball, extensive corneal ulcer (on 2/3 of its surface)

посттравматического увеита правого глаза, исход буллезной кератопатии, бельмо роговицы, афакия».

Рекомендован курс лечения, который включал: в левый глаз 0,5 %-ный раствор левофлоксацина 4 раза в день, 0,1 %-ный раствор непофенака 3 раза в день, 2 %-ный раствор дорзоламида 2 раза в день, 1 %-ный раствор атропина 2 раза в день, иммуноглобулин донорский, нормальный человеческий, офтальмоферон 6 раз в день, 0,3 % глазная мазь офлоксацина на ночь. Подконъюнктивально инъекции 0,1 %-ного раствора атропина 0,1 мл. Внутривенно капельно 0,4 %-ный раствор дексаметазона по убывающей схеме (4,0–3,0–2,0–1,0–1,0 мг), метронидазол по 100 мл 2 раза в день, 5 %-ный раствор аскорбиновой кислоты 5,0, раствор актовегина 5,0 мл. Внутримышечно — 2 % хлорапирамин 1,0 мл, кетопрофен 2,0 мл.

При выписке из стационара 23.08.2022 (через 13 дней) зрение на левом глазу повысилось до 0,04–0,05 н/к.

При осмотре за щелевой лампой правого глаза выявлено: конъюнктив глазного яблока незначительно инъецирована; поверхность роговицы неровная, диффузно-мутная с участками истончения и неоваскуляризации; глубже лежащие среды не просматриваются. Левый глаз: раздражен умеренно, смешанная инъекция конъюнктивы, роговица — отечность сохранялась преимущественно в оптической и нижней части роговицы, край язвенного дефекта роговицы в нижней части стал менее подрытым, глубже лежащие среды не просматривались, визуализировался розовый рефлекс глазного дна.

При выписке больному были даны следующие рекомендации: закапывать в течение месяца в левый глаз пиклоксидин 4 раза в день, 0,09 % бромфенак 1 раз в день, глазную мазь Витамин-А-пальмитат 2 раза в день, 5 %-ный глазной гель декспантенола 4 раза в день. Пациент приглашен на контрольный осмотр через месяц амбулаторного лечения под наблюдением офтальмолога по месту жительства.

Пациент в поликлинику института на динамический осмотр явился 6 сентября 2022 г. (через 14 дней после выписки из стационара, или на 26-й день наблюдения в институте). На фоне назначенного лечения острота зрения левого глаза повысилась до 0,09, уровень ВГД составлял 14,0 мм рт. ст. Объективный статус левого глаза: перикорнеальная инъекция конъюнктивы и формирующийся сосудистый паннус в нижнем секторе роговицы, область ее изъязвления в оптической зоне покрыта новообразованным рыхлым эпителием, поверхность неровная, тусклая, в параоптической зоне определяется неправильной формы дефект эпителия (рис. 2), на эндотелии сохраняются, хотя и менее выраженные складки десцеметовой оболочки, передняя камера средней глубины, влага ее прозрачная, зрачок круглый, реакция на свет живая, рефлекс глазного дна розовый, детали не просматриваются.

Учитывая наличие дефекта эпителия роговицы, пациенту рекомендовали антисептический бесконсервантный препарат (пиклоксидин 4 раза в день), нестероидный противовоспалительный препарат (0,09 % бромфенак 1 раз в день), частые инстилляции бесконсерватного слезозамещающего препарата (хилокомод 5 раз в день), кератопроTECTивную терапию (5 %-ный глазной гель декспантенола 4 раза в день, глазная мазь Витамин-А-пальмитат на ночь).

На втором динамическом осмотре пациента 7 октября 2022 г., т. е. через 2 мес после обращения его в институт, острота зрения левого глаза повысилась до 0,3 с коррекцией sph. +0,75Д cyl. +0,75Д ax 95 = 0,5, ВГД соответствовало 11,0 мм рт. ст. Объективный статус левого глаза — практически спокоен, в нижнем секторе роговицы, с 5 до 8 ч,

определяется относительно нежный паннус (включая, правда, и более редкие глубокие новообразованные сосуды, достигающие концевыми ветвями оптической зоны), в области нижней трети зрачка ее поверхность неровная, тускловатая, в параоптической зоне определяется формирующееся помутнение роговицы (рис. 3), передняя камера средней глубины, влага ее прозрачная, зрачок круглый (диаметр 3,5–4,0 мм), реакция на свет живая, при офтальмоскопии виден бледно-розовый диск зрительного нерва с физиологической экскавацией. Правый глаз спокоен, цилиарная болезненность отсутствует.

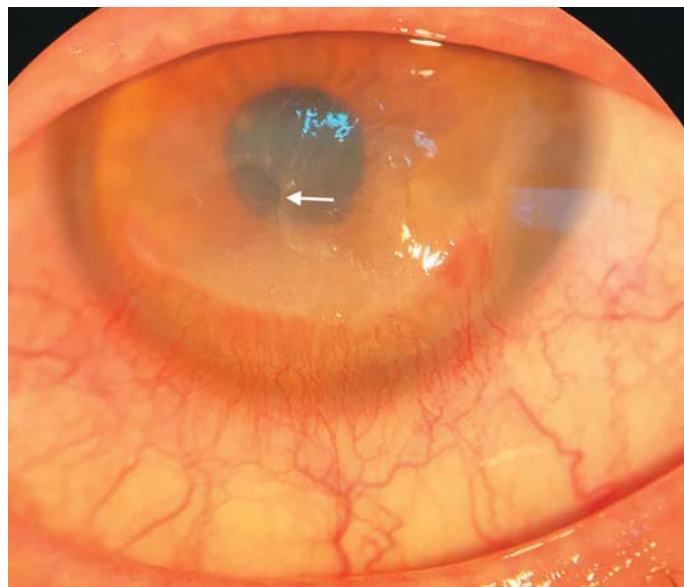


Рис. 2. Левый глаз на 26-й день лечения: в нижней половине роговицы начинает формироваться сосудистый паннус, область язвы в оптической зоне покрыта новообразованным рыхлым эпителием, в параоптической области определяется дефект эпителия округлой формы (показан стрелкой)

Fig. 2. Left eye on the 26th day of treatment: a vascular pannus begins to form in the lower half of the cornea, the area of the ulcer in the optic zone is covered with a newly formed loose epithelium, in the paraoptic region a rounded epithelial defect is determined (shown by an arrow)

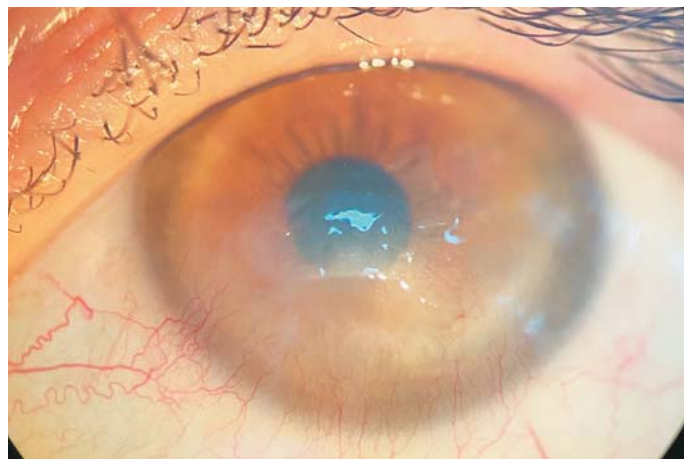


Рис. 3. Тот же глаз через 2 мес — формирующееся васкуляризованное помутнение роговицы как исход корнеотоксического поражения местным анестетиком

Fig. 3. The same eye 2 months after the start of treatment — an emerging vascularized corneal leukoma

Пациенту даны рекомендации: продолжить местную увлажняющую (хилопарин или мазь Витамин-А-пальмитат 3 раза в день), кератопротекторную (5 %-ный глазной гель декспантенола) и противовоспалительную (0,1 % дексаметазон 2 раза в день по убывающей схеме в течение 2 нед) на фоне противовирусной терапии в виде 4-разовых инстилляций интерферона Офталмо с явкой на контрольный осмотр через 2–3 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причина злоупотребления местными анестетиками очевидна — это упорная, не поддающаяся купированию глазная боль, которая может возникнуть, например, при травматической эрозии или кератите. Вполне возможно, что у нашего пациента этиологическим фактором вначале послужило поражение роговицы травматического генеза, которое затем развилось в герпетический кератит, при лечении которого, как уже упоминалось, использовались также стероиды, применение которых при вирусных процессах, особенно в начале заболевания, как известно, противопоказано. Возможно, вследствие этого ситуация значительно осложнилась, в том числе выраженным болевым синдромом.

Хотя злоупотребление местными анестетиками остается относительно редким явлением, тем не менее его трудно диагностировать, поскольку клинические проявления поражения роговицы не отличаются радикально от таковых при других заболеваниях, в частности таких как инфекционные кератиты и язвы (вирусной, бактериальной, акантамебной и др. этиологии). Кроме того, пациенты нередко продолжают их использовать для обезболивания, если об этом не узнает врач. Особенно это касается молодых пациентов, которые, как показывает и наше наблюдение, нередко продолжают работать и закапывать местный анестетик по нескольку раз в день для купирования боли в глазу втайне от врача. Безусловно, это усугубляет состояние пораженного глаза, что случилось и в нашем случае. Именно этим можно объяснить возникновение токсико-аллергического поражения левого глаза, по поводу которого пациент экстренно был госпитализирован в стационар г. Благовещенска, и быстрое ухудшение состояния роговицы при переезде в Республику Башкортостан.

Вместе с тем своевременная диагностика и лечение корнеотоксических поражений роговицы вследствие злоупотребления местными анестетиками имеют решающее значение для более или менее благоприятного исхода данной клинической ситуации. Очевидно, что точный диагноз с определением основной этиологии можно поставить только на основании тщательно собранного анамнеза. Ибо важнейшим моментом в лечении является прекращение применения главного провоцирующего данное заболевание фактора, а именно инстилляций местного анестетика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный случай, на наш взгляд, свидетельствует о необходимости повышения осведомленности врачей-офтальмологов, которые не должны исключать корнео-

токсические поражения местными анестетиками в своей дифференциальной диагностике. Следует информировать пациентов о тяжелых осложнениях и их последствиях, связанных с самостоятельным и длительным использованием местных анестетиков.

Литература/References

1. Tok OY, Tok L, Atay IM, et al. Toxic keratopathy associated with abuse of topical anesthetics and amniotic membrane transplantation for treatment. *Int J Ophthalmol*. 2015; 8: 938–44. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.05.15
2. Hou Y, Wang I, Hu F. Ring keratitis associated with topical abuse of a dilute anesthetic after refractive surgery. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108 (12): 967–72. doi: 10.1016/S0929-6646(10)60011-3
3. Lee JK, Stark WJ. Anesthetic keratopathy after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34 (10): 1803–5. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.04.051
4. Rao SK, Wong VW, Cheng AC, et al. Topical anesthesia-induced keratopathy after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33 (8): 1482–4. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.04.020
5. Yeniyad B, Canturk S, Esin Ozdemir F, et al. Toxic keratopathy due to abuse of topical anesthetic drugs. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010; 29 (2): 105–9. doi: 10.3109/15569521003631752
6. Fraunfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea*. 2006; 25 (10): 1133–8. doi: 10.1097/01.icc.0000240084.27663.fid
7. Ardjomand N, Faschinger C, Haller-Schober EM, et al. Nekrotisierende ulzerierende Keratopathie nach Lokalanästhetikamissbrauch Ein klinisch-pathologischer Fallbericht [A clinico-pathological case report of necrotizing ulcerating keratopathy due to topical anaesthetic abuse]. *Ophthalmologe*. 2002; 99 (11): 872–5. doi: 10.1007/s00347-002-0623-z
8. Katsimprisi JM, Sarantoulakou M, Kordelou A, et al. Clinical findings in patients with topical anaesthetic abuse keratitis: a report of five cases. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007; 224 (4): 303–8. doi: 10.1055/s-2007-962933
9. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: a case report. *Cornea*. 2004; 23 (5): 527–9. doi: 10.1097/01.icc.0000114127.63670.06
10. Khakshoor H, Moshirfar M, Simpson RG, et al. Anesthetic keratopathy presenting as bilateral Mooren-like ulcers. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 1719–22. doi: 10.2147/OPTH.S36611
11. Wu H, Hu Y, Shi XR, et al. Keratopathy due to ophthalmic drug abuse with corneal melting and perforation presenting as Mooren-like ulcer: A case report. *Exp Ther Med*. 2016; 12 (1): 343–6. doi: 10.3892/etm.2016.3296
12. Jackson T, McLure HA. Pharmacology of local anesthetics. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006; 19 (2): 155–61. doi: 10.1016/j.ohc.2006.02.006
13. Tappeiner C, Flueckiger F, Boehnke M, et al. Effect of topical anesthetic agents and ethanol on corneal epithelial wound healing in an ex vivo whole-globe porcine model. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38 (3): 519–24. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.09.043
14. Patel M, Fraunfelder FW. Toxicity of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9 (8): 983–8. doi: 10.1517/17425255.2013.794219
15. Piper SL, Laron D, Manzano G, et al. A comparison of lidocaine, ropivacaine and dexamethasone toxicity on bovine tenocytes in culture. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94 (6): 856–62. doi: 10.1302/0301-620X.94B6.29063
16. Ardjomand N, Faschinger C, Haller-Schober E-M, et al. Nekrotisierende ulzerierende Keratopathie nach Lokalanästhetikamissbrauch. *Der Ophthalmologe*. 2002; 99: 872–5. doi: 10.1007/s00347-002-0623-z
17. Borazan M, Karalezli A, Oto S, et al. Induction of apoptosis of rabbit corneal endothelial cells by preservative-free lidocaine hydrochloride 2 %, ropivacaine 1 %, or levobupivacaine 0.75 %. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35 (4): 753–8. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.12.016
18. Chang YS, Tseng SY, Tseng SH, Wu CL. Cytotoxicity of lidocaine or bupivacaine on corneal endothelial cells in a rabbit model. *Cornea*. 2006; 25 (5): 590–6. doi: 10.1097/01.icc.0000220775.93852.02
19. Demir MN, Demir ZA, Yalzin Turk O, et al. Oxidative stress of intracameral lidocaine and levobupivacaine on ocular tissues. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (8): 1083–7. doi: 10.1136/bjo.2009.161679
20. Yagci A, Bozkurt B, Egrilmez S, et al. Topical anesthetic abuse keratopathy: a commonly overlooked health care problem. *Cornea*. 2011; 30 (5): 571–5. doi: 10.1097/ico.0b013e3182000af9

Вклад авторов в работу: А.Э. Бабушкин — концепция и дизайн исследования, консультирование и редактирование; Г.З. Ибрафилова — написание и редактирование текста; Г.Ф. Ханова — сбор и обработка материала.

Author's contribution: A.E. Babushkin — concept and design of the study, consulting and editing; G.Z. Israfilova — text writing and editing; G.F. Khanova — data collection and processing.

Поступила: 18.07.2023. Переработана: 11.08.2023. Принята к печати: 12.08.2023

Originally received: 18.07.2023. Final revision: 11.08.2023. Accepted: 12.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО 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

Гульнара Зуфаровна Ибрафилова — канд. мед. наук, заведующая 2-м микрохирургическим отделением, ORCID 0000-0001-6180-115X

Гулзид Факимовна Ханова — врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения, ORCID 0000-0002-6448-1603

Для контактов: Гульнара Зуфаровна Ибрафилова,
israfilova_gulnara@mail.ru

Bashkir State University, Ufa Research Institute of Eye Disease, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Alexander E. Babushkin — Dr. Med. Sci., head of research department, ORCID 0000-0001-6700-0812

Gulnara Z. Israfilova — Cand. of Med. Sci., head of 2 microsurgical department, ORCID 0000-0001-6180-115X

Gulzida F. Khanova — ophthalmologist, 1 microsurgical department, ORCID 0000-0002-6448-1603

For contacts: Gulnara Z. Israfilova,
israfilova_gulnara@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-96-101>

Клинический случай васкулита зрительного нерва на фоне перенесенного мононуклеоза

Н.А. Ворошилова¹ ✉, М.К. Лукина²

¹ АО «Ильинская больница», ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2, д. Глухово, г. о. Красногорск, Московская область, 143421, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, ГСП-1, 119991, Россия

Васкулиты сетчатки и зрительного нерва являются одним из сложных, редких и интересных вопросов в клинической офтальмологии. Отсутствие достаточного опыта у практикующих врачей, разнообразие клинических проявлений и течения, ограниченность технических возможностей для полноценной диагностики и наблюдения, в частности флюоресцентной ангиографии, делает сложным ведение таких пациентов. Представленный клинический случай иллюстрирует васкулит зрительного нерва у молодой пациентки. Мы предполагаем, что перенесенный инфекционный мононуклеоз привел к дисфункции иммунитета и развитию аутоиммунного васкулита зрительного нерва. На фоне назначенной иммуносупрессивной терапии удалось добиться ремиссии и получить хороший клинический результат.

Ключевые слова: клинический случай; васкулит сетчатки; васкулит зрительного нерва, ретиноваскулит; инфекционный мононуклеоз; вирус Эпштейна — Барр

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ворошилова Н.А., Лукина М.К. Клинический случай васкулита зрительного нерва на фоне перенесенного мононуклеоза. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 96-101. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-96-101>

Optic disc vasculitis secondary to mononucleosis: a case report

Natalya A. Voroshilova¹ ✉, Marina K. Lukina²

¹ Il'inskaya hospital, 2 Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo village, Krasnogorsk, Moscow region, 143421, Russia

² First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Bldg.2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
nav108@inbox.ru

Vasculitis of the retina and the optic nerve is one of the most complex, rare and challenging issues in clinical ophthalmology. Managing patients with this diagnosis is difficult because practical ophthalmologists lack sufficient experience, clinical manifestations and courses of the disease are versatile and technical means of full-scale diagnostics and observation, including fluorescein angiography are limited. The report illustrates a particular case of optic nerve vasculitis in a young female patient. We assumed that an infectious mononucleosis that she had experienced led to immune dysfunction and the development of autoimmune vasculitis of the optic nerve. An immunosuppressive therapy was prescribed, which allowed achieving a good clinical result.

Keywords: case report; retinal vasculitis; optic nerve vasculitis, retinovasculitis; infectious mononucleosis; Epstein — Barr virus

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: Voroshilova N.A., Lukina M.K. Optic disc vasculitis secondary to mononucleosis: a case report. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 96-101 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-96-101>

Васкулиты сетчатки (ретиноваскулиты) и васкулиты зрительного нерва представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся воспалением в сосудах сетчатки и зрительного нерва. Ретиноваскулит считается одним из вариантов течения заднего увеита [1]. Заболевание поражает преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста и чаще имеет неблагоприятный прогноз для зрительных функций [2]. Инвалидизация по зрению при ретинитах достигает 25,6 % [3].

Воспалительный процесс может возникать как в артериях, так и в венах или одновременно в артериях и венах, хотя считается, что при васкулите сетчатки чаще поражаются вены, а не артерии [4]. При васкулитах зрительного нерва поражаются кровеносные сосуды микроциркуляторного русла внутриглазной части зрительного нерва [5].

В большинстве случаев васкулит сетчатки и зрительного нерва предположительно представляет собой иммуноопосредованный процесс. Его связывают с накоплением иммунных комплексов в стенке кровеносных микрососудов либо развитием клеточно-опосредованной гиперчувствительности, характеризующейся периваскулярным скоплением лимфоцитов, макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов, плазматических клеток, вызывающих локальную воспалительную реакцию, повреждение сосудистого эндотелия и нарушение внутрисосудистого гемостаза [5].

Причиной могут быть инфекционные или системные заболевания. Кроме того, васкулит сетчатки или зрительного нерва может быть компонентом глазного заболевания или синдрома. Инфекционные васкулиты могут быть связаны с токсоплазмозом, туберкулезом, болезнью Уиппла, сифилисом, болезнью Лайма, болезнью кошачьих царапин, вирусами герпеса I, II типов, вирусом Varicella Zoster и цитомегаловирусом [6]. Васкулиты на фоне системных заболеваний могут развиваться при синдроме Бехчета, системной красной волчанке, гигантоклеточном артериите, узелковом полиартериите, HLA-B27-ассоциированных состояниях, рецидивирующем полихондрите, воспалительных заболеваниях кишечника, саркоидозе, рассеянном склерозе, синдроме Сусака, болезни Фогта — Коянаги — Харада, злокачественных заболеваниях [7, 8]. Ангиит сетчатки и/или зрительного нерва может развиваться и при таких первичных глазных синдромах, как идиопатический ре-

тинальный васкулит, синдром парспланита, хориоретинит по типу выстрела дробью, болезнь Илза, геморрагический окклюзионный ретиноваскулит, брелуцизумабассоциированный окклюзионный ретиноваскулит [9–11]. Доля изолированных ретиноваскулитов без сочетания с какими-либо другими заболеваниями составляет 2,5 % от общего числа увеитов и 15,5 % среди всех случаев ретиноваскулитов [12].

Клиническая картина, патогенез и лечение ангиита сетчатки и зрительного нерва зависят от той нозологической формы, к которой он относится [4]. Васкулит зрительного нерва чаще всего проявляется гиперемией и отеком диска зрительного нерва (ДЗН), геморрагиями вследствие расширения и повышения проницаемости венул и капилляров, появлением микрокистозного отека в макуле, реже — твердых экссудатов и зон капиллярной неперфузии [5].

Основным классическим клиническим симптомом данного состояния является безболезненное снижение зрения. Могут также наблюдаться скотомы, плавающие помутнения, метаморфопсии и нарушение цветовосприятия при вовлечении макулы. Диагноз васкулита сетчатки и/или зрительного нерва опытный врач с достаточным опытом диагностики увеитов может поставить офтальмоскопически. Золотым стандартом диагностики является флюоресцентная ангиография, однако этот метод практически не доступен в Российской Федерации в настоящее время.

Офтальмоскопические изменения могут быть малоинформативными. На сегодняшний день нет единого подхода к диагностике и лечению ретиноваскулитов, он должен быть мультимодальным.

Клинический случай. На прием обратилась пациентка 20 лет, студентка, европеоидной расы, с жалобами на безболезненное постепенное снижение зрения левого глаза в течение приблизительно 4–5 лет. Более точно назвать время появления жалоб затруднилась, так как зрение снижалось только на одном глазу. К офтальмологу в связи с описываемым снижением зрения не обращалась, последний осмотр офтальмолога был в 7 лет. Семейный анамнез: у младшего брата миопия слабой степени.

Курение, употребление алкоголя и наркотических средств отрицает. Из анамнеза известно о перенесенном мононуклеозе в возрасте 13 лет.



Рис. 1. Фото глазного дна правого глаза. Примечание: фото с фундус-камеры

Fig. 1. Fundus photo of the right eye. Note: photo from fundus camera

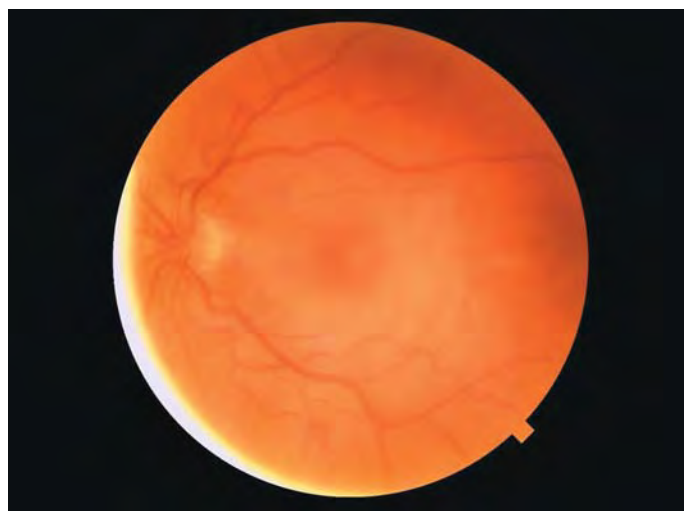


Рис. 2. Фото глазного дна левого глаза. Примечание: фото с фундус-камеры

Fig. 2. Fundus photo of the left eye. Note: photo from fundus camera

Объективные данные: острота зрения правого глаза (OD) — 1,0, левого глаза (OS) — 0,8, не корректируется. Внутриглазное давление (ВГД) OD — 15 мм рт. ст., OS — 16 мм рт. ст. Status oculorum: оба глаза (OU) — передний отрезок спокоен, веки и слезные органы без особенностей, конъюнктива бледно-розовая, гладкая, без отделяемого, перикорнеальной инъекции нет, передняя камера средней глубины, влага ее прозрачна, зрачок круглый, в центре, реакция на свет удовлетворительная, хрусталики прозрачны. Стекловидное тело OD прозрачно, OS — преретинальная клеточная инфильтрация стекловидного тела. Глазное дно: OD — ДЗН бледно-розовый, границы четкие, отношение экскавации диска к диаметру ДЗН — 0,1, соотношение артерии к венам (а:в) = 2:3, вены полнокровны, макула — рефлекс сглажен, периферия — без изменений. OS — ДЗН бледно-розовый, границы ступеваны, поверхность проминирована в стекловидное тело, а:в = 1:2, сосуды извиты, макула — рефлекс сглажен, средняя и крайняя периферия — без очаговых изменений (рис. 1, 2).

По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) ДЗН: OD — фовеолярный профиль правильный, структура макулярной зоны сохранна, ганглионарный комплекс в перипапиллярной и макулярной зоне без особенностей, OS — проминирования в стекловидное тело ткани ДЗН до 183 мкм, утолщение нейроэпителия перипапиллярной сетчатки, фовеолярный профиль сглажен, диффузное утолщение сетчатки в фовеоле, в перипарафовеолярных сегментах макулы с максимумом значений до 405 мкм. Данные ОКТ в режиме ангиографии также обозначают разность сосудистой плотности и интенсивности перфузии по поверхностным и глубоким сосудистым сплетениям сетчатки, однако отсутствие нормативной базы данных параметров и вероятное снижение точности этой количественной информации из-за пониженной прозрачности оптических сред, вызванной воспалительными клетками в стекловидном теле, и, как следствие, сниженное качество снимка (6/10) не позволяют сделать однозначный вывод (рис. 3).

По данным флюоресцентной ангиографии (ФАГ): OD — явления локального перифлебита по верхневисочной вене; OS — значительное снижение прозрачности стекловидного тела, обширные мобильные помутнения в нем. Прохождение красителя к артериолам не замедлено, время

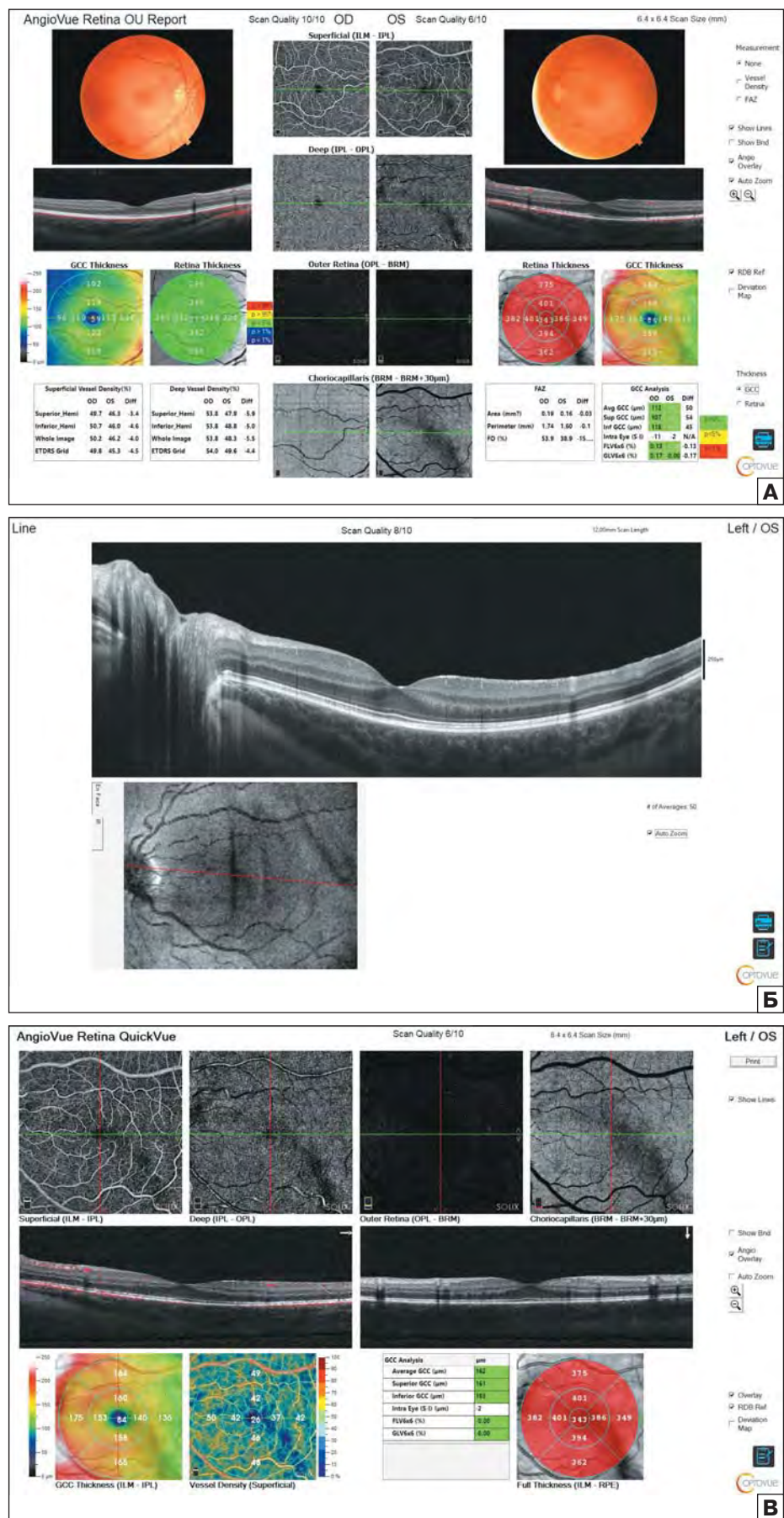


Рис. 3. Результаты ОКТ диска зрительного нерва и макулярной области (описание в тексте)
Fig. 3. OCT results of the optic nerve head and macular area (description in the text)

рука — сетчатка — 9 с, заполнение хориоидеи неравномерное, венозный возврат в целом не нарушен. Отмечено раннее окрашивание стенок сосудов, расширение посткапиллярных венул, больше выраженное в носовой полусфере, выраженная хориоидальная гиперфлюоресценция по всей площади глазного дна. К поздним фазам — просачивание в центре макулы с оформлением локального микрокистозного отека, неравномерное прокрашивание стенок венул, умеренно выраженная гиперфлюоресценция головки зрительного нерва (рис. 4, 5).

На основании анамнеза и клинико-инструментального обследования поставлен диагноз: «васкулит зрительного нерва обоих глаз». Для уточнения этиологии и определения тактики и лечения сделан общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализы на С-реактивный белок, антинуклеарные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис, анализ крови на IgG и IgM к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ), микоплазмы, хламидии, токсоплазму; проведена магнитно-резонансная томография головного мозга и орбит, конусно-лучевая компьютерная томография (КТ) зубочелюстной системы и придаточных пазух носа, КТ грудной клетки, посев из зева и носа, диаскинтест. По результатам исследований обнаружен повышенный уровень антител класса IgG к нуклеарному антигену ВЭБ (anti-EBV IgG-EBNA) 600 Ед/мл (референсные значения: более 20 Ед/мл — положительно). Инфекции и очаги хронической инфекции не обнаружены. Результаты прочих исследований были в пределах нормы.

Среди полученных результатов обратил на себя внимание повышенный титр IgG к нуклеарному антигену ВЭБ, коррелирующий с анамnestическими данными о перенесенном мононуклеозе. Прямым следствием нахождения генома ВЭБ в лимфоцитах является дисфункция иммунитета, которая выражается в одновременном избирательном его подавлении и избыточной стимуляции. Дисфункция иммунитета, вызванная ВЭБ, имеет множество последствий, включая формирование отсроченных аутоиммунных заболеваний [13].

На основании полученных данных пациентке был выставлен диагноз: «аутоиммунный васкулит зрительного нерва обоих глаз».

Была назначена иммуносупрессивная терапия на 6 мес: циклоспорин (Сандимун Неорал®) 200 мг в сутки (по 100 мг утром и вечером) под контролем биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед (креатинин, скорость клубочковой фильтрации, АЛТ, АСТ, гамма-ГТ, щелочная фосфатаза, мочевая кислота, билирубин, белок) и общих анализов мочи и крови

1 раз в месяц, а также метилпреднизолон (Метипред®) 8 мг в сутки утром после еды под контролем АД и глюкозы крови.

Динамическое наблюдение. Динамическое наблюдение проводилось ежемесячно и включало визометрию, тонометрию, биомикроскопию, ОКТ в структурном и ангиорежимах. Ежемесячно проводился лабораторный контроль биохимических показателей крови. Титр антител класса IgG к нуклеарному антигену ВЭБ также отслеживался в процессе лечения, однако значимых изменений по этому показателю не происходило. Это подтвердило нашу гипотезу об отсутствии активного вирусного процесса. Таким образом, повышенный титр anti-EBV IgG-EBNA свидетельствует об имеющейся иммунокомпетентности у пациентки. Учитывая эти данные, противовирусную терапию в процессе лечения не проводили. Через 6 мес была получена положительная динамика в виде повышения остроты зрения до 1,0/1,0, уменьшения отека ДЗН OS офтальмоскопически, по данным ОКТ уменьшение толщины сетчатки левого глаза и углубление фовеальной ямки в динамике (рис. 6). С учетом положительной дина-



Рис. 4. Результаты флюоресцентной ангиографии правого глаза (описание в тексте)
Fig. 4. Results of fluorescein angiography of the right eye (description in the text)

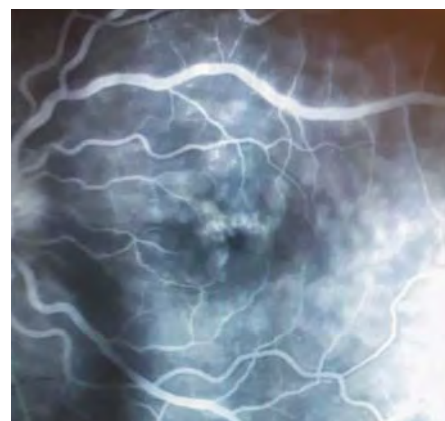


Рис. 5. Результаты флюоресцентной ангиографии левого глаза (описание в тексте)
Fig. 5. Results of fluorescein angiography of the left eye (description in the text)

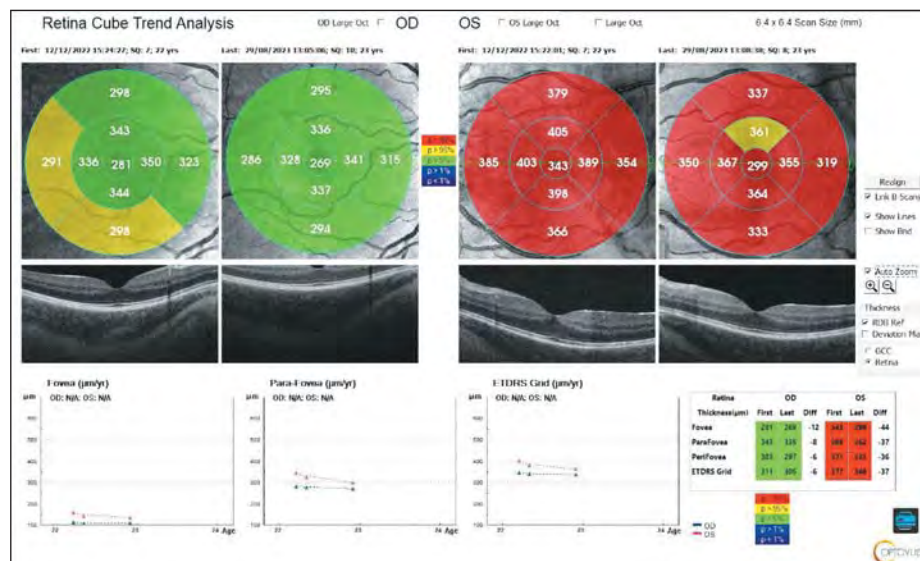


Рис. 6. Данные ОКТ макулярной области в динамике
Fig. 6. OCT data of the macular area in dynamics

мики была снижена дозировка применяемых препаратов (циклоsporин — 175 мг и метилпреднизолон — 6 мг) и принято решение о продлении лечения на 4 мес. Продолжено наблюдение в виде ежемесячных осмотров с контролем визометрии, офтальмоскопии, ОКТ, контроля биохимических показателей крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

ВЭБ, также известный как вирус герпеса человека 4-го типа, относится к семейству *Herpesviridae* и является причиной инфекционного мононуклеоза. Его роль как инфекционного агента при глазных патологиях изучена недостаточно, поскольку до 95 % здорового населения имеют положительные титры антител к ВЭБ [14, 15]. Предполагается роль ВЭБ в возникновении аутоиммунных реакций посредством взаимодействия между инфицированными ВЭБ В-клетками и аутореактивными CD4+ Т-клетками [16]. В нашем случае наличие повышенного титра антител класса IgG к нуклеарному антигену ВЭБ было расценено как иммунокомпетентность, так как отсутствовали признаки активности вирусной инфекции, наблюдаемые как при первичном инфицировании, так и при реактивации ВЭБ. Мы предполагаем роль ВЭБ в возникновении аутоиммунной реакции, проявившейся ретиноваскулитом, так как сопутствующих системных заболеваний и воспалительных поражений глазного яблока не было обнаружено.

Несмотря на инвазивность, сложности проведения и трудности с доступностью метода, ФАГ по-прежнему остается золотым стандартом для диагностики и оценки активности васкулита сетчатки. Более доступные диагностические методы, такие как ОКТ, ОКТ-ангиография, дают преимущественно информацию о вторичных эффектах и осложнениях ретиноваскулита (например, о макулярном отеке, дефектах эллипсоидной зоны, формировании эпиретинальной мембраны). Поэтому ОКТ и ОКТ-ангиография больше подходят для мониторинга вторичных эффектов и осложнений, позволяют определиться с прогнозом остроты зрения у конкретного пациента [17]. В нашем случае благодаря ФАГ удалось установить поражение сосудов сетчатки обоих глаз, а с помощью ОКТ — оценить состояние имеющегося макулярного отека с отслеживанием и оценкой динамики на фоне лечения.

В настоящее время нет стандартов оказания помощи пациентам с васкулитом сетчатки и /или зрительного нерва. Ввиду множества потенциальных причин возникновения ретиноваскулитов, а также сложностей диагностического поиска и подтверждения конкретных этиологических факторов, лечение чаще всего предусматривает патогенетическую терапию [18, 19]. Патогенетическая терапия, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению васкулитов, представлена применением глюкокортикостероидов и/или цитостатиков [19, 20]. Чаще всего лечение проводится в три этапа. Первым этапом является короткий курс агрессивной терапии для достижения ремиссии (пульс-терапия). Вторым этапом поддерживают ремиссию при помощи длительного приема иммуносупрессантов в достаточных для клинко-лабораторной ремиссии дозах. Третьим этапом является лечение рецидивов при их возникновении.

В нашем случае заболевание было диагностировано спустя несколько лет после манифестации. Благодаря интенсивной иммуносупрессивной терапии в течение 6 мес получена положительная динамика, что позволило снизить дозу применяемых препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Васкулит сетчатки — заболевание, проявляющееся воспалением сосудов сетчатки. Ретиноваскулит может быть как изолированным состоянием, так и проявлением инфекционных или неопластических заболеваний, а также может протекать в сочетании с системными воспалительными заболеваниями. Мультидисциплинарный подход на основе тщательного сбора анамнеза, общего и офтальмологического осмотра, лабораторно-инструментального анализа с привлечением вирусологов, ревматологов, инфекционистов помогает выявить этиологию и определить тактику ведения. Пациенты с ретиноваскулитом представляют собой серьезную задачу для клинической офтальмологии, так как без должного лечения они могут необратимо потерять зрение. Данной статьей мы хотим повысить информированность практикующих врачей относительно диагностики и лечения васкулитов сетчатки и зрительного нерва.

Литература/References

1. Trusko B, Thorne J, Jabs D, et al. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf Med.* 2013; 52 (3): 259–65, S1–6. doi: 10.3414/ME12-01-0063
2. Малов И.В., Сеннова Л.Г., Гришина Е.Е., и др. Клинические особенности васкулита зрительного нерва. *Практическая медицина.* 2017; 9 (110): 125–7. [Malov I.V., Sennova L.G., Grishina E.E., et al. Clinical features of the optic nerve vasculitis. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; 9 (110): 125–7 (In Russ.).]
3. Уметалиева М.Н., Усенко В.А. Особенности изменений глазного дна при идиопатических ретиноваскулитах. *Здравоохранение Кыргызстана.* Бишкек. 2019; 4: 15–9. [Umetalieva M.N., Usenko V.A. Features of changes of the fundus during idiopathic retinovasculitis. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana.* 2019; 4: 15–9 (In Russ.).]
4. Charles H. Retinal vasculitis. In: Duane's Ophthalmology on CD-ROM. Tasman and Jaeger, eds. 1998; 4: Chapter 47.
5. Agrawal R, Gunasekaran DV, Gonzalez-Lopez JJ, et al. Peripheral retinal vasculitis: Analysis of 110 consecutive cases and a contemporary reappraisal of tubercular etiology. *Retina.* 2017 Jan; 37 (1): 112–7. doi: 10.1097/IAE.0000000000001239
6. Agarwal A, Rubsam A, Zur Bonsen L, et al. A comprehensive update on retinal vasculitis: etiologies manifestations and treatments. *J Clin Med.* 2022; 11 (9): 2525. https://doi.org/10.3390/jcm11092525
7. Rosenbaum JT, Sibley CH, Lin P. Retinal vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May; 28 (3): 228–35. doi: 10.1097/BOR.0000000000000271
8. Mir TA, Reddy AK, Burkholder BM, et al. Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with retinal vasculitis. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jul; 179: 171–8. doi: 10.1016/j.ajo.2017.05.007
9. Witkin AJ, Hahn P, Murray TG, et al. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal Brolucizumab. *J Vitreoretin Dis.* 2020 Jul; 4 (4): 269–79. doi: 10.1177/2474126420930863
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Увеиты неинфекционные». [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines “Non-infectious uveitis” (In Russ.).]. Available at: http://avo-portal.ru/documents/flkr/Klinicheskie_rekomendacii_final_0222.pdf
11. Жазыбаев Р.С., Сорокин Е.Л. Частота, клинические проявления, этиологическая диагностика задних увеитов, сопровождающихся ретиноваскулитами. *Современные технологии в офтальмологии.* 2022; 6: 82–9. [Zhazybaev R.S., Sorokin E.L. Frequency, clinical manifestations, etiological diagnosis of posterior uveitis accompanied by retinovasculitis. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2022; 6: 82–9 (In Russ.).]. doi:10.25276/2312-4911-2022-6-82-89
12. Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна — Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018; 63 (1): 22–7. [Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein-Barr virus persistence upon the development of the immune-mediated somatic diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63 (1): 22–7 (In Russ.).]. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27
13. Keorochana N. A case report of Epstein-Barr virus-associated retinal vasculitis: successful treatment using only acyclovir therapy. *International medical case reports journal.* 2016; 9: 213–8. doi:10.2147/IMCRJ.S107089

14. Victor AA, Sukmana N. Retinal vasculitis associated with Epstein-Barr infection, a case report. *Retinal cases & brief reports*. 2018; 12 (4): 314–7. doi: 10.1097/ICB.0000000000000508
15. Yamaguchi M, Yoshioka T, Yamakawa T, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis associated with infectious mononucleosis due to primary Epstein-Barr virus infection: report of three cases. *Clin Kidney J*. 2014 Feb; 7 (1): 45–8. doi: 10.1093/cj/sft140
16. Dhirachakulpanich D, Chanthongdee K, Zheng Y, Beare NAV. A systematic review of OCT and OCT angiography in retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2023 Jan 30; 13 (1): 1. doi: 10.1186/s12348-023-00327-4
17. Sharma P, Sharma S, Baltaro R, Hurley J. Systemic vasculitis. *Am Fam Physician*. 2011 Mar 1; 83 (5): 556–65. PMID: 21391523
18. Усенко В.А., Уметалиева М. Н. Комплексный план лечения идиопатических ретиноваскулитов. *Бюллетень науки и практики*. 2021; 7 (4): 176–85. [Usenko V.A., Umetalieva M.N. Comprehensive treatment plan for idiopathic neurovasculitis. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2021; 7 (4): 176–85 (In Russ.)]. doi:10.33619/2414-2948/65/21
19. Баранов А.А. Рекомендации по ведению больных васкулитами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Современная ревматология*. 2009; 2: 5–9. [Baranov A.A. Recommendations for the management of patients with vasculitis (based on the recommendations of the European Anti-Rheumatic League). *Sovremennaya revmatologiya*. 2009; 2: 5–9 (In Russ.)].
20. Еманова Л.П., Смолякова Г.П., Егоров В.В. и др. Клинико-этиологические особенности изолированных васкулитов диска зрительного нерва. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 2: 206–10. [Emanova L.P., Smoliakova G.P., Egorov V.V., et al. Clinical and etiological features of isolated optic disc vasculitis. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019; 2: 206–10 (In Russ.)]. doi:10.25276/2312-4911-2019-2-206-210

Вклад авторов в работу: Н.А. Ворошилова — разработка концепции исследования; редактирование статьи; М.К. Лукина — сбор и анализ данных, написание статьи.

Authors' contribution: N.A. Voroshilova — study development and concept, editing of the article; M.K. Lukina — data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 04.01.2024. Переработана: 07.02.2024. Принята к печати: 08.02.2024

Originally received: 04.01.2024. Final revision: 07.02.2024. Accepted: 08.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

АО «Ильинская больница», ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2, д. Глухово, г. о. Красногорск, Московская область, 143421, Россия

Наталья Александровна Ворошилова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, ГСП-1, 119991, Россия

Марина Константиновна Лукина — студентка 6-го курса педиатрического факультета

Для контактов: Наталья Александровна Ворошилова,
nav108@inbox.ru

Il'inskaya hospital, 2 Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo village, Krasnogorsk, Moscow region, 143421, Russia

Natalya A. Voroshilova — Cand. Med. Sci., ophthalmologist
First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Marina K. Lukina — 6th year student of pediatric faculty

For contacts: Natal'ya A. Voroshilova,
nav108@inbox.ru

Хирургическое лечение катаракты с коррекцией афакии и роговичного астигматизма методом имплантации ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта у пациентов, перенесших сквозную кератопластику

Г.А. Федяшев^{1, 2}, Д.А. Хван^{1, 2} 

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Острякова, д. 2, Владивосток, 690002, Россия

² ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», ул. Борисенко, д. 100е, Владивосток, 690080, Россия

Цель работы — оценить клиническую эффективность имплантации ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта при хирургическом лечении катаракты у пациентов, перенесших сквозную кератопластику (СКП). **Материал и методы.** Четыре пациента: 1 мужчина и 3 женщины (4 глаза) в возрасте от 24 до 58 лет — были прооперированы по поводу катаракты после СКП (проведенной у всех пациентов более 1,5 года назад — в 3 случаях по поводу кератоконуса IV стадии, в одном случае — вследствие перенесенного герпетического кератита). Роговичные швы были сняты у всех пациентов через год после операции. Всем пациентам проведена факэмульсификация катаракты через роговичный тоннель 2,2 мм: одному — с имплантацией ИОЛ Alcon AcrySof IQ Vivity, троим имплантирована та же модель, но с торическим компонентом из-за наличия роговичного астигматизма. Расчет ИОЛ основывался на актуальных данных оптической биометрии глаза (IOL-Master 700, Carl Zeiss, Германия) и шеймпфлюг-кератотопографических измерений (Oculyzer, Alcon, США). Для расчета оптической силы ИОЛ использовали формулы Barrett True-K, Kane, Barrett Universal II, Hoffer Q, Haigis. **Результаты.** У всех пациентов хирургическое вмешательство по поводу катаракты проведено без осложнений. Повышение остроты зрения — некорригированной (НКОЗ) и максимальной корригированной (МКОЗ) — относительно предоперационных значений достигнуто во всех случаях: до операции среднее значение НКОЗ составляло 0,05, после операции — 0,55; МКОЗ до хирургии — 0,34, после нее — 0,68. Средний субъективный цилиндрический компонент рефракции до операции составил 2,25 дптр, имплантация торической модели ИОЛ позволила уменьшить его до 1,13 дптр. Во всех случаях отмечен плавный переход кривой дефокусировки с +0,5 до -1,5 дптр (что соответствует 66 см). Максимально эффективными для достижения рефракции цели явились формулы Kane и Barrett True-K. **Заключение.** В работе представлен первый в Российской Федерации клинический опыт применения имплантации ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта Alcon IQ Vivity и Vivity Toric у пациентов, перенесших СКП. Во всех случаях расчет и имплантация данного типа ИОЛ с учетом исходного роговичного астигматизма позволили обеспечить значимое улучшение НКОЗ и МКОЗ с плавным переходом на среднее расстояние. Несмотря на высокие значения аберраций высшего порядка, ни один из прооперированных пациентов не предъявлял жалоб на дисфотопсии, такие как ореолы и блики, которые присущи ИОЛ с дифракционной технологией.

Ключевые слова: сквозная кератопластика; катаракта; EDOF ИОЛ; нарушения рефракции

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Федяшев Г.А., Хван Д.А. Хирургическое лечение катаракты с коррекцией афакии и роговичного астигматизма методом имплантации ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта у пациентов, перенесших сквозную кератопластику. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 102-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-102-107>

Cataract surgery with corneal astigmatism and aphakia correction by implanting an IOL with a wavefront formation mechanism in patients who had penetrating keratoplasty

Gleb A. Fedyashev^{1, 2}, Dmitry A. Khvan^{1, 2} ✉

¹ Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia

² Primorye center of eye microsurgery, 100 e, Borisenko St., Vladivostok, 690080, Russia
dr.khvandmitry@gmail.com

Purpose. To evaluate the clinical efficacy of IOL implantation with a wavefront formation mechanism as part of cataract surgery of patients who underwent penetrating keratoplasty. **Material and methods.** 4 patients – one man and three women (4 eyes) (1 man, 3 women) aged 24 to 58 underwent phacoemulsification after penetrating keratoplasty (PKP) (performed in all patients more than 1.5 years ago, in 3 cases for keratoconus IV, in 1 case due to herpetic keratitis). The corneal sutures were removed 1 year after the PKP in all patients. All patients received cataract phacoemulsification through a 2.2 mm corneal tunnel. In one case, Alcon AcrySof IQ Vivity was implanted, in three cases, who had had corneal astigmatism, the same model was used but with a toric component. The IOL calculation was based on current optical biometrics data (IOL-Master 700, Carl Zeiss, Germany) and Scheimpflug-keratopographic measurements (Oculyzer, Alcon, USA). The optical power of the IOL was calculated by the formulas of Barrett True K, Kane, Barrett Universal II, Hoffer Q, and Haigis. **Results.** In all cases, surgeries had no complications. Visual acuity, both with (BCVA) and without correction (UCVA), increased with respect to preoperative values in all cases (before surgery, mean BCVA values were 0.05; after surgery, 0.55; mean UCVA values before surgery, 0.34; after surgery, 0.68). The average observed cylindrical component of refraction before the opening operation was 2.25 D; the implantation of a toric IOL reduced it to 1.13 D. In all cases, a smooth transition of the defocusing curve from +0.5 D to –1.5 D (corresponding to 66 cm) was observed. The most effective formulas achieving target refraction were those by Kane and Barrett True K. **Conclusion.** The paper presents Russia's first clinical experience of using IOL with a wavefront formation mechanism Alcon IQ Vivity u Vivity Toric in patients who underwent penetrating keratoplasty. In all cases, these IOLs were calculated and implanted taking account of the initial corneal astigmatism, which made it possible to significantly improve both BCVA and UCVA with a smooth transition to the middle distance. Despite the high values of higher order aberrations, none of the operated patients complained of undesirable photopic phenomena, such as halos and glare, which are inherent in intraocular lenses with diffractive technology.

Keywords: penetrating keratoplasty; cataract; EDOF intraocular lens; refractive error

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: Fedyashev G.A., Khvan D.A. Cataract surgery with corneal astigmatism and aphakia correction by implanting an IOL with a wavefront formation mechanism in patients who had penetrating keratoplasty. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 102-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-102-107>

Операция удаления катаракты после сквозной кератопластики до сих пор остается сложной хирургической процедурой как в отношении расчета ИОЛ, так и на этапе самого вмешательства, которое должно проводиться наиболее опытными хирургами. Несмотря на постоянное совершенствование диагностического оборудования, задействованного в процессе предоперационного расчета ИОЛ, появление новых формул для калькуляции их силы, процент рефракционных ошибок после хирургии катаракты на глазах после сквозной кератопластики все еще остается высоким [1].

Выбор линзы у такой категории пациентов всегда представляет определенную сложность, и стандартом является асферическая монофокальная ИОЛ. Однако зачастую пациенты заинтересованы в имплантации высокотехнологичной линзы для коррекции пресбиопии с расширенным диапазоном фокуса, которая позволит молодым трудоспособным пациентам видеть на всех расстояниях и вести

полноценный образ жизни. Проблема состоит в том, что иррегулярность роговицы после кератопластики сама по себе формирует aberrации высокого порядка, выраженные в той или иной степени. При этом потенциально возможные дисфотопсии, которые могут быть спровоцированы ИОЛ на основе дифракционной решетки (трифокальной или EDOF), только усугубят и без того относительно низкие качественные характеристики зрения. В связи с этим хирурги очень осторожно подходят к рекомендации и имплантации таких ИОЛ, и большинство из них все-таки придерживаются мнения, что эти линзы противопоказаны пациентам после кераторефракционных вмешательств, как после кератомии, имплантации роговичных сегментов, так и после кератопластики.

Вариантом выбора в данных ситуациях может быть имплантация EDOF-линзы с принципиально оригинальным механизмом формирования волнового фронта, первой в своем роде ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса, в ко-

торой используется запатентованная недифракционная технология X-Wave, растягивающая и смещающая световой пучок без разделения его, как в дифракционной технологии, и формирования кольцевых зон с различной силой преломления, как в рефракционной оптике.

ЦЕЛЬ работы — продемонстрировать на клинических примерах и оценить клиническую эффективность имплантации ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта (AcrySof IQ Vivity и Vivity Toric) при хирургическом лечении катаракты у пациентов, перенесших сквозную кератопластику (СКП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 4 пациента (4 глаза): 1 мужчина, 3 женщины — в возрасте от 24 до 58 лет, прооперированных по поводу катаракты на глазах после перенесенной СКП, которая была проведена у всех пациентов более 1,5 года назад — в 3 случаях по поводу кератоконуса IV стадии, в одном случае — после перенесенного герпетического кератита. Снятие роговичных швов у всех пациентов проведено через год после операции.

Среднее значение некорригированной остроты зрения (НКОЗ) до операции составило 0,05, а максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) — 0,34. Средний субъективный цилиндрический компонент рефракции до операции составил 2,25 дптр. Предоперационные данные пациентов представлены в таблице 1.

Всем пациентам проведена факоэмульсификация катаракты через роговичный тоннель 2,2 мм: одному — с имплантацией ИОЛ Alcon AcrySof IQ Vivity, троим — той же модели, но с торическим компонентом из-за наличия роговичного астигматизма.

Расчет ИОЛ основывался на актуальных данных оптической биометрии глаза (IOL-Master 700, Carl Zeiss, Германия) и шеймпфлюг-кератотопографических изме-

рений (Oculyzer, Alcon, США). Основными формулами для расчета оптической силы ИОЛ, торического компонента и положения заданного меридиана являлись Barrett True-K, Kane, проверочными — Haigis, Barrett Universal II, Hoffer Q. Рефракцией цели являлась слабая миопия (0,5–0,6 дптр).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов хирургическое вмешательство по поводу катаракты проведено без осложнений. Повышение остроты зрения относительно предоперационных значений как с коррекцией, так и без достигнуто во всех случаях. Следует отметить, что у всех пациентов в послеоперационном периоде получена целевая рефракция с крайне незначительным отклонением от расчетного сферического компонента (максимальное отклонение от заданной рефракции составило 1,5 дптр).

Средние значения НКОЗ и МКОЗ после операции значительно увеличились и составили соответственно 0,55 и 0,68. Имплантация торической модели ИОЛ позволила снизить средний субъективный цилиндрический компонент рефракции до 1,13 дптр. Роговичный астигматизм практически остался без изменения, так как факоэмульсификация катаракты (ФЭК) проводилась по технологии MICS (Micro Coaxial Surgery — микрокоаксиальная хирургия катаракты).

Максимально эффективными для достижения рефракции цели явились формулы Kane и Barrett True-K. Данные пациентов через 3 мес после операции представлены в таблице 2.

Ниже представлены два клинических случая ФЭК с имплантацией ИОЛ Alcon AcrySof IQ Vivity и Vivity Toric.

Клинический пример 1. Пациентка Д., 42 года. Диагноз: «катаракта осложненная, задняя субкапсулярная, состояние после сквозной кератопластики, миопия средней

Таблица 1. Данные пациентов до операции

Table 1. Data of patients before surgery

№	Возраст Age	Кератометрия Keratometry		Рефрактометрия Refractometry	Острота зрения Visual acuity	
		слабый меридиан flat meridian K1	сильный меридиан steep meridian K2		НКОЗ UCVA	МКОЗ BCVA
1	42	44,9	46,2	Sph-5,5 Cyl-1,0 Ax45	0,05	0,5
2	24	43,4	49,7	Sph-8,0 Cyl-5,0 Ax65	0,08	0,5
3	55	45,4	47,9	Sph-5,0 Cyl-3,0 Ax72	0,03	0,3
4	58	42,56	45,52	Не определяется Not defined	0,04	н/к

Примечание. Здесь и в таблице 2: НКОЗ — некорригированная острота зрения; МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения.
Note. Here and in the table 2: UCVA — uncorrected visual acuity, BCVA — best-corrected visual acuity.

Таблица 2. Данные пациентов через 3 мес после операции

Table 2. Patients data 3 months after surgery

№	Возраст Age	Модель ИОЛ IQ Vivity IOL Model IQ Vivity	Рефрактометрия Refractometry	Острота зрения Visual acuity		
				НКОЗ UCVA	МКОЗ BCVA	66 см
1	42	DFT015 +11,0	Sph+1,0 Cyl-1,25 Ax80	0,8	1,0	0,6
2	24	DFT615 +12,0	Sph-0,75 Cyl-2,75 Ax43	0,6	н/к	0,4
3	55	DFT615 +10,5	Sph-0,25 Cyl-1,0 Ax25	0,3	0,4	0,2
4	58	DFT615 +10,5	Cyl-2,25 Ax75	0,5	0,7	0,4

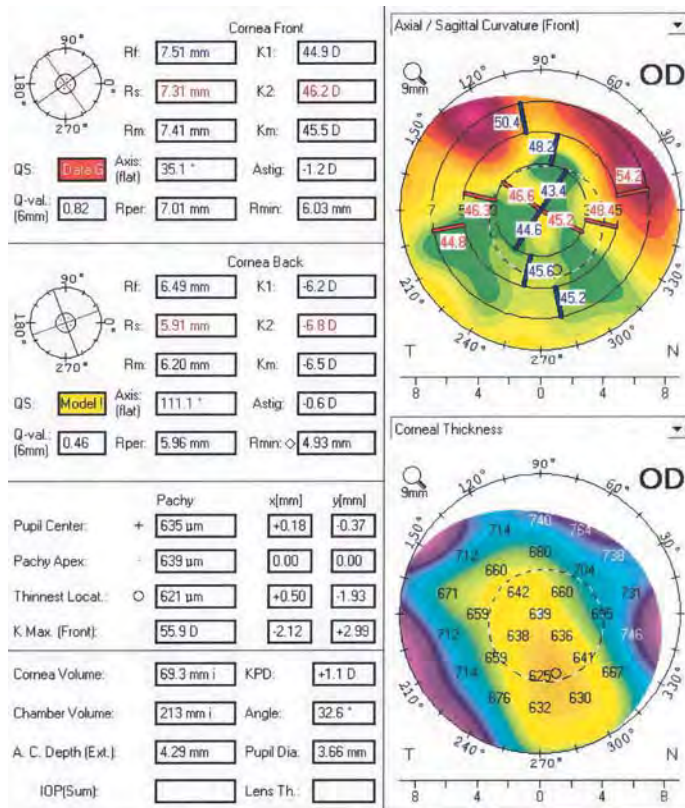


Рис. 1. Кератотопограмма перед операцией, пациент 1
Fig. 1. Keratotopogram before surgery, patient 1

степени, астигматизм роговичный слабой степени правого глаза». Из анамнеза: сквозная субтотальная кератопластика правого глаза (постгерпетическое помутнение роговицы).

Острота зрения до операции 0,05 Sph-5,5 Cyl-1,0 Ax45 = 0,5, ВГД 21 мм рт. ст., кератометрия K1 = 44,9, K2 = 46,2, flat = 35 (рис. 1), передне-задняя ось (ПЗО) = 26,34 мм.

После имплантации ИОЛ Alcon AcrySof IQ Vivify DFT015 +11,0 (рис. 2) острота зрения в 1-й день составила 0,3 н/к. Через 3 мес — 0,8 Sph+1,0 Cyl-1,25 Ax80 = 1,0. При оценке кривой дефокусировки отмечен плавный переход с +0,5 до -1,5 дптр, на расстоянии 66 см острота зрения без коррекции — 0,6 (рис. 3).

OD RIGHT		Non-toric	
AL: 26.34 mm		A-Constant: 119.20	
K1: 44.90 D		Target Ref: 0.00 D	
K2: 46.20 D		LT: 3.70 mm	
ACD: 4.19 mm		CCT: 639 μm	
IOL Power (D)	Refraction (D)		
12.5	-1.51		
12.0	-1.19		
11.5	-0.87		
11.0	-0.56		
10.5	-0.25		
10.0	0.05		
9.5	0.35		

Рис. 2. Расчет силы ИОЛ Alcon AcrySof IQ Vivify DFT015 по формуле Kane

Fig. 2. Alcon AcrySof IQ Vivify DFT015 IOL power calculation using the Kane formula

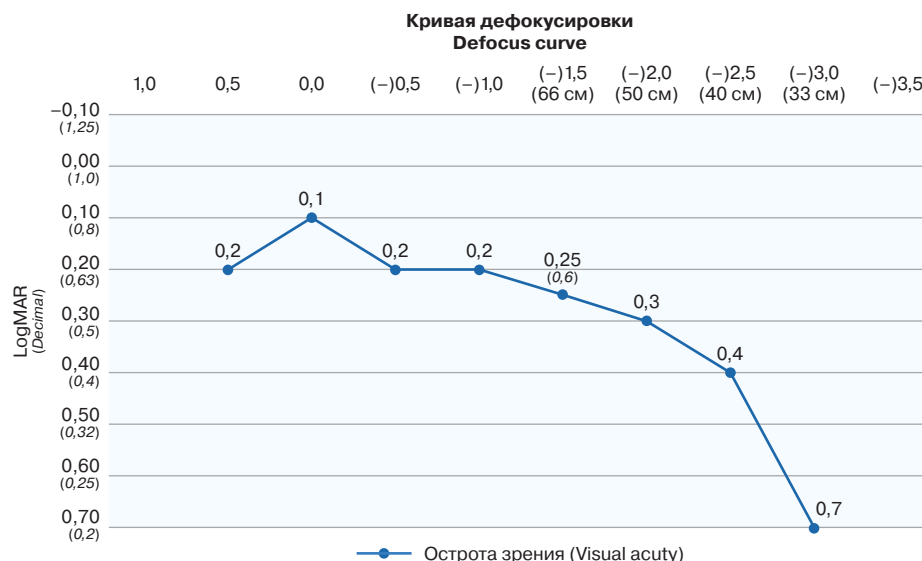


Рис. 3. Кривая дефокусировки, пациент 1
Fig. 3. Defocus curve, patient 1

Клинический пример 2. Пациентка К., 24 года. Поступила с диагнозом: «катаракта осложненная, неполная, состояние после сквозной кератопластики, миопия высокой степени, астигматизм роговичный высокой степени правого глаза». В анамнезе проведена сквозная субтотальная кератопластика правого глаза (кератоконус IV стадии), имплантация роговичных сегментов левого глаза (кератоконус III стадии).

До операции острота зрения правого глаза составила 0,08 Sph-8,0 Cyl-5,0 Ax65 = 0,5, ВГД 15 мм рт. ст., кератометрия K1 = 43,4, K2 = 49,7, flat = 80,1 (рис. 4), ПЗО = 25,37 мм.

После проведения ФЭК с имплантацией торической ИОЛ Alcon AcrySof IQ Vivify DFT615 +12,0 (рис. 5) острота зрения в 1-й день составила 0,6 н/к, через 3 мес острота зрения осталась без изменений — 0,6 н/к, данные рефрактометрии: Sph-0,75 Cyl-2,75 Ax43. При оценке кривой дефокусировки отмечен плавный переход с +0,5 до -1,5 дптр, на расстоянии 66 см острота зрения без коррекции — 0,4 (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

При отсроченной хирургии хрусталика после СКП расчет силы ИОЛ представляет собой особую проблему. Выраженные неровности роговицы, создающие иррегулярный и/или высокий астигматизм, затрудняют измерение биометрических параметров, столь необходимое для точного расчета ИОЛ. При этом часто наблюдается неравномерная кривизна задней поверхности роговицы, меняется соотношение кривизны передней и задней поверхности роговицы, а соответственно, принимать во внимание показатели преломляющей силы роговицы только по измеренному радиусу передней поверхности некорректно [1, 2].

В данной ситуации на помощь приходит использование специализированных протоколов, полученных при шеймпфлюг-сканировании, — кератотопографов, реализующих оценку оптической силы и состояния передней и задней поверхностей роговицы, в том числе адаптированных именно для оперированных роговиц, на основе анализа цветового картирования и зональной дифференцировки.

Обязательным условием для точного расчета является использование формул, специально разработанных для оперированных роговиц (Barrett True-K, Holladay),

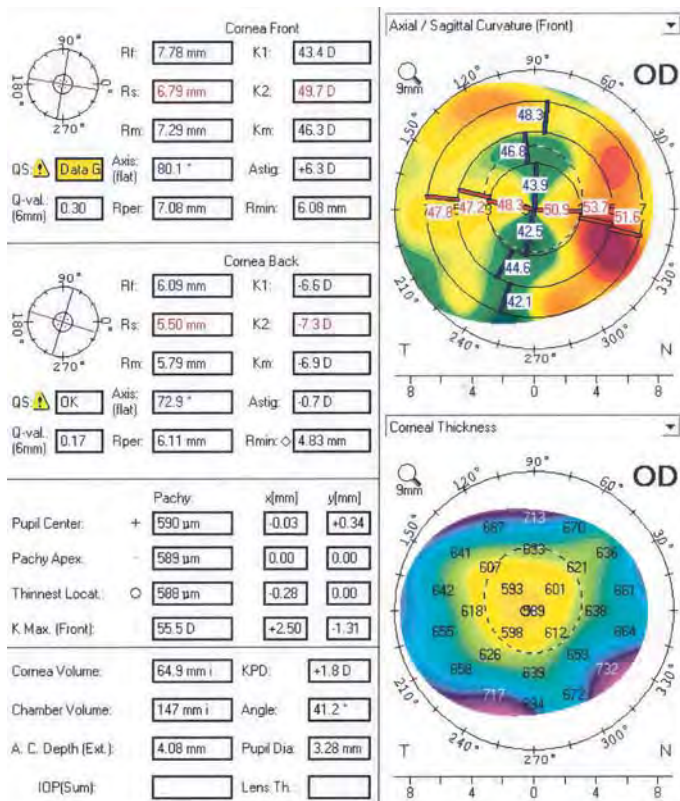


Рис. 4. Пациент 2: кератотопограмма перед операцией
Fig. 4. Patient 2: keratotomy topography before surgery

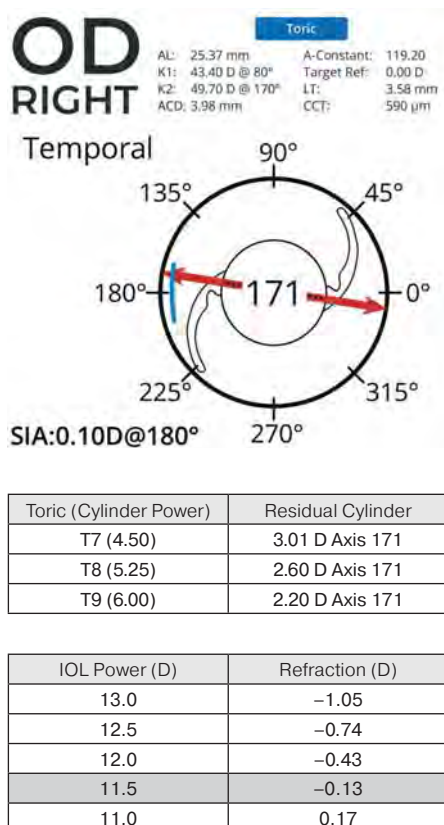


Рис. 5. Расчет силы ИОЛ Alcon AcrySof IQ Vivity Toric DFT615 по формуле Kane
Fig. 5. Alcon AcrySof IQ Vivity Toric DFT615 IOL power calculation using the Kane formula

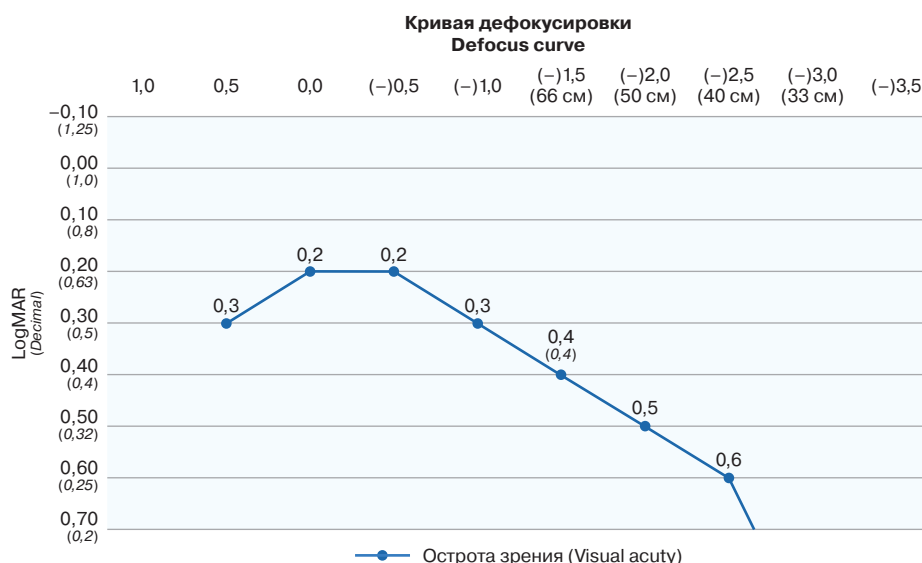


Рис. 6. Кривая дефокусировки, пациент 2
Fig. 6. Defocus curve, patient 2

либо формул, не учитывающих кератометрические показатели для расчета эффективного положения ИОЛ (Haigis).

На наш взгляд, использование при определении силы ИОЛ индивидуальных специализированных протоколов измерений оперированных роговиц (параметры сагиттальных карт 3,5-мм центральной зоны передней и задней поверхности, полученных при исследовании на аппарате (Oculyzer, Alcon, США), в сочетании с применением специализированных формул расчета позволило максимально приблизиться к расчетной рефракции в послеоперационном периоде.

Немаловажной также является проблема коррекции индуцированного после кератопластики астигматизма. Небольшие значения можно скорректировать с помощью очков. Более высокие цифры астигматизма могут быть устранены с помощью контактных линз или хирургического вмешательства. После проведения СКП при хирургическом лечении катаракты на фоне регулярного роговичного астигматизма отлично зарекомендовала себя технология имплантации торических ИОЛ [3–6].

В представленных нами клинических ситуациях, в которых присутствовал индуцированный роговичный астигматизм (3 глаза), имплантация торической ИОЛ AcrySof IQ Vivity в 2 глазах (с иррегулярностью сильного меридиана) позволила в значительной степени уменьшить цилиндрический компонент субъективной рефракции, а в одном глазу практически полностью его нейтрализовать.

Проведение любого вида кератопластики является причиной развития aberrаций высшего порядка, таких как кома передней и задней поверхности роговицы, сферические aberrации, астигматизм наклонных пучков, дисторсия, являющихся причиной снижения качества зрения и контрастной чувствительности. Причем чем выше выраженность упомянутых aberrаций, тем ниже некорригированная острота зрения и показатели контрастной чувствительности [7]. Имплантация мультифокальных ИОЛ, работающих по принципу дифракционной решетки, в подобных ситуациях неприемлема. Ряд исследований показывают, что кома передней поверхности роговицы, уровень которой превышает 32 мкм, может вызвать непереносимые дисфотопсии у пациентов с дифракционными мультифокальными и EDOF-ИОЛ [8].

AcrySof IQ Vivity — недифракционная ИОЛ EDOF с технологией формирования волнового фронта. Диапазон зрения — с использованием оптического принципа нового поколения, формирования волнового фронта, который отличается от использования существующих дифракционных и рефракционных технологий для расширения глубины резкости. Технология X-Wave была разработана, чтобы свести к минимуму проблемы качества изображения вдаль и нарушения зрения, связанные с мультифокальной ИОЛ, и в то же время обеспечить улучшенное зрение на промежуточном и ближнем расстоянии по сравнению с монофокальными ИОЛ [9–11]. Помимо обеспечения расширенного диапазона зрения от дальнего до ближнего, низкого уровня негативных оптических феноменов, как у монофокальной ИОЛ, AcrySof IQ Vivity обладает толерантностью к небольшому отклонению от заданной эмметропии от +0,5 до -0,5 дптр, что позволяет снизить вероятность непопадания в целевую рефракцию [12]. Благодаря таким характеристикам, новая ИОЛ AcrySof IQ Vivity позволяет расширить показания к имплантации ИОЛ при коррекции пресбиопии для пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда имплантация трифокальных или EDOF-линз на основе дифракционной решетки противопоказана, в частности для пациентов после кератопластики.

Несмотря на большие значения аберраций высшего порядка, отмеченные при прямом опросе пациентов, ни один из прооперированных не имел жалоб на дисфотопсии, такие как ореолы и блики, которые присущи ИОЛ, построенным на дифракционной технологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсроченная фактоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта после сквозной субтотальной кератопластики при стабилизации трансплантата позволяет более точно выйти на приемлемую целевую рефракцию. Даже несмотря на высокую вероятность ошибки в предполагаемой послеоперационной рефракции и наличие высокого роговичного астигматизма, данный тип и конструктивные особенности линзы позволили получить более высокое качество зрения для пациента.

Вклад авторов в работу: Г.А. Федяшев — концепция исследования, анализ литературы, написание текста; Д.А. Хван — сбор и анализ данных, написание текста.

Author's contribution: G.A. Fedyashev — concept of the study, literature analysis, writing of the article; D.A. Khvan — data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 18.08.2023. Переработана: 06.09.2023. Принята к печати: 07.09.2023

Originally received: 18.08.2023. Final revision: 06.09.2023. Accepted: 07.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Острякова, д. 2, Владивосток, Приморский край, 690002, Россия

² ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», ул. Борисенко, д. 100е, Владивосток, 690080, Россия

Глеб Арнольдович Федяшев — д-р мед. наук, профессор¹, главный врач², ORCID 0000-0003-2440-6059

Дмитрий Артурович Хван — аспирант кафедры офтальмологии и оториноларингологии¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-2221-9145

Для контактов: Дмитрий Артурович Хван,
dr.khvandmitry@gmail.com

Литература/References

- Cung LX, Hang DT, Hiep NX, et al. Evaluation of phacoemulsification cataract surgery outcomes after penetrating keratoplasty. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Dec; 7 (240): 4301–5. doi: 10.3889/oamjms.2019.379
- Baek JW, Park SJ. Finite element analysis of cornea deformation and curvature change during the keratoplasty suturing process. *Biomedical Engineering Letters*. 2019 May; 9 (2): 203–9. doi: 10.1007/s13534-019-00100-4
- Penbe A, Kanar HS, Simsek S. Efficiency and safety of scleral lenses in rehabilitation of refractive errors and high order aberrations after penetrating keratoplasty. *Eye and Contact Lens*. 2021 May; 47 (5): 301–7. doi: 10.1097/ICL.0000000000000755
- Rocha GA, Miziara PO, Castro AC, Rocha AA. Visual rehabilitation using mini-scleral contact lenses after penetrating keratoplasty. *Arq Bras Oftalmol*. 2017; 80: 17–20. doi: 10.5935/0004- 2749.20170006
- Barnett M, Lien V, Li JY, Durbin-Johnson B, Mannis MJ. Use of scleral lenses and miniscleral lenses after penetrating keratoplasty. *Eye and Contact Lens*. 2016; 42: 185–9. doi: 10.1097/ICL.0000000000000163
- Wade M, Steinert RF, Garg S, Farid M, Gaster R. Results of toric intraocular lenses for post-penetrating keratoplasty astigmatism. *Ophthalmology*. 2014; 121. №. 3. P. 771–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.011
- Федяшев Г.А., Хван Д.А., Ручкин М.П. Имплантация интраокулярной линзы с механизмом формирования волнового фронта при хирургическом лечении катаракты у пациентов после сквозной кератопластики. *Офтальмохирургия*. 2022;4: 13–7. [Fedyashev G.A., Khvan D.A., Ruchkin M.P. Implantation of an intraocular lens with a wavefront formation mechanism in the surgical treatment of cataracts in patients after penetrating keratoplasty. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022; 4: 13–7 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-13-17
- Visser N, Nuijts RMM, de Vries NE, Bauer NJV. Visual outcomes and patient satisfaction after cataract surgery with toric multifocal intraocular lens implantation. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2011; 37: 2034–42. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.05.041
- Alcon Research LLC. AcrySof IQ Vivity product information (US version). 2021. Available at: <https://ifu.alcon.com/downloadPDF.aspx?Keycode=927409848&GUID=1cd859dd-dc3f-43fa-98aa-cc01808407a8>. Accessed January 2, 2022
- Alcon Research. A clinical study of the ACRYSOF IQ EDF intraocular lens (IOL). 2020. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03010254>. Accessed April 6, 2021
- Alcon Laboratories, Inc. AcrySof IQ SN60WF product information. Fort Worth, TX: Alcon Laboratories, Inc.; 2020. Available at: http://embed.widencdn.net/pdf/plus/alcon/6qz43p5sid/40-500-044_us_en.pdf?u=4rqn9d. Accessed February 25, 2021
- AcrySof® IQ Vivity™ Extended Vision IOL DFU. Alcon Laboratories, Inc.; 2020. Available from: <https://www.alcon.com/media-release/alcon-announces-launchacrysof-iq-vivity-first-and-only-non-diffractive-extended> [Accessed 27th July 2022]

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-108-112>



Многогранность использования ботокса в страбизмологии

Г.В. Гладышева ✉, И.Л. Плисов, Н.Г. Анциферова, В.Б. Пушина, Д.Р. Мамулат

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Колхидская, д. 10, Новосибирск, 630096, Россия

По мере развития страбизмологии все большую актуальность приобретают вопросы, связанные с применением ботокса при различной глазодвигательной патологии. Анализ литературы показывает, что сведения об эффективности ботокса разноречивы и, как правило, основаны только на краткосрочных результатах. В обзоре представлены данные, касающиеся сравнительной эффективности ботулинического токсина и традиционных хирургических вмешательств при лечении различных заболеваний глазодвигательной системы. Приведены показания к данной терапии, способы и дозы ее применения, осложнения. Обобщенные современные данные о функциональных особенностях возникновения различной патологии в страбизмологии позволяют оценить возможности оптимизации подходов к лечению косоглазия при помощи ботулинического токсина типа А. Для поиска, отбора и обобщения данных в источниках литературы, опубликованных в 1973–2022 гг., использовались базы Google Scholar, PubMed, eLibrary.

Ключевые слова: ботокс; косоглазие; экстраокулярные мышцы; хемоденервация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гладышева Г.В., Плисов И.Л., Анциферова Н.Г., Пушина В.Б., Мамулат Д.Р. Многогранность использования ботокса в страбизмологии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 108–12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-108-112>

The versatility of botox use in strabismology

Galina V. Gladysheva ✉, Igor L. Plisov, Natalya G. Antsiferova, Varvara B. Pushchina, Darya R. Mamulat

S. Fedorov Eye Microsurgery Clinic, 10, Kolkhidskaya St., Novosibirsk, 630096, Russia
g.v.gladysheva@gmail.com

With the development of strabismology, the issues of using Botox in various eye movement pathologies are gaining relevance. The literature analysis shows that the data concerning the effectiveness of Botox are ambivalent and as a rule, are based on short-term results. The review presents the data on the efficiency of the botulinum toxin in the treatment of various oculomotor system diseases in comparison with traditional surgical interventions. Indications for such therapy, application techniques, doses and complications are discussed. The generalized modern data on the functional features of the onset of various pathologies in strabismology help assess the potentials of optimizing strabismus treatment with type A botulinum toxin. To search for the data published between 1973 and 2022, select and summarize them we used Google Scholar, PubMed and eLibrary databases.

Keywords: botox; strabismus; extraocular muscles; chemodenervation

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: Gladysheva G.V., Plisov I.L., Antsiferova N.G., Pushchina V.B., Mamulat D.R. The versatility of botox use in strabismology. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 108–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-108-112>

А. Scott был пионером в фармакологическом лечении косоглазия. В 1973 г. он первым выдвинул идею о том, что инъекции малых доз токсина ботулизма в более активные экстраокулярные мышцы (ЭОМ) могут быть использованы при лечении пациентов с косоглазием [1]. Первые вмешательства были проведены на обезьянах. В 1976 г. была выполнена первая инъекция человеку. В 1981 г. применение ботулинического токсина (БТ) было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США и Национальным глазным институтом (NEI) как способ лечения косоглазия, блефароспазма и паралитического косоглазия [2]. БТ типа А (БТА), более известный как ботокс, является одним из 8 нейротоксинов, продуцируемых бактерией *Clostridium botulinum*, и представляет собой крупную белковую молекулу, которая при введении в мышцы остается на нервных окончаниях, ингибирует высвобождение ацетилхолина и приводит к мышечной слабости или параличу через 3–5 дней после инъекции. Происходит необратимое связывание, мышечный паралич длится от 8 до 12 нед. Хемоденервированная мышца удлиняется, а ее антагонист сокращается. Сенсорные механизмы также могут играть роль в перестройке после лечения БТА при некоторых типах косоглазия. Зрительные оси выравниваются, тем самым обеспечивают бинокулярное одиночное зрение. Этот результат может сохраняться или регрессировать, требуя дальнейшего лечения. Причина, по которой эффект ботокса со временем ослабевает, заключается в том, что мышечные клетки вырабатывают новые рецепторы, поэтому передача сигналов от нерва к мышце восстанавливается [3].

Техника инъекций БТА в ЭОМ различается и может включать трансконъюнктивный способ или интраоперационный под непосредственным визуальным контролем, с использованием или без использования электромиографического контроля, в условиях общей анестезии и седации, местной анестезии [4].

БТА используется для лечения многих видов косоглазия у детей и взрослых. Несмотря на это, остается много дискуссионных вопросов о способах применения, дозах и показаниях для этого способа лечения, поэтому в данном обзоре мы хотели обсудить основные волнующие любого хирурга вопросы.

Анализируя данные научной литературы, посвященные применению ботокса в страбизмологии, можно констатировать, что в настоящее время уделяется большое внимание применению ботокса у пациентов с младенческой эзотропией. Выводы научных исследований о преимуществах ботокса по сравнению с хирургическим лечением при данном заболевании представляются разноречивыми. Большинство исследователей сходятся во мнении, что раннее хирургическое вмешательство улучшает как моторные, так и сенсорные результаты у данных пациентов. Поэтому лечением выбора для большинства пациентов с младенческой эзотропией остается хирургическое вмешательство [4].

Тем не менее многие исследователи выступают за использование БТ в качестве хорошей альтернативы в лечении детской эзотропии, поскольку это менее инвазивная процедура, чем классическое хирургическое вмешательство [4].

В то же время многие авторы акцентируют внимание на осложнениях, возникающих при использовании БТА, которые включают вторичный птоз, индуцированную экзотропию продолжительностью до 2–3 мес и временный эффект самой инъекции БТА. Кроме того, многие исследования показывают, что для поддержания эффекта ортопозиции может потребоваться несколько инъекций. Другими менее частыми осложнениями являются субконъюнктивальное

кровоизлияние и диплопия. Возможно также развитие гиперфункции нижней косой мышцы и диссоциированной вертикальной девиации (ДВД), но они естественным образом связаны с младенческой эзотропией, а не являются следствием инъекции БТА [5].

По мнению других исследователей, по сравнению с традиционной хирургией ЭОМ, такой как рецессия или резекция мышц, потенциальные преимущества инъекции БТА при косоглазии включают сохранение анатомических особенностей мышц и экстраокулярных блоков мягких тканей, уменьшение риска возникновения рубцевания, менее продолжительную анестезию, возможно без необходимости интубации, снижение риска ишемии переднего сегмента из-за сохранения передних цилиарных артерий и сокращения времени операционной манипуляции, очень низкого риска перфорации глазного яблока. Потенциальные недостатки инъекции БТА по сравнению с хирургией глазных мышц включают отсроченное достижение ортотропии, необходимость нескольких серий инъекций для достижения желаемого долгосрочного эффекта, индуцированную транзиторную экзотропию, возникающую при инъекции в медиальные прямые мышцы [6].

По данным D. Issaho и соавт. [7], частота возникновения гиперфункции нижней косой мышцы составляет 38%, а ДВД — 18% в группе детей с младенческой эзотропией, перенесших двустороннюю медиальную хеморексию ботокса в медиальные прямые мышцы. Серьезного осложнения, такого как перфорация глазного яблока, не было ни в одном из случаев. Таким образом, инъекция ботулотоксина в медиальные прямые мышцы является безопасной альтернативой хирургии косоглазия.

A. de Alba Campomanes и соавт. [8] пришли к выводу, что инъекция БТА наиболее эффективна при эзотропии в диапазоне от 30 до 35 пр. дптр и более успешна, чем хирургическое вмешательство. Успех инъекции БТА при отклонении менее 30 пр. дптр составил 51%, а при отклонении более 30 пр. дптр — 39%. По мнению авторов, наиболее важным предиктором выравнивания в группе БТА была величина отклонения до лечения. Инъекции 5 ЕД БТА выполняли при отклонениях менее 50 пр. дптр и 7,5 ЕД при отклонениях более 50 пр. дптр. У пациентов с эзотропией 30 пр. дптр и менее эффективность БТ была аналогична хирургическому вмешательству. В то же время у детей с эзотропией в 30 пр. дптр и выше эффективность традиционного хирургического лечения все же оказалась практически в 2 раза выше, чем терапии БТА (69,4 и 35,6%).

H. Gursoy и соавт. [9] сравнили отдаленные результаты инъекции БТА и операции на мышцах для лечения младенческой эзотропии. В общей сложности 25 пациентов были подвергнуты БТА в среднем возрасте 10 мес. Показано, что в среднем 1,4 инъекции позволили достичь ортотропии у 68% пациентов, период наблюдения составил в среднем 84 мес.

Только два автора пытались анализировать бинокулярное зрение. А. Scott и соавт. [10] показали, что лишь у нескольких пациентов из тех, у которых можно было проверить бинокулярное зрение, была хорошая моторная фузия, но только у одной трети был полный стереопсис. H. Gursoy и соавт. [9] сравнили результаты инъекции БТА и операции на мышцах. Бинокулярное зрение в очках Баголини достоверно выявлено у 86% пациентов в группе БТА и у 78% в группе хирургии.

Однако стоит отметить, что существуют результаты недостаточно эффективного использования БТ у детей. Так, В. Kushner [11], сравнивая инъекции БТА и традиционные хирургические методы в лечении детей с инфантильной

эзотропией, доказал, что операция все же более эффективна. Того же мнения придерживается M. Ing [12] по результатам наблюдений за 12 пациентами с врожденной эзотропией.

Является ли инъекция БТА в ЭОМ таким же эффективным вариантом лечения, как операция на мышцах, для восстановления ровного положения глаз у пациентов с рестриктивным косоглазием? Данный вопрос является весьма дискуссионным, поэтому именно этой проблеме мы решили уделить отдельное внимание в данном обзоре.

Группа авторов в статье Botulinum toxin therapy for endocrine ophthalmopathy описывают свой опыт применения БТА у данных пациентов [13]. Инъекция БТА привела к уменьшению угла косоглазия в среднем на 75% от исходного отклонения. Средняя продолжительность эффекта составила 2 мес. Двадцать шесть пациентов были прооперированы после стабилизации косоглазия и эндокринного статуса. Шесть пациентов достигли стабильного долгосрочного результата только с помощью БТА. Авторы предполагают, что результаты лечения в активной стадии эндокринной офтальмопатии больше соответствуют характеристикам воспалительного спазма, чем контрактуры. Исследователи подчеркивают, что БТА может позволить пациенту сохранить бинокулярные функции в активной стадии заболевания с последующей радикальной операцией в неактивной стадии. Эти результаты свидетельствуют о том, что по крайней мере в начале болезни процесс частично обратим и может позволить пациентам избежать диплопии.

Аналогичные данные о роли БТА при рестриктивном косоглазии представлены в работе P. Merino и соавт. [14]. Результаты лечения рестриктивного косоглазия были положительными с уменьшением исходного отклонения на 75% и благоприятным исходом в 45,45% случаев. БТ уменьшает воспалительный спазм, характерный для острой фазы заболевания, хотя его влияние на мышечный фиброз и контрактуру, проявляющиеся в клиническом течении, минимально.

По многочисленным данным научной литературы, заболеваемость острой приобретенной эзотропией резко возросла [15]. Существуют различные методы лечения данной патологии, включая инъекции БТ [16, 17]. В проспективном нерандомизированном контролируемом клиническом исследовании выявлено, что результаты, достигаемые при введении БТ, аналогичны результатам хирургического вмешательства [16]. В другом исследовании L. Lang и соавт. [18] также отмечают хороший терапевтический эффект от инъекции БТА при острой приобретенной сопутствующей эзотропии. Это исследование предполагает, что БТ столь же эффективен, как и операция при лечении данной патологии. Эффективность терапии БТА оценивалась по изменению показателя угла девиации и наличию стереопсиса до и после инъекции и по тому, потребовалась ли впоследствии хирургическая коррекция косоглазия. Из 14 пациентов все, за исключением одного, показали значительное улучшение манифестного косоглазия после одной инъекции БТА; 8 пациентов (57%) сохранили стереопсис высокой степени (120 угловых секунд) и стабильную ортотропию. В общей сложности у 11 (79%) пациентов улучшилось стереоскопическое зрение и сохранилось ровное положение глаз, и им не потребовалось последующее хирургическое вмешательство по поводу косоглазия. Поэтому терапия БТ играет определенную роль в лечении детей с остро возникшей эзотропией и может устранить необходимость хирургии косоглазия. Безопасность и простота применения этого метода лечения дополняют его достоинства. Оптимальная дозировка — по 2,5–5,0 ЕД в экстраокулярную мышцу-мишень (гиперкор-

рекция эзотропии для возможности включения физиологических конвергентных фузионных резервов) [17].

В настоящее время в научной литературе широко представлена информация о терапевтическом применении БТА у пациентов с паралитическим косоглазием [18]. Именно в этой области страбизмологии стала успешно применяться хемоденервация ЭОМ.

Инъекции БТА в ЭОМ получили широкое применение при лечении паралитического косоглазия в острой фазе патологического процесса. При поражении III пары черепно-мозговых нервов (ЧМН) применение инъекций БТА в наружную прямую мышцу позволяет у каждого больного достичь восстановления функций внутренней мышцы с горизонтальной фузией в прямой позиции взора, а в 44% случаях также восстановить и вертикальную подвижность глазного яблока [19].

При поражении IV пары ЧМН инъекция БТА эффективна в двух ситуациях. В первом случае, если девиация становится практически постоянной, инъекцию выполняют в контралатеральную нижнюю прямую мышцу. Это позволяет поднять глаз до горизонтальной линии взора, тогда как парализованная верхняя косая мышца при этом часто начинает работать более эффективно. Во втором случае инъекцию выполняют в ипсилатеральную нижнюю косую мышцу при ее гиперфункции. При этом около 2/3 пациентов достигают и сохраняют фузию на протяжении всего постинъекционного периода [20]. У детей при врожденной форме паралитического косоглазия в ранние сроки возможно введение БТА в малых дозах в мышцы цикловертикального действия. У детей же с приобретенными формами такого косоглазия применение БТА возможно в острой фазе или при попытке минимизировать последующее хирургическое лечение [21, 22].

Применение БТА при лечении острых случаев параличей VI пары ЧМН является наиболее частым и эффективным. В связи с высокой частотой спонтанного восстановления функций наружной прямой мышцы в острый период введение БТА целесообразно для предотвращения возникновений контрактуры внутренней прямой мышцы [23–25].

В нашей стране вопросам применения БТА в лечении паретических форм косоглазия посвящены главным образом исследования И.Л. Плисова и В.В. Черных [26]. Ими предложена система комплексного лечения, включающая призматическую коррекцию, ортопто-диплоптическое лечение и хемоденервацию ЭОМ — ипсилатеральных антагонистов парализованных (паретичных) мышц изолированно или в сочетании с хемоденервацией контралатеральных синергистов. Показано, что в результате перечисленных мероприятий выздоровление отмечено у 48,5% пациентов.

В своих работах И.Л. Плисов и соавт. [17] большое внимание уделили применению ботокса у пациентов с паралитическим косоглазием: определены цели, сроки и дозировки БТА при паралитическом косоглазии. Целью является создание условий для более полного восстановления функций пораженной экстраокулярной мышцы; устранение вторичных гипертрофических изменений в экстраокулярной мышце; уменьшение девиации, а следовательно, и диплопии на дохирургическом этапе лечения. Сроки: первые 6 мес с момента возникновения заболевания; отсутствие или слабоположительная динамика симптоматики. Мышца-мишень: ипсилатеральный антагонист пораженной мышцы, контралатеральный синергист пораженной мышцы.

В ряде публикаций отмечается положительная роль БТА в коррекции посттравматического косоглазия. Стойкий терапевтический эффект выражается в уменьшении угла

девиации глазного яблока и диплопии [27]. J. Holmes и соавт. [28] отметили, что инъекции препаратов БТА полезны при лечении острых параличей и парезов травматического происхождения. У детей это позволяет восстановить бинокулярное зрение и предотвратить развитие амблиопии, а у взрослых отсутствие диплопии и возможность работать двумя глазами позволяют улучшить зрительные функции и качество жизни.

Несмотря на широкое использование ботокса, необходимо отметить, что наименьшее количество публикаций посвящено его применению при декомпенсированных гетерофориях, когда требуется альтернатива хирургическому вмешательству. В обзорной статье L. Ripley и F. Rowe [29] сообщается, что при малоугловом косоглазии БТ особенно эффективен в случаях декомпенсированной экзотропии для сохранения бинокулярного зрения. Сообщается о меньшей эффективности при первичной экзотропии по сравнению с первичной эзотропией. Это лечение выбора при вторичной экзотропии, особенно когда пациенты ранее перенесли множественные операции и существует риск послеоперационной диплопии. БТ играет особую роль при декомпенсированной гетерофории, позволяя зрительным осям «зафиксироваться» и впоследствии сохранить бинокулярное зрение. Оптимальная дозировка: до 7° — по 1,25 ЕД (достижение гипокоррекции); 8–15° — по 1,5–1,75 ЕД (достижение гипокоррекции) [17]. Так, С. Powell и соавт. [30] по результатам применения БТА при декомпенсированной экзотропии отмечают уменьшение угла девиации и частоты декомпенсации отклонения глазного яблока в течение 3–6 мес.

В другом исследовании M. Razavi и соавт. [31] оценили эффективность БТА при прогрессирующем периодическом расходящемся косоглазии у детей в возрасте от 5 до 18 лет. Всем пациентам с углом косоглазия менее 40 пр. дптр вводили в обе наружные прямые мышцы диспорт по 10 ЕД. Только 10,5% пациентов с косоглазием при исследовании с помощью четырехточечного цветотеста Уорса до операции демонстрировали слияние объектов, а уже через 6 мес после инъекции их количество возросло до 61,5%. Оценка фузионных способностей осуществлялась по величине индекса NCS (Newcastle Control Score), который до инъекции БТА составлял $4,47 \pm 0,8$ SD, а после — $1,43 \pm 0,45$ SD. Угол девиации при этом уменьшился с $30,95 \pm 7,18$ до $11,80 \pm 14,44$ пр. дптр при фиксации объекта вдаль и с $26,43 \pm 0,14$ до $1,80 \pm 10,33$ пр. дптр — вблизи.

В последние годы получены новые данные о результатах применения БТ при лечении больных с различными формами атипичного косоглазия, одной из наиболее распространенных форм которого является ретракционный синдром Duane. Несмотря на это, надежных предсказуемых результатов «традиционного» хирургического лечения данной патологии в настоящее время не существует. E. Dawson и соавт. [32] проанализировали результаты лечения 88 пациентов с синдромом Duane I и II типа с помощью БТА. Всем пациентам в зависимости от наличия эзо- или экзотропии в первичном положении зрения проводили инъекции БТА во внутренние или наружные прямые мышцы соответственно. Положительный долгосрочный эффект был достигнут в 53% случаев (47 пациентов), а 41 (46,5%) пациента в последующем пришлось прооперировать классическими хирургическими методами. Это исследование также показало, что предварительное, «пробное» введение БТ позволяет хирургу принять решение о целесообразности проведения оперативного вмешательства.

Необходимо также отметить применение БТА у пациентов с нистагмом. Еще в 1992 г. R. Leigh [33] ввел ток-

син в горизонтальные прямые мышцы правого глаза двум пациентам с маятниковым нистагмом с горизонтальным, вертикальным и торсионным компонентами. Это лечение успешно устранило горизонтальный компонент нистагма у обоих пациентов примерно на 2 мес. В другом исследовании R. Tomsak и соавт. [34] оценили эффективность БТА, введенного в ретробульбарное пространство у пациентов с приобретенным нистагмом с выраженными вертикальными или торсионными компонентами. По мнению авторов, побочные эффекты БТ (блефароптоз и диплопия), вводимого ретробульбарно, ограничивают его терапевтическую ценность при лечении приобретенного нистагма.

В более раннем исследовании 12 пациентов с приобретенным нистагмом, которые имели осциллопию и снижение зрения, получали инъекции БТА. БТА вводили непосредственно в горизонтальные прямые мышцы 3 пациентам, а 9 пациентам — ретробульбарно. Инъекции проводились с интервалом в 3–4 мес и повторялись до тех пор, пока пациенты не отметили улучшения качества жизни. Авторы определили, что улучшение зрительных функций было разным и принесло пользу не всем пациентам. Однако 8 из 12 пациентов продемонстрировали заметное улучшение остроты зрения. Преходящий птоз был наиболее частым побочным эффектом [35].

В недавнем исследовании L. Sabetti и соавт. [36] оценивали эффективность БТА при лечении пациентов с нистагмом в сочетании с экзотропией. БТ был введен 6 пациентам (3 женщинам и 3 мужчинам) в возрасте 17–35 лет с нистагмом и экзотропией в латеральные мышцы каждого глаза. У всех пациентов отмечалось значительное уменьшение нистагма в исходном положении, аномальное положение головы заметно уменьшилось. Авторы пришли к выводу, что инъекция БТ представляет собой быстрое, простое и недорогое лечение, которое можно повторять с течением времени и которое не имеет значительных побочных эффектов.

Закljučая обзор, можно констатировать, что масштабы использования препаратов БТА в офтальмологии сегодня уже достаточно широки. Вместе с тем основным направлением их практического применения является хемоденервация глазодвигательных мышц, ставшая серьезной альтернативой традиционным хирургическим методам. Получены убедительные данные о результативности рассматриваемого метода при лечении пациентов с различной патологией глазодвигательной системы.

Литература/References

1. Scott A.B., Rosenbaum A., Collins C.C. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest. Ophthalmol.* 1973; 12 (12): 924–7. PMID: 4203467.
2. Scott A.B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981; 79: 734–70. PMID: 7043872.
3. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov. Disord.* 1988; 3 (4): 333–5. doi: 10.1002/mds.870030409
4. Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology.* 1990; 97 (11): 1434–8. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32390-4
5. Flanders M, Tischler A, Wise J, et al. Injection of type A botulinum toxin into extraocular muscles for correction of strabismus. *Can J Ophthalmol.* 1987; 22 (4): 212–7. PMID: 3607594
6. Elston JS, Lee JP, Powell CM, Hogg C, Clark P. Treatment of strabismus in adults with botulinum toxin A. *Br J Ophthalmol.* 1985; 69 (10): 718–24. doi: 10.1136/bjo.69.10.718
7. Issaho DC, Carvalho FRS, Tabuse MKU, Carrijo-Carvalho LC, de Freitas D. The use of botulinum toxin to treat infantile esotropia: a systematic review with meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58 (12): 5468–76. doi: 10.1167/iops.17-22576
8. de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Campomanes Eguiarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS.* 2010; 14 (2): 111–6. doi: 10.1016/j.jaapos.2009.12.162

9. Gursay H, Basmak H, Sahin A, et al. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *J AAPOS*. 2012; 16: 269–73. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.01.010
10. Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of strabismus in children. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1989; 87: 174–80. PMID: 2562519
11. Kushner BJ. Botulinum Toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (11): 1458–9. doi:10.1001/archophth.1997.01100160628018
12. Ing MR. Botulinum alignment for congenital esotropia. *Ophthalmology*. 1993; 100 (3): 318–22. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31648-9
13. Lyons CJ, Vickers S, Lee J. Botulinum toxin therapy in dysthyroid strabismus. *Eye*. 1990; 4: 538–42. doi: 10.1038/eye.1990.74
14. Merino PS, Vera RE, Marinas LG, Gomes de Liano PS, Etribano JV. Botulinum toxin for treatment of restrictive strabismus. *J Optom*. 2016; 10 (3): 189–93. doi: 10.1016/j.optom.2016.09.001
15. Dawson EL, Marshman WE, Adams GG. The role of botulinum toxin A in acute-onset esotropia. *Ophthalmology*. 1999; 106 (9): 1727–30. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90360-3
16. Lee HJ, Kim SJ. Clinical characteristics and surgical outcomes of adults with acute acquired comitant esotropia. *Jpn J Ophthalmol*. 2019; 63 (6): 483–9. doi: 10.1007/s10384-019-00688-1
17. Плисов И.Л., Черных В.В., Атаманов В.В. и др. Место ботокса в комплексном лечении патологии глазодвигательной системы (оптимальный «портрет» страбизмологического пациента для проведения хемоденервации). *Офтальмология*. 2018; 15 (2S): 261–7. [Plisov I.L., Chernykh V.V., Atamanov V.V., et al. Botox's place in the complex treatment of oculomotor system pathology (the optimal "portrait" of the patient for the chemodenervation). *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15(2S): 261–7 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-2S-261-267
18. Lang LJ, Zhu Y, Li ZG, et al. Comparison of botulinum toxin with surgery for the treatment of acute acquired comitant esotropia and its clinical characteristics. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 13869. doi: 10.1038/s41598-019-50383-x
19. Thomas R, Mathai A, Rajeev B, Sen S, Jacob P. Botulinum toxin in the treatment of paralytic strabismus and essential blepharospasm. *Indian J Ophthalmol*. 1993; 41 (3): 121–4. PMID: 8125543
20. Scott AB, Kraft SP. Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus paresis. *Ophthalmology*. 1985; 92 (5): 676–83. doi: 10.1016/s0161-6420(85)33982-9
21. Fitzsimons R, Lee J, Elston J. The role of botulinum toxin in the management of sixth nerve palsy. *Eye (Lond)*. 1989; 3 (4): 391–400. doi: 10.1038/eye.1989.58
22. Metz HS, Mazow M. Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988; 226 (2): 141–4. doi: 10.1007/BF02173302
23. Selezinka W, Sandall GS, Henderson JW. Rectus muscle union in sixth nerve paralysis: Jensen rectus muscle union. *Arch Ophthalmol*. 1974; 92 (5): 382–6. doi: 10.1001/archophth.1974.01010010394004
24. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3: CD006499. doi: 10.1002/14651858.CD006499.pub4
25. Kowal L, Wong E, Yahalom C. Botulinum Toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects. *Disability and Rehabilitation*. 2007; 29 (23): 1823–31. doi: 10.1080/09638280701568189
26. Плисов И.Л., Черных В.В. Паралитическое косоглазие: клиника, диагностика, лечение. Москва: Офтальмология; 2018. [Plisov I.L., Chernykh V.V. Paralytic strabismus: clinic, diagnosis, treatment. Moscow: Ophthalmology; 2018 (In Russ.)]. doi: 10.25276/978-5-903624-39-3
27. Holmes JM, Droste PJ, Beck RW. The natural history of acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*. 1998; 2 (5): 265–8. doi: 10.1016/s1091-8531(98)90081-7
28. Holmes JM, Beck RW, Kip KE, Droste PJ, Leske DA. Predictors of nonrecovery in acute traumatic sixth nerve palsy and paresis. *Ophthalmology*. 2001; 108 (8): 1457–60. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00633-9
29. Ripley L, Rowe FJ. Use of botulinum toxin in small-angle heterotropia and decompensating heterophoria: a review of the literature. *Strabismus*. 2007; 15 (3): 165–71. doi: 10.1080/09273970701506094
30. Powell C, Lee J, Elston J. Role of botulinum toxin in the treatment of squint-current indications. *British Orthoptic Journal*. 1987; 44: 28–33. PMID: 7437073
31. Razavi ME, Sharifi M, Armanfar F. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of intermittent exotropia. *Strabismus*. 2014; 22 (4): 176–81. doi: 10.3109/09273972.2014.962750
32. Dawson E, Ali N, Lee JP. Botulinum toxin injection in to the superior rectus for treatment of strabismus. *Strabismus*. 2012; 20: 24–5. doi: 10.3109/09273972.2011.650814
33. Leigh RJ. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Annals of Neurology*. 1992; 32: 633–42. doi: 10.1002/ana.410320506
34. Tomsak RL, Remler BF, Averbuch-Heller L, Chandran M, Leigh RJ. Unsatisfactory treatment of acquired nystagmus with retrobulbar injection of botulinum toxin. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119 (4): 489–96. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71236-x
35. Carruthers J. The treatment of congenital nystagmus with Botox. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1995; 32 (5): 306–8. doi: 10.3928/0191-3913-19950901-09
36. Sabetti L, Guetti F, Pomanti V, Murano G. Botulinum toxin for the treatment of nystagmus associated with exotropia. *Open Journal of Ophthalmology*. 2022; 12: 392–6. doi: 10.4236/ojoph.2022.124036

Вклад авторов в работу: Г.В. Гладышева, И.Л. Плисов — анализ данных литературы, написание и утверждение рукописи для публикации; Н.Г. Анциферова, В.В. Пушина, Д.Р. Мамулат — сбор данных литературы.

Authors' contribution: G.V. Gladysheva, I.L. Plisov — literature data analysis, writing and approval of the manuscript for publication; N.G. Antsiferova, V.V. Pushchina, D.R. Mamulat — literature data collection.

Поступила: 11.04.2023. Переработана: 18.04.2023. Принята к печати: 20.04.2023

Originally received: 11.04.2023. Final revision: 18.04.2023. Accepted: 20.04.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУНМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Колхидская, д. 10, Новосибирск, 630096, Россия
Галина Владимировна Гладышева — врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, ORCID 0000-0001-5958-9604

Игорь Леонидович Плисов — д-р мед. наук, заведующий 3-м офтальмологическим отделением, ORCID 0000-0001-5120-8360

Наталья Геннадьевна Анциферова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, ORCID 0000-0002-3096-0024

Варвара Борисовна Пушина — врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, ORCID 0000-0002-5596-0805

Дарья Римовна Мамулат — врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, ORCID 0000-0002-1449-5118

Для контактов: Галина Владимировна Гладышева,
g.v.gladysheva@gmail.com

S. Fedorov Eye Microsurgery Clinic, 10, Kolkhidskaya St., Novosibirsk, 630096, Russia

Galina V. Gladysheva — ophthalmologist of the 3rd ophthalmology department, ORCID 0000-0001-5958-9604

Igor L. Plisov — Dr. of Med. Sci., head of the 3rd ophthalmology department, ORCID 0000-0001-5120-8360

Natalya G. Antsiferova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the 3rd ophthalmology department, ORCID 0000-0002-3096-0024

Varvara B. Pushchina — ophthalmologist of the 3rd ophthalmology department, ORCID 0000-0002-5596-0805

Darya R. Mamulat — ophthalmologist of the 3rd ophthalmology department, ORCID 0000-0002-1449-5118

For contacts: Galina V. Gladysheva,
g.v.gladysheva@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-113-118>

Виртуальная реальность в зрительной реабилитации

М.В. Зуева[✉], В.И. Котелин, Н.В. Нероева, А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко

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

В обзоре обсуждается текущее состояние и перспективы применения технологий виртуальной реальности (VR) в стратегиях зрительной реабилитации, основанных на активации нейропластичности. Тренировки зрения в VR имеют ряд преимуществ перед традиционными реабилитационными мероприятиями. VR-занятия в игровом формате увлекают и мотивируют пользователя к активному участию в терапии и соблюдению им плана лечения, проводятся в безопасной и контролируемой среде. В VR-системах имеется возможность создавать индивидуальные программы лечения, адаптированные к конкретным потребностям и способностям каждого пациента. Системы VR только начинают применяться для реабилитации слабовидящих и показывают в целом многообещающие результаты. Однако требуется более тщательная оценка результатов и дополнительные исследования для преодоления таких ограничений, как небольшой размер выборки и отсутствие контрольных групп. Необходимо привлечение объективных способов диагностики для создания доказательной базы на высоком методическом уровне. Представляется перспективным расширение возможностей VR-технологий для зрительной реабилитации пациентов с ретиальной патологией разной этиологии за счет совмещения зрительных тренировок в виртуальном мире с ритмической фотостимуляцией с оптимальными параметрами оптических сигналов.

Ключевые слова: виртуальная реальность; дополненная реальность; зрительная реабилитация; нейропластичность; заболевания сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Виртуальная реальность в зрительной реабилитации. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3):113-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-113-118>

Virtual reality in visual rehabilitation

Marina V. Zueva[✉], Vladislav I. Kotelin, Natalia V. Neroeva, Anastasia N. Zhuravleva, Irina V. Tsapenko

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

The review discusses the current state of affairs and prospects for the use of virtual reality (VR) technologies in visual rehabilitation strategies based on neuroplasticity activation. Vision training in VR has a number of advantages compared to traditional rehabilitation activities. Play-based VR exercises, practices in a safe and controlled environment, attract the users and encourage them to actively participate in therapy and comply with the treatment plan. VR systems have options that enable the creation of individual treatment programs tailored to the specific needs and abilities of each patient. VR systems are only beginning to be used in the rehabilitation of visually impaired but on the whole show promising results already. Yet, more careful evaluation of the results and additional research are required to overcome the existing limitations of the approach, such as a small size of the sample and lack of control groups. Objective diagnostic methods are needed to create a solid and high-quality evidence base. It seems promising to expand the potentials of VR technologies for visual rehabilitation of diverse retinal pathology patients by combining visual training in the virtual world with rhythmic photostimulation using optimal parameters of optical signals.

Keywords: virtual reality; augmented reality; visual rehabilitation; neuroplasticity; retinal diseases

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Virtual reality in visual rehabilitation. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3):113-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-113-118>

Технологии расширенной реальности. Увеличение продолжительности жизни является одной из причин значительного повышения среднего возраста и общего старения популяции. Население мира составляет сегодня более 8 млрд человек, из них около 1 млрд — люди пожилого возраста. Увеличение доли пожилых людей в общей численности населения приводит к росту распространенности связанных с возрастом заболеваний, в том числе нейродегенеративных расстройств и деменции [1, 2]. Низкое зрение связано с глазными патологиями, такими как аномалии рефракции, катаракта, глаукома, диабетическая ретинопатия, отслойка сетчатки, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), пигментный ретинит, альбинизм, ретинопатия недоношенных и болезнь Штаргардта. Эти заболевания приводят к жалобам на дефекты периферического или центрального поля зрения, нечеткость зрения [3], трудности с чтением, повседневной активностью, образованием и работой.

В современных технологиях зрительной реабилитации слабовидящих пациентов и нейрореабилитации используется принцип нейропластичности. Нейропластичность зрительной системы и других сенсорных систем относится к внутренне присущей головному мозгу способности постоянно меняться на основе опыта, приспосабливаясь к меняющемуся миру, создавая новые нейроны и новые связи между нейронами. Пластичность мозга сохраняется на протяжении всей жизни человека [4–6]. Она играет важную роль в созревании и развитии ЦНС и приобретении новых навыков [7]. Потенциал пластичности наиболее высок в критические и сенситивные периоды раннего развития ребенка, когда входящая информация необходима для правильного формирования специфических нейронных соединений [8–13]. Однако даже у пожилого человека схемы нейронных сетей могут быть реконструированы опытом. В многочисленных исследованиях описаны различные проявления пластичности мозга [14] и зрительной системы взрослых [15]. Высокая пластичность зрелых нейронных сетей позволяет адаптироваться к количественному и качественному изменению сенсорных входов в соответствии с получаемым опытом [16–18]. Структурно-функциональные перестройки нейронных сетей обеспечивают адаптацию ЦНС к экзогенным стимулам. Пластические изменения могут быть вызваны потерей или избытком сенсорной стимуляции и возникать в результате повторяющихся тренировок и при приобретении новых навыков [19]. Зависимое от активности нейронов изменение силы синапсов является одним из основных положений в концепции нейропластичности, теорий обучения и памяти [20].

Нейропластическая терапия использует способность мозга переучиваться на различные модели поведения, создавать новые сети нейронов и восстанавливать или поддерживать его функциональность. Главный принцип нейропластичности состоит в том, что чем чаще при повторяющихся воздействиях индуцируется (активируется, востребуется) взаимосвязь нейронов, тем крепче она становится. Согласно хеббовской теории обучения нейронных сетей, увеличение синаптической эффективности возникает в результате повторяющейся стимуляции пресинаптической клеткой постсинаптического нейрона по принципу «клетки, которые активируются вместе, соединяются вместе» (“cells that fire together, wire together”) [21, 22].

Сегодня лавинообразно нарастают предложения технологий для медицинской нейрореабилитации, использующих дополненную и виртуальную реальность. Отметим

кратко принятую терминологию в этой области. К иммерсивным технологиям относят технологии полного или частичного погружения в виртуальный мир. Объективная реальность, в которой мы находимся и которую воспринимаем органами чувств, называется также «реальной реальностью» (RR). «Виртуальной реальностью» (VR) называют полностью смоделированную реальность с применением современных технологий. К «дополненной», или «добавленной реальности» (AR), относят дополнение RR элементами VR. Общим термином, обозначающим технологии AR и VR, является «расширенная реальность» (XR).

Области применения технологий VR и AR включают визуализацию и анализ результатов исследований, обучение хирургии и анатомии, создание интерфейсов для образования и телемедицины. VR в компьютерных играх давно используется для стимуляции когнитивных функций, и лишь недавно VR нашла применение в секторе нейрореабилитации.

Существует множество разновидностей устройств VR, разработанных для различных целей, которые оснащены как минимум экраном, набором датчиков и вычислительных компонентов (игровой компьютер, наголовный дисплей, трекерная система, джойстик или игровые перчатки).

Виртуальная реальность и нейропластическая терапия. Поскольку синхронная активация в нейронных популяциях приводит к усилению синаптической силы между нейронами, технологии VR с повторяющимися тренировками полезны в качестве реабилитационного инструмента для стимуляции мозга и запуска механизмов нейропластичности, способствующих устранению зрительных и сенсомоторных нарушений при различных нейродегенеративных заболеваниях и травмах. В многочисленных исследованиях документировано, что лечение на основе VR вызывает реорганизацию коры головного мозга и способствует активации различных нейронных связей [23–27]. Это приводит к улучшению моторной активности и сенсорных функций [27–32].

Компьютерные игры, адаптированные для медицинских целей, в научной литературе называют «серьезными играми» (serious games, SG). Главной особенностью SG в VR является присущая им способность вовлекать игроков на когнитивном, физическом и перцептивном уровнях и мотивировать их на повторение игрового процесса [33]. Сегодня многими научными группами изучается польза для здоровья различных SG с погружением и без погружения (иммерсивные и неиммерсивные) для обеспечения контролируемой, безопасной среды обучения, позволяющей проводить индивидуальные тренировки и нейрореабилитацию [34–36]. Игровые тренировки в виртуальном мире не требуют от пациента активного манипулирования программой, в отличие от видео- или компьютерных игр без VR [37].

Применение VR позволяет изменять параметры сенсорного воздействия и обратной сенсорной связи для создания индивидуальных парадигм лечения. В VR-системах зрительные стимулы предъявляются пользователю двумя способами: на экране монитора или в иммерсивной среде, созданной с помощью соответствующего оборудования, такого как наголовные дисплеи и системы захвата движения. Технологии VR с полным или частичным погружением вызывают ощущение физического присутствия в нефизическом компьютерном мире. VR с помощью смоделированных 3D-сред позволяет пользователям погрузиться в виртуальный мир, в котором они могут использовать зрительные, слуховые или тактильные сенсорные каналы [25, 34].

Неиммерсивные VR-системы также используются для улучшения когнитивных и двигательных способностей пациентов с неврологическими расстройствами [38]. Эти системы позволяют взаимодействовать с окружающей средой с помощью мыши и более просты для понимания пользователями, чем иммерсивные VR-технологии, однако слабо изучено применение этих технологий при зрительных нарушениях.

Технологии AR, в отличие от VR, включают прямой просмотр в реальном времени физической среды объективного (реального) мира, элементы которой дополняются сгенерированными компьютером сенсорными входными данными, такими как звук, видео и графика [39]. Системы AR, включающие наложение и взаимодействие реального и цифрового 3D-мира, давно применяются в медицине: в хирургии, обезболивании и терапии психических расстройств [36]. Работы по применению AR для улучшения зрения на сегодняшний день немногочисленны. Совмещение VR с высокоточными методами функциональной визуализации, такими как функциональная магнитно-резонансная томография, позволяет предъявлять в VR мультимодальные стимулы с контролем изменений активности мозга пациента [40]. С другой стороны, клиническому применению VR помогают интерфейсы «мозг — компьютер» (МКИ), называемые также нейрональными интерфейсами, или нейроадаптивными технологиями. МКИ позволяют напрямую (по принципу биологической обратной связи) подключаться к электрической активности, генерируемой корой головного мозга, для точного произвольного управления подключенными роботизированными устройствами [41, 42]. Технологии МКИ используют данные регистрации активности мозга, полученные с помощью электроэнцефалографии, магнитоэнцефалографии, ближней инфракрасной спектроскопии. Компьютер фиксирует и расшифровывает изменения активности головного мозга, которые отображают желание человека совершить какое-то действие. Биопотенциалы мозга, связанные, например, с попытками движений парализованной рукой и пальцами после инсульта, переводятся в онлайн-обратную связь или управляют транскраниальной электрической стимуляцией для усиления нейропластичности [43]. На сегодняшний день лидерами в области применения МКИ выступают такие сферы деятельности человека, как медицина, развлечения и саморазвитие.

Виртуальная реальность в современных стратегиях зрительной реабилитации. Отмечают следующие четыре ключевых фактора, которые определяют перспективность применения VR в стратегиях зрительной реабилитации: повторение (прерывистое воздействие и курсовое применение), обратную сенсорную связь, мотивацию и индивидуализацию [27]. Поскольку нейропластичность зависит от частого использования обучаемых нейронных сетей по принципу *use it or lose it* — «используй или потеряй», повторяющиеся тренировки имеют решающее значение для усиления функциональных изменений в схемах нейронных соединений [44]. Учитывая, что оптимальное развитие нейронных сетей при созревании ЦНС может быть достигнуто только при активации разных сенсорных каналов, то есть при должном развитии мультисенсорных входов, фактор мультимодальной сенсорной стимуляции также считают важным компонентом в реабилитации для реструктуризации нейронных сетей головного мозга [45]. VR-игры обеспечивают сенсорную мультимодальную стимуляцию с комбинацией зрительной, тактильной и слуховой обратной связи [45]. Личная заинтересованность (мотивация)

и комплаентность пользователя благоприятствуют механизмам нейропластичности при сосредоточении его внимания на различных видах деятельности, делающих терапию приятной и привлекательной [46, 47]. И наконец, индивидуализация состоит в том, что VR-терапия может быть адаптирована к каждому пациенту путем изменения параметров стимулов и окружающего контента 3D-среды [27].

Потенциальный вклад систем VR в улучшение функциональности зрительной системы пока остается недостаточно изученным. Большинство исследователей, которые изучали влияние VR на зрение, сосредотачивали свое внимание на описании краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов от применения VR и на создании тестов для идентификации распространенных нарушений зрения и сопутствующих нарушений [48, 49]. Лишь немногие авторы пытались использовать технологии VR для улучшения зрительных способностей, которые не устраняются существующими вариантами лечения [50, 51].

Установлена тесная взаимосвязь между практикой игры в SG и улучшением зрительного восприятия [52]. Виртуальные SG связаны с улучшением периферического зрения [53] и контрастной чувствительности [54]. Сенсорная тренировка с помощью видеоигр на основе виртуальной реальности может улучшать зрительные способности у детей, страдающих амблиопией. Способ лечения, известный как зрительное перцептивное обучение и реализованный в различных SG в VR, уже показал себя как полезный терапевтический подход для уменьшения нарушений зрения, возникающих при амблиопии, даже после окончания критического периода в развитии зрительной системы [55].

Потенциал использования технологии VR для улучшения зрения при амблиопии вызывает особый интерес из-за возможности тренировки каждого глаза независимо, без необходимости окклюзии. Полагают, что дихоптическая стимуляция может устранить одну из основных причин неэффективности лечения амблиопии, особенно среди педиатрической популяции, которая заключается в плохой приверженности пациентов к окклюзии [27, 56–58]. Действительно, исследования показали, что зрительные улучшения, вызванные 20-часовым перцептивным обучением у детей старшего возраста и взрослых с амблиопией, эквивалентны улучшениям, полученным в результате примерно 500-часового наложения окклюдеров [59]. У маленьких детей перцептивное обучение посредством SG привело к аналогичным результатам [54]. Продемонстрирована полезность объединения перцептивного подхода с дихоптической тренировкой, состоящей в просмотре отдельного и независимого поля каждым глазом с повышенной стимуляцией амблиопичного глаза [60–62].

Присущая VR-играм способность мотивировать пользователей на повторение игрового процесса в случае детей с амблиопией представляется большим преимуществом с учетом имеющейся неудовлетворительной приверженности этих пациентов традиционной терапии. Исследования показали, что у детей, которые играют с использованием VR-систем, повышена толщина коры и имеется больший региональный объем серого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре и других областях мозга [63, 64], что способствует улучшению ряда когнитивных навыков [65, 66].

Предполагается также, что предъявление зрительных стимулов, интегрированных в динамику различных SG, может способствовать клиническому улучшению при различных других зрительных нарушениях, таких как миопия, пресбиопия, ВМД [67, 68]. Сообщалось, что тренировка

бинокулярного зрения в VR с помощью стереоскопического дисплея способствует профилактике миопии и уменьшает зрительное утомление при тренировках цилиарной мышцы с помощью зрительных упражнений, фильмов, игр и другого виртуального контента [69–71].

В настоящее время зрительная реабилитация больных ВМД в основном сосредоточена на задачах скорости чтения и различительной способности зрительной системы [72–75]. Однако потеря зрения негативно влияет на всю повседневную деятельность человека, и повышение физической самостоятельности (автономии) человека и субъективно воспринимаемого им качества жизни считается приоритетной задачей любой программы реабилитации.

Предполагается использование VR-технологий для реабилитации пациентов с ВМД и глаукомой. Пациента можно научить максимально использовать свое остаточное зрение, имитируя реальные ситуации в виртуальной реальности, например при игровой покупке товаров в виртуальном супермаркете. По мере того как пациенту становится комфортно ориентироваться в относительно простых смоделированных средах, он постепенно переходит к все более сложным сценариям, например к ориентации на виртуальных городских улицах с движущимися пешеходами и транспортными средствами [37, 76].

Упражнения на основе VR повышают физическую самостоятельность и улучшают качество жизни, связанное со зрением, помогая пациенту приспособиться и наилучшим образом использовать оставшиеся зрительные функции. Другим примером является система с дополненной реальностью eSight — надеваемое на голову устройство, используемое в качестве оптического вспомогательного средства, которое помогает людям с нарушениями зрения ориентироваться в повседневных жизненных ситуациях, улучшая их восприятие мира [51]. Однако оно не служит инструментом реабилитации. Заметим, что до настоящего времени у больных ВМД и первичной открытоугольной глаукомой не применялись технологии VR для активации нейропластичности и восстановления нарушенных нейронных сетей и зрительных функций, т. е. реституционные методы реабилитации.

В разрабатываемом нами способе фрактальной фототерапии в VR стимуляция активности зрительной системы осуществляется путем объемной, комбинированной фототерапии с использованием стереоскопического дисплея [77]. Стимулирующее полотно с нелинейными фрактальными мельканиями, создаваемыми на основе функции Вейерштрасса — Мандельброта, предъявляется в контексте псевдообъемной сцены. В настоящее время организуются клинические исследования новой технологии.

Мы полагаем, что технологии VR, совмещенные с фотостимуляцией и использующие фрактальную временную организацию световых сигналов, могут быть особенно полезны в зрительной реабилитации при заболеваниях, которые характеризуются нарушением структуры нейронных сетей с дисфункцией ганглиозных клеток сетчатки, таких как глаукома, ВМД и другие патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технологии VR, первоначально создававшиеся только для игровой индустрии, сегодня рассматриваются в качестве средства для лечения различных состояний и в том числе в качестве нового инструмента зрительной реабилитации. VR-тренировки зрения имеют ряд преимуществ перед традиционными реабилитационными упражнениями. Они увлекательные и мотивируют пользователя к более

активному участию в терапии и соблюдению им плана лечения. VR-тренировки можно проводить в безопасной и контролируемой среде, что помогает пациентам чувствовать себя более комфортно и уверенно в процессе реабилитации. Технологии VR обеспечивают реалистичную сенсорную стимуляцию, что особенно полезно именно для пациентов с нарушениями зрения, лишенных вследствие этого ярких зрительных впечатлений. В VR-системах имеется возможность создавать индивидуальные программы лечения, адаптированные к конкретным потребностям и способностям каждого пациента. Системы VR только начинают применяться в области реабилитации слабовидящих. По данным литературы, технологии VR в целом показывают многообещающие результаты. Однако требуется более тщательная оценка результатов и проведение дополнительных исследований для преодоления таких ограничений, как небольшой размер выборки и отсутствие контрольных групп. Необходимо привлечение объективных методов диагностики для создания доказательной базы на высоком методическом уровне. Основной практической проблемой на международном уровне признается отсутствие системного подхода и алгоритмов применения технологии, что подтверждает необходимость улучшения существующих методологий зрительной реабилитации и разработки новых [78]. Перспективным представляется расширение возможностей VR-технологий для зрительной реабилитации путем совмещения зрительных тренировок в виртуальном мире с ритмической фотостимуляцией с оптимальными параметрами оптических сигналов.

Литература/References

1. Jin K, Simpkins JW, Ji X, Leis M, Stambler I. The critical need to promote research of aging and aging-related diseases to improve health and longevity of the elderly population. *Aging Dis.* 2015; 6 (1): 1–5. doi: 10.14336/AD.2014.1210
2. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell.* 2014; 159 (4): 709–13. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.039
3. Evans K, Law SK, Walt J, Buchholz P, Hansen J. The quality-of-life impact of peripheral versus central vision loss with a focus on glaucoma versus age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2009; 3: 433–45. doi: 10.2147/oph.s6024
4. Eysel UT. Adult cortical plasticity. Bochum, Germany: Ruhr-University Bochum. 2009:141–47.
5. Gilbert CD, Li W. Adult visual cortical plasticity. *Neuron.* 2012; 75 (2): 250–64. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.030
6. Sur M, Nagakura I, Chen SH. Mechanisms of plasticity in the developing and adult visual cortex. Chapter 9. *Prog Brain Res.* 2013; 207: 243–54.
7. 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: 302–15. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>
8. Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol.* 1947; 2: 737–45.
9. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol.* 1970; 206: 419–36. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1970.sp009022>
10. Hensch T. Critical period plasticity in local cortical circuitries. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6: 877–88. <https://doi.org/10.1038/nrn1787>
11. Merabet LB, Pascual-Leone A. Neural reorganization following sensory loss: The opportunity of change. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11 (1): 44–52. <https://doi.org/10.1038/nrn2758>
12. Bengoetxea H, Ortuzar N, Bulnes S, et al. Enriched and deprived sensory experience induces structural changes and rewires connectivity during the postnatal development of the brain. *Neural Plast.* 2012; 2012:305693. doi: 10.1155/2012/305693
13. Espinosa JS, Stryker MP. Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron.* 2012; 75: 230–49. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.009
14. Dragoi V, Sharma J, Sur M. Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in adult visual cortex. *Neuron.* 2000; 28 (1): 287–98. doi: 10.1016/S0896-6273(00)00103-3
15. Strettoi E, Di Marco B, Orsini N, Napoli D. Retinal plasticity. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 20; 23 (3): 1138. doi: 10.3390/ijms23031138

16. Katz LC, Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science*. 1996; 274 (5290): 1133–8.
17. Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Ann Rev Neurosci*. 1998; 21: 149–86. doi: 10.1146/annurev.neuro.21.1.149
18. Carcea I, Froemke RC. Cortical plasticity, excitatory-inhibitory balance and sensory perception. *Prog Brain Res*. 2013; 207: 65–90. doi: 10.1016/B978-0-444-63327-9.00003-5
19. Moucha R, Kilgard MP. Cortical plasticity and rehabilitation. *Prog Brain Res*. 2006; 157: 111–22. doi: 10.1016/S0079-6123(06)57007-4
20. Magee JC, Grienberger C. Synaptic plasticity forms and functions. *Annu Rev Neurosci*. 2020; 43:95–117. doi: 10.1146/annurev-neuro-090919-022842
21. Hebb DO. The organization of behaviour. A neuropsychological theory. John Wiley & Sons, New York, NY, USA; 1949.
22. Löwel S, Singer W. Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science*. 1992; 255 (5041): 209–12. doi: 10.1126/science.1372754
23. You SH, Jang S-H, Kim Y-H, et al. Cortical reorganization induced by virtual reality therapy in a child with hemiparetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47 (9): 628–35.
24. Prochnow D, Bermúdez i Badia S, Schmidt J, et al. A functional magnetic resonance imaging study of visuomotor processing in a virtual reality-based paradigm: rehabilitation gaming system. *Eur J Neurosci*. 2013; 37 (9): 1441–7. doi: 10.1111/ejn.12157
25. Deutsch J, McCoy SW. Virtual reality and serious games in neurorehabilitation of children and adults: prevention, plasticity and participation. *Pediatr Phys Therapy*. 2017; 29: S23. doi: 10.1097/PEP.0000000000000387
26. Chen Y, Fanchiang HD, Howard A. Effectiveness of virtual reality in children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Physical Therapy*. 2018; 98 (1): 63–77. doi: 10.1093/ptj/pzx107
27. Coco-Martin MB, Piñero DP, Leal-Vega L, et al. The potential of virtual reality for inducing neuroplasticity in children with amblyopia. *J Ophthalmol*. 2020; 2020: 7067846. doi: 10.1155/2020/7067846
28. Ghai S, Ghai I. Virtual reality enhances gait in cerebral palsy: a training dose-response meta-analysis. *Front Neurol*. 2019; 10: 236. doi: 10.3389/fneur.2019.00236
29. Chen X, Liu F, Lin S, Yu L, Lin R. Effects of virtual reality rehabilitation training on cognitive function and activities of daily living of patients with poststroke cognitive impairment: A Systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022; 103 (7): 1422–35. doi: 10.1016/j.apmr.2022.03.012
30. Bonanno M, De Luca R, De Nunzio AM, Quartarone A, Calabro RS. Innovative technologies in the neurorehabilitation of traumatic brain injury: A systematic review. *Brain Sci*. 2022; 12 (12): 1678. doi: 10.3390/brainsci12121678
31. Hao J, Xie H, Harp K, Chen Z, Siu KC. Effects of virtual reality intervention on neural plasticity in stroke rehabilitation: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022; 103 (3): 523–41. doi: 10.1016/j.apmr.2021.06.024
32. Zhang Q, Fu Y, Lu Y, et al. Impact of virtual reality-based therapies on cognition and mental health of stroke patients: Systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2021; 23 (11): e31007. doi: 10.2196/31007
33. Stanmore E, Stubbs B, Vancampfort D, de Bruin ED, Firth J. The effect of active video games on cognitive functioning in clinical and non-clinical populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 78: 34–43. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.011
34. Georgiev DD, Georgieva I, Gong Z, Nanjappan V, Georgiev GV. Virtual reality for neurorehabilitation and cognitive enhancement. *Brain Sci*. 2021; 11: 221. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020221>
35. Venkatesan M, Mohan H, Ryan JR, et al. Virtual and augmented reality for biomedical applications. *Cell Reports Medicine*. 2021; 7 (20): 100348. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100348>
36. Kohli V, Tripathi U, Chamola V, Rout BK, Kanhere SS. A review on virtual reality and augmented reality use-cases of brain computer interface based applications for smart cities. *Microprocess. Microsystems*. 2022; 88: 104392. <https://doi.org/10.1016/j.micpro.2021.104392>
37. Raphanel M, Shaughness G, Seiple WH, Arleo A. Current practice in low vision rehabilitation of age-related macular degeneration and usefulness of virtual reality as a rehabilitation tool. *Aging Sci*. 2018; 6: 194. doi: 10.4172/2329-8847.1000194
38. Mohammadi R, Semnani AV, Mirmohammadkhani M, Grampurohit N. Effects of virtual reality compared to conventional therapy on balance poststroke: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28 (7): 1787–98. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.054
39. McKalin V. Augmented reality vs virtual reality: What are the differences and similarities. *Tech Times*. 2015; 5: 1–6. <https://www.techtimes.com/articles/5078/20140406/augmented-reality-vs-virtual-reality-what-are-the-differences-and-similarities.htm>
40. Bohil CJ, Alicea B, Biocca FA. Virtual reality in neuroscience research and therapy. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12 (12): 752–62. <https://doi.org/10.1038/nrn3122>
41. Wang W, Collinger JL, Perez MA, et al. Neural interface technology for rehabilitation: exploiting and promoting neuroplasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010; 21 (1): 157–78. doi: 10.1016/j.pmr.2009.07.003
42. Valeriani D, Santoro F, Ienca M. The present and future of neural interfaces. *Front Neurobot*. 2022; 16: 953968. doi: 10.3389/fnbot.2022.953968
43. Soekadar SR, Birbaumer N, Slutzky MW, Cohe LG. Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke. *Neurobiol Dis*. 2015; 83: 172–9. doi: 10.1016/j.nbd.2014.11.025
44. Mahncke HW, Bronstone A, Merzenich M.M. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Prog Brain Res*. 2006; 157: 81–109. doi: 10.1016/S0079-6123(06)57006-2
45. Adamovich SV, Fluet GG, Tunik EJ, Merians A.S. Sensorimotor training in virtual reality: a review. *NeuroRehabilitation*. 2009; 25 (1): 29–44. doi: 10.3233/NRE-2009-0497
46. Shaffer J. Neuroplasticity and clinical practice: building brain power for health. *Front Psychol*. 2016; 7: 1118. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01118
47. Piccione J, Collett J, De Foe A. Virtual skills training: the role of presence and agency. *Heliyon*. 2019; 5 (11): e02583. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02583>
48. Turnbull PRK, Phillips JR. Ocular effects of virtual reality headset wear in young adults. *Sci Rep*. 2017; 7: 16172. doi: 10.1038/s41598-017-16320-6
49. Tychsen L, Foeller P. Effects of immersive virtual reality headset viewing on young children: visuomotor function, postural stability, and motion sickness. *Am J Ophthalmol*. 2020 209: 151–9. doi: 10.1016/j.ajo.2019.07.020
50. Vadamurthy I, Knill DC, Huang SJ, et al. Recovering stereo vision by squashing virtual bugs in a virtual reality environment. *Philos Trans R Soc. B: Biol Sci*. 2016; 371 (1697): 20150264. doi: 10.1098/rstb.2015.0264
51. Ehrlich JR, Ojeda LV, Wicker D, et al. Head-mounted display technology for low-vision rehabilitation and vision enhancement. *Am J Ophthalmol*. 2017; 176: 26–32. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.021
52. Oei AC, Patterson MD. Enhancing cognition with video games: a multiple game training study. *PLoS ONE*. 2013; 8:e58546. doi: 10.1371/journal.pone.0058546
53. Green CS, Bavelier D. Effect of action video games on the spatial distribution of visuospatial attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 2006; 32: 1465. doi: 10.1037/0096-1523.32.6.1465
54. Polat U, Ma-Naim T, Spierer A. Treatment of children with amblyopia by perceptual learning. *Vis Res*. 2009; 49 (21): 2599–603. doi: 10.1016/j.visres.2009.07.008
55. Astle AT, Webb BS, McGraw PV. Can perceptual learning be used to treat amblyopia beyond the critical period of visual development? *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2011; 31 (6): 564–73, 2011. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00873.x
56. Waddingham PE, Cobb SV, Eastgate RM, Gregson RM. Virtual reality for interactive binocular treatment of amblyopia. *Int J Disabil Hum Dev*. 2006; 5: 155–62. doi: 10.1515/IJDHD.2006.5.2.155
57. Herbison N, MacKeith D, Vivian A, et al. Randomised controlled trial of video clips and interactive games to improve vision in children with amblyopia using the I-BiT system. *Brit J Ophthalmol*. 2016; 100 (11): 1511–16. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307798
58. Ved T, Chauhan J, Katre N. Syt-AJ: Treating lazy eye using virtual reality. In: *Advanced Computing Technologies and Applications*. Mumbai: Springer. 2020: 281–92.
59. Levi DM, Li RW. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review. *Vis Res*. 2009; 49 (21): 2535–49. doi: 10.1016/j.visres.2009.02.010
60. Hess RF, Mansouri B, Thompson B. A new binocular approach to the treatment of amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development. *Restorat Neurol Neurosci*. 2010; 28 (6): 793–802. doi: 10.3233/RNN-2010-0550
61. Li J, Thompson B, Deng D, et al. Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn. *Curr Biol*. 2013; 23 (8): 308–9. doi: 10.1016/j.cub.2013.01.059
62. Li SL, Reynaud A, Hess RF, et al. Dichoptic movie viewing treats childhood amblyopia. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015; 19: 401–5. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.08.003
63. Kühn S, Gleich T, Lorenz RC, Lindenberger U, Gallinat J. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. *Molecular Psychiatry*. 2014; 19 (2): 265–71. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.120>
64. Gong D, He H, Liu D, et al. Enhanced functional connectivity and increased gray matter volume of insula related to action video game playing. *Sci Rep*. 2015; 5 (1): 9763. <https://doi.org/10.1038/srep09763>
65. Boot WR, Kramer AF, Simons DJ, Fabiani M, Gratton G. The effects of video game playing on attention, memory, and executive control. *Acta Psychol*. 2008; 129 (3): 387–98. doi: 10.1016/j.actpsy.2008.09.005
66. Bavelier D, Green CS. The brain-boosting power of video games. *Sci Am*. 2016; 315: 26–31. doi: 10.1038/scientificamerican0716-26

67. Durrie D, McMinn PS. Computer-based primary visual cortex training for treatment of low myopia and early presbyopia. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007; 105: 132–40.
68. Maniglia M, Cottureau BR, Soler V, Trotter Y. Rehabilitation approaches in macular degeneration patients. *Front Syst Neurosci.* 2016; 10: 107. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00107>
69. Zhao F, Chen L, Ma H, Zhang W. Virtual reality: a possible approach to myopia prevention and control? *Med Hypotheses.* 2018; 121: 1–3. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.021
70. Huang Y, Li M, Shen Y, et al. Study of the immediate effects of autostereoscopic 3D visual training on the accommodative functions of myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022; 63:9. doi: 10.1167/iops.63.2.9
71. Ali SG, Wang X, Li P. et al. A systematic review: Virtual-reality-based techniques for human exercises and health improvement. *Front Public Health.* 2023; 11: 1143947. doi: 10.3389/fpubh.2023.1143947
72. Seiple W, Grant P, Szlyk JP. Reading rehabilitation of individuals with AMD: relative effectiveness of training approaches. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52 (6): 2938–44. doi: 10.1167/iops.10-6137
73. Chung ST. Improving reading speed for people with central vision loss through perceptual learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52 (2): 1164–70. doi: 10.1167/iops.10-6034
74. Coco-Martín MB, Cuadrado-Asensio R, López-Miguel A. Design and evaluation of a customized reading rehabilitation program for patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013; 120 (1): 151–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.035
75. Virgili G, Acosta R, Bentley SA, et al. Reading aids for adults with low vision. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 17; 4 (4): CD003303. doi: 10.1002/14651858.CD003303.pub4
76. Bowman EL, Liu L. Individuals with severely impaired vision can learn useful orientation and mobility skills in virtual streets and can use them to improve real street safety. *PLoS One.* 2017; 12: e0176534. doi: 10.1371/journal.pone.0176534
77. Нероев В.В., Зуева М.В., Манахов П.А., Нероева Н.В. и др. Способ улучшения функциональной активности зрительной системы с помощью фрактальной фототерапии с использованием стереоскопического дисплея. Патент РФ № 2773684. 2022. [Neroev V.V., Zueva M.V., Manakhov P.A., Neroeva N.V., et al. A method for improving the functional activity of the visual system using fractal phototherapy using a stereoscopic display. Patent RF No. 2773684. 2022 (In Russ.)].
78. Markowitz SN. State-of-the-art: low vision rehabilitation. *Can J Ophthalmol.* 2016; 51 (2): 59–66. doi: 10.1016/j.jcjo.2015.11.002

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — концепция обзора, анализ литературы, написание текста; В.И. Котелин — сбор и анализ литературы, написание текста; Н.В. Нероева — анализ литературы, редактирование; А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко — редактирование текста.
Author's contribution: M.V. Zueva — review concept, literature analysis, text writing; V.I. Kotelin — literature collection and analysis, text writing; N.V. Neroeva — literature analysis, text editing; A.N. Zhuravleva, I.V. Tsapenko — text editing.

Поступила: 06.10.2023. Переработана: 09.10.2023. Принята к печати: 10.10.2023
Originally received: 06.10.2023. Final revision: 09.10.2023. Accepted: 10.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0161-5010

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0003-4675-9648

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, руководитель отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-8480-0894

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-8381-2124

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0148-8517

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

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

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0161-5010

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0003-4675-9648

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0002-8480-0894

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher of the glaucoma department, ORCID 0000-0001-8381-2124

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

For contacts: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-119-125>

Механизмы нарушения зрения при COVID-19 и постковидном синдроме: TRP-каналы как патогенетические мишени и объекты терапии

Э.М. Миронова¹ ✉, О.П. Балезина²

¹ Научно-исследовательский центр «ФИРН М», ул. Октябрьская, д. 6, Москва, 127018, Россия

² МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, 119234, Россия

Представлен обзор литературы, посвященный нарушениям функций органа зрения при COVID-19 и постковидном синдроме и возможном патогенезе этих нарушений. Приведены данные о вероятных клеточных мишенях вируса SARS-CoV-2 при повреждении различных структур глаза. Рассмотрены предлагаемые подходы к терапии глазных нарушений при заболевании COVID-19. Основное внимание сосредоточено на недавно открытом семействе катионных каналов — «каналов с транзиторным рецепторным потенциалом» (Transient Receptor Potential), или TRP-каналов, как возможных мишеней воздействия SARS-CoV-2 на клетки глаза. Изучена структура TRP-каналов и их способность играть роль рецепторов температуры, боли, воспаления и участвовать в фототрансдукции. Показано присутствие TRP-каналов на уровне переднего и заднего отделов глаза. Представлены данные о взаимосвязи подвидов TRP, в частности TRPV1-каналов, с такими патологиями, как синдром сухого глаза, глаукома, глазная травма, ретинопатия и др. Приведены свидетельства прямого участия TRP-каналов в патогенезе легочной патологии при COVID-19, данные о роли TRP в патогенезе многих других заболеваний, включая невропатическую и воспалительную боль, инсульт, мигрень, нейродегенеративные расстройства. Обсуждаются известные на сегодня фармакологические средства воздействия на TRP-каналы. Обосновывается целесообразность и необходимость пристального внимания к активности TRP, в частности TRPV1-каналов, при оценке различных проявлений заболевания COVID-19, включая инфицирование глаз.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; глаз и COVID-19; TRP-каналы; TRPV1 и COVID-19; TRPV1 и заболевания глаз

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Миронова Э.М., Балезина О.П. Механизмы нарушения зрения при COVID-19 и постковидном синдроме: TRP-каналы как патогенетические мишени и объекты терапии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 119-25. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-119-125>

Mechanisms of visual impairment in COVID-19 and post-COVID syndrome: TRP channels as pathogenetic targets and objects of therapy

Emiliya M. Mironova¹ ✉, Olga P. Balezina²

¹ FIRN M Scientific Research Center, 6, Oktyabrskaya St., Moscow, 127018, Russia

² Lomonosov Moscow State University, 1, Bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia
mironovamntk@mail.ru

This article presents a literature review on visual impairments in COVID-19 and post-COVID syndrome and their possible pathogenesis. The data on possible cellular targets of SARS-CoV-2 in various damaged eye structures are discussed. The proposed approaches to the treatment of eye disorders in COVID-19 are reviewed. The main attention is given to the recently discovered family of cation channels — the channels with a transient receptor potential, or TRP channels, as possible targets of SARS-CoV-2 action

on eye cells. The structure and properties of TRP channels, in particular their ability to act as receptors for temperature, pain and inflammation, and to participate in phototransduction, are examined. TRP channels are shown to be present in the anterior and posterior segments of the eye. The relationships are explored between TRP subfamilies, in particular TRPV1 channels, and various pathologies, such as dry eye syndrome, glaucoma, eye trauma, retinopathy, etc. Evidence is provided for a direct involvement of TRP channels in the pathogenesis of pulmonary pathology in COVID-19, and their role in the pathogenesis of many other diseases, including neuropathic and inflammatory pain, stroke, migraine, neurodegenerative disorders. The currently known pharmacological approaches targeting TRP channels are discussed. The paper highlights the importance of closely monitoring TRP channels activity, particularly TRPV1 ones, in assessing various COVID-19 manifestations, including eye infections.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; eye and COVID-19; TRP channels; TRPV1 and COVID-19; TRPV1 and eye diseases

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or proprietary interest in any materials or methods mentioned.

For citation: Mironova E.M., Balezina O.P. Mechanisms of visual impairment in COVID-19 and post-COVID syndrome: TRP channels as pathogenetic targets and objects of therapy. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 119-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-119-125>

Настоящая работа посвящена обзору и анализу представленных в научной литературе данных о нарушениях функций органа зрения при COVID-19 и постковидном синдроме и возможном патогенезе этих нарушений. Клинические наблюдения последствий пандемии COVID-19, собранный за это время подробный анамнез заболеваний с очевидностью показали, что наряду с острым периодом вирусного инфицирования организма имеет место и так называемый постковидный синдром (long COVID), включающий отдаленные последствия заболевания в виде нарушений самых разных систем организма — нервной, сердечно-сосудистой, легочной и других, включая орган зрения. На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что структуры глаза оказались не только воротами проникновения вируса в организм (наряду с назальным путем), но и мишенью множественного действия вируса. Следовательно, нарушения структур глаза и зрительных функций, выявленные в процессе и после заболевания COVID-19, представляют в настоящий момент актуальную задачу как для клинического, так и патофизиологического рассмотрения.

Способы проникновения и мишени вируса SARS-CoV-2 в глаз. Установлено, что SARS-CoV-2, SARS-CoV и другие коронавирусы могут появляться на поверхности глаза в результате: 1) попадания на конъюнктиву, являющуюся непосредственным местом инокуляции вируса из инфицированных капель воздуха; 2) миграции через носослезный канал при инфекции верхних дыхательных путей; 3) экссудации через сосуды конъюнктивы во время заболевания [1].

В настоящее время считается, что SARS-CoV-2 заражает клетки хозяина посредством взаимодействия с находящимися на мембране клеток белками ACE2 (ангиотензинпревращающего фермента мембраны, связывающегося с S-белком вируса) и гликопротеином CD147. Оба белка (и ACE2, и CD147) в исключительно высокой степени экспрессируются в глазах человека, что говорит о значимой потенциальной роли проникновения вируса в организм человека через слизистую оболочку глаза. Получены данные, что инфицирование клеток сетчатки вирусом SARS-CoV-2 зависит от наличия ACE2 [2]. В связи с чем важно учитывать интенсивность распространенности ACE2-рецепторов в структурах глаза. ACE2-рецепторы выявлены в конъюнктиве и роговице, однако их плотность в этих структурах значительно меньше, чем, например, ACE2 в тканях легких или сосудов [3]. Стоит также отметить, что ACE2 экспрессируется в сетчатке и слизистых оболочках глазного яблока. Помимо данных об экспрессии

ACE2 в конъюнктиве, роговице, выявлена также экспрессия белка TMPRSS2 в конъюнктиве [4].

Нарушения в области глаза во время и после заболевания COVID-19. В ряде источников литературы показана способность SARS-CoV-2 инфицировать не только эпителий роговицы, но и ее нервную ткань, фоторецепторы и ганглиозные клетки сетчатки, сосуды глазного дна [2, 5, 6]. Среди наиболее типичных острых проявлений глазной патологии при заболевании COVID-19 выделяют конъюнктивит. Это заболевание встречается у 3–10 % пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией разной степени тяжести. Показано, что при обращении к офтальмологу через 1–3 мес после заболевания COVID-19 переболевшие пациенты предъявляли жалобы на ощущение сухости и дискомфорта в глазах, зуд и покраснение век. Наблюдалось развитие синдрома сухого глаза (ССГ) [7].

Оболочки глаза выступают в качестве открытых входных ворот организма. Слизистая оболочка глазного яблока привлекательна для коронавируса SARS-CoV-2, поскольку pH этих клеток представляется благоприятной кислотно-щелочной средой. Из-за этого вирус может длительное время находиться и реплицироваться в слизистой оболочке глаза, поражая его поверхность [8].

В 2022 г. появилась публикация, в которой доказывалось, что вирус SARS-CoV-2 способен не только проникать, но и реплицироваться в задних отделах глаза — как в светочувствительных клетках сетчатки глаза, фоторецепторах, так и в особенности в ганглиозных клетках сетчатки [2].

Частой мишенью COVID-19 становится сосудистая оболочка глаза, в связи с чем могут возникать нарушения микроциркуляции крови в структурах глаза с последующим нарушением их работы [9]. Нарушение кровообращения происходит прежде всего в мелких сосудах глаза, а это в свою очередь грозит повышенным риском образования тромбов и возникновением васкулитов. Установлена экспрессия вирусом факторов воспаления в клеточных структурах глаза — таких как интерлейкин-33, доказанный индуктор острых фаз заболевания COVID-19, но также и инициатор ретиальной дегенерации [2].

Наконец, коронавирусная инфекция может способствовать обострению хронических заболеваний глаз: увеитов, иридоциклитов, аллергических конъюнктивитов [10]. Уже зафиксированы факты, когда на фоне COVID-19 обостряется герпетическая инфекция, отмечается учащение случаев герпетических кератитов, конъюнктивитов и блефаритов [5]. Опыт отечественных офтальмологов показал, что воспаление глазной поверхности при инфицировании

COVID-19 может развиваться по типу острого токсико-аллергического конъюнктивита [11].

Появление пятен, помутнений, сужение поля зрения может быть офтальмологическим проявлением постковидного синдрома. По мнению клиницистов, жалобы на ощущение сухости, дискомфорта в глазах, зуд и покраснение век можно объяснить тем, что любой воспалительный процесс, протекающий на глазной поверхности, нарушает процесс слезообразования и приводит к возникновению ССГ [5, 12].

Таким образом, спектр возможных нарушений в глазах весьма широк [5–12]. Ведущее место среди глазных осложнений занимают воспалительные процессы глазных оболочек и других структур глаза. При этом первичные патогенетические механизмы воспаления, ассоциированные с вирусной атакой SARS-CoV-2 на клетки глаза, остаются неясными.

Подходы к терапии поражения глаза при COVID-19. В мире ведется интенсивный поиск способов профилактики и лечения COVID-19, включая случаи глазной патологии [4]. Выявлена роль двух типов рецепторов, участвующих в сцепке с мембранами клеток — ACE2 и CD147, в том числе в случае проникновения через оболочку глаза. Оба гликопротеина сейчас стали весьма популярными в качестве объектов для генных реконструкций их возможных структур с целью борьбы с вирусом [4].

На данный момент одним из основных методов лечения заболевания остается применение общесистемных и местных противовирусных препаратов, а также противомикробных средств для предупреждения присоединения бактериальной инфекции.

Японские офтальмологи обращают внимание на необходимость тщательного соблюдения профилактических мер с целью минимизировать вероятность передачи вирусных инфекционных частиц с глазной поверхности [13]. Это особенно актуально, поскольку было обнаружено, что слезная жидкость может быть заразной еще до появления симптомов COVID-19 [14]. В связи с чем защита глаз с помощью очков и применения противовирусных глазных капель играет важную роль и должна быть предложена клиницистам и пациентам, входящим в группу риска. Японские исследователи подчеркивают также, что существующие современные офтальмологические препараты местного действия могут быть эффективны при лечении конъюнктивита, вызванного COVID-19, в качестве перепрофилированных лекарственных средств [13]. Согласно данным отечественных офтальмологов, эффективность комплексной противовирусной и противовоспалительной терапии при подобных конъюнктивитах достаточно высокая и характеризуется быстро наступающим улучшением состояния [11].

Вместе с тем на сегодняшний день не разработаны методы лечения, позволяющие полностью нейтрализовать проникновение и распространение вируса COVID-19 и его мутаций в организм человека, в том числе через оболочки глаза с дальнейшим проникновением в роговицу или задние отделы глаза. Это не в последнюю очередь связано с отсутствием ясных представлений о первичных патогенетических механизмах активности вируса и его мишеней на уровне клеточных и субклеточных структур глаза.

Исходя из вышесказанного, чрезвычайно важно продолжать поиски новых (пока еще малоизвестных) механизмов проникновения вируса, а также возможных мишеней его патологического действия на клеточные структуры, включая ткани глаза. Претендентом на роль такой новой системы, которая потенциально может способствовать проникно-

ванию вируса и развитию нежелательных повреждающих эффектов, являются так называемые каналы с транзитным рецепторным потенциалом, или TRP-каналы (“Transient Receptor Potential” channels).

Роль TRP-каналов как возможных участников развития заболеваний, включая офтальмопатологию. TRP-каналы — это большое суперсемейство хемоактивируемых ионотропных катионселективных каналов, обладающих разной степенью избирательности и проводимости ионов кальция [15]. Обширное суперсемейство TRP-каналов включает шесть субсемейств, отличающихся избирательными агонистами для их активации и некоторыми входящими в их состав компонентами белковой цепи. Различают TRPC (канонические TRP-каналы), TRPV (ванилоидные), TRPM (меластатиновые), TRPA (анкириновые), TRPP (полицистиновые), TRPML (муколипиновые), TRPN (немеханочувствительные каналы насекомых) [16, 17].

Уникальная особенность TRP-каналов — их способность (в зависимости от подтипа) активироваться широким спектром стимулов, включая температуру, химические вещества и лиганды (ионы водорода, каннабиноиды, липиды), механическое напряжение клетки и, наконец, электрические воздействия. Соответственно, разновидности TRP-каналов активируются и непосредственно участвуют в сенсорном восприятии нейронами и другими клетками тепла, боли, вкуса, обоняния, зрения, слуха и тактильных сигналов в периферической и центральной нервной системе [18]. Выступая в качестве первичных сенсоров и датчиков разнообразных внешних сигналов, каналы TRP-типа экспрессируются в клетках по всему телу, включая ЦНС, опосредуя специфическую активность клеток при механоощущении, ноцицепции, хемоощущении, термоощущении, фототрансдукции.

Структурно TRP-каналы представляют собой гомо- или гетеротетрамёрные белковые трансмембранные каналы с принципиально сходным строением субъединиц. Каждая субъединица в составе канала имеет шесть трансмембранных доменов с порообразующей петлей в гидрофобном участке между трансмембранными сегментами 5 и 6 (S5 и S6) (рис. 1), а также специфические мотивы, которые сохраняются в некоторых изоформах (например, анкириновые (ANK) повторы, богатые пролином домены (PRD), спиральные домены и TRP-блоки) [18].

Будучи активированными, большинство подтипов TRP-каналов проводят преимущественно ток ионов кальция в клетку, избыточное поступление которого при гиперактивации (например, TRPV1-типа) играет основную роль в клеточных нарушениях, вызывая деполяризацию, выброс молекул — индукторов альгезии и воспаления клеток [16, 19–21].

В настоящее время установлено, что обширное семейство TRP-каналов обладает множеством уникальных свойств и особенностей, которые не только отличают эти каналы от других суперсемейств ионных хемоактивируемых каналов, но и обеспечивают их разнообразные и уникальные физиологические функции. Расположенные на мембране нервных терминалей сенсорных афферентов или мембранах всевозможных других клеток (включая клетки иммунной системы), а также будучи встроенными в состав мембран внутриклеточных органелл (митохондрий и других), TRP-каналы играют роль интегральных сенсоров и регуляторов полимодальных сигналов, поступающих к клеткам, для включения адекватных ответов клеток или защитных механизмов при повреждающих воздействиях. Благодаря способности воспринимать самые разные

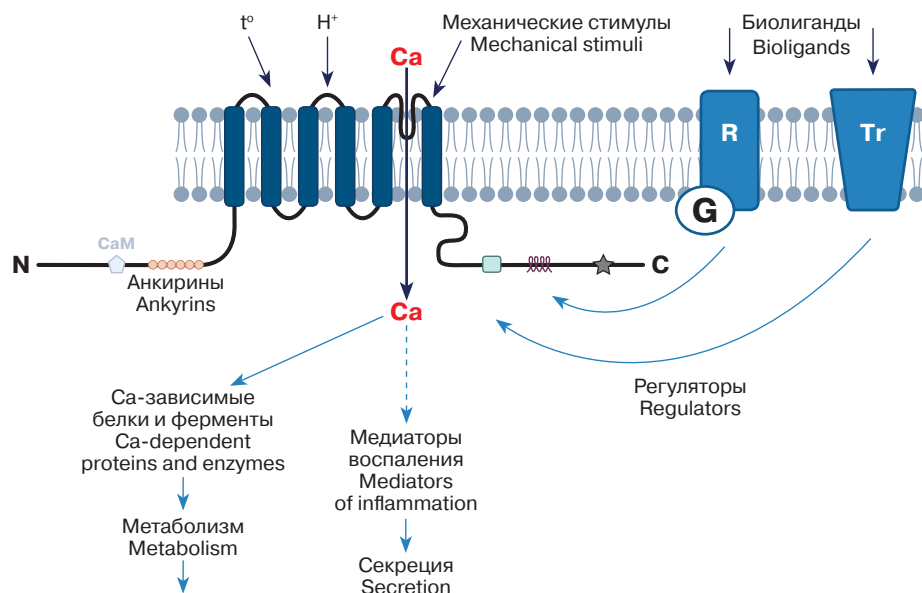


Рис. 1. Схема, обобщающая строение субъединицы тетрамера TRP-канала. Показан путь прохода ионов кальция через TRP-канал и дальнейшие возможные события в клетках. Показаны возможные внеклеточные сигналы, запускающие активность TRP-каналов (t° , H^+ , механические стимулы). Обозначены биолиганды, активирующие различные клеточные рецепторы — G-белок-сцепленные рецепторы (R) или тирозинкиназные рецепторы (Tr), регулирующие TRP-канал. На C- и N-концах цепи молекулы TRP-канала обозначены возможные сайты связывания кальмодулина, других молекул, повторы анкирина

Fig. 1. This scheme summarises the structure of the TRP channel tetramer subunit. The pathway of calcium ions through the TRP channel and further possible events in cells are shown. Possible extracellular signals triggering the activity of TRP channels (t° , H^+ , mechanical stimuli) are demonstrated. Biologands that activate various cellular receptors — G-protein-coupled receptors (R) or tyrosine kinase receptors (Tr) regulating the TRP channel. Possible binding sites are shown for calmodulin, other molecules, and ankyrin repeats at the C- and N-termini of the TRP-channel molecule chain.

клеточные стрессы, физические и химические стимулы окружающей среды, TRP-каналы переводят эту информацию в специфические реакции как на внутриклеточном уровне, так и на уровне всего организма (активируя сенсорные афференты, клетки иммунной системы и т. д.). При этом активность TRP-каналов подвержена регуляции и со стороны внутриклеточных регуляторов, запускаемых активностью других клеточных рецепторов, в частности G-белок-связанных метаболитных рецепторов, а также тирозинкиназных T α k-рецепторов, активируемых многочисленными лигандами — медиаторами, гормонами, нейротрофинами и т. д. (см. рис. 1).

В честь признания фундаментальной значимости TRP-сигналинга клеток для опосредования болевой, температурной и другой рецепции клеток Нобелевская премия по медицине в 2021 г. была присуждена американским ученым Дэвиду Джулиусу и Ардему Паттапутану за пионерские работы, представившие первые термочувствительные «капсаициновые» каналы TRPV1-, TRPV2- и TRPM8-типа [22, 23].

На настоящий момент доказано, что TRP-каналы чрезвычайно полимодальны, имеют до 16 различных сайтов связывания со всевозможными лигандами, как вне-, так и внутриклеточными, в число которых, вероятно, входят и вирусные частицы [24, 25]. Поэтому неудивительно, что избыточная модуляция TRP-каналов при действии на них самых разных факторов внешней среды (ионов водорода, температуры, механических стимулов, гиперосмотичности, вирусов и др.) либо внутриклеточных факторов (Ca , ферментов, IP_3 и др.) способна, вызывая избыточное повышение или понижение их активности, приводить к

клеточным нарушениям, вплоть до гибели клеток [24].

Присутствие и роль TRP-каналов в структурах глаза. Большинство подтипов TRP-каналов экспрессируются как на нейрональных, так и на ненейронных клетках глаза, начиная от роговицы и ее сенсорных нервных волокон и заканчивая фоторецепторами сетчатки, ганглиозными элементами и пигментным эпителием, где они влияют на различные стрессиндуцированные регуляторные реакции, необходимые для поддержания нормального зрения (рис. 2) [26].

На рисунке 2 видно, что TRP-каналы универсальны и повсеместно представлены в тканях глаза. На примере сетчатки можно с уверенностью утверждать, что едва ли не все типичные стимулы, избирательно индуцирующие активность TRP-каналов, присутствуют или встречаются в структурных элементах сетчатки. Например, липиды и продукты арахидоновой кислоты (каннабиноиды, диацилглицерол и фосфатидилинозитол-лиганды), неорганические ионы Ca и Mg , более высокая кислотность ($pH = 7,2$ в темноте в наружной части сетчатки достаточна для активации TRPV1, чувствительных к ацидозу) и т. д. Продуцирование этих сигналов для физиологической активации TRP-каналов глаза в норме не исключает, однако, вероятности их

модификаций при определенных условиях, что может в результате спровоцировать их патологическое воздействие на клетки [20].

Эксперименты с мутациями генов отдельных субъединиц изоформ TRP-белков, выполненные на моделях

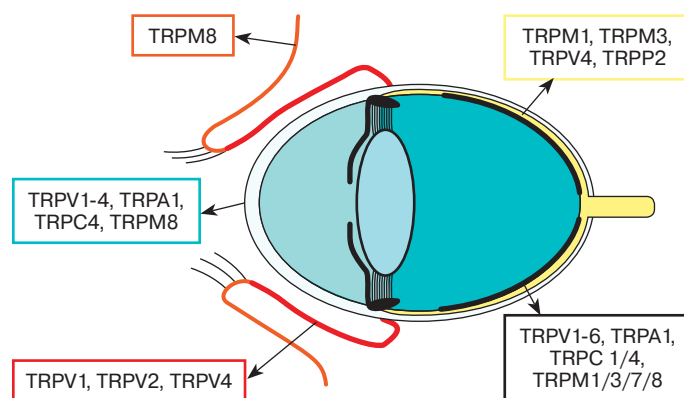


Рис. 2. На схеме обозначены основные подтипы TRP-каналов, представленные в разных структурах глаза, начиная от роговицы, конъюнктивы и заканчивая задним отделом глаза — сетчаткой (фоторецепторами, ганглиозными элементами) и пигментным эпителием (по [27] с изменениями)

Fig. 2. This diagram shows the main subtypes of TRP channels, present in different eye structures, beginning from the cornea, conjunctiva and to the posterior part of the eye — the retina (photoreceptors, ganglion elements) and pigment epithelium (according to [27] with modifications)

животных, показали, что передача сигналов с участием TRP-рецепторов предназначена для реализации незаменимых и фундаментальных функций зрительной системы позвоночных и человека [20]. Исследователи установили, что мутации TRPM1 вызывают у людей врожденную стационарную куриную слепоту 2-го типа, мутации TRPML — дегенерацию фоторецепторов; мутации TRPV4 — дегенерацию сетчатки, тогда как мутации TRPM3 оказались связаны с ранним началом катаракты и первичной открытоугольной глаукомой [20].

Таким образом, данные последнего десятилетия показали, что TRP-каналы не только присутствуют, но и участвуют в развитии многих заболеваний, включая ССГ, глаукому, глазную травму, ретинопатию, ишемию и др. [20, 27, 28].

В целом наше понимание передачи сигналов с участием TRP-каналов в зрительной системе сильно отстает от аналогичных исследований и понимания роли TRP-каналов в других органах, на примере которых показано, какие именно патологии и каким образом непосредственно связаны с гипер- или гипоактивностью TRP-каналов.

Несмотря на повсеместную экспрессию TRP-каналов в органе зрения, для подавляющего большинства их подтипов мы не знаем конкретных физиологических сигналов активации, а также модуляторных механизмов и специфической роли отдельных типов TRP-каналов в развитии глазных заболеваний. Это же можно сказать и относительно доказанности конкретного терапевтического потенциала TRP-каналов при тех или иных патологиях глаза, вызванных COVID-19. Озвученные вопросы хотя и поставлены исследователями, но недостаточно изучены и ждут своего решения.

Тем не менее в последние годы растет число свидетельств и сторонников мнения, что TRP-каналы могут быть ценными и функционально значимыми мишенями, взаимодействующими с жизненным циклом COVID-19 [17, 24, 29, 30]. Данная информация с высокой степенью вероятности может оказаться важной и применимой к случаям ковид-обусловленных патологий глазных структур [31].

Роль TRP-каналов в патогенезе COVID-19. Доступные на сегодня данные литературы об активности TRP-каналов поражают воображение с точки зрения широкой вовлеченности разных их подтипов как функционально значимых участников патогенеза многочисленных заболеваний человека, включая различные виды онкологии, астму, гипертонию, остеопороз, панкреатит, цистит, аллергию, псориаз, дисфункцию вкуса, невропатическую и воспалительную боль, инсульт, мигрень, нейродегенеративные расстройства и шизофрению [32]. Каналы TRPV1-типа наиболее известны как индукторы острых и хронических болей, соучастники мигреноидных состояний, кашля и раковых патологий. Установлено, что эти же сигнальные молекулы способны провоцировать нейрогенное воспаление в периферических афферентных структурах, а также поддерживать хроническое воспаление тканей [21]. Это напоминает полимодальность патогенетического действия вируса SARS-CoV-2 на клеточные системы человека.

Универсальность распространения семейств TRP-каналов как сигнальных комплексов не только в нейросенсорных окончаниях, но и других тканях организма, включая глазные структуры, их полимодальность, а также доказанная широта их патогенетического участия в развитии заболеваний различных органов и тканей делают эту рецепторно-канальную систему перспективной для изучения в качестве вероятного соучастника в мультипликативных эффектах вируса COVID-19. Поэтому неудивительно, что в связи с пандемией COVID-19 в последние годы

TRP-каналы вызывают растущий интерес в качестве возможных участников механизмов проникновения и потенциальных мишеней вирусов, вызывающих нарушения разных органов при COVID-19 [17, 24, 29, 33, 34].

Действительно, одним из немногих доказанных универсальных свойств патогенной активности коронавируса считается ее зависимость от повышения уровня Са в клетках. Такое повышение может обеспечиваться активацией TRPV-каналов, большинство из которых являются проводниками Са в клетку (причем в ответ на воздействие самых разных стимулов). Кроме того, обнаруженные в S-белке вируса мотивы анкиринповторяющихся доменов оказались структурно сходными с типичными анкиринповторяющимися доменами, описанными в белковой цепи TRP-каналов. По мнению Н. Maqroufi [24], это структурное сходство может означать возможность взаимодействия сайтов S-шипа вируса с TRPV. Вследствие структурного взаимодействия соответствующих сайтов S-белка вируса и участков в молекуле TRPV1-каналов коронавирус способен, связываясь с TRP на мембране клеток, дизрегулировать активность TRP, приводя к нарушениям их рецепторной функции, что в свою очередь может отражаться на передаче обонятельных, вкусовых и других сигналов. Не исключено также, что такое взаимодействие может приводить к избыточному проведению Са в клетки по каналам TRPV и кальциевой дизрегуляции клеток [29].

Наконец, известно, что для вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) характерно эндосомальное проникновение в клетку, что требует взаимодействия не только с рецепторами прикрепления к клетке, но и с сайтами эндосомальной протеазной мембраны, в составе которой присутствуют и TRP-каналы [24, 29].

Таким образом, на настоящий момент каналы TRPV1-типа представляются потенциальной мишенью при рассмотрении патогенетических механизмов действия вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) в организме человека [17, 29, 31].

В настоящее время уже показана роль TRP-каналов в развитии острого респираторного синдрома при COVID-19 [34]. Вышедшие в 2021–2022 гг. подробные обзоры суммируют накопленные данные о высокой вероятности участия разных типов TRP-каналов (TRPV1, TRPM и других) в развитии типичных патологических состояний, наблюдаемых при ковид-синдромах. В их числе ковидассоциированное нейровоспаление, anosmia, болевой синдром, лихорадка, головная боль, миалгия, сердечная аритмия, депрессии и многие другие [17, 29, 32].

Учитывая широкую распространенность разных типов TRP-каналов в структурах глаза, а также уже доказанное участие этих рецепторов в целом ряде глазных патологий [23, 26], мы не исключаем, что разные подтипы TRP-каналов могут быть вовлечены и в ССГ, в глазные воспаления и другие нарушения глазных структур при COVID-19, хотя данное предположение еще ждет своего непосредственного подтверждения.

В настоящее время не вызывает сомнения, что препараты, избирательно блокирующие активность TRP-каналов либо приводящие к их десенситизации, могут оказаться эффективным средством защиты против взаимодействий и нарушений, вызываемых COVID-19. Ведутся поиски избирательных агонистов и антагонистов разновидностей TRP-каналов для изучения возможности их применения в клинической практике с целью модуляции воспалительных и других патологий, связанных с TRP-каналами [21, 29].

Наиболее известен антагонист каналов TRPV1-типа — капсазепин, представляющий собой структурную модифи-

кацию первого выявленного агониста TRPV1 — капсаицина. В настоящее время капсазепин широко применяется в экспериментах на животных для блокады TRPV, но не получил повсеместного применения в клинике из-за нестабильности и относительно низкой селективности [16]. Однако исследователи все-таки обсуждают возможность использования капсазепина как блокатора TRPV1 для подавления ССГ у мышей при ежедневных инстилляциях им капсазепина [26]. Уже разработан синтетический антагонист TRPV4-подтипа — GSK2798745, рассматриваемый учеными как инновационный препарат для терапии легочной эдемы при COVID-19 [29].

Традиционно яды животных изучаются с целью определения их способности избирательно воздействовать на TRP-каналы, в том числе на каналы типа TRPV1. Показано, что ингредиент пчелиного яда мелиттин — избирательный блокатор TRPV1 и TRPM [16, 29].

Среди выявленных антагонистов TRPV1-канала растительного происхождения можно назвать алкалоид йохимбин из коры дерева *Pausinystalia yohimbe* или корней *Rauwolfia*, способный блокировать и натриевые, и TRPV1-каналы [16].

Заслуживают внимания и экстракты бурых водорослей, содержащие сульфатированные полисахариды [35]. Действительно, показано, что фукоиданы и другие анион-содержащие сульфатированные полисахариды, экстрагируемые из бурых водорослей, — эффективные адсорбенты вирусных частиц, включая COVID-19, так как являются «ловушкой», задерживающей его распространение при проникновении в организм [36–38]. В то же время в работах Э.М. Мироновой и соавт. было впервые установлено, что именно экстракты бурой водоросли ламинарии эффективно блокируют активность TRPV1-каналов клеток линии CHO [31, 39, 40]. Имеются данные, подтверждающие, что использование ряда натуральных пищевых продуктов уменьшает некоторые мучительные симптомы (такие, как воспаление, оксидативный стресс, кашель, головная боль, потеря аппетита и др.) у пациентов с TRPA1-зависимым проявлениями COVID-19 [29].

В настоящее время ученые склоняются к мнению, что для использования TRP-каналов и их избирательных модуляторов в качестве терапевтических мишеней для борьбы с COVID-19 и другими заболеваниями требуется детальный анализ многочисленных вариантов потенциального взаимодействия TRP-канальных белков с различными лигандами, включая возможное взаимодействие со структурами SARS-CoV-2 [24, 25, 32]. Это представляется сложной задачей, учитывая полимодальность самих молекул TRP-каналов и высокую мутагенность вируса. В любом случае уже имеются все основания утверждать, что десенситизация или блокада антителами, низкомолекулярными молекулами или токсинами TRP-каналов может стать перспективным способом предотвращения развития COVID-19 [16, 17, 21, 29].

В заключение анализа данных литературы о роли семейства TRP- и особенно TRPV1-каналов в работе органа зрения в здоровом состоянии и при офтальмопатологии можно отметить, что ведутся активные поиски эффективных средств воздействия на патологическое функционирование TRP-каналов и доказательств их роли в развитии поражений органа зрения, в частности при заболевании COVID-19 и в постковидный период. Эти рецепторные каналы, бесспорно, могут рассматриваться в качестве перспективных объектов исследования для детального изучения, заслуживающих пристального внимания при разработке новых методов лечения различных видов офтальмологических и других заболеваний.

Литература/References

1. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 99–104. [Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 99–104 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>
2. Menuchin-Lasowski Y, Schreiber A, Lecanda A, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in photoreceptor and retinal ganglion cells of human retinal organoids. *Stem Cell Reports*. April 2022; 17 (4): 789–803. doi: 10.1016/j.stemcr.2022.02.015
3. Leonardi A, Rosani U, Brun P. Ocular surface expression of SARS-CoV-2 receptors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3; 28 (5): 735–8. doi: 10.1080/09273948.2020.1772314
4. Yu J, Chai P, Ge S, Fan X. Recent understandings toward coronavirus disease 2019 (COVID-19): From bench to bedside. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 476. doi: 10.3389/fcell.2020.00476
5. Курышева Н.И., Перерва О.А., Никитина А.Д. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 1: участие глаза в передаче вируса SARS-CoV-2 и осложнения со стороны переднего отрезка. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 156–65. [Kurysheva N.I., Pererva O.A., Nikitina A.D. Eye damage in COVID-19. Part 1: Involvement of the eye in SARS-CoV-2 virus transmission and anterior segment complications. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 156–65 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-156-165>
6. Курышева Н.И., Евдокимова О.А., Никитина А.Д. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 2: осложнения со стороны заднего отрезка глаза, нейроофтальмологические проявления, вакцинация и факторы риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1): 157–67. [Kurysheva N.I., Evdokimova O.A., Nikitina A.D. Eye damage in COVID-19. Part 2: posterior segment complications, neuro-ophthalmic manifestations, vaccination and risk factors. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (1): 157–67 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>
7. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Куренков В.В. и др. Влияние пандемии COVID-19 на офтальмологическую практику. Исторические аспекты и клинические примеры. *Офтальмология*. 2021; 18 (2): 181–7. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Kurenkov V.V., et al. The influence of the COVID-19 pandemic on ophthalmological practice. Historical aspects and clinical examples. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (2): 181–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-181-187>
8. Mocanu V, Dharmesh Bhagwani D, Sharma A, et al. COVID-19 and the eye: conjunctivitis, a lone COVID-19 finding — A case-control study. *Med Princ Pract*. 2022; 31: 66–73. doi: 10.1159/000521808
9. Маркелова О.И., Петров С.Ю., Охотимская Т.Д. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на микроциркуляцию глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (2): 177–82. [Markelova O.I., Petrov S.Yu., Okhotsimskaya T.D. The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the microcirculation of the eye. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (2): 177–82 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-177-182>
10. Латыпова Э.А., Загидуллина А.Ш., Мухамедеев Т.Р. и др. Офтальмологические осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (1): 119–24. [Latypova E.A., Zagidullina A.Sh., Mukhamadeev T.R., et al. Ophthalmological complications of the new coronavirus infection COVID-19. Clinical cases. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (1): 119–24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-119-124>
11. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лoshкарева А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (4): 118–23. [Maychuk D.Yu., Atlas S.N., Loshkareva A.O. Ocular manifestations of COVID-19 coronavirus infection (clinical observations). *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (4): 118–23 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17116/oftalma2020136041118>
12. Teimouri H, Rasoulinejad SA. Updates on Coronavirus-related ocular manifestations: From the past to COVID-19 pandemic. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2022; 10 (3): e117176. doi: 10.5812/pedinfec-117176
13. Kitazawa K, Deinhardt-Emmer S, Inomata T, Deshpande S, Sotozono C. The transmission of SARS-CoV-2 infection on the ocular surface and prevention strategies. *Cell*. 2021; 10: 796. <https://doi.org/10.3390/cells10040796>
14. Aytogan N, Ayintap E, Ozkalay Yilmaz N. Detection of Coronavirus disease 2019 viral material on environmental surfaces of an ophthalmology examination room. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138(9):990–3. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.3154
15. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an overview. *Cell Calcium*. 2005 Sep-Oct; 38 (3–4): 233–52. doi: 10.1016/j.ceca.2005.06.028
16. Гладких И.Н., Синцова О.В., Лейченко Е.В., Козлов С.А. Ионный канал TRPV1: структурные особенности, модуляторы активности, терапевтический потенциал. *Успехи биол. химии*. 2021; 61: 107–54. [Gladikh I.N.,

- Sintsova O.V., Leichenko E.V., Kozlov S.A. TRPV1 ion channel: Structural features, modulators of activity, therapeutic potential. *Uspekhi Biol. Khimii*. 2021; 61: 107–54 (In Russ.).
17. Koivisto A-P, Belvisi MG, Gaudet R, Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022; 21: 41–59. doi: 10.1038/s41573-021-00268-4
 18. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*. 2003 Dec 4; 426 (6966): 517–24. doi: 10.1038/nature02196
 19. Brito R, Sheth S, Mukherjee D, Rybak LP, Ramkumar V. TRPV1: A potential drug target for treating various diseases. *Cells*. 2014 May 23; 3 (2): 517–45. doi: 10.3390/cells3020517
 20. Križaj D, Cordeiro S, Strauß O, Retinal TRP channels: Cell-type-specific regulators of retinal homeostasis and multimodal integration. *Prog Retin Eye Res*. 2023 Jan; 92: 101114. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101114
 21. Yue L, Xu H. TRP channels in health and disease at a glance. *J Cell Sci*. 2021 Jul 1; 134 (13): jcs258372. doi: 10.1242/jcs.258372
 22. Julius D, Basbaum J. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001 Sep 13; 413 (6852): 203–10. doi: 10.1038/35093019
 23. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 487–517. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487
 24. Maaroufi H. Interactions of SARS-CoV-2 spike protein and transient receptor potential (TRP) cation channels could explain smell, taste, and/or chemesthesis disorders. Preprint. 2021; 15 Jan 2021. <https://arxiv.org/pdf/2101.06294>
 25. Yelshanskaya MV, Nadezhdin KD, Kurnikova MG, Sobolevsky A.I. Structure and function of the calcium-selective TRP Channel TRPV6. *J Physiol*. 2021; 599: 2673–97. doi:10.1113/JP279024
 26. Fakih D, Guerrero-Moreno A, Baudouin C, et al. Capsazepine decreases corneal pain syndrome in severe dry eye disease. *J Neuroinflammation*. 2021 May 11; 18 (1): 111. doi: 10.1186/s12974-021-02162-7
 27. Yang JM, Wei ET, Kim SJ, Yoon KC. TRPM8 channels and dry eye. *Pharmaceutical*. 2018; 11: 125. <https://doi.org/10.3390/ph11040125>
 28. Yang T-J, Yu Y, Yang JY, et al. Involvement of transient receptor potential channels in ocular diseases: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022 Aug; 10 (15): 839. doi: 10.21037/atm-21-6145
 29. Jaffal SM, Abbas MA. TRP channels in COVID-19 disease: Potential targets for prevention and treatment. *Chem Biol Interact*. 2021 Aug 25; 345: 109567. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109567
 30. Bousquet J, Czarlewski W, Zuberbier T, et al. Potential Interplay between Nrf2, TRPA1, and TRPV1 in nutrients for the control of COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021; 182 (4): 324–38. doi: 10.1159/000514204
 31. Миронова Э.М., Гришин Е.В., Королькова Ю.В., Ходжаев Н.С., Балежина О.П. Новые свойства препарата Оковидит как протектора офтальмопатологии и осложнений COVID-19, развивающихся с участием TRPV1-рецепторных каналов. *Российская офтальмология онлайн*. 2021; 41. [Mironova E.M., Grishin E.V., Korolkova Yu.V., Khodjaev N.S., Balezina O.P. New properties of the drug Okovidit as a protector of ophthalmopathology and complications of COVID-19 developing with the participation of TRPV1- receptor channels. *Russian ophthalmology online*. 2021; 41 (In Russ.)]. <https://eyepress.ru/article/novye-svoystva-preparata-okovidit-kak-protektora-oftal-mopatologii-i-oslozheniy>
 32. Fallah HP, Ahuja E, Lin H, et al. A review on the role of TRP channels and their potential as drug targets an insight into the TRP channel drug discovery methodologies. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 914499. doi:10.3389/phar.2022.914499
 33. Nahama A, Ramachandran R, Cisternas AF, Ji H. The role of afferent pulmonary innervation in ARDS associated with COVID-19 and potential use of resiniferatoxin to improve prognosis: A review. *Med Drug Discov*. 2020 Mar; 5: 100033. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100033
 34. Leidinger G, Flockerzi F, Hohneck J, et al. TRPC6 is altered in COVID-19 pneumonia. *Chem Biol Interact*. 2022 Aug 1; 362: 109982. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109982
 35. Andrew M, Jayaraman G. Marine sulfated polysaccharides as potential antiviral drug candidates to treat Corona Virus disease (COVID-19). *Carbohydrate Research*. 2021; 108326 <http://doi.org/10.1016/j.carres.2021/108326>
 36. Миронова Э.М. Возможности профилактики заражения коронавирусом с помощью препарата Оковидит. *Российская офтальмология онлайн*. 2020; 39. [Mironova E.M. The possibilities of preventing coronavirus infection with the help of the drug Okovidit. *Russian ophthalmology online*. 2020; 39 (In Russ.)]. <https://eyepress.ru/article/vozmozhnosti-profilaktiki-zarazheniya-koronavirusom-s-pomoshch-yu-preparata-okovidit>
 37. Kwon PS, Oh H, Kwon SJ, et al. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 50. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00192-8>
 38. Pagarete A, Ramos AS, Puntervoll P, Allen MJ, Verdelho V. Antiviral potential of Algal metabolites -A comprehensive review. *Mar Drugs*. 2021 Feb 6; 19 (2): 94. doi: 10.3390/md19020094
 39. Mironova E, Grishin E, Pchelintseva O, Korolkova U. Suppression of TRPV1 channels activity is a possible way in treatment of ophthalmic disease. *Acta Ophthalmologica*. Special Issue: Abstracts from the EVER. 2013; 91: s252. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2013.F009.x>
 40. Mironova E, Grishin E. The TRPV 1 receptors are the target for drug therapy of ophthalmic diseases. SOE; 2017. Abstract: A-874-0003-00641.

Вклад авторов в работу: Э.М. Миронова — концепция проекта, анализ данных научной литературы, написание статьи, научное и финальное редактирование текста; О.П. Балежина — анализ данных научной литературы, написание и дизайн статьи.
Author's contribution: E.M. Mironova — review concept, literature data analysis, writing of the article, final text editing; O.P. Balezina — analysis of literature data, writing and design of the article.

Поступила: 22.04.2024. Переработана: 30.04.2024. Принята к печати: 02.05.2024
 Originally received: 22.04.2024. Final revision: 30.04.2024. Accepted: 02.05.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Научно-исследовательский центр «ФИРН М», ул. Октябрьская, д. 6, Москва, 127018, Россия

Эмилия Михайловна Миронова — д-р биол. наук, профессор МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, 119234, Россия

Ольга Петровна Балежина — д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры физиологии биологического факультета

Для контактов: Эмилия Михайловна Миронова, mironovamntk@mail.ru

FIRN M Scientific Research Center, 6, Oktyabrskaya St., Moscow, 127018, Russia

Emiliya M. Mironova — Dr. of Biol. Sci., Professor Lomonosov Moscow State University, 1, Bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia

Olga P. Balezina — Dr. of Biol. Sci., Professor, Department of physiology, Faculty of biology

For contacts: Emiliya M. Mironova, mironovamntk@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-126-132>



Болезнь Коатса у взрослых пациентов: обзор литературы

В.Э. Танковский✉, С.И. Пономарева

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

В 1908 г. Д. Коатс опубликовал статью о редкой форме наружной ретинопатии с массивной экссудацией. До настоящего времени не разработано общепринятой модели патогенеза и не выявлены причины болезни Коатса (БК). Предполагалось, что причиной заболевания может быть инфекционный процесс, воспалительная реакция, но единого мнения на этот счет нет. Не найдены и генетические детерминанты развития БК. При гистологическом исследовании при БК обнаружены «холестериновые трещины», субретинальный экссудат, массивный глиоз, дезорганизация сетчатки, расширение и гиалинизация сосудов, диффузное утолщение адвентиции капилляров сетчатки и участки полного отсутствия перicyтов и сосудистого эндотелия, воспалительные инфильтраты. Основным компонентом субретинального экссудата — интенсивная клеточная реакция макрофагов. При исследовании цитокинового профиля отмечено повышение концентрации VEGF в субретинальной жидкости, уровень IL-6 был значительно выше у взрослых пациентов и достоверно коррелировал со степенью экссудативной отслойки сетчатки. У пациентов с БК на глазном дне выявляются сосудистые телеангиэктазии с последующим отложением экссудата в этих зонах. Из осложнений БК можно выделить вазопрлиферативные новообразования, неоваскулярную глаукому, интравитреальные кровоизлияния, гемофтальм, фиброз стекловидного тела, тракционную отслойку сетчатки, холестероз передней камеры. Лечение БК включает лазерную коагуляцию, криотерапию, интравитреальное введение глюкокортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза. При тяжелых формах и поздних стадиях БК применяется витреоретинальная хирургия. В некоторых случаях БК может быть необходима энуклеация.

Ключевые слова: Коатс; болезнь Коатса; сосудистые заболевания сетчатки; патогенез; генетический анализ; цитокиновый профиль; эндотелиальный фактор роста сосудов; лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Танковский В.Э., Пономарева С.И. Болезнь Коатса у взрослых пациентов: обзор литературы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3):126–32. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-126-132>

Adult-onset Coats' disease: a review

Vladimir E. Tankovskiy✉, Saina I. Ponomareva

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

In 1908, George Coats published a paper about a rare form of outer retinopathy with massive exudation. Until today, the causes of the Coats' disease (CD) has not been revealed and there is no generally accepted model of its pathogenesis. It was hypothesized that the condition could be caused by an infectious process or an inflammatory reaction, but there is no consensus about that. Genetic determinants of CD have not been identified, either. A histological examination of CD revealed "cholesterol fissures", subretinal exudate, massive gliosis, retinal disorganization, vasodilation and hyalinization, diffuse thickening of retinal capillaries and areas of complete absence of pericytes and vascular endothelium, as well as inflammatory infiltrates. The main component of subretinal exudate is intense cell reaction of the macrophages. A study of the cytokine profile showed an increased concentration of VEGF in the subretinal fluid, the level of IL-6 was significantly higher in adult patients and correlated with the degree of exudative retinal detachment. In the eye fundus of CD patients, vascular telangiectasias followed by exudate deposition in these areas have been revealed. Complications of CD include vasoproliferative tumors, neovascular glaucoma, intraretinal and intraocular hemorrhages,

vitreous fibrosis, traction retinal detachment, anterior chamber cholesterosis. CD treatment includes laser coagulation, cryotherapy, intravitreal administration of glucocorticosteroids and angiogenesis inhibitors. In severe forms and advanced stages of CD, vitreoretinal surgery is resorted to. Enucleation may be necessary in some cases.

Keywords: Coats; Coats' disease; retinal vascular diseases; pathogenesis; genetic analysis; cytokines profile; vascular endothelial growth factor; 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: Tankovskiy V.E., Ponomareva S.I. Adult-onset Coats' disease: a review. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3):126-32 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-126-132>

История. В 1908 г. шотландский офтальмолог Джордж Коатс опубликовал статью о редкой форме наружной ретинопатии с массивной экссудацией. Основываясь на гистопатологических исследованиях энуклеированных глаз, он выделил три группы: I группа — без выраженных сосудистых изменений, II группа — с выраженными сосудистыми изменениями, III группа — с артериовенозными соединениями и крупными капиллярными ангиоматозами, которая позже была признана другой клинической формой и в настоящее время известна как болезнь Гиппеля — Линдау. Общим признаком во всех случаях являлось наличие желтых или желтовато-белых масс экссудата в субретинальном пространстве, приводящее к локальной элевации сетчатки либо к ее полной отслойке [1].

Ввиду того, что термин «болезнь Коатса» (БК) часто использовался для определения спектра заболеваний, сопровождающихся экссудативной ретинопатией, J. Shields и соавт. [2] предложили определить БК как «появление идиопатической телеангиэктазии сетчатки, связанной с интратретинальной экссудацией и часто развивающейся экссудативной отслойкой сетчатки, без значимых признаков ретиальной или витреальной тракции».

Эпидемиология. В. Morris, A. Mulvihill [3] провели популяционное исследование БК в Великобритании: по полученным данным, распространенность БК составила 0,09 на 100 тыс. населения. По результатам демографических исследований, проведенных в США, Саудовской Аравии, Южной Корее и Индии, средний возраст на момент постановки диагноза БК составил 16,3 года (1 мес — 80 лет), среди них лиц мужского пола было 79,35 %, одностороннее поражение отмечено у 94 %, расовых различий не обнаружено [4–7].

Этиология и патогенез. Более 100 лет ведется изучение механизмов развития и этиологии БК, однако до настоящего времени общепринятой модели патогенеза не разработано и причины заболевания не выявлены. Рассматривая возможные этиологические факторы, G. Coats предполагал, что причиной заболевания может быть сифилис, туберкулез и бактериальные метастазы, но затем отбросил их как крайне маловероятные. Однако он не отрицал, что геморрагии и экссудат могут быть следствием какого-либо инфекционного процесса, а присутствие «кристаллов холестерина» в субретинальном экссудате является результатом резорбции предшествующего кровоизлияния [1]. В более поздних статьях он пришел к выводу, что эта болезнь представляет собой «неизвестную форму сосудистого заболевания, возможно, основанную на врожденной уязвимости сосудистой стенки» [8].

T. Leber [9] и другие полагали, что хроническое воспаление является первопричиной БК, а сосудистые изменения всего лишь вторичны. Он выдвинул гипотезу, что под воздействием воспалительного процесса в сетчатке и хориоиде

происходит пролиферация клеток пигментного эпителия, которые затем сами синтезируют холестерин либо, что более вероятно, фагоцитируют его из серозного экссудата и некротизированной ткани сетчатки, в которую они проникли. Эти клетки в конечном итоге дают начало фибробластам, которые инкапсулируют субретинальную массу.

Многие офтальмологи (J. Francois, R. Frezzotti и др.) рассматривали токсоплазменную инфекцию как «пусковой механизм», инициирующий первичную субретинальную экссудацию и последующую экссудативную отслойку сетчатки [10, 11]. Л.Е. Теплинская и соавт. [12] установили высокую частоту токсоплазмозно-туберкулезно-герпетической инфицированности у пациентов с наружным экссудативным ретинитом Коатса. На фоне противомикробного лечения в сочетании с лазерной коагуляцией был получен положительный эффект у 82 % пациентов в виде дробления экссудата и частичной его резорбции, резорбции геморрагий, а также прилегания сетчатки. F. Ghassemi и соавт. [13, 14] обнаружили более высокий уровень антител класса IgG к цитомегаловирусу у 92 % пациентов с БК, чем в контрольной группе, а также более агрессивное течение заболевания у пациентов старшей возрастной группы с наличием антител класса IgG к вирусу простого герпеса.

В 1955 г. A. Reese [15] описал сходство между БК и милиарными аневризмами Лебера и пришел к выводу, что они представляют собой стадии одного и того же заболевания. Его основными проявлениями являются телеангиэктазии сетчатки, приводящие к прогрессирующей экссудации и отслойке сетчатки. В телеангиэктазиях пациентов он обнаружил субинтимальную мембрану из полисахарида с положительной окраской PAS и предположил, что этот материал может быть тканевым фактором, который приводит к атрезии и закупорке капилляров с последующим кровоизлиянием, отеком и отложением кристаллов в сетчатке, а также в конечном счете — к окончательной организации субретинальной массы.

Рассматривалось участие генетических факторов в развитии БК. Описано несколько мутаций генов-кандидатов: *NDP*, *CRB1*, *PANK2*. R. Lizzio и соавт. [16] провели полное секвенирование геномов монозиготных близнецов, один из которых страдал односторонней БК. Какой-либо известной или неизвестной потенциальной генетической детерминанты БК не обнаружено. Это указывает на негенетическую этиологию данного заболевания.

При гистологическом исследовании оболочек глаз пациентов G. Coats обнаружил наличие «холестериновых трещин» и кристаллов холестерина и пришел к выводу, что организация кровоизлияния объясняет наличие субретинального экссудата [1]. A. Tarkkanen и L. Laatikainen [17], исследуя энуклеированные глаза с БК, сообщили о наличии интратретинального и субретинального экссудата, массивно-

го глиоза, дезорганизации сетчатки, свежих и/или старых кровоизлияний, инфильтрации сетчатки «призрачными» клетками, кристаллов холестерина. У всех пациентов наблюдались также изменения сосудов сетчатки: их расширение и гиалинизация, но при этом сосудистая оболочка и склера были интактны. Основным компонентом субретинального экссудата является интенсивная клеточная реакция макрофагов, насыщенных липидами и/или пигментом. В макрофагах часто определяется гемосидерин и пигмент, а клетки пигментного эпителия сетчатки претерпевают фиброзную метамплазию [18]. В поздних стадиях заболевания возможны костная метамплазия и диффузная дезорганизация сетчатки [19]. Электронная микроскопия сосудов показала диффузное утолщение адвентиции капилляров сетчатки и участки полного отсутствия перicyтов и сосудистого эндотелия [20]. W. Lim и соавт. [21] описали воспалительные инфильтраты, локализованные не только в стенке сосудов, но и периваскулярно. А иммуногистохимическое исследование выявило наличие макрофагов (CD68+) в просвете склерозированных сосудов и периваскулярную инфильтрацию Т-лимфоцитами (преимущественно CD4+ по сравнению с CD8+). CD3+ Т-клетки также инфильтрировали и витреопролиферативную мембрану [22].

Цитокиновый профиль. Y. Sun и соавт. [23], Y. He и соавт. [24] и другие сообщали о значительном повышении концентрации VEGF в субретинальной жидкости у больных с БК с оперированной отслойкой сетчатки. Q. Zhao и соавт. [25] обнаружили, что во влаге передней камеры у пациентов с БК уровень VEGF повышается только на поздней стадии процесса с увеличением степени экссудации. В то же время повышенная концентрация VEGF выявлялась вблизи сетчатки уже в ранней стадии. J. Feng и соавт. [26] сравнили уровни цитокинов у детей и взрослых пациентов при БК. Уровень VEGF во влаге передней камеры был значительно выше у детей, чем у взрослых пациентов, что, по мнению авторов, объясняется ограниченной областью поражения и более медленным прогрессированием заболевания у взрослых. S. Kase и соавт. [27] при иммуногистохимическом исследовании энуклеированных глаз с БК обнаружили VEGF в цитоплазме инфильтрированных CD68-положительных макрофагов. Более того, уровень VEGF-положительных макрофагов был значительно выше в случаях с аномалиями сосудов сетчатки, чем в случаях без аномалий. Помимо этого, выявлено наличие активных рецепторов VEGFR-2 (VEGF-рецептор 2) в эндотелиальных клетках, выстилающих аномальные сосуды сетчатки. Эти результаты позволяют предположить, что макрофаги играют основную роль в стимулировании проницаемости сосудов и ангиогенеза путем экспрессии VEGF при БК. H. Zhang и Z. Liu [28] определяли уровень VEGF и концентрацию оксида азота (NOx) у пациентов с БК во влаге передней камеры. NOx и VEGF были повышены во всех образцах, но не коррелировали между собой.

Помимо VEGF, были также исследованы уровни других цитокинов. Уровни IL-6, IL-1 β и MCP-1 во влаге передней камеры были выше в группе при БК, чем в контрольной группе, а уровень MCP-1 был тесно связан с тяжестью экссудативных изменений сетчатки [29]. J. Feng и соавт. [26] установили, что при БК уровень IL-6 был значительно выше у взрослых пациентов, чем у детей, и достоверно линейно коррелировал со степенью экссудативной отслойки сетчатки. Это объясняется тем, что воспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе БК, особенно у взрослых пациентов.

T. Liang и соавт. [30] определяли концентрации 22 цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с БК и установили значительное повышение уровней VEGF, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 α , IP-10, VACM-1 и ICAM-1. Среди них концентрации VEGF, IL-8, MCP-1, MIP-1 α были в значительной степени связаны со степенью экссудации. Авторы сделали вывод, что БК не является классическим воспалительным заболеванием, так как, несмотря на повышение IL-6, IL-8, MCP-1 и MIP-1 α , не было обнаружено сопоставимого повышения IL-1 β или TNF- α , которые были бы признаками воспалительной активации макрофагов. Кроме того, не обнаружено повышения уровня типичных цитокинов, связанных с активацией Т- или В-лимфоцитов. Изменения в уровнях воспалительных цитокинов указывают на возможную связь между обострением заболевания и усилением воспаления. Значительное повышение уровней VCAM-1 и ICAM-1 служит доказательством повышенной проницаемости сосудов и накопления воспалительных клеток при БК. Однако эти два цитокина были повышены в III стадии заболевания и не изменены во II стадии (классификация J. Shields и соавт. [31], см. ниже). Это позволяет предположить, что проницаемость сосудов не изменяется во время прогрессирования процесса. Тем не менее обнаружено значительное повышение уровня IP-10, мощного хемоаттрактанта Т-лимфоцитов, что может способствовать миграции Т-лимфоцитов при БК [30].

Биохимический профиль. F. Ghassemi и соавт. [14] провели исследования сыворотки крови у пациентов с БК, включающие электрофорез гемоглобина, электрофорез сывороточного белка, определение уровня сывороточного белка С, белка S, антифосфолипидных антител, антикардиолипидных антител, антитромбина III, уровня гомоцистеина и липидного профиля. В этом исследовании не обнаружено связи между гемостатическим статусом и БК. Однако выявлено повышенное содержание бета-глобулина в сыворотке крови, главным образом в младшей возрастной группе.

Классификация. Общепринятая классификация БК не разработана, наиболее распространена классификация, предложенная J. Shields и соавт. [31], учитывающая наличие и локализацию экссудата: стадия I: только телеангиэктазии сетчатки; стадия II: телеангиэктазии и экссудация, А — экстрафовеальная экссудация, В — фовеальная экссудация; стадия III: экссудативная отслойка сетчатки, А — субтотальная отслойка, 1 — без захвата макулы, 2 — с захватом макулы, В — тотальная отслойка сетчатки; стадия IV: тотальная отслойка сетчатки и глаукома; стадия V: терминальная стадия заболевания.

A. Daruich и соавт. [32] дополнили классификацию J. Shields и соавт., добавив стадию IIВ1 — без субфовеального узелка и стадию IIВ2 — с субфовеальным узелком, поскольку наличие субфовеального узелка значительно влияет на зрительный прогноз.

Л.А. Кацнельсон с соавт. [33] выделяли две формы болезни: ювенильную форму, которая характеризуется развитием болезни в возрасте от 8 до 10 лет; сенильную форму, при которой развитие заболевания происходит в возрасте 40–60 лет.

Клинические особенности, диагностика. Большинство пациентов с БК предъявляют жалобы на снижение зрения, косоглазие, лейкокорию. Передний отрезок спокоен за исключением случаев с тотальной отслойкой сетчатки, когда можно наблюдать отек роговицы, неоваскуляризацию радужной оболочки, гетерохромию, холестероз передней камеры [2].

На глазном дне сосудистые телеангиэктазии чаще располагаются в нижнем и височном отделах, причем примерно одна треть простирается от экватора по направлению к сосудистым аркадам. В области телеангиэктазий в последующем откладывается экссудат, распространяющийся за пределы сосудистых аномалий, в том числе и на макулярную область, при этом сами телеангиэктазии в макулярной области встречаются редко. При прогрессировании процесса отмечается увеличение сосудистых аномалий, геморрагий, количества желтого экссудата, что в конечном итоге приводит к отслоению сетчатки. В макулярной зоне также имеются желтые экссудативные отложения [2].

Итак, наиболее распространенным поражением заднего сегмента являются сосудистые аномалии, телеангиэктазии с интратетинальной и/или субретинальной экссудацией, которая наблюдается почти у всех пациентов и заканчивается ограниченной или тотальной экссудативной отслойкой сетчатки.

Следует отметить, если макулярный экссудат имеет плотную консистенцию или серый фиброглияльный узел, то ожидается худший визуальный прогноз, несмотря на успешное лечение [31].

В раннюю фазу флюоресцентной ангиографии (ФАГ) отмечается гиперфлюоресценция телеангиэктазий и гипоплюоресценция в области массивного отложения субретинального экссудата. В позднюю фазу исследования выявляется умеренная гиперфлюоресценция за счет макулярного отека и накопления контраста в субретинальной жидкости. При наличии ретинальной неоваскуляризации участки гипоплюоресценции могут указывать на зоны неперфузии капилляров в области телеангиэктазий [2, 33, 34]. S. Lee и соавт. [35] с помощью ультраширокопольной ФАГ обнаружили поражение парного глаза в 52,38 % случаев с клинически диагностированной односторонней БК, что проявлялось аномалиями периферических сосудов на парном «здоровом» глазу. В то же время сосудистых аномалий в центральной зоне сетчатки не обнаружено, и острота зрения в них не была снижена.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) полезна для выявления макулярного отека или кистозных изменений и оценки ответа на лечение. Роль ОКТ при БК аналогична роли ОКТ при других заболеваниях сетчатки в эпоху анти-VEGF терапии. У пациентов с БК с помощью ОКТ можно определить наличие субретинальной жидкости, экссудата и кровоизлияний, а также оценить целостность слоев сетчатки [36].

Ультразвуковое исследование может иметь диагностическую ценность, особенно у пациентов с тотальной отслойкой сетчатки. Субретинальная жидкость обычно акустически прозрачна, но в ней могут быть несколько заметных эхо-сигналов, что соответствует диффузному субретинальному холестеролезу [2, 37].

Большинству пациентов не требуются инвазивные диагностические процедуры для установления диагноза БК. Однако в нетипичных случаях цитологическое исследование субретинальной жидкости может подтвердить диагноз. Характерно, что при этом исследовании выявляются макрофаги, насыщенные липидами, наличие кристаллов холестерина и иногда эритроциты и макрофаги, насыщенные пигментами [38].

Необходимо подчеркнуть, что заболевание начинается постепенно и не имеет характерных особенностей и жалоб в начальной стадии процесса, поэтому ранние диагностические критерии не разработаны.

Осложнения. Из осложнений БК можно выделить вазопротрофративные новообразования, неоваскулярную глаукому, интратетинальные кровоизлияния, гемофтальм, фиброз стекловидного тела, тракционную отслойку сетчатки, холестероз передней камеры. Причем наиболее серьезным осложнением БК является неоваскулярная глаукома.

Из других осложнений БК можно выделить ретинальные кисты и вторичную ретинальную вазопротрофративацию, которая представляет собой опухолевидное сосудистое образование как результат протрофративного ответа на хроническую отслойку сетчатки [39]. Наличие же ретинальных кист при длительно существующей отслойке сетчатки свидетельствует о плохом визуальном прогнозе [2]. Витреоретинальная и ретинальная тракция редко обнаруживаются при естественном течении и отсутствии лечения БК [40].

Дифференциальная диагностика. Коатсоподобные проявления на глазном дне также описаны при синдроме эпидермального невуса (дерматологическое заболевание, вызванное мутациями в гене кератина 1) [41], синдроме Альпорта (наследственное заболевание почек, вызванное изменением синтеза коллагена типа IV) [42], синдроме делеции 13-й хромосомы [43], инверсии хромосомы 3 [44], синдроме Халлермана — Стрейфа (окуломандибулофациальный синдром) [45]. Имеются сообщения о коатсоподобной реакции, развившейся на фоне окклюзии ветвей центральной вены сетчатки [46].

Принято выделять коатсоподобную васкулопатию сетчатки при пигментном ретините. Авторы предполагают, что накопление токсичных веществ в фоторецепторах и дегенерация пигментного эпителия сетчатки могут вызывать сосудорасширяющий ответ и хроническую ишемию сетчатки [47].

Правильный сбор анамнеза может помочь исключить другие заболевания, такие как семейная ретинобластома, ретинопатия недоношенных, макроаневризмы артерий сетчатки и другие причины экссудативной ретинопатии [2]. В случаях БК с тотальной отслойкой сетчатки при биомикроскопии можно увидеть сетчатку непосредственно за хрусталиком, с характерными телеангиэктазиями и желтой субретинальной жидкостью. Это обычно отличается от серо-белого вещества, наблюдаемого в субретинальном пространстве в случаях экзофитной ретинобластомы. При эхографическом исследовании при экзофитной ретинобластоме, в отличие от БК, выявляется твердая масса с плотными эхосигналами, соответствующая кальцификации, однако при прогрессирующей БК костная метаплазия пигментного эпителия сетчатки может индуцировать высокую экзогенность, имитирующую кальцификацию, но она имеет криволинейную структуру, которая отличается от более случайного распределения кальцифицированных очагов при ретинобластоме [2].

Лечение. Существует несколько методов лечения болезни Коатса, в зависимости от ее стадии; они кратко изложены в таблице [48].

Общей целью лечения при легкой форме заболевания является блокирование аномальной сосудистой сети сетчатки, сохранение зрения и предотвращение прогрессирования заболевания до отслойки сетчатки. В течение многих лет основными вариантами лечения были лазерная фотокоагуляция и криотерапия, особенно при легких или среднетяжелых стадиях заболевания. В поздних стадиях заболевания, когда имеются обширные телеангиэктазии, отслойка сетчатки и распространенная экссудация, все еще можно использовать лазерную фотокоагуляцию и крио-

Таблица. Методы лечения БК
Table. Treatment modalities of Coats' disease

Стадия по J. Shields и соавт. [31] Stage according J.Shields et al. [31]	Тактика Treatment
Стадия I, II Stage I, II	Лазерная фотокоагуляция / криотерапия Laser photocoagulation / cryotherapy
Стадия I, II без прогрессирования Stage I, II (mild) without progression	Наблюдение Observation, no treatment
Стадия III, IV Stage III, IV (advanced)	Витреоретинальная хирургия Vitreoretinal surgery
Стадия V с болящей глаукомой Stage V (advanced-end) with painful glaucoma	Энуклеация Enucleation
Стадия V безболезненная Stage V (advanced end-stage) painless	Наблюдение Observation, no treatment
Адьювантная терапия Adjuvant therapy	ИБВ триамцинолона/anti-VEGF препаратов Intravitreal triamcinolone/Anti-VEGF agents

терапию, хотя витреоретинальная хирургия будет более эффективной, а в тяжелых случаях может потребоваться энуклеация [31].

Лазерная фотокоагуляция используется для блокирования сосудистой сети сетчатки и может быть использована при ранних стадиях с ограниченной экссудацией, соответствующих стадиям I, II и IIIA по классификации J. Shields и соавт. [3, 17, 31, 49].

При наличии обильного экссудата лазерное лечение может быть неэффективным, и тогда предпочтительна криотерапия. Криотерапия применяется при БК особенно у пациентов с массивной экссудацией и отслойкой сетчатки. Как и лазерная коагуляция, она может потребовать нескольких сеансов, хотя при чрезмерном применении может, наоборот, привести к увеличению субретинальной экссудации и распространению отслойки сетчатки. Поэтому рекомендуется использовать криотерапию только для двух квадрантов одновременно, с интервалом в месяц между процедурами [31, 50]. Стоит упомянуть также, что A. Budning и соавт. не отмечали положительного результата при сочетании лазерной фотокоагуляции и криотерапии [51]. Лазерная коагуляция и криотерапия не рекомендуются в случаях тотальной отслойки сетчатки.

При тяжелых формах БК существует множество вариантов лечения, при этом витреоретинальная хирургия играет большую роль при поздней стадии БК [52]. Энуклеация также может быть необходима в некоторых случаях БК, она проводится примерно у 16 % пациентов с осложненной неоваскулярной глаукомой [31].

Интравитреальное лечение кортикостероидами может быть использовано при лечении БК. Интравитреальное введение триамцинолона может быть эффективным в качестве адьювантной терапии. I. Othman и соавт. полагают, что интравитреальное использование триамцинолона ацетонида приводит к быстрой резорбции субретинальной жидкости и экссудата и способствует регрессии телеангиэктатических сосудов, сетчатка становится более восприимчивой к лазерной фотокоагуляции или криотерапии. Тем не менее развитие осложнений, в том числе и катаракты, может ограничить его применение [53].

K. Kumar и соавт. сообщили о применении имплантата дексаметазона со вторичной вазопролиферативной опухолью. После инъекции имплантата дексаметазона, когда сетчатка прилегла, они провели лазерную фотокоагуляцию телеангиэктатических сосудов. В течение 4 мес наблюдения субретинальный экссудат значительно резорбировался,

острота зрения повысилась, а побочных эффектов в виде офтальмогипертензии и катаракты не наблюдалось. Авторы отметили, что имплантат дексаметазона может применяться как первый этап лечения БК [54]. A. Osman и соавт. использовали озурдекс в педиатрической практике. В двух описанных случаях они столкнулись с временным повышением внутриглазного давления от легкой до умеренной степени, которое было связано с интравитреальным введением имплантата дексаметазона. По мнению авторов, имплантат дексаметазона является ценным инструментом в педиатрической практике, дополняющим лазерную фотокоагуляцию при лечении БК, требует меньшего количества инъекций, чем препараты

против VEGF и, следовательно, меньшего количества процедур общей анестезии [55].

Достижением в лечении БК также стало использование препаратов, противодействующих сосудистому эндотелиальному фактору роста (анти-VEGF). Однако эффективность и безопасность лечения БК анти-VEGF препаратами остается спорной [56]. S. Kaul и соавт. [57] рекомендуют бевацизумаб в качестве дополнительного лечения наряду с традиционными методами терапии, как большинство других авторов, поскольку он уменьшает макулярный отек и экссудацию, стабилизирует или даже улучшает остроту зрения, приводит к регрессу аномальных сосудов. Напротив, A. Ramasubramanian и C. Shields [58] утверждают, что бевацизумаб следует применять с осторожностью, поскольку он вызывает витреоретинальный фиброз и тракционную отслойку сетчатки. Q. Yang и соавт. [59] отметили, что использование интравитреального введения ранибизумаба в сочетании с лазерной и криотерапией является эффективным и безопасным методом лечения БК, который может улучшить остроту зрения и уменьшить количество субретинальной жидкости, экссудата и телеангиэктазий. Очень важно также отметить, что анти-VEGF препараты могут быть использованы только при полном исключении ретинобластомы.

Q. Chen и соавт. [60] сравнили группы пациентов с БК IIIA стадии, получавших лазерную фотокоагуляцию, анти-VEGF терапию и витректомию в сочетании или без имплантата дексаметазона. В 83,3 % случаев с использованием имплантата дексаметазона было достигнуто полное прилегание сетчатки после ее экссудативной отслойки, а в группе без использования имплантата дексаметазона прилегание сетчатки достигнуто лишь в 25 % случаях.

Таким образом, вопросы этиологии, патогенеза и лечения БК требуют дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Coats G. Forms of retinal disease with massive exudation. *Roy London Ophthalmol Hosp Rep.* 1908; 17: 440–525.
2. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131 (5): 561–71. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00883-7
3. Morris B, Mulvihill A. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom I: epidemiology and clinical features at diagnosis. *Eye.* 2010; 24: 1797–801. doi.org/10.1038/eye.2010.126
4. Shields CL, Udyaver S, Dalvin L, et al. Coats disease in 351 eyes: Analysis of features and outcomes over 45 years (by decade) at a single center. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67 (6): 772–83. doi: 10.4103/ijo.IJO_449_19

5. Al-Qahtani AA, Almasaud JM, Ghazi NG. Clinical characteristics and treatment outcomes of coats disease in a Saudi Arabian population. *Retina*. 2015; 35 (10): 2091–9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000594
6. Kang HG, Kim JD, Choi EY, et al. Clinical features and prognostic factors in 71 eyes over 20 years from patients with Coats' disease in Korea. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 6124. doi: 10.1038/s41598-021-85739-9
7. Rishi P, Rishi E, Uparkar M, et al. Coats' disease: an Indian perspective. *Indian J Ophthalmol*. 2010; 58 (2): 119. doi: 10.4103/0301-4738.60081
8. Coats G. Iber Retinitis exsudativa (Retinitis haemorrhagica externa). *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1912; 81: 275–327.
9. Leber T. Verber ein durch yorkommen multipler miliaraneurisi men charakterisierte form von retinal-degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1912; 81: 1–14.
10. François J, Rabaey M, Evens L, de Vos E. Etude histo-pathologique d'une rîtnite de Coats probablement toxoplasmique. *Ophthalmologica*. 1956; 132 (1): 1–12.
11. Frezzotti R, Berengo A, Guerra R, Cavallini F. Toxoplasmic Coats' retinitis. *Am J Ophthalmol*. 1965; 59: 1099–102.
12. Теплинская Л.Е., Калибердина А.Ф. Иммунопатогенетические, клинические особенности и лечение наружного экссудативного ретинита Коатса. *Вестник офтальмологии*. 2000; 116 (3): 28–31. [Teplinskaya L.E., Kaliberdina A.F. Immunopathogenetic, clinical features and treatment of external exudative Coats' retinitis. *Vestnik oftal'mologii*. 2000; 116 (3): 28–31 (In Russ.)].
13. Ghassemi F, Sabour S. Coats disease and cytomegalovirus infection. *Iran J Ophthalmol*. 2012; 24 (2): 75–8.
14. Ghassemi F, Shields CL, Mohebbi M, et al. Serum hypercoagulability states in Coats' disease. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 305–10.
15. Reese AB. Telangiectasis of the retina and Coats' disease. *American Journal of Ophthalmology*. 1956; 42 (1): 1–8. doi: 10.1016/0002-9394(56)90002-2
16. Lizzio R, Monfrini E, Romano S, et al. Genetic evaluation in phenotypically discordant monozygotic twins with Coats Disease. *Eur J Ophthalmol*. 2023; 33 (4): NP1-NP4. doi: 10.1177/11206721221107798
17. Tarkkanen A, Laatikainen L. Coat's disease: clinical, angiographic, histopathological findings and clinical management. *Br J Ophthalmol*. 1983 Nov; 67 (11): 766–76. doi: 10.1136/bjo.67.11.766
18. Helmi HA, Jammah A, Maktabi AM, et al. Clinicopathological correlations in enucleated globes of late-stage Coats Disease with a review of the literature. *J Epidemiol Glob Health*. 2022; 12 (4): 496–503. doi: 10.1007/s44197-022-00068-y
19. Senft SH, Hidayat AA, Cavender JC. Atypical presentation of Coats disease. *Retina*. 1994; 14 (1): 36–8. doi: 10.1097/00006982-199401000-00008
20. Tripathi R, Ashton N. Electron microscopical study of Coat's disease. *Br J Ophthalmol*. 1971; 55: 289–301.
21. Lim WK, Nussenblatt RB, Chan CC. Immunopathologic features of inflammatory coats disease. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123: 279–81. doi:10.1001/archophth.123.2.279
22. Kase S, Mori S, Noda K, Ishida S. Anterior proliferative vitreoretinopathy in a patient with Coats disease. *Int J Ophthalmol*. 2018 Feb 18; 11 (2): 343–5. doi: 10.18240/ijo.2018.02.28
23. Sun Y, Jain A, Moshfeghi DM. Elevated vascular endothelial growth factor levels in Coats disease: rapid response to pegaptanib sodium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245 (9): 1387–8. doi:10.1007/s00417-007-0559-8
24. He YG, Wang H, Zhao, B et al. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Oct; 248 (10): 1519–21. doi: 10.1007/s00417-010-1366-1
25. Zhao Q, Peng XY, Chen FH, et al. Vascular endothelial growth factor in Coats' disease. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92 (3): 225–8. doi: 10.1111/aos.12158
26. Feng J, Zheng X, Li B, Jiang Y. Differences in aqueous concentrations of cytokines in paediatric and adult patients with Coats' disease. *Acta Ophthalmol*. 2017 Sep; 95 (6): 608–12. doi: 10.1111/aos.13151
27. Kase S, Rao NA, Yoshikawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in eyes with Coats' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (1): 57–62. doi: 10.1167/iov.12-10613
28. Zhang H, Liu ZL. Increased nitric oxide and vascular endothelial growth factor levels in the aqueous humor of patients with coats' disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Aug; 28 (4): 397–401. doi: 10.1089/jop.2011.0168
29. Zhang J, Jiang C, Ruan L, Huang X. Associations of cytokine concentrations in aqueous humour with retinal vascular abnormalities and exudation in coats' disease. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (3): 319–24.
30. Liang T, Xu Y, Zhu X, et al. Aqueous humour cytokines profiles in eyes with Coats disease and the association with the severity of the disease. *BMC Ophthalmol*. 2020; 20 (1): 178. doi: 10.1186/s12886-020-01421-0
31. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001 May; 131 (5): 572–83. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00896-0
32. Daruich AL, Moulin AP, Munier FL, et al. Sub-foveal nodule in Coats' disease: toward an updated classification predicting visual prognosis. *Retina*. 2017; 37: 1591–8.
33. Кацнельсон Л.А., Форофонов Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. Издательство: Медицина; 1990. [Katsnelson L.A., Foronova T.I., Bunin A.Ya. Vascular eye diseases. Publisher: Meditsina; 1990 (In Russ.)].
34. Spitznas M, Jousen F, Wessing A, Meyer-Schwickerath G. Coat's disease. An epidemiologic and Fluorescein angiographic study. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1975; 195 (4): 241–50. doi: 10.1007/BF00414937
35. Lee SM, Kim KH, Kang HG. Vascular abnormalities in fellow eyes of patients with unilateral coats' disease. *Sci Rep*. 2023; 13 (1):19380. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45838-1
36. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JJ, Wilson MW, Haik BG. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol*. 2014; 59 (1): 30–46. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.03.007
37. Atta HR, Watson NJ. Echographic diagnosis of advanced Coats' disease. *Eye (Lond)*. 1992; 6 (Pt 1): 80–5. doi: 10.1038/eye.1992.16
38. Kremer I, Nissenkorn I, Ben-Sira I. Cytologic and biochemical examination of the subretinal fluid in diagnosis of Coats' disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989 Jun; 67 (3): 342–6. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb01885.x
39. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, et al. Retinal vasoproliferative tumors: comparative clinical features of primary vs secondary tumors in 334 cases. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Mar; 131 (3): 328–34. doi: 10.1001/2013.jamaophthalmol.524
40. Shanmugam MP, Shah PN, Sagar P, Ramanjulu R, Mishra DK. Coats' disease — Prognostic factors for globe and vision salvage in children, a long-term experience. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Feb; 70 (2): 483–9. doi: 10.4103/ijo.IJO_1822_21
41. Burch JV, Leveille AS, Morse PH. Ichthyosis hystrix (epidermal nevus syndrome) and Coats' disease. *Am J Ophthalmol*. 1980 Jan; 89 (1): 25–30. doi: 10.1016/0002-9394(80)90225-1
42. Kondra L, Cangemi FE, Pitta CG. Alport's syndrome and retinal telangiectasia. *Ann Ophthalmol*. 1983 Jun; 15 (6): 550–1. PMID: 6571430.
43. Genkova P, Toncheva D, Tzoneva M, Konstantinov I. Deletion of 13q12.1 in a child with Coats disease. *Acta Paediatr Hung*. 1986; 27 (2): 141–3. PMID: 3756013.
44. Skuta GL, France TD, Stevens TS, Laxova R. Apparent Coats' disease and pericentric inversion of chromosome 3. *Am J Ophthalmol*. 1987 Jul 15; 104 (1): 84–6. doi: 10.1016/0002-9394(87)90299-6
45. Newell SW, Hall BD, Anderson CW, Lim ES. Hallermann Streiff syndrome with Coats' disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994; 31: 123–5. https://doi.org/10.3928/0191-3913-19940301-16
46. Luckie AP, Hamilton AM. Adult Coats' disease in branch retinal vein occlusion. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1994 Aug; 22 (3): 203–6. doi: 10.1111/j.1442-9071.1994.tb01717.x
47. Magliyah M, Alshamrani AA, Schatz P, et al. Clinical spectrum, genetic associations and management outcomes of Coats-like exudative retinal vasculopathy in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet*. 2021 Apr; 42 (2): 178–85. doi: 10.1080/13816810.2020.1867754
48. Ghorbanian S, Jaulim A, Chatziralli IP. Diagnosis and treatment of coats' disease: a review of the literature. *Ophthalmologica*. 2012; 227 (4): 175–82. doi: 10.1159/000336906
49. Nucci P, Bandello F, Serafino M, Wilson ME. Selective photocoagulation in Coats' disease: ten-year follow-up. *Eur J Ophthalmol*. 2002 Nov-Dec; 12 (6): 501–5. PMID: 12510719.
50. Haut J, Zeghal M, Limon S. Cryothérapie de la maladie de Eales et de la maladie de Coats [Cryotherapy of Eales' disease and Coats' disease]. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1970 Feb; 70 (2): 182–4. (In French). PMID: 5454378.
51. Budning AS, Heon E, Gallie BL. Visual prognosis of Coats' disease. *J AAPOS*. 1998 Dec; 2 (6): 356–9. doi: 10.1016/s1091-8531(98)90034-9
52. Ozdamar Y, Berker N, Batman C, Zilelioglu O. Vitreoretinal surgery in advanced coats disease. *Retin Cases Brief Rep*. 2009 Winter; 3 (1): 57–9. doi: 10.1097/ICB.0b013e318154b721
53. Othman IS, Moussa M, Bouhaimed M. Management of lipid exudates in Coats disease by adjuvant intravitreal triamcinolone: effects and complications. *Br J Ophthalmol*. 2010 May; 94 (5): 606–10. doi: 10.1136/bjo.2009.168013
54. Kumar K, Raj P, Chandnani N, Agarwal A. Intravitreal dexamethasone implant with retinal photocoagulation for adult-onset Coats' disease. *Int Ophthalmol*. 2019 Feb; 39 (2): 465–70. doi: 10.1007/s10792-018-0827-0
55. Saatci AO, Doruk HC, Yaman A. Intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) in coats' disease. *Case Rep Ophthalmol*. 2013 Sep 21; 4 (3): 122–8. doi: 10.1159/000355363
56. Bai J, Song Z, Li G, Dong L, Zhang C. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor drugs for coats' disease treatment: A systematic review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2023 Sep; 39 (7): 418–29. doi: 10.1089/jop.2023.0028

57. Kaul S, Uparkar M, Mody K, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents as an adjunct in the management of Coats' disease in children. *Indian J Ophthalmol.* 2010 Jan-Feb; 58 (1): 76–8. doi: 10.4103/0301-4738.58480
58. Ramasubramanian A, Shields CL. Bevacizumab for Coats' disease with exudative retinal detachment and risk of vitreoretinal traction. *Br J Ophthalmol.* 2012 Mar; 96 (3): 356–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300141
59. Yang Q, Wei W, Shi X, Yang L. Successful use of intravitreal ranibizumab injection and combined treatment in the management of Coats' disease. *Acta Ophthalmol.* 2016 Jun; 94 (4): 401–6. doi: 10.1111/aos.13067
60. Chen Q, Liang S, Wang X, et al. Efficacy and safety outcomes of intravitreal dexamethasone implant therapy for the treatment of adult Coats' disease. *J Ophthalmol.* 2020 Oct 1; 2020: 9131908. doi: 10.1155/2020/9131908

Вклад авторов в работу: В.Э. Танковский — руководство проектом, научное редактирование статьи; С.И. Пономарева — сбор и анализ литературных источников, написание статьи.

Author's contribution: V.E. Tankovskiy — project administration, editing of the article; S.I. Ponomareva — literature data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 10.04.2024. Переработана: 27.05.2024. Принята к печати: 28.05.2024

Originally received: 10.04.2024. Final revision: 27.05.2024. Accepted: 28.05.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Эдуардович Танковский — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, доцент кафедры непрерывного медицинского образования

Сайна Иннокентьевна Пономарева — клинический ординатор, ORCID 0000-0002-4608-0136

Для контактов: Владимир Эдуардович Танковский, tankovskiyv@mail.ru

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

Vladimir E. Tankovskiy — Dr. of Med. Sci., senior researcher of the department of retinal and optic nerve pathology, associate professor of chair of continuing medical education

Saina I. Ponomareva — resident, ORCID 0000-0002-4608-0136

For contacts: Vladimir E. Tankovskiy, tankovskiyv@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-133-138>

Эписклеральное круговое пломбирование: вчера, сегодня, завтра

А.В. Терешенко^{1, 2}, И.Г. Трифаненкова¹ ✉, О.С. Куликов¹, Н.Н. Юдина¹, Ю.А. Сидорова¹, М.А. Плахотный¹

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. С. Разина, д. 26, Калуга, 248023, Россия

Поиск методов лечения первичной ретинальной отслойки сетчатки (РОС) весьма актуален, так как данное заболевание нередко приводит к инвалидизации молодых людей трудоспособного возраста. История хирургического лечения отслойки сетчатки началась более 200 лет назад, хотя благодаря эволюции знаний об этом заболевании методы хирургического лечения претерпели ряд изменений. В начале XX века впервые было показано, что ключевым принципом лечения РОС является герметизация разрывов сетчатки. Две наиболее часто используемые хирургические техники сегодня — витрэктомия pars plana и пломбирование склеры. В качестве возможных средств пломбирования изучались различные материалы. На сегодняшний день золотым стандартом для пломбирования склеры является мягкая силиконовая мелкопористая лента. Новые перспективы для экстрасклеральной хирургии первичной РОС открывают современные лазерные технологии. Преимущества того или иного конкурентного подхода или их комбинации на настоящий момент все еще активно обсуждаются.

Ключевые слова: ретинальная отслойка сетчатки; герметизация разрывов сетчатки; витрэктомия pars plana; пломбирование склеры

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Терешенко А.В., Трифаненкова И.Г., Куликов О.С., Юдина Н.Н., Сидорова Ю.А., Плахотный М.А. Эписклеральное круговое пломбирование: вчера, сегодня, завтра. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 133-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-133-138>

Episcleral circular buckling: yesterday, today, and tomorrow

Aleksandr V. Tereshchenko^{1, 2}, Irina G. Trifanenkova¹ ✉, Oleg S. Kulikov¹, Nina N. Yudina¹, Yuliya A. Sidorova¹, Mikhail A. Plakhotniy¹

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
nauka@eye-kaluga.com

Searching for methods of treating primary rhegmatogenous retinal detachment (RRD) is a highly relevant issue, since this disease often leads to disability in people of young working age. The history of surgical treatment of retinal detachment began more than 200 years ago and has undergone many changes due to the evolution of knowledge of this disease. In the early 20th century, sealing of retinal breaks was first shown to be a key principle in the treatment of RRD. The two most commonly used surgical techniques today are pars plana vitrectomy and scleral buckling. Over the years, various materials have been studied as possible buckling means. At present, soft silicone fine-pored tape is the gold standard for scleral sealing. Modern laser technologies open up new vistas for extrascleral surgery in the treatment of primary RRD. The advantages of specific individual approaches or combinations thereof are under active discussion.

Keywords: rhegmatogenous retinal detachment; retinal break sealing; pars plana vitrectomy; scleral buckling

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., Trifanenkova I.G., Kulikov O.S., Yudina N.N., Sidorova Yu.A., Plakhotniy M.A. Episcleral circular buckling: yesterday, today, and tomorrow. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 133-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-133-138>

Актуальность поиска методов лечения первичной регматогенной отслойки сетчатки (РОС) сохраняется по сегодняшний день, так как данное заболевание нередко приводит к инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста (2–9% среди всех причин инвалидности по зрению) [1]. Кроме того, показано, что частота РОС у мужчин выше, чем у женщин, а пик РОС наблюдался в возрасте 20–29 лет (8,5 чел. на 100 тыс. населения) и 65–69 лет (28,55 чел. на 100 тыс. населения) [2, 3].

ЦЕЛЬ работы — по данным литературы, проследить эволюцию и осветить современные аспекты техники проведения кругового склерального пломбирования с использованием новых технологических возможностей витреоретинальной и лазерной хирургии.

История хирургического лечения отслойки сетчатки началась более 200 лет назад, его методы претерпели ряд изменений благодаря эволюции знаний об этом заболевании.

В начале XX века J. Gonin впервые доказал, что герметизация разрывов сетчатки является ключевым принципом лечения РОС [4]. Затем, в 1950-х гг., E. Custodis разработал поливиниловый эксплантат, используемый для фиксации к склере с целью блокирования ретинального разрыва [5], а C. Schepens описал операцию по пломбированию склеры с использованием полиэтиленовой трубки [6]. В дальнейшем C. Schepens усовершенствовал свою методику, дополнив ее интрастромальной резекцией склеры, дренированием субретинальной жидкости, диатермией и пломбирующим имплантатом с целью заблокировать ретинальный разрыв снаружи и максимально удалить субретинальную жидкость. В 1965 г. H. Lincoff и соавт. [7] модифицировали процедуру E. Custodis, введя криотерапию вместо диатермии и заменив поливиол силиконовой губкой. Споры о дренировании субретинальной жидкости при проведении данной методики в то время было много, и, подобно E. Custodis, H. Lincoff выступал за то, чтобы не дренировать субретинальную жидкость [7–10].

Две наиболее часто используемые хирургические техники на сегодня — витректомиа *pars plana* и пломбирование склеры. Причем на долю экстрасклерального кругового пломбирования приходится от 9 до 15% хирургического лечения отслойки сетчатки. Выбор метода и объема хирургического вмешательства во многом предопределяет результаты лечения.

Эписклеральное круговое пломбирование (ЭКП). Внедрение ЭКП в клиническую практику стало важной вехой в лечении РОС. По данным литературы, «цирклиж» (круговое эписклеральное пломбирование) с дренированием, успешный в 78–96%, стал синонимом эписклерального пломбирования [11, 12].

ЭКП, как и любой другой метод хирургического лечения, имеет ряд недостатков и может вызывать осложнения: усиление миопии, косоглазие, внутреннее прорезывание швов, фиксирующих пломбу, синдромы струны и кисты, а также ближайшие и отдаленные эффекты хориоидальной ишемии, изменение формы глазного яблока и ограничение подвижности, астигматизм, отторжение пломбы, интрузию и

пролежни склеры, инфекцию, связанную с дренированием, кровоизлияния в витреальную полость и субретинальные кровоизлияния.

В литературе есть наблюдение полной интрузии части циркляжной ленты, т. е. выхода части пломбы под сетчатку, которая определялась со стороны витреальной полости. В этом случае хирургического лечения не проводили ввиду высокой остроты зрения, отсутствия рецидива отслойки сетчатки [13].

В другом случае в связи с тяжелым соматическим состоянием пациент не обращался за медицинской помощью несколько лет. Ранее при отслойке сетчатки была проведена успешная экстрасклеральная хирургия, хотя острота зрения была не выше 0,05. Через 3 года пациент обратился с жалобами на слезотечение, покраснение, отсутствие предметного зрения. При поступлении была выявлена отслойка сетчатки с интрузией циркляжной ленты в переднюю камеру, что сопровождалось гнойным отделяемым из конъюнктивальной полости. В данном случае потребовалось проведение нескольких операций с удалением части пломбы, ушиванием склеры, наложением аллопланта в месте дефекта склеры и конъюнктивы. В итоге удалось справиться с воспалительной реакцией и сохранить остаточные зрительные функции [14].

Кроме того, следует отметить, что хирургическая техника эписклерального пломбирования требует длительного освоения [15–19].

Стоит остановиться на методе эписклерального локального пломбирования, которое имеет большое значение при лечении РОС. Однако в настоящее время его применяют не так часто, несмотря на ряд преимуществ перед другими видами лечения. При правильном использовании данный метод обеспечивает прилегание сетчатки в 90–95% случаев с высокими анатомо-функциональными результатами [20].

Одним из основных критериев эффективности проведенного лечения является повышение остроты зрения, анатомо-функциональный результат и сохранение высокого качества зрения пациентов с РОС. При данной патологии показатель остроты зрения при поступлении в значительной степени варьируется — от *gr. l. certa* до 0,7–0,9. В послеоперационном периоде также имеются значительные различия по остроте зрения, которая преимущественно зависит от распространенности отслойки сетчатки и захвата макулярной области. При этом в отдаленном периоде наблюдаются достаточно высокие показатели: в 50–60% случаев острота зрения варьирует от 0,4 до 0,6, в 20% случаев — до 0,8–0,9 и в 15% случаев — до 0,1 [20].

После ряда усовершенствований, направленных на повышение эффективности и минимизации осложнений, ЭКП при РОС до недавнего времени выполняли следующим образом: паралимбальная перитомия конъюнктивы на 360°, взятие прямых мышц на швы-держатели, локализация разрыва сетчатки на склере с помощью обратной офтальмоскопии, проведение П-образных швов в косых меридианах для фиксации пломбы. Используют мелкопористую силиконовую губку, которую проводят под мышцами и фик-

сируют к склере, сшивая края ленты шелковой нитью 5-0. При необходимости дренируют субретинальную жидкость (СРЖ), а затем трансклерально проводят криопексию краев разрыва сетчатки: под контролем непрямой офтальмоскопии в витреальную полость вводят стерильный воздух для дополнительного блокирования разрыва и нормализации тонуса, ушивают конъюнктивную рану. Через месяц необходимо разрезать пломбу для профилактики осложнений из-за длительного поперечного сдавления склеры циркулярной лентой [21, 22].

Материалы для пломбирования. На протяжении многих лет были изучены различные материалы пломбирования: полиэтиленовая трубка, силиконовая резина, латеральная фасция, нерассасывающиеся шовные нити, рассасывающийся желатин и коллаген, склера человека, подошвенное сухожилие, полиглютин 910, полигликолевая кислота, полидиоксанон, твердая мозговая оболочка, хрящ и кожа [23].

Зарубежные и отечественные авторы предлагали различные материалы (ксено- и аллопланты, гемостатическую губку, синтетические рассасывающиеся и нерассасывающиеся шовные нити и т. д.) в качестве циркулярных лент; всевозможные способы их фиксации как к склере, так и интрасклерально, а также субхориоидально, с проведением или без дренирования СРЖ. Особое внимание уделялось степени натяжения циркулярной ленты и методикам его расчета, контролю эффективности вала вдавления, а также срокам и методам проведения ретинопексии [24–26].

По данным клинических рекомендаций, эписклеральные способы хирургического лечения применяют при наличии РОС с множественными разрывами сетчатки небольших размеров в разных квадрантах глазного дна или при РОС на афакичном/артифакичном глазу, когда затруднен осмотр периферических отделов глазного дна [27–33].

На сегодняшний день мягкая силиконовая мелкопористая лента и силиконовая губка являются основным материалом при проведении пломбирования склеры. Тенденция к уменьшению диаметра ленты (в среднем 2,5–3,5 мм), использование сегментарных силиконовых лент, которые в поперечном сечении имеют полукруг или овал, также способствуют минимизации риска дислокации пломбы без нарушения моторики глаза в послеоперационном периоде, скорейшему покрытию пломбы фиброзной капсулой (в среднем в течение 1 мес) [34].

Перспективным является использование в клинической практике биодеструктирующего шовного материала (викрил, ПГА) для сшивания краев циркулярной ленты. Это снижает сдавливающее воздействие пломбы на склеру после биодеструкции шовного материала (4–6-я неделя) в сроки, достаточные для образования хориоретинальных очагов, при сохранении остаточной высоты вала вдавления. Плюсом такого подхода является отсутствие необходимости рассечения циркулярной ленты [35].

Данная технология применяется в Калужском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» (КФ МНТК) на протяжении последних 2 лет, и ни в одном случае не было рецидива отслойки сетчатки, связанного с рассасыванием фиксационного шва. Пломба сшивается таким образом, что место разрыва и место сшивания пломбы находятся в противоположных квадрантах. При рассасывании швов происходит с одной стороны уменьшение давления пломбы на склеру, а с другой — сохранение вала вдавления в проекции разрывов, достаточного для того, чтобы не разблокировался первичный ретинальный разрыв.

В клинических исследованиях В.В. Казайкин и соавт. вывели формулу расчета длины циркулярной ленты в зави-

симости от длины глаза для получения достаточной высоты вала вдавления (в среднем 1 мм), что позволяет получить оптимальную степень натяжения циркулярной ленты, сводит к минимуму риск осложнений, связанных с этим, и способствует благоприятному исходу хирургии [36]. Стоит отметить необходимость контроля степени натяжения пломбы, например, при миопии высокой степени и тонкой склере для профилактики осложнений, описанных выше (интрузия и пролежни склеры, кровоизлияния при дренировании) [13].

Криопексия при ЭКП. Одним из основных методов ретинопексии при эписклеральной хирургии является криопексия, однако криовоздействие сложно дозировать. При избыточной экспозиции запускается механизм пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), что приводит к образованию новых разрывов и, как следствие, рецидиву отслойки сетчатки. В клинической практике ретинопексия должна быть эффективной, индивидуальной и дозированной, а для этого необходима вариативность в сроках проведения и выборе метода [37].

Использование лазеров при ЭКП. Благодаря инновациям в области офтальмологического операционного оборудования, усовершенствованиям и разработкам современных лазерных технологий, открываются новые перспективы для экстрасклеральной хирургии в лечении первичной РОС [38].

Так, положение пломбы, ее натяжение, локализация и расположение разрыва относительно вала в ходе ЭКП контролируют при помощи непрямой офтальмоскопии. Поэтому проведение транспупиллярной лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) с использованием бинокулярного напольного микроскопа возможно на операционном столе (чтобы минимизировать риски от движения глаз) после дренирования СРЖ. До недавнего времени в клинической практике использовали диодные лазеры (длина волны — 810 нм) (IRIDEX, США) [39]. В настоящее время широко внедряются современные высокотехнологичные лазерные системы, в которых источник зеленого лазера (520 нм) встроен в бинокулярный офтальмоскоп (NORLASE, Дания). Мобильная, легкая, беспроводная система (работает через блютуз, изменяет параметры с помощью голоса) позволяет проводить дозированную эффективную прецизионную ретинопексию с бережным отношением к сетчатке. Суммарная лазерная энергия зеленого лазера для постановки эффективного аппликата в 3 раза меньше, чем при использовании инфракрасных лазеров [40].

Широкоугольная бесконтактная визуализация при проведении пломбирования для поиска разрыва, контроля результатов его блокирования, состоятельности полученного вала вдавления стала возможной при помощи бесконтактной системы AL-system на современном операционном микроскопе Topcon — office (Япония). Для проведения эндолазерной коагуляции достаточно постановки одного трансклерального порта 27-го калибра.

Современные витреоретинальные комбайны оснащены лазерными установками (532 нм) (CONSTELLATION, США; EVA, Дания). Новое поколение комбинированных эндовитреальных наконечников, которые включают в себя эндоосветитель и эндолазер, позволяют проводить дозированную трансклеральную ЛКС по краю разрыва сетчатки, при необходимости с наружной склерокомпрессией вне зависимости от степени миопии [41].

Ретинопексию возможно также провести с помощью обычного эндолазерного наконечника, а эндоосветитель использовать трансклерально, используя метод диафаноскопии. Трансклерального освещения достаточно, чтобы провести и получить дозированные эффективные лазерные

аппликаты также через один трансклеральный порт, вне зависимости от степени миопии [42–44]. Эндоосветитель позволяет использовать 3D-систему визуализации с цифровой поддержкой (NGENUITY Digital 3D Visualization System, ALCON, США) при проведении ЭКП, что обеспечивает улучшенную глубину, увеличенное поле зрения, большее увеличение, меньшую потребность в освещении, высокую контрастность, резкость, хорошую цветопередачу и цифровое изображение, что улучшает визуализацию по сравнению с традиционным просмотром под микроскопом [45–48].

Хирургическое вмешательство — пломбирование склеры — можно закончить после дренирования СРЖ (или без него), когда ретинальные разрывы блокированы валом вдавления и сетчатка прилегла. В этом случае транспупиллярную лазерную ретинопексию проводят в ближайшие несколько дней, когда стихает воспаление и уменьшается отек тканей. Тем самым снижают время оперативного лечения и анестезиологического пособия, прецизионную транспупиллярную отграничительную ЛКС проводят без избыточного травматического энергетического воздействия на сетчатку с меньшей суммарной энергетической нагрузкой (IRIDEX, США) [49, 50].

Современная технология ЛКС реализована в навигационной системе Navilas 577s (OD-OS, Германия), которая объединяет лазерную установку и ретинальную камеру для получения и регистрации высококачественных изображений глазного дна. Данные установки успешно используют в комбинированном лечении РОС [51].

Следует отметить, что в случаях РОС с ПВР стадии А, В, С1 и С2, когда эписклеральное пломбирование является оптимальным методом лечения, не всегда удается решить все проблемы одной операцией, когда одновременно присутствуют облигатно опасные виды периферической дистрофии сетчатки (ПВХРД), такие как ретинальные разрывы, которые на момент начала лечения не являлись причиной развития РОС, участки «решетчатой» дистрофии, витреоретинальные пучки и тракции, которые требуют обязательного проведения отграничительной транспупиллярной ЛКС. Такие виды ПВХРД невозможно заблокировать путем эписклерального пломбирования. Особенно остро этот вопрос встает при расположении патологических изменений на сетчатке на разном удалении от зубчатой линии.

В данной ситуации показаны совместные работы витреальных и лазерных хирургов, когда вначале проводят отграничительную транспупиллярную ЛКС ПВХРД, а через день — ЭКП. В зависимости от расположения ПВХРД этапность может быть изменена. Хорошую помощь при выборе тактики оказывают объективные методы локализации разрыва путем зонирования глазного дна [52].

Такой метод эффективен и при наличии нескольких разрывов, когда не все из них удается заблокировать валом вдавления, однако тщательное дренирование СРЖ в ходе операции и проведение отграничительной ЛКС всех разрывов в раннем послеоперационном периоде при полном анатомическом прилегании сетчатки позволяют расширить показания для проведения пломбирования склеры.

Проведение ЭКП эффективно в борьбе с далеко зашедшими стадиями ПВР, а также при рецидивах отслойки сетчатки, которые, как известно, возникают преимущественно из-за передней ПВР. Пломбирование склеры является методом выбора наравне с ретиномиезией и, как правило, не уступает последней, а во многих случаях превосходит ее [53].

В КФ МНТК широко используют ЭКП в лечении рубцовой ретинопатии недоношенных (РН). При прежде-

временном рождении нарушается физиологический ангиогенез, что в рубцовой стадии приводит к образованию дистрофических очагов на периферии, ретиношизису. По мере роста глаза и на протяжении всей жизни у таких пациентов очень велик риск развития отслойки сетчатки. Наложение циркулярной ленты ведет к положительным анатомо-функциональным результатам, так как в ходе операции сближают хориоидею и сетчатку, уменьшают объем витреальной полости, создают новую «зубчатую линию», минимизируют риски дальнейшего распространения отслойки сетчатки, значительно уменьшают или вовсе устраняют тракции (особенно тангенциальный компонент) и тем самым сохраняют зрительные функции [54].

Витрэктомия vs ЭКП. Было приложено много усилий для разработки, внедрения и совершенствования методов витрэктомии, вплоть до микроинвазивной витрэктомии *pars plana*. Исторически сложилось так, что в последние три десятилетия витрэктомия набирала все большую популярность, и большинство хирургов отдают предпочтение интравитреальной хирургии, высокотехнологичное оснащение которой позволяет проводить ее в амбулаторных условиях [55, 56]. Популярность витрэктомии продолжает расти, тогда как частота операций пломбирования склеры снизилась на 2/3, несмотря на то что данные операции эффективны, безопасны и не требуют специального дорогостоящего оборудования. Несомненным преимуществом ЭКП является ее микроинвазивность, низкая частота рецидивов отслойки сетчатки (не более 2%) по сравнению с витреоретинальными операциями (10–15%), меньший риск развития ПВР, а также возможность закрытия сразу нескольких разрывов [57].

Переход от ЭКП к витрэктомии связан с трудностями в обучении и освоении экстрасклеральных операций, требующих от хирурга в совершенстве владеть бинокулярной непрямой офтальмоскопией. Эргономика данной хирургии сложная, с высокими трудозатратами и длительностью оперативного лечения. Для ее успеха необходимо соблюдение ряда условий, а именно: наличие прозрачных оптических сред, достаточного миопии, начальная степень ПВР, удобно расположенные ретинальные разрывы.

Мнение о преимуществе того или иного конкурентного подхода или их комбинации на настоящий момент все еще находится в стадии формирования. По данным Medcare, эндовитреальная хирургия с интравитреальной тампонадой выполняется в более чем 70% случаев первичных РОС в США. В Германии соотношение эписклерального подхода и витрэктомии 40% к 60%. В Великобритании доля выполнения витрэктомии возросла до 90% случаев первичной хирургии отслойки сетчатки [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция классического эписклерального пломбирования позволила сформулировать следующие условия его успешного использования. На этапе наложения пломбы следует учитывать длину глаза и использовать формулу расчета длины пломбы, а также биодеструктирующие шовные материалы для профилактики осложнений, связанных со степенью натяжения циркулярной ленты. На этапе ретинопексии имеется тенденция ухода от криопексии в сторону современных транспупиллярных и эндолазерных методик. Молодому поколению витреоретинальных хирургов не следует забывать о данном методе лечения РОС и рекомендуется активно использовать его в повседневной практике, совершенствуя навыки не только интравитреальной хирургии, но и эписклеральных технологий.

Литература/References

- Бадимова А.В. Особенности эпидемиологии заболеваемости и инвалидности в связи с болезнями органов зрения в России и за рубежом. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (2): 261–8. [Badimova A.V. Features of the epidemiology of morbidity and disability due to diseases of the organs of vision in Russia and abroad. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (2): 261–8 (In Russ.).]
- Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (6): 678–84. doi: 10.1136/bjo.2009.157727
- Park SJ, Choi NK, Park KH, Woo SJ. Five-year nationwide incidence of rhegmatogenous retinal detachment requiring surgery in Korea. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80174 doi: 10.1371/journal.pone.0080174
- Rumpf J, Jules Gonin. Inventor of the surgical treatment for retinal detachment. *Surv Ophthalmol*. 1976 Nov-Dec; 21 (3): 276–84. doi: 10.1016/0039-6257(76)90125-9
- Custodis E. Treatment of retinal detachment by circumscribed diathermal coagulation and by scleral depression in the area of tear caused by imbedding of a plastic implant. *Klin Monatsbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1956; 129 (4): 476–95. German. PMID: 13386159.
- Schepens CL, Okamura ID, Brockhurst RJ. The scleral buckling procedures: I. Surgical techniques and management. *AMA Arch Ophthalmol*. 1957; 58: 797–811. doi: 10.1001/archophth.1957.00940010819003
- Lincoff HA, Baras I, McLean J. Modifications to the Custodis procedure for retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1965; 73 (2): 160–3. doi: 10.1001/archophth.1965
- Rezaei KA, Abrams GW. The history of retinal detachment surgery. In: Kreissig I, ed. Primary retinal detachment: Options for repair. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005.
- Lincoff H, Kreissig I. The treatment of retinal detachment without drainage of subretinal fluid. (Modifications of the Custodis procedure. VI). *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972; 76 (5): 1121–33.
- Lincoff HA, Nano H. A new needle for scleral surgery. *Am J Ophthalmol*. 1965; 60 (1): 146–8. doi: 10.1016/0002-9394(65)92414-1
- McAllister IL, Meyers SM, Zegarra H, et al. Comparison of pneumatic retinopexy with alternative surgical techniques. *Ophthalmology*. 1988; 95 (7): 877–83. doi: 10.1016/s0161-6420(88)33079-4
- Han DP, Mohsin NC, Guse CE, Hartz A, Tarkanian CN. Comparison of pneumatic retinopexy and scleral buckling in the management of primary rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 1988; 126 (5): 658–68. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00181-0
- Косарев С.Н., Сильнова Т.В., Адамчук А.Ю., Карасева Е.М. Полная интрузия циркулярной ленты под сетчатку (клинический случай). В кн.: Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. Москва, 2011. [Kosarev S.N., Silnova T.V., Adamchuk A.Yu., Karaseva E.M. Complete intrusion of the cerclage tape under the retina (clinical case). In: Modern technologies for the treatment of vitreoretinal pathology. Moscow, 2011 (In Russ.).] <https://eyepress.ru/article.aspx?8392>
- Зайка В.А., Якимов А.П., Шабанов Д.В., Шуко А.Г. Поздние осложнения эписклеральной хирургии регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 1: 53–5. [Zaika V.A., Yakimov A.P., Shabanov D.V., Shchuko A.G. Late complications of episcleral surgery for rhegmatogenous retinal detachment. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019; 1: 53–5 (In Russ.).]
- Tornambe PE, Hilton GF. Pneumatic retinopexy. A multicenter randomized controlled clinical trial comparing pneumatic retinopexy with scleral buckling. *Ophthalmology*. 1989; 96 (6): 772–84. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32820-x
- Lagrece W, Lieb B, Schrader W, Kommerell G. Peripheral retinal correspondence after retinal detachment. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1993 Nov; 203 (5): 347–50. German. PMID: 8114477.
- Schrader WF, Hamburger G, Lieb B, Hansen LL, Kommerell G. Motility and binocular function after radial episcleral buckle. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1995; 207: 224–31. doi: 10.1055/s-2008-1035373
- Chignell AH, Fison LG, Davies WG, Hartley RE, Gundry MF. Failure in retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmol*. 1973; 57 (8): 525–30. doi: 10.1136/bjo.57.8.525
- Kreissig I, Rose D, Jost B. Minimized surgery for retinal detachments with segmental buckling and nondrainage. *Retina*. 1992; 12 (3): 224–31. doi: 10.1097/00006982-199212030-00004
- Мироненко Л.В., Соломатина М.В. Эффективность экстрасклерального пломбирования в хирургии отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 1: 151. [Mironenko L.V., Solomatina M.V. The effectiveness of extrac scleral filling in surgery for retinal detachment. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019; 1: 151 (In Russ.).]
- Schepens CL, Okamura ID, Brockhurst RJ. The scleral buckling procedures. I. Surgical techniques and management. *Arch Ophthalmol*. 1957; 58 (6): 797–811. doi: 10.1001/archophth.1957.00940010819003
- Schepens CL, Okamura ID, Brockhurst RJ. The scleral buckling procedures. II. Technical difficulties of primary operations. *Arch Ophthalmol*. 1958; 60 (6): 84–92. doi: 10.1001/archophth.1957.00940010819003
- Wilkinson CP, Rice TA. History of retinal detachment surgery. St Louis, MO, USA: Mosby. In: Michels Retinal Detachment. 2nd ed.; 1997.
- Галимова А.Б. Эволюция подходов к хирургическому лечению регматогенной отслойки сетчатки. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 4 (3): 70–7. [Galimova A.B. Evolution of approaches to the surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Bulletin of ophthalmology*. 2011; 4 (3): 70–7 (In Russ.).]
- Brinton DA, Wilkinson CP. Retinal detachment — Principles and practice. Oxford: University Press. Inc.; 2009: 109–15.
- Custodis E. Scleral buckling without excision and with polyviol implant. In: Schepens CL. Importance of vitreous body with special emphasis on reoperations. C.V. Mosby, St. Louis. 1960: 175–82.
- Антелава Д.Н., Пивоваров Н.Н., Сафоян А.А. Первичная отслойка сетчатки. Тбилиси: 1986. [Antelava D.N., Pivovarov N.N., Safoyan A.A. Primary retinal detachment. Tbilisi: 1986 (In Russ.).]
- Нероев В.В., Сарыгина О.И. Отслойка сетчатки. В кн.: Офтальмология, национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Neroev V.V., Sarygina O.I. Retinal detachment. In: Ophthalmology, national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.).]
- Большунова А.В., ред. Вопросы лазерной офтальмологии. Москва: издательство «Апрель»; 2013. [Bolshunova A.V., ed. Questions of laser ophthalmology. Moscow: Publishing house “April”; 2013 (In Russ.).]
- Путиенко А.А., Асланова В.С. Отслойка сетчатки. Одесса: Астропринт; 2014. [Putienko A.A., Aslanova V.S. Retinal detachment. Odessa: Astroprint; 2014 (In Russ.).]
- Zou H, Zhang X, Xu X, et al. Epidemiology survey of rhegmatogenous retinal detachment in Beixingjing District, Shanghai, China. *Retina*. 2002; 22 (3): 294–9. doi: 10.1097/00006982-200206000-00007
- Polkinghorne PY, Craig YP. Northern New Zealand Rhegmatogenous Retinal Detachment study: Epidemiology and risk factors. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004; 32 (2): 159–63. doi: 10.1111/j.1442-9071.2004.00003.x
- Mitry D, Charteris DG, Yorston D, et al. The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-gear prospective population — based study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51 (10): 4963–8. doi: 10.1167/iov.10-5400
- Kreissig I. Primary retinal detachment: Options for repair. Berlin: Springer; 2005.
- Терещенко А.В., Юдина Н.Н., Шилов Н.М., Куликов О.С. Способ профилактики передней ишемической оптической патологии после кругового эписклерального пломбирования. Патент на изобретение № 2779790 от 10.02.2022. Оpubл. 13.09.2022. Бюлл. № 26. [Tereshchenko A.V., Yudina N.N., Shilov N.M., Kulikov O.S. A method for preventing anterior ischemic ophthalmopathy after circular episcleral filling. Patent RF, N 2779790, 10.02.2022 (In Russ.).]
- Казайкин В.Н., Клейменов А.Ю., Лизунов А.В., и др. Программный калькулятор для индивидуального расчета длины круговой (циркулярной) ленты. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (4): 24–9. [Kazaikin V.N., Kleymenov A.Yu., Lizunov A.V., et al. A software for individual calculation of encircling buckle (circular band) length. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (4): 24–9 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-24-29>
- Bonnet M, Fleury J, Guenoun S, et al. Cryopexy in primary rhegmatogenous retinal detachment: a risk factor for postoperative proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996; 234 (12): 739–43. doi: 10.1007/BF00189354
- Русановская А.В. Результаты применения интраокулярного освещения при эписклеральном пломбировании в лечении регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; 1: 294–7. [Rusanovskaya A.V. The results of the use of intraocular illumination in episcleral filling in the treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018; 1: 294–7 (In Russ.).]
- Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol*. 2003; 18 (3): 147–53. doi: 10.1076/soph.18.3.147.29812
- LION Зеленый лазер, интегрированный в непрямой офтальмоскоп. [LION Green laser integrated in an indirect ophthalmoscope (In Russ.).] Available at: https://tradomed-invest.ru/pdf/Norlase_LION_Buklet.pdf?ysclid=ilnfat0i50918485613
- Shanmugam PM, Ramanjulu R, Mishra KCD, Sagar P. Novel techniques in scleral buckling. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66 (7): 909–15. doi: 10.4103/ijo.IJO_136_18
- Nagpal M, Bhardwaj S, Mehrotra N. Scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment using vitrectomy-based visualization systems and chandelier illumination. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2013; 2 (3): 165–8. doi: 10.1097/APO.0b013e3182929b75

43. Roca JA, Maia M, da Cruz NFS, et al. Non-contact wide-angled visualization with chandelier-assisted scleral buckling for primary uncomplicated rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020; 258 (9): 1857–61. doi: 10.1007/s00417-020-04737-1
44. Hu Y, Si S, Xu K, et al. Outcomes of scleral buckling using chandelier endoillumination. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95 (6): 591–4. doi: 10.1111/aos.13326
45. Bonnet M. Microsurgery for retinal detachment repair. *Dev Ophthalmol*. 1987; 14: 5–10. doi: 10.1159/000414357
46. Nawrocki J, Michalewska Z, Michalewski J. Optic Fibre Free Intravitreal Surgical System (OFFISS) in retinal detachment surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008; 39 (6): 466–70. doi: 10.3928/15428877-20081101-10
47. Aras C, Ucar D, Koçtak A, Yetik H. Scleral buckling with a non-contact wide-angle viewing system. *Ophthalmologica*. 2012; 227 (2): 107–10. doi: 10.1159/000333101
48. Gogia V, Venkatesh P, Gupta S, Kakkar A, Garg S. Endoillumination-assisted scleral buckling: Our results. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62: 893–4. doi: 10.4103/0301-4738.141068
49. Van Meurs JC, Feron E, Van Ruyven R, Mulder P, Veckeneer M. Postoperative laser coagulation as retinopexy in patients with rhegmatogenous retinal detachment treated with scleral buckling surgery: A prospective clinical study. *Retina*. 2002; 22: 733–9. doi: 10.1097/00006982-200212000-00008
50. Ардамакова А.В., Большунов А.В., Ильина Т.С., Федорук Н.А., Сипли- вый В.И. Транспупиллярная лазерная фотокоагуляция тканей глазного дна: прошлое, настоящее и будущее. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (1): 81–7. [Ardamakova A.V., Bolshunov A.V., Ilyina T.S., Fedoruk N.A., Sipliv V.I. Transpupillary laser photocoagulation of eye fundus tissues: past, present and future. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133 (1): 81–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133181-87>
51. Gologorsky D, Rosen RB, Giovinnazzo J, et al. Navigated retina laser therapy as a novel method for laser retinopexy of retinal tears. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018 1; 49 (11): e206-e209. doi: 10.3928/23258160-20181101-19
52. Терещенко А.В., Сидорова Ю.А., Шилов Н.М. Способ лечения пери- ферической регматогенной отслойки сетчатки в сочетании с облигатно предотслоечной периферической дистрофией сетчатки с применением навигационной лазерной коагуляции сетчатки и эписклерального пломбирования. Патент на изобретение № 2801860 от 28.11.2022. Опу- бл. 17.08.2023. Бюлл. №23. [Tereshchenko A.V., Sidorova Yu.A., Shilov N.M. A method for the treatment of peripheral rhegmatogenous retinal detachment in combination with obligate pre-detachment peripheral retinal dystrophy using navigation laser coagulation of the retina and episcleral filling. Patent RU No. 2801860, 17.08.2023 (In Russ.)].
53. Шишкин М.М. Современная хирургия отслоек сетчатки. Москва: Изд- во МВМУ; 1996. [Shishkin M.M. Modern surgery of retinal detachments. Moscow: MVMU Publishing House; 1996 (In Russ.)].
54. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н., Ерохина Е.В., Тере- щенкова М.С., Выдрина А.А. Эписклеральное круговое пломбирование в лечении отслойки сетчатки в рубцовой фазе ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2020; 2: 63–8. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yudina N.N., Erokhina E.V., Tereshchenkova M.S., Vydrina A.A. Episcleral circular filling in the treatment of retinal detachment in the cicatricial phase of retinopathy of prematurity. *Fedorov journal of ophthalmic surgery*. 2020; 2: 63–8 (In Russ.)]. <https://ophthalmosurgery.ru/index.php/ophthalmosurgery/article/view/63>
55. Ramulu PY, Do DV, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Use of retinal procedures in medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128 (10): 1335–40. doi: 10.1001/archophthol.2010.224
56. Minihan M, Tanner V, Williamson TH. Primary rhegmatogenous retinal detachment: 20 Years of change. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85 (5): 546–8. doi: 10.1136/bjo.85.5.546
57. Abdullah AS, Jan S, Qureshi MS, Khan MT, Khan MD. Complications of conventional scleral buckling occurring during and after treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010; 20 (5): 321–6. <https://www.jcpsp.pk/archive/2010/May2010/09.pdf>
58. El-Amir AN, Keenan TDL, Abu-Bakra M, et al. Trends in rates of retinal surgery in England from 1968 to 2004: studies of hospital statistics. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93 (12): 1585–90. doi: 10.1136/bjo.2009.159939

Вклад авторов в работу: А.В. Терещенко — концепция и дизайн исследования; М.А. Плахотный — сбор и обработка материала; Н.Н. Юдина, О.С. Куликов — написание статьи; И.Г. Трифаненкова, Н.Н. Юдина, Ю.А. Сидорова — редактирование статьи.

Authors' contribution: A.V. Tereshchenko — concept and design of the review; M.A. Plakhotniy — literature data collection and analysis; N.N. Yudina, O.S. Kulikov — writing of the article; I.G. Trifanenkova, N.N. Yudina, Y.A. Sidorova — editing of the article.

Поступила: 28.08.2023. Переработана: 06.10.2023. Принята к печати: 09.10.2023
Originally received: 28.08.2023. Final revision: 06.10.2023. Accepted: 09.10.2023

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. С. Разина, д. 26, Калуга, 248023, Россия

Александр Владимирович Терещенко — д-р мед. наук, директор филиала¹, профессор кафедры хирургии², ORCID 0000-0002-0840-2675

Ирина Георгиевна Трифаненкова — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе¹, ORCID 0000-0001-9202-5181

Олег Сергеевич Куликов — врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии¹, ORCID 0000-0002-9574-3848

Нина Николаевна Юдина — канд. мед. наук, заведующая отделением витреоретинальной хирургии¹, ORCID 0000-0002-2135-8162

Юлия Александровна Сидорова — канд. мед. наук, заведующая отделением лазерной хирургии донной патологии глаза¹, ORCID 0000-0001-8396-4013

Михаил Алексеевич Плахотный — канд. мед. наук, заведующий оперблоком¹, ORCID 0000-0002-4099-819X

Для контактов: Ирина Георгиевна Трифаненкова,
nauka@eye-kaluga.com

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 the branch¹, professor of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-0840-2675

Irina G. Trifanenkova — Dr. of Med. Sci., deputy director¹, ORCID 0000-0001-9202-5181

Oleg S. Kulikov — ophthalmologist, department of vitreoretinal surgery¹, ORCID 0000-0002-9574-3848

Nina N. Yudina — Cand. of Med. Sci., head of the department of vitreoretinal surgery¹, ORCID 0000-0002-2135-8162

Yuliya A. Sidorova — Cand. of Med. Sci., head of the department of laser surgery of eye fundus pathology¹, ORCID 0000-0001-8396-4013

Mikhail A. Plakhotniy — Cand. of Med. Sci., head of operations unit¹, ORCID 0000-0002-4099-819X

For contacts: Irina G. Trifanenkova,
nauka@eye-kaluga.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-139-144>

Хирургическое лечение диабетического макулярного отека

Р.Р. Файзрахманов^{1, 2}, О.А. Павловский^{1, 2}, М.А. Лукиных³ ✉, Н.С. Егорова³

¹ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Центр офтальмологии, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия

² ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра глазных болезней, ул. Нижняя Первомайская, д. 65, Москва, 105203, Россия

³ Офтальмологический центр «Визион», Смоленская площадь, д. 3, Москва, 121099, Россия

Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) представляют актуальную медико-социальную проблему современного общества. ДМО — это одно из наиболее распространенных осложнений ДР и частая причина внезапного снижения остроты зрения и утраты трудоспособности. В обзоре описаны основные звенья патогенеза ДМО, включающие участие воспалительных цитокинов, продуктов гликирования, активных форм кислорода, фактора роста эндотелия сосудов и различных клеточных повреждений. Представлены существующие классификации данного заболевания, инструментальные методы диагностики и лечения, в первую очередь с использованием ингибиторов ангиогенеза отдельно или в сочетании с лазерным лечением и интравитреальным введением имплантата с дексаметазоном. Проанализированы различные методы хирургического лечения ДР, которые могут оказать влияние на течение ДМО: витреоретинальная хирургия с использованием витрэктомии без или с проведением мембранопилинга внутренней пограничной и эпиретинальной мембран. Отмечены факторы прогноза эффективности данных оперативных вмешательств — по общесоматическому состоянию пациента, а также по результатам оптической когерентной томографии.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; витрэктомия; мембранопилинг

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Лукиных М.А., Егорова Н.С. Хирургическое лечение диабетического макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 139-44. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-139-144>

Surgical treatment of diabetic macular edema

Rinat R. Fayzrakhmanov^{1, 2}, Oleg A. Pavlovsky^{1, 2}, Mikhail A. Lukinykh³ ✉, Natalia S. Egorova³

¹ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, center of ophthalmology, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., 105203 Moscow, Russia

² N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Institute of Advanced Training of Physicians, Chair of Eye Diseases, 65, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

³ Vision Ophthalmological center, 3, Smolenskaya square, Moscow, 121099, Russia
97miko197@gmail.com

Diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) present a serious medical and social issue of modern society. DME is one of the most common complications of DR and a frequent cause of a sudden decrease in visual acuity and the onset of disability. The review describes the main links of DME pathogenesis, including the participation of inflammatory cytokines, glycation products, reactive oxygen species, vascular endothelial growth factor and various cellular damages. The existing classifications of the disease, instrumental methods of diagnosis and treatment are presented, primarily those using angiogenesis inhibitors alone or in combination with laser treatment and intravitreal injection of an implant with dexamethasone. Various methods of surgical treatment of DR, which can

impact the course of DME, are analyzed, including vitreoretinal surgery using vitrectomy with or without membrane peeling of the internal limiting and epiretinal membranes. Factors predicting the effectiveness of these surgical interventions are listed: these can be based on the general somatic condition of the patient and on the results of optical coherence tomography.

Keywords: diabetic macular edema; vitrectomy; membrane peeling

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Fayzrahmanov R.R., Pavlovskiy O.A., Lukinykh M.A., Egorova N.S. Surgical treatment of diabetic macular edema. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3):139-44 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-139-144>

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одним из наиболее распространенных осложнений диабетической ретинопатии (ДР) и частой причиной внезапного снижения остроты зрения. Частота данного осложнения у пациентов с ДР колеблется от 14 до 29 % [1].

По данным эпидемиологических исследований ДР, предполагаемая распространенность ДМО через 20 лет после постановки диагноза «сахарный диабет (СД)» составляет у пациентов с СД I и II типа 12–29 % [2].

Патогенез. Существует тесная связь между развитием ДР и контролем метаболических нарушений, связанных с диабетом. Факторами риска развития ДР является высокий уровень гликозилированного гемоглобина и высокое систолическое артериальное давление [3]. Патофизиологические аспекты ДМО многогранны и до сих пор изучаются. Считается, что окислительный стресс, вызванный повышенной концентрацией воспалительных цитокинов, является ключевым фактором повреждения сосудов [4]. Хроническая гипергликемия вызывает окислительный стресс, индуцируя образование конечных продуктов гликирования (advanced glycation end-products – AGEs) и неферментативное гликозилирование белков. AGEs могут образовывать сложные поперечные связи на аминоклупах белков, липидов и ДНК и приводить к модификации их структуры и функции. Они также могут активировать молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), вызывая повреждение клеточных мембран и эндотелия за счет увеличения факторов транскрипции, таких как ядерный фактор каппа В (NF-каппа В) [5]. Кроме того, активация экспрессии молекул адгезии, высвобождение провоспалительных цитокинов индуцируют усиление регуляции других белков, таких как молекула адгезии-1 (E-селектин) и молекула адгезии клеток сосудов — 1 (VCAM-1), которые в сочетании с ICAM-1 индуцируют лейкоцитоз и дальнейшее повреждение клеток [6]. Образование активных форм кислорода (АФК) также вовлечено в патофизиологические механизмы ДМО. Дополнительное повреждающее действие АФК сопровождается окислительным повреждением липидного слоя клеточных мембран в процессе перекисного окисления липидов [7]. Повреждение базальных мембран капиллярных сосудов АФК и AGEs вызывает увеличение отложения компонентов внеклеточного матрикса, повреждение перицитов. Потеря перицитов сопровождается нарушением структуры стенок капилляров, созревания эндотелиальных клеток за счет нарушения единой связи с ними посредством базальной мембраны, образованием микроаневризм, нарушением внутреннего гематоретинального барьера. Возникающая в результате гемодинамическая дисфункция приводит к нарушению ауторегуляции ретинального кровотока и нарушению гомеостаза в сетчатке [8–10].

Воспалительные цитокины, АФК и AGEs играют уникальную роль в патогенезе ДМО. У пациентов с ДР витреальная полость служит физиологическим резервуаром для вышеперечисленных молекул, куда по мере разрушения

гематоретинального барьера попадает значительная часть провоспалительных цитокинов и факторов роста. Накопление AGEs способствует разрушению витреоретинального интерфейса [5], отмечено накопление AGEs в задних кортикальных отделах стекловидного тела и во внутренней пограничной мембране (ВПМ). Рецепторы к AGEs обнаружены в базальной мембране клеток Мюллера и наружной пограничной мембране (НПМ), что, по мнению G. Barile и соавт. [11], может быть причиной структурных изменений задней гиаловидной мембраны и усиления витреомакулярной адгезии у пациентов с ДМО. Активация AGEs может вызывать нетракционные клеточно-опосредованные эффекты на соседние слои сетчатки (от ВПМ до НПМ, включая глубокое капиллярное сплетение сетчатки) [5]. Наконец, накопление AGEs в заднем кортексе стекловидного тела может увеличить его адгезию к ВПМ. Следствием этого является утолщение и натяжение заднего гиалоида, которое при осмотре за щелевой лампой выглядит как блестящая натянутая мембрана, а на сканах оптической когерентной томографии (ОКТ) и при флуоресцентной ангиографии (ФА) выявляется прочная фиксация заднего гиалоида к фовеа и диффузный «ликедж» в макулярной зоне [5].

Наибольшую значимость и фундаментальную роль в патологическом ангиогенезе в организме человека играет белок семейства Vascular endothelial growth factor (VEGF), называемый VEGF-A, который представляет собой димерный гликопротеин. Его концентрация в стекловидном теле у пациентов с ДР увеличивается экспоненциально [12]. VEGF-A имеет шесть основных изоформ (121, 145, 165, 183, 189 и 206) и три основных мембранных рецептора (VEGFR-1, -2 и -3) [13]. VEGF фосфорилирует клаудин-1, белок, который присутствует в плотных соединениях эндотелиальных клеток сетчатки. При этом концентрация этого белка снижается, что приводит к повышению проницаемости сосудов и отеку сетчатки [14, 15].

Классификация. Традиционно ДМО классифицируется как фокальный или диффузный на основании картины «ликеджа» при ФА. В последнее время для получения детализированной информации о морфологических изменениях структуры ткани, важной для разработки стратегий терапевтического лечения ДМО, используется ОКТ [16]. Предложено множество классификаций ДМО на основе ОКТ. Классификация ESASO, предложенная G. Rapozzo и соавт. в 2019 г. [17], выделяет четыре стадии прогрессирования ДМО по ОКТ (ранняя, развитая, тяжелая и атрофическая) на основе оценки диабетической макулопатии по семи предложенным параметрам: толщина сетчатки в фовеолярной зоне (Т), размер интратретинальных кист (С), состояние эллипсоидной зоны и/или наружной пограничной мембраны (Е), наличие или отсутствие дезорганизации внутренних слоев сетчатки (D), количество гиперрефлективных очагов (Н), наличие субретинальной жидкости в фовеолярной зоне (F), состояние витреоретинального интерфейса (V).

Оптическая когерентная томография. ОКТ-ангиография — это новый диагностический метод, который позволяет теоретически идентифицировать и оценить параметры кровотока по кровеносным сосудам сетчатки [18]. В ранних отчетах были показаны области с пониженной интенсивностью сигнала, которые хорошо коррелируют с областями скопления внутриретиальной жидкости на ОКТ. Области кистозного отека кажутся полностью лишенными кровотока с границами, где отсутствует сосудистый кровоток, окружающий капиллярную сеть [19].

Лечение. На данный момент ингибиторы ангиогенеза являются золотым стандартом лечения ДМО [20]. В настоящее время есть четыре одобренных к применению анти-VEGF препарата (ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб, фарицимаб). Фарицимаб является новым биспецифичным моноклональным антителом. Его особенностью является способность связывать не только VEGF-A, но и ангиопоэтин-2 (Ang-2). Применение фарицимаба способно увеличить интервалы между инъекциями. В исследованиях данный препарат применялся вплоть до одной инъекции в 16 нед [21–24]. Применение ингибиторов ангиогенеза в качестве монотерапии или в комбинации с лазерным лечением позволяет достичь лучших результатов, чем при отдельном использовании лазеркоагуляции сетчатки [25]. Однако необходимо отметить, что при длительном применении анти-VEGF препаратов у пациентов с хроническим

ДМО спустя время может снижаться их эффективность. Кроме того, в патогенезе ДМО принимает участие множество цитокинов, столь же важных, как VEGF [26].

Для терапии рецидивирующих или хронических ДМО альтернативой лечения является интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном [27]. Дексаметазон в пять раз мощнее триамцинолона и более гидрофилен, что позволяет достичь его более высокой концентрации в стекловидном теле [28]. Шестимиллиметровый имплантат, содержащий 700 мг дексаметазона, вводится в витреальную полость, где в течение 6 мес медленно высвобождает препарат [29–31]. В клинических испытаниях применение имплантата для лечения тяжелых случаев ДМО отдельно или в сочетании с ингибиторами VEGF позволило эффективно снизить высоту макулярного отека, достичь улучшения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), результатов микропериметрии и электрофизиологического исследования [31–35].

Хирургия. В последнее время широкое распространение получило хирургическое лечение ДР, а именно проведение витреоретинальной хирургии. После витрэктомии возрастает концентрация кислорода в витреальной полости [36]. Во время витреоретинального вмешательства можно удалять видоизмененную ВПМ — проводить мембранопилинг, что способствует устранению тракционного компонента и удалению AGEs с витреоретинального интерфейса.

Доказано, что глаза с ДМО более склонны к развитию эпиретинального фиброза [37–44]. Ряд хирургов считает, что патогенетически в ранние сроки развития ДР оправдана витрэктомия с проведением пилинга ВПМ [45]. При сравнении применения витрэктомии с панретиальной лазеркоагуляцией сетчатки (ПЛКС) и интравитреального введения афлиберцепта при лечении гемофтальма на фоне пролиферативной ДР (клиническое испытание Protocol AB) выявлено, что доля возникновения ДМО через 24 нед в группе афлиберцепта составила 8 % (7 из 87) против 31 % (28 из 90) в группе витрэктомии с применением ПЛКС и 17 % (15 из 88) против 21 % (17 из 80) соответственно через 2 года [46].

Заслуживает внимания модификация витрэктомии, предложенная Y. Morizane и соавт. [47], с проведением не только мембранопилинга ВПМ и эпиретинальной мембраны, но и запланированной фовеальной отслойки путем субретиального введения сбалансированного стерильного солевого раствора (BSS) в проекции макулярной области (рисунок). Скорость и степень снижения макулярного отека в таком случае выше, чем при обычной витрэктомии с пилингом ВПМ. Данный эффект объясняется тем, что субретиальное введение BSS способствует рассасыванию интерстициальной жидкости сетчатки за счет снижения ее вязкости и изменения онкотического давления,

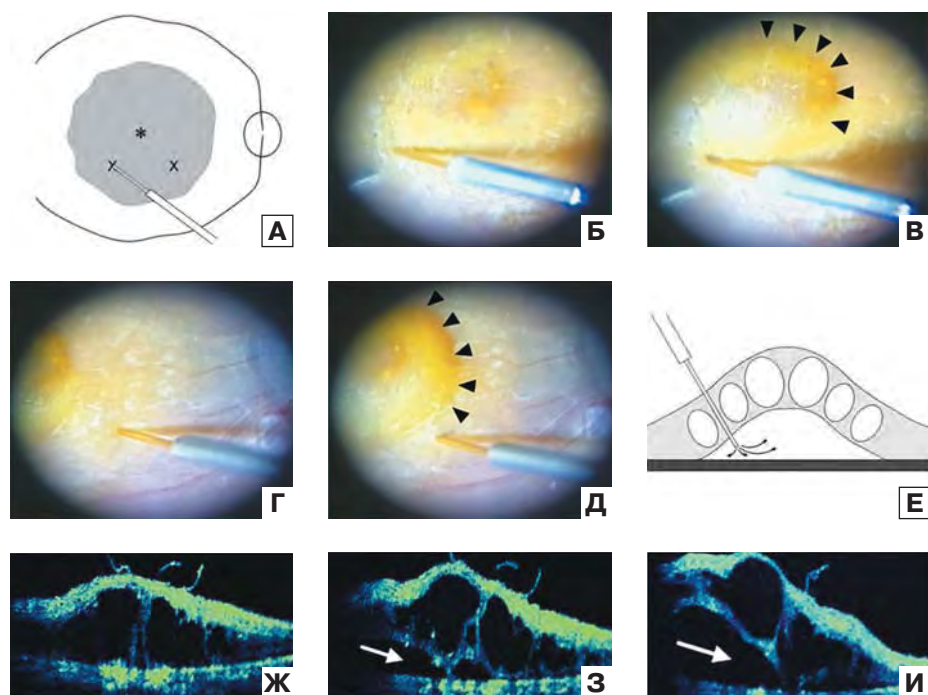


Рисунок. Модификация витрэктомии по Y. Morizane и соавт. [47]. А — схематичное изображение места вкола для субретиальной инъекции раствора BSS. Б—Д — интраоперационные фотографии техники субретиального введения раствора BSS. Е — схематичное изображение техники субретиальной инъекции раствора BSS. Ж—И — снимки интраоперационного ОКТ, показывающие состояние сетчатки до субретиальной инъекции в начале субретиального введения, когда возникла отслойка сетчатки (Ж) и спустя 1 с от начала введения (З), где видно увеличение отслойки сетчатки в процессе субретиальной инъекции (И)

Figure. Vitrectomy modification according Y. Morizane, et al. [47]. А — schematic representation of the injection site for subretinal injection of BSS solution. Б—Д — intraoperative photographs of the technique of subretinal injection of BSS solution. Е — schematic representation of the technique of subretinal injection of BSS solution. Ж—И — intraoperative OCT images showing the state of the retina before subretinal injection, at the beginning of subretinal injection, when retinal detachment occurred (Ж) and 1 sec after the start of injection (З), where an increase in retinal detachment during subretinal injection (И) is seen.

кроме того, омывается пигментный эпителий, смываются воспалительные цитокины, что может реактивировать насосную функцию пигментного эпителия для перекачивания жидкости из сетчатки в сосудистую оболочку [47].

Факторы прогноза. Важно выявлять пациентов с ДМО и своевременно рекомендовать хирургическое лечение [48–50]. Кроме того, необходимо совместное лечение с эндокринологом для компенсации метаболических системных нарушений. У пациентов с компенсированным СД выше вероятность улучшения функциональных результатов. Существует корреляция между уровнем гликозилированного гемоглобина и динамикой послеоперационного отека сетчатки и МКОЗ после витрэктомии [51]. Целостность НПП, миоидной и эллипсоидной зоны, согласно ряду исследований, определяется как важный прогностический фактор улучшения зрения [48, 52]. У пациентов с ДМО и признаками глиоза сетчатки наблюдается повышенная экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в клетках Мюллера и астроцитах. GFAP играет важную роль в клеточной адгезии через цитоскелет, поверхностные рецепторы и внеклеточный матрикс. Пациенты с большими интратетинальными кистами и увеличенными фовеальными аваскулярными зонами имеют более высокий риск субфовеальной атрофии и ухудшения зрения [53]. Идентификация морфологической картины ДМО с помощью ОКТ также может быть фактором для прогнозирования остроты зрения. Пациенты с кистозным диффузным отеком сетчатки имеют наименьшую вероятность улучшения функциональных результатов после оперативного лечения [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДР и ДМО являются актуальной медико-социальной проблемой в современном обществе. Патогенетические механизмы данных патологий многогранны и до сих пор до конца не изучены. Данные заболевания являются частой причиной внезапного снижения зрения и возможной утраты трудоспособности. Золотым стандартом терапии ДМО является применение ингибиторов ангиогенеза и лазерное лечение. Широкое распространение получило хирургическое лечение ДР, а именно витрэктомия без или с проведением мембранопилинга ВПМ и эпиретинальной мембраны, что может отразиться положительным образом и на течении ДМО. Прогнозировать результат лечения ДМО возможно по общесоматическому состоянию пациента, а также по результатам ОКТ.

Литература/References

- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009; 116 (3): 497–503. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.016
- WHO. *Global Report on Diabetes: World Health Organization*. 2016. [cited 2017]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015 Sep 30; 2: 17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2
- Burke SJ, Karlstad MD, Eder AE, et al. Pancreatic beta-Cell production of CXCR3 ligands precedes diabetes onset. *Biofactors*. 2016; 42 (6): 703–15. doi: 10.1002/biof.1304
- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54 (1): 1–32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001
- Koskela UE, Kuusisto SM, Nissinen AE, Savolainen MJ, Liinamaa MJ. High vitreous concentration of IL-6 and IL-8, but not of adhesion molecules in relation to plasma concentrations in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res*. 2013; 49 (2): 108–14. doi: 10.1159/000342977
- Mishra S, Mishra BB. Study of lipid peroxidation, nitric oxide end product, and trace element status in type 2 diabetes mellitus with and without complications. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017; 7 (2): 88–93. doi: 10.4103/2229-516X.205813
- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003; 26 (9): 2653–64.
- Ciulla TA, Harris A, Laskany P, et al. Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002; 80 (5): 468–77.
- Paget C, Lecomte M, Ruggiero D, Wiernsperger N, Lagarde M. Modification of enzymatic antioxidants in retinal microvascular cells by glucose or advanced glycation end products. *Free Radic Biol Med*. 1998; 25 (1): 121–9.
- Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Aug; 46 (8): 2916–24. doi: 10.1167/iov.04-1409
- Duh E, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. *Diabetes*. 1999 Oct; 48 (10): 1899–906. doi: 10.2337/diabetes.48.10.1899
- Bazzoni G. Endothelial tight junctions: permeable barriers of the vessel wall. *Thromb Haemost*. 2006 Jan; 95 (1): 36–42. PMID: 16543959
- Deissler HL, Deissler H, Lang GE. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) is sufficient to completely restore barrier malfunction induced by growth factors in microvascular retinal endothelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95 (8): 1151–6. doi: 10.1136/bjo.2010.192229
- Gonzalez-Salinas R, Garcia-Gutierrez MC, Garcia-Aguirre G, et al. Evaluation of VEGF gene polymorphisms and proliferative diabetic retinopathy in Mexican population. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10 (1): 135–9. doi: 10.18240/ijo.2017.01.22
- Kawashima H, Mizukawa K, Kiryu J. Factors associated with visual recovery after sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide in diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 1307–14. doi: 10.2147/OPTH.S34631
- Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, et al. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Jan; 30 (1): 8–18. doi: 10.1177/1118. Sambhav K, Grover S, Chalam KV. The application of optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62 (6): 838–66. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.05.006
- Matsunaga DR, Yi JJ, De Koo LO, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of diabetic retinopathy in human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015; 46 (8): 796–805. doi: 10.3928/23258160-201509-09-03
- Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярно-отёка в реальной клинической практике (2-летние результаты). *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 42–9. [Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Tarasov M.S., et al. Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results). *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 42–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49>
- Liberski S, Wichrowska M, Kocięcki J. Aflibercept versus Faricimab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 20; 23 (16): 9424. doi: 10.3390/ijms23169424
- Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010; 33 (11): 2399–405. doi: 10.2337/dc10-0493
- Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2019 Aug; 126 (8): 1155–70. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.03.023
- Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al.; YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022 Feb 19; 399 (10326): 741–55. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118 (4): 615–25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031 pmid: 21459215
- Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular oedema: 5-year results of the Pan-American Collaborative Retina Study group. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100 (12): 1605–10. doi: 10.1136/bjo.2015-307950
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1134–46 e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.032

28. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Амир И.М. и др. Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетическим макулярным отеком при интравитреальной медикаментозной терапии. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (2): 124–9. [Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Amir I.M., et al. Aqueous humor cytokines concentration changes in patients with diabetic macular edema after intravitreal pharmacotherapy. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (2): 124–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-124-129>
29. EMC. Ozurdex Summary of Product Characteristics. EMC. 2017 [cited 2017]. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc>
30. London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence. *Adv Ther*. 2011; 28 (5): 351–66. doi: 10.1007/s12325-011-0019-z
31. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (1): 80–6. doi: 10.1167/iovs.10-5285
32. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013; 120 (9): 1843–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.018
33. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121 (10): 1904–14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
34. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014; 121 (12): 2473–81. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.002
35. Mastropasqua R, Toto L, Borrelli E, et al. Morphology and function over a one-year follow up period after intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with diabetic macular edema. *PLoS One*. 2015; 10 (12): e0145663. doi: 10.1371/journal.pone.0145663 pmid: 26720268
36. Simpson AR, Dowell NG, Jackson TL, Tofts PS, Hughes EH. Measuring the effect of pars plana vitrectomy on vitreous oxygenation using magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Mar 21; 54 (3): 2028–34. doi: 10.1167/iovs.12-11258
37. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144: 747–54.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.012
38. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142 (3): 405–12.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2006.04.023
39. Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Ларина Е.А. Метод закрытия макулярного разрыва с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны: сравнительный анализ микропериметрических данных. *Российский биомедицинский журнал Medline.ru*. 2019; 20: 187–200. [Fayzakhmanov R.R., Pavlovskiy O.A., Larina E.A. The method of closure of macular holes with a partial peeling of the internal limiting membrane: comparative analysis. *Russian biomedical journal Medline.ru*. 2019; 20: 187–200 (In Russ.)].
40. Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Ларина Е.А. Хирургическое лечение пациентов с неустраненным макулярным разрывом. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019; 14 (2): 98–104. [Fayzakhmanov R.R., Pavlovskiy O.A., Larina E.A. Modern methods of operative intervention of patients with macular hole. *Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2019; 14 (2): 98–104 (In Russ.)]. doi: 10.25881/BPNMSC.2018.64.37.021
41. Wong Y, Steel DHW, Habib MS, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255 (4): 733–42. doi: 10.1007/s00417-016-3562-0
42. Akbar Khan I, Mohamed MD, Mann SS, Hysi PG, Laidlaw DA. Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for Centre involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99 (8): 1078–81. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305966
43. Ophir A, Martinez MR, Mosqueda P, Trevino A. Vitreous traction and epiretinal membranes in diabetic macular oedema using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye*. 2010; 24 (10): 1545–53. doi: 10.1038/eye.2010.80
44. Hagenau F, Vogt D, Ziada J, et al. Vitrectomy for diabetic macular edema: optical coherence tomography criteria and pathology of the vitreomacular Interface. *Am J Ophthalmol*. 2019; 200: 34–46. doi: 10.1016/j.ajo.2018.12.004
45. Iglicki M, Lavaque A, Ozimek M, et al. Biomarkers and predictors for functional and anatomic outcomes for small gauge pars plana vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane in naive diabetic macular edema: the VITAL study. *PLoS One*. 2018; 13(7):e0200365. doi: 10.1371/journal.pone.0200365
46. Antoszyk AN, Glassman AR, Beaulieu WT, et al.; DRCR Retina Network. Effect of intravitreal aflibercept vs vitrectomy with panretinal photocoagulation on visual acuity in patients with vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020 Dec 15; 324 (23): 2383–95. doi: 10.1001/jama.2020.23027
47. Morizane Y, Kimura S, Hosokawa M, et al. Planned foveal detachment technique for the resolution of diffuse diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*. 2015 Sep; 59 (5): 279–87. doi: 10.1007/s10384-015-0390-4
48. Yanyali A, Bozkurt KT, Macin A, Horozoglu F, Nohutcu AF. Quantitative assessment of photoreceptor layer in eyes with resolved edema after pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2011; 226 (2): 57–63. doi: 10.1159/000327597
49. Sakamoto A, Nishijima K, Kita M, et al. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247 (10): 1325–30. doi: 10.1007/s00417-009-1107-5
50. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina*. 2010; 30 (5): 774–80. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c2e0d6
51. Yamada Y, Suzuma K, Ryu M, et al. Systemic factors influence the prognosis of diabetic macular edema after pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling. *Curr Eye Res*. 2013; 38 (12): 1261–5. doi: 10.3109/02713683.2013.820327
52. Chhablani JK, Kim JS, Cheng L, Kozak I, Freeman W. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 250 (10): 1415–20. doi: 10.1007/s00417-012-1968-x
53. Romano MR, Romano V, Vallejo-Garcia JL, et al. Macular hypotrophy after internal limiting membrane removal for diabetic macular edema. *Retina*. 2014; 34 (6): 1182–9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000076
54. Ichiyama Y, Sawada O, Mori T, et al. The effectiveness of vitrectomy for diffuse diabetic macular edema may depend on its preoperative optical coherence tomography pattern. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254 (8): 1545–51. doi: 10.1007/s00417-015-3251-4

Вклад авторов в работу: Р.Р. Файзрахманов — дизайн и редактирование статьи; О.А. Павловский — концепция, дизайн, редактирование статьи; М.А. Лукиных — сбор и анализ литературы, написание текста; Н.С. Егорова — анализ литературы.

Author's contribution: R.R. Fayzrakhmanov — design, editing of the review; O.A. Pavlovskiy — concept, design, editing of the review; M.A. Lukinykh — literature collection and analysis, writing of the review; N.S. Egorova — literature analysis.

Поступила: 17.08.2023. Переработана: 18.09.2023. Принята к печати: 20.09.2023

Originally received: 17.08.2023. Final revision: 18.09.2023. Accepted: 20.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Центр офтальмологии, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия

² ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра глазных болезней, ул. Нижняя Первомайская, д. 65, Москва, 105203, Россия

Ринат Рустамович Файзрахманов — д-р мед. наук, профессор, заведующий Центром офтальмологии¹, заведующий кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0002-4341-3572

Олег Александрович Павловский — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-3470-6282

Офтальмологический центр «Визион», Смоленская площадь, д. 3, Москва, 121099, Россия

Михаил Алексеевич Лукиных — врач-офтальмолог, ORCID 0009-0003-9015-7158

Наталья Сергеевна Егорова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0009-0005-8182-2528

Для контактов: Михаил Алексеевич Лукиных,
97mikel97@gmail.com

¹ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, center of ophthalmology, 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., 105203 Moscow, Russia

² N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Institute of Advanced Training of Physicians, Chair of Eye Diseases, 65, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Rinat R. Fayzrakhmanov — Dr. of Med. Sci., professor, director of the center of ophthalmology¹, head of the chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-4341-3572

Oleg A. Pavlovskiy — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of the chair of ophthalmology², ORCID 0000-0003-3470-6282

Vision Ophthalmological center, 3, Smolenskaya square, Moscow, 121099, Russia

Mikhail A. Lukinykh — ophthalmologist, ORCID 0009-0003-9015-7158

Natalia S. Egorova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0009-0005-8182-2528

For contacts: Mikhail A. Lukinykh,
97mikel97@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-145-150>

Интраокулярная коррекция пресбиопии в хирургии катаракты

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, А.А. Атаманенко³, Ф.К. Работа^{1, 2}, Е.И. Дмитриева^{1, 2}

¹ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ООО «МЦ «ИнтерВзгляд», ул. 10 лет Октября, д. 100, Омск, 644001, Россия

Катаракта является одной из ведущих причин слепоты в мире, ее распространенность увеличивается с возрастом, варьируя от 3,9% у лиц 55–64 лет до 92,6% у лиц 80 лет и старше. Интраокулярные линзы (ИОЛ) используются при хирургии катаракты для замены естественного человеческого хрусталика и/или исправления аномалий рефракции. В последние годы разработан широкий спектр ИОЛ для коррекции пресбиопии, которые превосходят традиционные монофокальные ИОЛ. С увеличением продолжительности жизни и изменениями повседневной деятельности все большее число пациентов помимо безупречного зрения вдалеке предъявляют высокие требования к зрению вблизи и на промежуточном расстоянии. В обзоре представлен анализ современных подходов к коррекции пресбиопии на основе использования ИОЛ с различной технологией производства. Рассматриваются механизмы коррекции пресбиопии, сформулированы общие принципы мультифокальной коррекции, особенности технологии увеличенной глубины фокуса (EDOF), проанализированы достоинства и недостатки различных категорий ИОЛ: мультифокальных, улучшенных монофокальных, ИОЛ с углубленным фокусом. Особое значение уделено терминологии, разграничены понятия «EDOF» и «мультифокальные ИОЛ», которые не исключают друг друга. Бифокальная ИОЛ может иметь характеристики EDOF, как и асферическая монофокальная ИОЛ, дифракционная или рефракционная трифокальная ИОЛ, но с частичным ограничением диапазона на близком расстоянии с целью минимизации дисфотопических жалоб. В связи с активными маркетинговыми стратегиями производителей ИОЛ представленные данные могут быть полезны в клинической практике, помогут облегчить и структурировать информацию по данной проблеме для практического врача-офтальмолога. Инновационные решения в разработке материалов, оптических платформ и дизайна ИОЛ при интраокулярной коррекции пресбиопии способствуют дифференцированному подходу и достижению высоких функциональных результатов с учетом индивидуальных потребностей пациентов.

Ключевые слова: факэмульсификация катаракты; пресбиопия; улучшенные монофокальные ИОЛ, мультифокальные ИОЛ, ИОЛ с углубленным фокусом (EDOF)

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Атаманенко А.А., Работа Ф.К., Дмитриева Е.И. Интраокулярная коррекция пресбиопии в хирургии катаракты. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 145–50. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-145-150>

Intraocular correction of presbyopia in cataract surgery

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Andrey A. Atamanenko³, Fedor K. Rabota^{1, 2}, Elena I. Dmitrieva^{1, 2}

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

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

³Intervzglyad Medical Center, 100, 10 let Oktyabrya St., Omsk, 644001, Russia

anzhellafursova@yandex.ru

Cataract is one of the leading causes of blindness worldwide; its prevalence increases with age, ranging from 3.9 % among 55–64 years old to 92.6 % among those aged 80 years or more. Intraocular lenses (IOLs) are used in cataract surgery to replace the natural human lens and/or correct refractive errors. In recent years, a wide range of IOLs have been developed for the correction of presbyopia, which have surpassed traditional monofocal intraocular lenses. With an increased life duration and lifestyle changes, an increasing number of patients are not content with excellent distant vision alone but wish to have adequate near- and intermediate-distance vision. The review presents modern approaches to the correction of presbyopia by IOLs produced with the help of various technologies. The mechanisms of presbyopia correction, the general principles of multifocal IOL use, extended depth of focus (EDOF) technology, the advantages and drawbacks of individual IOL categories such as multifocal IOLs, improved monofocal IOLs, and deep focus IOLs are discussed. Special attention is given to terminology. Specifically, the concepts of EDOF and multifocal IOLs are distinguished, which however are not mutually exclusive as bifocal IOL, aspherical monofocal IOL, diffraction or refraction trifocal IOL can have EDOF characteristics (with partial range limitation at near distance in order to minimize dysphotopic complaints). Taking into account the active marketing strategies of IOL manufacturers, the presented data can be useful in clinical practice, facilitating and structuring the relevant information for the ophthalmologist. Innovative solutions in the development of materials, optical platforms and the design of intraocular lenses for intraocular presbyopia correction provide a differentiated approach to achieving high functional results depending on the individual needs of patients.

Keywords: cataract; phacoemulsification; presbyopia; improved monofocal plus IOLs; multifocal IOLs; extended depth of focus IOLs (EDOF)

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., Atamanenko A.A., Rabota F.K., Dmitrieva E.I. Intraocular correction of presbyopia in cataract surgery. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 145-50 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-145-150>

Катаракта является одной из ведущих причин слепоты во всем мире [1, 2], ее распространенность увеличивается с возрастом, варьируя от 3,9 % среди лиц 55–64 лет до 92,6 % среди лиц 80 лет и старше [3]. По прогнозам К. Монсеф и соавт. [4], количество больных катарактой увеличится к 2025 г. до 40 млн человек. Современные возможности ультразвуковой факоэмульсификации катаракты (ФЭК), позволяющие безопасно удалять хрусталик различной степени плотности у пациентов, в том числе с сопутствующими глазными заболеваниями [5, 6], обеспечивают высокие функциональные результаты и способствуют увеличению количества таких операций во всем мире [7].

Интраокулярные линзы (ИОЛ) используются при хирургии катаракты для замены естественного человеческого хрусталика и/или исправления аномалий рефракции. В последние годы разработан широкий спектр мультифокальных ИОЛ (MfIOL), которые превзошли традиционные монофокальные ИОЛ. С увеличением продолжительности и изменением образа жизни все большее число пациентов в повседневной деятельности помимо превосходного зрения вдаль предъявляют высокие требования к зрению вблизи и на промежуточном расстоянии. Кроме того, ИОЛ являются вариантом лечения пациентов с пресбиопией, которым не может быть проведена лазерная рефракционная хирургия и которые не хотят пользоваться очками для чтения. При запланированной эметропии монофокальные ИОЛ

формируют четкое изображение в плоскости сетчатки, обеспечивая детальное и высококонтрастное изображение на дальней дистанции, но размытое и малоконтрастное изображение для ближнего и промежуточного расстояния. Долгое время существующей альтернативой была тактика monovision, когда ведущий глаз нацелен на зрение вдаль, а контрлатеральный — на зрение на среднем или близком расстоянии. Значимым ограничением преимуществ этого подхода является потеря стереопсиса. Первая MfIOL была имплантирована Пирсом в 1986 г. Несмотря на наличие явных недостатков: сниженную контрастную чувствительность и тяжелые фотофеномены, большое количество пациентов достигли высокого уровня удовлетворенности и независимости от очков [8].

Интраокулярная коррекция пресбиопии, основанная на принципе одновременного видения и максимальной или полной зрительной независимости, в настоящее время может быть разделена на две большие категории: MfIOL и ИОЛ с увеличенной глубиной резкости (EDOF). В настоящее время на международном рынке существует не менее 70 видов MfIOL и EDOF, представляющих 82 различные оптические платформы. Перспективы дальнейшего развития оптической коррекции пресбиопии определила Американская академия офтальмологии, представившая консенсусное заявление о том, что EDOF должны иметь расширенную дальнюю зону фокусировки с достижением

промежуточного расстояния и обеспечивать отличное зрение вдаль и на среднем расстоянии. В настоящее время наблюдается сдвиг в сторону разработки EDOF, технология изготовления которых основана на минимизации дисфотопсии и достижении непрерывного плавного фокуса [9, 10].

Общие принципы. Особенностью мультифокальной коррекции зрения является наложение сфокусированного и расфокусированного изображений на сетчатку. Это связано с тем, что задача такого типа ИОЛ заключается в корректировке нескольких фокусных точек как для дальнего, так и для ближнего зрения. Успех мультифокального зрения зависит от способности человеческого мозга выбирать среди наложенных изображений изображение в фокусе, подавляя при этом размытое изображение вне фокуса, что осуществляется благодаря процессам нейроадаптации [11–13].

Для создания мультифокальной оптики используются два оптических явления: рефракции и дифракции.

Зональные рефракционные линзы имеют отдельные области, или зоны, различающиеся по силе преломления света. Оптическая сила зависит от локальной кривизны поверхности, при этом участки различной кривизны определяют вариацию диоптрийности в пределах ИОЛ. Чтобы избежать эффектов рассеянного света, переход между этими областями максимально нивелируется за счет создания нескольких кольцевых областей с промежуточной оптической силой. ИОЛ ReZoom и ее предшественница Aray (Abbott Medical Optics, США) являются примерами зонально-концентрических рефракционных MfIOL. Рефракционные ИОЛ M-flex (Rayner, Великобритания) используют чередующиеся концентрические области различной мощности для обеспечения бифокальности. Эти оптические системы зависят от ширины зрачка и чувствительны к послеоперационной децентрации, а также к риску возникновения нежелательных световых явлений (дисфотопсий), таких как ореолы и блики. Уменьшение мощности аддидации позволило разработать концепцию зональных рефракционных линз EDOF, таких как Lentis Comfort (Oculentis, Германия), которые предназначены для работы на средней дистанции [14].

Дифракционные ИОЛ. Дифракционные ИОЛ для создания мультифокальности используют оптическое явление дифракции. Они основаны на геометрической концепции прохождения световых лучей и использовании преимуществ волновой природы света. Дифракционные ИОЛ создают области интерференции для световых волн, распространяющихся к сетчатке, избирательно задерживая часть светового потока (изменяя фазовые соотношения между входящими световыми волнами) в выбранных областях [14]. При этом на передней или задней поверхности линзы создаются концентрические кольцевые зоны, образуя асимметричную пластину, также называемую «дифракционной киноформой» [15]. В грубом приближении профиль киноформы напоминает пилу с высотой ступеней всего несколько микрон. Резкие перепады происходят на стыке каждой зоны, и расстояние между зонами постепенно уменьшается от центра ИОЛ к ее краю. Количество световой энергии, распределяемой по каждому фокусу, полностью зависит от дифракционной структуры и максимальной высоты ступеней [14], длины волны, а также изменения показателя преломления между материалом линзы и окружающей ее средой.

Важно понимать, что дифракционный элемент позволяет разделять поступающий свет на два основных фокуса для бифокальных ИОЛ и на три для трифокальных ИОЛ. Из-за своей дискретной и повторяющейся структуры дифракционные элементы создают конечное число не-

смежных фокусных точек для одной и той же длины волны падающего света [14].

Первая трифокальная дифракционная ИОЛ — FineVision (Physiol, Бельгия) — была выпущена в 2010 г. [16]. Ее оптический дизайн основан на сочетании двух бифокальных дифракционных линз. Первый дифракционный элемент был спроектирован с аддидацией 3,5 D (ближний) в первом порядке дифракции, а второй обеспечил аддидацию на 1,75 D. В результате процент потерянной энергии, который обычно составляет 20 % для стандартных дифракционных бифокальных линз, был снижен у этой модели примерно до 14 %. Дифракционный профиль ИОЛ также постепенно ослаблялся по всей оптической поверхности (аподизация), что сопровождалось непрерывной модуляцией распределения световой энергии, направленной на три первичных фокуса. Чем больше рассматриваемая зона, тем пропорционально больше света направляется на удаленные фокусы. Благодаря гармоническому соотношению между промежуточным и ближними фокусами, общее число дифракционных зон не изменяется по сравнению с бифокальной ИОЛ, имеющей ту же оптическую силу вблизи, в то время как высота дифракционных ступеней меняется из-за наложения промежуточного дифракционного профиля [16].

Другие трифокальные ИОЛ: AT LISA TRI 839MP (Carl Zeiss, Германия) и RayOne (Rayner, Великобритания) — используют аналогичную концепцию без аподизации, но с зоной дифракции, ограниченной 4,5 мм в центре оптической зоны [17, 18]. С.В. Кривко и соавт. [19] показали, что ИОЛ RayOne Trifocal (Rayner, Великобритания) обеспечивает высокую остроту зрения на всех дистанциях (в 68 % — для дали, 81 % — на промежуточном расстоянии и 87 % для близи), что соответствует результатам других исследователей.

AcrySof IQ PanOptix (Alcon, США) представляет собой квадрифокальную ИОЛ, с помощью которой подавляется один из порядков дифракции при фокусировке на большем промежуточном расстоянии зрения (1,1 D) и обеспечивается сила аддидации вблизи +3,25 D и на среднем расстоянии +2,17 D [20]. Ее дифракционный дизайн отличается от трехфокальных линз, благодаря чему гармонизирована взаимосвязь между ближним и промежуточным фокусами [21]. В исследовании Б.Э. Малюгина и соавт. [22] были проанализированы результаты ФЭК с имплантацией трифокальной AcrySof IQ PanOptix (Alcon, США) в 1-й группе (25 глаз) и трифокальной торической AT LISA TRI (Carl Zeiss, Германия) ИОЛ — во 2-й группе (25 глаз). Через 12 мес после вмешательства остроту зрения (ОЗ) измеряли монокулярно вдаль, на промежуточной дистанции и вблизи с применением десятичной шкалы системы LogMAR и интерактивной компьютерной программы (ИКП). Для оценки контрастной чувствительности применяли прибор Optec 6500. Степень выраженности световых феноменов и показатели качества зрения оценивали при помощи анкеты. После имплантации обеих трифокальных ИОЛ отмечались высокие функциональные результаты — повышение ОЗ у пациентов на разных расстояниях с преимуществом таковых в группе AcrySof IQ PanOptix (Alcon, США). После имплантации обеих ИОЛ кривая контрастной чувствительности имела типичный вид с максимальным показателем в области средних частот и снижением такового в области высоких частот с наилучшими результатами после имплантации AcrySof IQ PanOptix (Alcon, США). Послеоперационный период характеризовался высокой степенью субъективной удовлетворенности пациентов в обеих группах [22].

Особенности технологии EDOF. Основной оптический принцип заключается в создании единственной удлинённой фокусной точки для увеличения глубины фокусировки, в отличие от монофокальных ИОЛ (в которых свет фокусируется в единственной точке) или MfIOL (имеющих 2 или 3 отдельные точки). Этот удлинённый фокус введен для минимизации наложения ближних и дальних изображений, характерных для традиционных MfIOL, что устраняет эффект ореола. Основная задача этих ИОЛ — улучшение качества зрения на среднем и ближнем расстоянии без влияния на зрение вдаль. ИОЛ EDOF обеспечивают непрерывный диапазон фокусировки без явно асимметричного распределения оптической силы ИОЛ с устранением присутствия вторичных изображений с расфокусировкой.

Влияние индуцированных аберраций на качество изображения и глубину фокуса. Коррекция пресбиопии — это баланс трех взаимосвязанных факторов: качества зрения, глубины резкости и дисфотопсии.

Сферическая аберрация — аберрация, связанная с разницей фокусных расстояний центрального и периферического световых лучей, проходящих через ИОЛ. Среднее значение сферической аберрации роговицы составляет $0,310 \pm 0,135$ мм для зрачка размером 6 мм. Возможности ее нейтрализации ограничены выбором ИОЛ с отрицательной сферической аберрацией. Преимущество асферической ИОЛ заключается в обеспечении более четкого фокуса и, следовательно, лучшего зрения на определенном расстоянии. Хотя аберрации более высокого порядка ухудшают качество зрения, в большинстве случаев наличие некоторых из них (особенно сферических, комы и вторичного астигматизма) увеличивает глубину фокуса. Хроматические аберрации (ХА) являются следствием различия в длине волны различных участков света видимого спектра. Роговица человека индуцирует ХА из-за большего преломления синего света, чем красного. На индуцированные ИОЛ ХА влияют дисперсия оптического материала и оптический дизайн ИОЛ, которые способны поддерживать и усиливать ХА, индуцируемые роговицей. Напротив, дифракционные ИОЛ способны минимизировать ХА. Ахроматизация не приводит к увеличению глубины резкости, но способствует улучшению контрастной чувствительности и повышению качества зрения [23].

Существует только два способа добиться EDOF как такового: сузить диафрагму (как у диафрагмы фотоаппарата, например ИОЛ IC8 (AcuFocus, США) или использовать сферическую аберрацию (например, PhysIOL/BVI, Бельгия, или Vivity Alcon, США). Любая дифракционная система опирается на генерацию «дискретных» фокусов. Так, ИОЛ Symphony Johnson & Johnson (США) представляет собой бифокальную линзу с промежуточным расстоянием и хроматической компенсацией [24] и зональную рефракционную систему с дискретными зонами, которые также обеспечивают дискретные фокусы, пока эти зоны различимы. Если зоны смешаны (например, ИОЛ Vivity Alcon, США), то такие ИОЛ относятся к категории линз, использующих аберрации высшего порядка (нет «зон», но есть глобальная зона с асферическим дизайном).

Л.М. Низамудинова и соавт. [25] провели оценку долгосрочных результатов имплантации недифракционной ИОЛ с расширенной глубиной фокуса Vivity (Alcon, США). Через 12 мес после операции некорректируемая ОЗ вдаль составила $0,88 \pm 0,06$, на средней дистанции — $0,77 \pm 0,02$, вблизи — $0,60 \pm 0,05$, максимальная корректируемая ОЗ вдаль — $0,93 \pm 0,04$, на среднем расстоянии — $0,81 \pm 0,07$, вблизи — $0,65 \pm 0,01$. У одного (5 %) пациента были

выявлены периодические круги светорассеяния (гало) и еще у одного (5 %) пациента — снижение контрастной чувствительности. Трудностей с вождением автомобиля не было. По мнению авторов, ИОЛ Vivity обеспечивает повышение ОЗ на всех дистанциях, 85 % пациентов оценили результаты на «отлично», 15 % — «хорошо».

Наибольший практический интерес представляет классификация, предложенная R. Rampat и D. Gatinel [14], согласно которой разделяют ИОЛ с эффектами EDOF *in vitro* (оптический дизайн) и *in vivo* (визуальный) с малыми апертурами и асферическими непрерывными конструкциями и ИОЛ, использующие дискретные множественные фокусы для достижения эффекта EDOF *in vivo* (преломляющие зональные и дифракционные конструкции). Тем не менее вопрос качества зрения на близком расстоянии остается предметом дискуссии. Так, D. Freyer и соавт. [26] отметили при использовании EDOF высокую остроту зрения вдаль на среднем расстоянии, но недостаточное зрение вблизи у большинства пациентов. Один из способов компенсации недостаточности остроты зрения — это мини-моновидение или стратегии сочетания с дифракционными линзами с низкой аддитацией. Но при этом необходимо отметить, что использование мини-моновидения может вызвать ухудшение зрения вдаль и появление дополнительных ореолов из-за низкой близорукости в контрлатеральном глазу. Исследования В. Cochener и соавт. [13] показали, что формирование смешанного зрения с MfIOL или EDOF является многообещающим вариантом катарактальной или рефракционной хирургии у пациентов, претендующих на отказ от очковой коррекции, и представляют значимую альтернативу использованию трифокальных ИОЛ. Нейроадаптация является серьезной проблемой после имплантации MfIOL или EDOF, этот процесс занимает много времени и зависит от индивидуальных факторов. Наличие аберраций, определяющее особенности оптической конструкции ИОЛ для улучшения зрения вблизи, может трудно переноситься пациентом, хотя мозг постепенно адаптируется к определенному количеству аберраций. Через 4–6 мес после операции у 87,0–97,6 % людей не наблюдается умеренной интенсивности ореолов, бликов или восприятия звездообразования [27].

Терминология. При отсутствии ясного понимания терминологии представляется важным разделить основные понятия. EDOF — это ИОЛ, у которой увеличена сферическая аберрация для удлинения фокуса без наличия как рефракционной, так и дифракционной дополнительной мультифокальности. Важно отметить, что технология EDOF не может обеспечить диапазон фокусировки более чем на 1 дптр. Характеристики мультифокальности и EDOF не исключают друг друга. Бифокальная ИОЛ может иметь характеристики EDOF, как и асферическая монофокальная ИОЛ, дифракционная или рефракционная трифокальная ИОЛ, но с частичным ограничением диапазона на близком расстоянии с целью минимизации дисфотопических жалоб. R. Rampat и D. Gatinel [14] предложили название этой группе — «гибридные ИОЛ». Symphony (Johnson & Johnson, США), AT LARA TRI (Carl Zeiss, Германия) — это гибридные ИОЛ, сочетающие EDOF с мультифокальностью.

Улучшенные монофокальные линзы. Недавно разработанные улучшенные монофокальные ИОЛ, или монофокальные «плюс», сочетают в себе характеристики разных типов линз: они обеспечивают ту же остроту зрения вдаль, что и стандартные монофокальные, но с лучшей промежуточной остротой зрения и отсутствием нежелательных световых явлений. Новое поколение ИОЛ включает TECNIS®

Eyhance ICB00 (Johnson & Johnson, США), ИОЛ хаст™ Mono-EDoF™ (Santen, Япония), ISOP-URE® (PhysIOL/BVI, Бельгия) и RayOne EMV (Rayner, Великобритания). Улучшенные монофокальные ИОЛ увеличивают глубину резкости, вызывая небольшую дополнительную положительную сферическую aberrацию. Другие ИОЛ, имеющие асферическую конструкцию, изготавливаются таким образом, чтобы компенсировать асферичность роговицы, что фактически уменьшает глубину фокусировки глаза в целом [14]. Они могут обеспечить достаточную глубину фокуса при использовании в условиях умеренного монозрения со смещением примерно от $-0,75$ до $-1,50$ дптр между доминирующим и недоминирующим глазом, что обеспечивает превосходное зрение на промежуточном уровне. Линза подходит для пациентов, которые не являются кандидатами на дифракционные трифокальные линзы и/или EDOF и хотят получить некоторую независимость от очков с отсутствием дисфотопсий [28].

Н.Э. Темиров и Н.Н. Темиров [29] сочли ИОЛ с дозированным сочетанием сферических aberrаций Ray One EMV (Rayner, Великобритания) наиболее уравновешенными по показателям ОЗ на разных дистанциях с минимальным количеством жалоб на световые феномены. М.Е. Коновалов и А.В. Моренко [30] показали, что конструктивные особенности позволяют рассматривать имплантацию Ray One EMV (Rayner, Великобритания) как вариант индивидуального подхода с учетом возможности применения у пациентов, профессиональная деятельность которых связана с длительной зрительной работой на промежуточных расстояниях (например, пользователи персональных компьютеров).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря инновационным решениям в разработке используемых материалов, оптических платформ и дизайна ИОЛ, принципиально изменились возможности выбора интраокулярной коррекции пресбиопии для дифференцированного подхода, обеспечивающего высокие функциональные результаты в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов. Соответствующее предоперационное диагностическое обследование, активный диалог, управление ожиданиями пациента являются ключом к достижению успеха при имплантации MfIOL, EDOF или улучшенных монофокальных ИОЛ.

Литература/References

1. Kovin N, Kempen John H, Stephen G, et al. Prevalence and causes of vision loss in sub-Saharan Africa in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104: 1658–68. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315217>
2. Lee Cameron M, Afshari Natalie A. The global state of cataract blindness. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28: 98–103. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000340>
3. Yu-Chi L, Mark W, Terry K, et al. Cataracts. *Lancet*. 2017; 390: 600–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30544-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30544-5)
4. Moncef K, Rim K, Rupert B, et al. Number of people blind or visually impaired by cataract worldwide and in world regions, 1990 to 2010. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 6762–9. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17201>
5. Дмитриева Е.И., Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Ким Т.Ю., Гамза Ю.А. Хирургия катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: вопросы и противоречия. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (1): 133–9. [Dmitrieva E.I., Fursova A.Zh., Nikulich I.F., Kim T.J., Gamza Yu.A. Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: questions and controversies. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (1): 133–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-133-139>
6. Медведев И.Б., Покровский Д.Ф. Бинокулярная фактоэмульсификация катаракты: отношение зарубежных офтальмологов. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4): 154–7. [Medvedev I.B., Pokrovsky

- D.F. Bilateral phacoemulsification of cataract: the opinion of foreign ophthalmologists. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4): 154–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-154-157>
7. Cicinelli MV, Buchan JC, Nicholson M, Varadaraj V, Khanna RC. Cataracts. *Lancet*. 2023 Feb 4; 401 (10374): 377–89. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01839-6
8. Zvorničanin J, Zvorničanin E. Premium intraocular lenses: The past, present and future. *J Curr Ophthalmol*. 2018 May 18; 30 (4): 287–96. doi: 10.1016/j.joco.2018.04.003
9. MacRae S, Holladay JT, Glasser A, et al. Special report: American Academy of Ophthalmology task force consensus statement for extended depth of focus intraocular lenses. *Ophthalmology*. 2017 Jan; 124 (1): 139–41. doi: 10.1016/j.optha.2016.09.039
10. Коновалов М.Е., Моренко А.В. Медико-технические аспекты применения интраокулярных линз с расширенной глубиной резкости. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (3): 159–64. [Konovalov M.E., Morenko A.V. Medical and technical aspects of using intraocular lenses with extended depth of field. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (3): 159–64 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-159-164>
11. Pedrotti E, Bruni E, Bonacci E, et al. Comparative analysis of the clinical outcomes with a monofocal and an extended range of vision intraocular lens. *Journal of Refractive Surgery*. 2016; 32: 436–42. <http://dx.doi.org/10.3928/1081597x-20160428-06>
12. Pandit RT. Monocular clinical outcomes and range of near vision following cataract surgery with implantation of an extended depth of focus intraocular lens. *Journal of Ophthalmology*. 2018; 2018: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/8205824>
13. Cochener B, Boutillier G, Lamard M, Auberger-Zagnoli C. A comparative evaluation of a new generation of diffractive trifocal and extended depth of focus intraocular lenses. *J Refract Surg*. 2018 Aug 1; 34 (8): 507–14. doi: 10.3928/1081597X-20180530-02. PMID: 30089179
14. Rampat R, Gatineau D. Multifocal and extended depth-of-focus intraocular lenses in 2020. *Ophthalmology*. 2021 Nov; 128 (11): e164–e185. doi: 10.1016/j.optha.2020.09.026
15. Royo M, Jiménez Á, Piñero DP. Clinical outcomes of cataract surgery with implantation of a continuous transitional focus intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2020 Apr; 46 (4): 567–72. doi: 10.1097/j.jcrs.000000000000108
16. Kretz FT, Choi CY, Müller M, et al. Visual outcomes, patient satisfaction and spectacle independence with a trifocal diffractive intraocular lens. *Korean J Ophthalmol*. 2016 Jun; 30 (3): 180–91. doi: 10.3341/kjo.2016.30.3.180
17. Mendicute J, Kapp A, Lévy P, et al. Evaluation of visual outcomes and patient satisfaction after implantation of a diffractive trifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Feb; 42 (2): 203–10. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.11.037
18. Oliveira RF, Vargas V, Plaza-Puche AB, Alió JL. Long-term results of a diffractive trifocal intraocular lens: Visual, aberrometric and patient satisfaction results. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Jan; 30 (1): 201–8. doi: 10.1177/1120672118818019
19. Кривко С.В., Белонженко Я.В., Сорокин Е.Л., Семенова Т.К. Первый опыт имплантации интраокулярных линз модели RayOne Trifocal. *Современные технологии в офтальмологии*. 2022; 2 (42): 66–71. [Krivko S.V., Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L., Semenova T.K. The first experience of implantation of intraocular lenses of the RayOne Trifocal model. *Modern technologies in ophthalmology*. 2022; 2 (42): 66–71 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2022-2-66-71>
20. Cochener B. Prospective clinical comparison of patient outcomes following implantation of trifocal or bifocal intraocular lenses. *J Refract Surg*. 2016 Mar; 32 (3): 146–51. doi: 10.3928/1081597X-20160114-01
21. Mendicute J, Kapp A, Lévy P, et al. Evaluation of visual outcomes and patient satisfaction after implantation of a diffractive trifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Feb; 42 (2): 203–10. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.11.037
22. Малоги́н Б.Э., Соболев Н.П., Фомина О.В., Белокопытов А.В. Сравнительный анализ функциональных результатов имплантации различных моделей трифокальных дифракционных интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (1): 80–9. [Maliugin B.E., Sobolev N.P., Fomina O.V., Belokopytov A.V. Comparative analysis of the functional results after implantation of various diffractive trifocal intraocular lenses. *Vestnik oftalmologii*. 2020; 136 (1): 80–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013601180>
23. Artal P, Manzanera S, Piers P, Weeber H. Visual effect of the combined correction of spherical and longitudinal chromatic aberrations. *Opt Express*. 2010; 18: 1637–48. <https://doi.org/10.1364/OE.18.001637>
24. Black S. A clinical assessment of visual performance of combining the TECNIS® Symphony Extended Range of Vision IOL (ZXR00) with the +3.25 D TECNIS Multifocal 1-piece IOL (ZLB00) in subjects undergoing bilateral cataract extraction. *Clin Ophthalmol*. 2018 Oct 23; 12: 2129–36. doi: 10.2147/OPTH.S175901

25. Низамудинова Л.М., Стебнев В.С., Стебнев С.Д., Малов И.В. Долгосрочные результаты имплантации новой недифракционной ИОЛ с расширенной глубиной фокуса. *Точка зрения Восток — Запад*. 2023; 2: 37–41. [Nizamutdinova L.M., Stebnev V.S., Stebnev S.D., Malov I.V. Long-term results of implantation of a new non-diffractive IOL with an expanded depth of focus. *The East — West point of view*. 2023; 2: 37–41 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-2-37-41>
26. Breyer DRH, Kaymak H, Ax T, et al. multifocal intraocular lenses and extended depth of focus intraocular lenses. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Jul-Aug; 6 (4): 339–49. doi: 10.22608/APO.2017186
27. Savini G, Schiano-Lomoriello D, Balducci N, Barboni P. Visual performance of a new extended depth-of-focus intraocular lens compared to a distance-dominant diffractive multifocal intraocular lens. *J Refract Surg*. 2018 Apr 1; 34 (4): 228–35. doi: 10.3928/1081597X-20180125-01
28. Labuz G, Son HS, Naujokaitis T, et al. Laboratory investigation of preclinical visual-quality metrics and halo-size in enhanced monofocal intraocular lenses. *Ophthalmol Ther*. 2021 Dec; 10 (4): 1093–104. doi: 10.1007/s40123-021-00411-9
29. Темиров Н.Э., Темиров Н.Н. Сравнительный анализ функциональных результатов имплантации различных моделей ИОЛ с продленным фокусом. *Современные технологии в офтальмологии*. 2023; 4 (50): 165–9. [Temirov N.E., Temirov N.N. Comparative analysis of the functional results of implantation of various IOL models with extended focus. *Modern technologies in ophthalmology*. 2023; 4 (50): 165–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2023-4-165-169>
30. Коновалов М.Е., Моренко А.В. Сравнительная оценка кривой дефокусировки монофокальной ИОЛ, ИОЛ с расширенной глубиной фокуса и трифокальной ИОЛ. *Офтальмология*. 2023; 20 (4): 683–7. [Konovalov M.E., Morenko A.V. Comparative evaluation of the defocusing curve of monofocal IOL, IOL with extended depth of focus and trifocal IOL. *Ophthalmology in Russia*. 2023; 20 (4): 683–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-683-687>

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова, А.А. Атаманенко — концепция и дизайн обзора, анализ данных литературы, написание, редактирование и финальная подготовка статьи к публикации; Ф.К. Работы, Е.И. Дмитриева — сбор и обработка данных литературы, написание и редактирование статьи.

Authors' contribution: A.Zh. Fursova, A.A. Atamanenko — concept and design of the review, analysis of literature data, writing, editing and final preparation of the article for publication; F.K. Rabota, E.I. Dmitrieva — collection and processing of literature data, writing and editing of the article.

Поступила: 16.04.2024. Переработана: 23.04.2024. Принята к печати: 24.04.2024

Originally received: 16.04.2024. Final revision: 23.04.2024. Accepted: 24.04.2024

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 проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ ООО «МЦ «ИнтерВзгляд», ул. 10 лет Октября, д. 100, Омск, 644001, Россия

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

Андрей Андреевич Атаманенко — врач-офтальмолог³

Федор Константинович Работы — врач-офтальмолог¹, аспирант кафедры офтальмологии²

Елена Игоревна Дмитриева — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии²

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 Intervglyad Medical Center, 100, 10 let Oktyabrya St., Omsk, 644001, Russia

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

Andrey A. Atamanenko — ophthalmologist³

Fedor K. Rabota — ophthalmologist¹, PhD student of chair of ophthalmology²

Elena I. Dmitrieva — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology²

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