

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

**РОЖ 2024
Том 17 № 4**



**ROJ 2024
Vol. 17 No. 4**

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 № 4

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2024 Vol. 17 No. 4

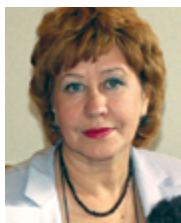
Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



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



Ответственный секретарь

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

Джеймс Волффсон — руководитель Высшей школы оптометрии факультета
наук о жизни и здоровье Астонского университета, Бирмингем, Великобритания

Гусева Марина Раульевна — д-р мед. наук, профессор кафедры
офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Хельмут Закс — приват-доцент, д-р медицины, руководитель отдела глазной
клиники Фридрихштадт, Дрезден, Германия

Золотарев Андрей Владимирович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней СамГМУ,
Самара, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Russian Ophthalmological Journal

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

ПОЖ 2024 Том 17 № 4

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2024 Vol. 17 No. 4

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 Ophthalmoeergonomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Executive Secretary

Olga V. Khramova — Chief Librarian, Medical Research Library, Helmholtz National Medikal 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. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

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

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeergonomics, 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. Herbolt — MD, PD, fMER, FEBOphth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinic Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmo-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Lausanne, Switzerland

Damian Czepita — M.D., Ph.D., Professor Emeritus, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

Natalia B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

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
ПИ N 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 K1)

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»

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

Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at Department of Clinical Pharmacology and Head of Division of Vascular Imaging at the Centre of Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria

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

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

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

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

© Russian ophthalmological journal, 2024

Publication Frequency: 4 times a year

Circulation: 1000 copies

The journal is included in the List of the leading reviewed scientific journals and editions published in the Russian Federation, as approved by the Higher Attestation Commission at the Russian Ministry of Education and Science (category K1). The authors pursuing doctoral degrees are officially required to publish the essential scientific results of their dissertations in journals appearing in this List

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

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

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription index on the website of the Internet catalog of the Russian Post PK581 and catalog Pressa RF 71618

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

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

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

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

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

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

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

Information Support: www.organum-visus.ru

Printing Office: Real Time Ltd

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Ф. Бровкина, К.Б. Мирзаев, Л.А. Кабардикова, Н.Д. Цыбикова Меланома хориоидеи: энуклеация по-прежнему актуальна?	7
Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Н.А. Осипова, Я.А. Киселева Эффективность антиангиогенной терапии хориоидальной неоваскуляризации у детей	14
А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко, Д.В. Тулин, А.А. Дзилихов, Н.В. Невин, А.Р. Кузнецов Количественная оценка воспалительной реакции в передней камере глаза по данным оптической когерентной томографии при плановой хирургии катаракты в стандартных случаях и у пациентов с сопутствующей офтальмологической и системной патологией	22
П.В. Лыскин, И.Р. Макаренко, О.А. Чуканин Альтернативный подход к хирургии эпиретинального фиброза	29
Е.Д. Семенов, А.А. Антонов, Х. Хдери, Т.М. Агаджанян Эффективность и безопасность 0,1% бримонидина в качестве стартовой монотерапии и при добавлении к комбинированной терапии глаукомы	34
Е.П. Тарутта, Р.Р. Стальмахова, С.В. Милаш, А.В. Анаев Отдаленные результаты лечения амблиопии у детей с нарушенным механизмом фиксации с помощью биологической обратной связи	41
А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, Ю.Е. Прокофьев, А.М. Иванов, М.В. Окунева Монофокальные ИОЛ нового поколения в хирургии катаракты при коморбидных состояниях	48
А.Ж. Фурсова, Е.И. Дмитриева, М.А. Васильева, А.С. Дербенева, Ю.А. Карлаш, И.Ф. Никулич, А.А. Атаманенко, М.С. Тарасов Оценка эффективности хирургического лечения катаракты пациентами с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией	55
С.В. Шухаев, Э.В. Бойко, Ю.М. Петросян, А.В. Молодкин Применение значений стандартной кератометрии по данным кератотопографического картирования для расчета оптической силы мультифокальной интраокулярной линзы	62
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Е.В. Блинова, П.А. Лябушев, Е.А. Литвин, Д.С. Блинов, А.А. Галчин, М.В. Ших, И.С. Струц, К.Д. Блинов, С.Д. Юдина, О.В. Василькина, С.В. Зотов, И.В. Ших Противовоспалительное действие и внутриглазная кинетика бромфенака при переднем увеите в зависимости от состава топической лекарственной формы	70

S. Jain, S. Lakhtakia, P. Choudhary, S. K. Pandey, S. L. Chandravanshi, A. Tiwari Incidence of PAX6 single nucleotide polymorphisms in congenital iridofundal coloboma and other congenital ocular abnormalities: a tertiary care hospital experience from central India	78
Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова, К.В. Сироткина, О.В. Безнос, М.С. Макаров, И.Н. Пономарев, М.В. Сторожева Оценка концентрации тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ первого типа в различных тромбоцитарных препаратах	84
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
Т.Д. Охоцимская, Е.К. Елисеева Особенности диагностики демиелинизирующего оптического неврита на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры	89
И.А. Филатова, А.П. Тишкова О сложностях диагностики и тактики удаления гигантского инородного тела орбиты	95
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	
В.С. Акопян, Н.С. Семенова, А.А. Кравченко Офтальмологические опасения при самопроизвольных родах	101
М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин Микробиота глазной поверхности при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз	107
О.В. Ермакова, Е.А. Рагозина Возможности использования микроимпульсной циклофотокоагуляции в лечении различных типов глаукомы. Часть 1: механизмы гипотензивного эффекта, современный протокол процедуры	111
Н.С. Измайлова, С.Ю. Петров, А.Д. Дзебисова Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 1. Морфология рубцового процесса	116
Е.А. Клещева, С.А., Кочергин, Г.Ш. Аржиматова, А.Е. Клещев, Н.В. Мельникова, Е.В. Ширишова Иммунологические и клинические особенности бактериальных увеитов	121
Г.И. Кричевская, Е.С. Сорожкина, Н.В. Балацкая, Л.А. Ковалева, Г.А. Давыдова Значение реактивации латентных вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний глаз и развитии поздних постувеальных осложнений	129
Т.А. Павленко, С.Ю. Петров, Е.Н. Иомдина Нейровоспаление как фактор патогенеза глаукомной оптической нейропатии	135
С.Ю. Петров, О.И. Маркелова Латанопрост в терапии первичной открытоугольной глаукомы	141

Памяти профессора Инны Петровны Хорошиловой-Масловой	148
--	-----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- A.F. Brovkina, K.B. Mirzaev, L.A. Kabardikova, N.D. Tsybikova*
Choroidal melanoma: is enucleation still relevant?.....7
- L.A. Katargina, E.V. Denisova, N.A. Osipova, Ya.A. Kiseleva*
Efficiency of antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization in children 14
- A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, D.V. Tulin, A.A. Dzilikhov, N.V. Nevin, A.R. Kuznetsov*
Quantitative assessment of the inflammatory reaction in the anterior chamber of the eye according to optical coherent tomography data in standard cases of routine cataract surgery and in patients with concomitant ophthalmological and systemic pathology 22
- P.V. Lyskin, I.R. Makarenko, O.A. Chucanin*
The alternative approach to epiretinal fibrosis surgery 29
- E.D. Semenov, A.A. Antonov, Kh. Hadiri, T.M. Aghajanyan*
Efficacy and safety of 0.1 % brimonidine as a starting monotherapy and when added to combination therapy of glaucoma 34
- E.P. Tarutta, R.R. Stalmakhova, S.V. Milash, A.V. Apaev*
Long-term results of treatment of amblyopia in children with impaired fixation mechanism using biofeedback..... 41
- A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, Y.E. Prokofiev, A.M. Ivanov, M.V. Okuneva*
New generation of monofocal intraocular lens for cataract surgery in comorbid conditions 48
- A.Zh. Fursova, E.I. Dmitrieva, M.A. Vasil'eva, A.S. Derbeneva, Yu.A. Karlash, I.F. Nikulich, A.A. Atamanenko, M.S. Tarasov*
Evaluation of the efficacy of surgical treatment of cataracts in patients with neovascular age-related macular degeneration . 55
- S.V. Shukhaev, E.V. Boiko, Yu.M. Petrosyan, A.V. Molodkin*
Application of standard keratometry values obtained from keratotopographic mapping data to calculate the optical power of a multifocal intraocular lens 62
- ## EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES
- E.V. Blinova, P.A. Lyabushev, E.A. Litvin, D.S. Blinov, A.A. Galchin, M.V. Shikh, I.S. Struts, K.D. Blinov, S.D. Yudina, O.V. Vasilkina, S.E. Zotov, E.V. Shikh*
Anti-inflammatory action and intraocular kinetics of bromfenac in anterior uveitis depending on the composition of topical formulation 70
- S. Jain, S. Lakhtakia, P. Choudhary, S.K. Pandey, S.L. Chandravanshi, A. Tiwari*
Incidence of PAX6 single nucleotide polymorphisms in congenital iridofundal coloboma and other congenital ocular abnormalities: a tertiary care hospital experience from central India 78

- E.V. Chentsova, N.V. Borovkova, K.V. Sirotkina, O.V. Beznos, M.S. Makarov, I.N. Ponomarev, M.V. Storozheva*
Evaluation the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases first type concentration in various platelet-related products ..84

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- T.D. Okhotsimskaya, E.K. Eliseeva*
Diagnostic specifics of demyelinating optic neuritis on the idiopathic thrombocytopenic purpura89
- I.A. Filatova, A.P. Tishkova*
On the difficulties of diagnostics and tactics of removing a giant foreign body from the orbit.....95

REVIEWS

- V.S. Akopyan, N.S. Semenova, A.A. Kravchenko*
Ophthalmological concerns in spontaneous delivery..... 101
- M.M. Bikbov, O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin*
Microbiota of the ocular surface in infectious/inflammatory eye diseases 107
- O.V. Ermakova, E.A. Ragozina*
Micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of primary open-angle glaucoma and congenital glaucoma. Part 1: hypotensive effect mechanisms, modern procedure protocol 111
- N.S. Izmailova, S.Yu. Petrov, A.D. Dzebisova*
Wound healing in glaucoma surgery. Part 1. Wound healing morphology 116
- E.A. Kleshcheva, S.A. Kochergin, G.Sh. Arzhimatova, A.E. Kleshchev, N.V. Mel'nikova, E.V. Shirshova*
Immunologic and clinical features of bacterial uveitis 121
- G.I. Krichevskaya, E.S. Sorozhkina, N.V. Balatskaya, L.A. Kovaleva, G.A. Davydova*
The significance of reactivation of latent herpes simplex viruses type 1 and 2 in the etiopathogenesis of chronic inflammatory eye diseases and the development of late post-uveal complications 129
- T.A. Pavlenko, S.Yu. Petrov, E.N. Iomdina*
Neuroinflammation as a factor of pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy 135
- S.Yu. Petrov, O.I. Markelova*
Latanoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma 141
- In memoriam of Inna Petrovna Khoroshilova-Maslova 148**

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-7-13>

Меланома хориоидеи: энуклеация по-прежнему актуальна?

А.Ф. Бровкина^{1, 2}, К.Б. Мирзаев¹, Л.А. Кабардикова¹ ✉, Н.Д. Цыбикова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

² Московский городской офтальмологический центр «ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Энуклеация на протяжении многих веков была единственным методом лечения меланом хориоидеи (МХ) и, несмотря на развитие многих органосохраняющих методов, не потеряла актуальности и на сегодняшний день. В настоящее время при многих заболеваниях роль биологических маркеров как в диагностике, так и оценке эффективности лечения играют микроРНК. **Цель работы** — определить эффективность энуклеации как хирургического метода лечения больших МХ по характеру экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 в плазме крови больных при стадии M_0N_0 . **Материал и методы.** Обследовано 83 пациента с МХ в возрасте 22–83 лет ($61,5 \pm 10,9$ года). Толщина МХ варьировала в пределах 2,23–22,00 мм (в среднем $9,32 \pm 3,97$ мм). В процессе наблюдения метастазы выявлены у 6 пациентов. Контрольную группу составили 28 волонтеров 45–78 лет ($62,9 \pm 1,4$ года). Характер экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 в плазме крови больных с МХ определяли методом количественной полимеразной цепной реакции до и в сроки от 3 до 54 мес после энуклеации. **Результаты.** У всех больных выявлена сверхэкспрессия всех микроРНК по сравнению с контрольной группой в разные сроки исследования, начиная с 3-го месяца. В процессе наблюдения за больными у 6 диагностированы метастазы в печень. Сопоставление результатов исследования в этой группе до и после энуклеации с группой больных без метастазов показало изменение экспрессии панели микроРНК при развитии метастазов в сторону ее повышения. **Заключение.** Энуклеация остается операцией выбора у больных с большими МХ в стадии M_0N_0 . Контроль характера экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 в плазме крови больных позволяет персонализировать показания к энуклеации.

Ключевые слова: меланома хориоидеи; микроРНК-223; микроРНК-27b; микроРНК-155; биомаркер

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 24-25-00340.

Для цитирования: Бровкина А.Ф., Мирзаев К.Б., Кабардикова Л.А., Цыбикова Н.Д. Меланома хориоидеи: энуклеация по-прежнему актуальна? Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 7-13. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-7-13>

Chorioidal melanoma: is enucleation still relevant?

Alevtina F. Brovkina^{1, 2}, Karin B. Mirzaev¹, Leyla A. Kabardikova¹ ✉, Natalia D. Tsybikova²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia

² Botkin Hospital, Moscow, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia
leila.kabardikova@yandex.ru

For many centuries, enucleation was the only method of treating Chorioidal melanoma CM, and, despite the development of many organ-preserving methods, it has not lost its relevance today. In recent years, microRNAs, which began to receive attention from the beginning of the 2000s, now play the role of biological markers in many diseases both in diagnosis and in assessing the effectiveness of treatment. There are only a few studies on the significance of circulating microRNAs as a marker of the effectiveness of surgical treatment of cancers of certain locations (breast, lungs). As for uveal melanoma, there is practically no such information in the literature. The **purpose** of the work is to determine the effectiveness of enucleation as a surgical method for treating large choroids, based

on the nature of the expression of microRNA-223, microRNA-27b, microRNA-155 in the blood plasma of patients in M_0N_0 stage. **Material and methods.** 83 patients with CM aged 61.5 ± 10.9 years (22–83 years) were examined. The thickness of the MC varied from 2.23 to 22.00 mm (on average 9.32 ± 3.97 mm). The control group consisted of 28 volunteers aged 45–78 years (average 62.90 ± 1.42 years). The expression pattern of microRNA-223, microRNA-27, microRNA-155 in the blood plasma of patients was determined by quantitative polymerase chain reaction before and over a period of 3 to 54 months after surgery. **Results.** In all patients the expression pattern showed overexpression of all microRNAs compared to the control group at different periods of the study, starting from 3 months. During observation, 6 patients were diagnosed with liver metastases. A comparison of the study results in this group before and after enucleation with a group of patients without metastases showed an increase in the expression of a panel of microRNAs during the development of metastases. **Conclusion.** Enucleation remains the operation of choice in patients with large choroidal melanomas at the M_0N_0 stage. Control of the nature of the expression of microRNA-223, microRNA-27b and microRNA-155 in the blood plasma of patients makes it possible to personalize the indications for enucleation.

Keywords: choroidal melanoma; miRNA-223; miRNA-27b; miRNA-155; biomarker

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Acknowledgment: the study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation within the framework of scientific project No. 24-25-00340.

For citation: Brovkina A.F., Mirzaev K.B., Kabardikova L.A., Tsybikova N.D. Choriodal melanoma: is enucleation still relevant? Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 7-13 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-7-13>

До конца первой половины XX в. энуклеация оставалась единственным методом лечения внутриглазных меланом. Речь идет в первую очередь о меланомах хориоидеи (МХ), частота которых среди всех внутриглазных меланом достигает 90–93 %. Развитие науки и техники послужило толчком к разработке и созданию органосохранных методов лечения: локального разрушения МХ достигают с помощью лазерного излучения (лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия), контактного и дистанционного лучевого облучения. Локальное удаление МХ осуществляют все чаще методом эндорезекции с предварительной витреоректомией. Успех локального лечения МХ при отсутствии дистантных метастазов подтвержден многолетней мировой практикой. Но речь в подобных случаях идет только о небольших (начальных) меланомах. И все же экстрасклеральный рост наблюдали и после эндорезекции в отдаленные сроки [1, 2]. Доказано, что при первичной МХ пятилетняя выживаемость больных снижается с 96 % при I стадии до 26 % у больных III стадии [3]. Еще в конце 70-х гг. XX в. I. McLean, W. Foster [4] и L. Zimmerman [5] обратили внимание врачей на размер меланомы как один из наиболее устойчивых прогностических факторов. Витальный прогноз, напрямую зависящий от размеров опухоли, остается константой в медицинской литературе последних лет [6–10]. Таким образом, размеры первичной МХ и ее локализация — ключевые клинические факторы, влияющие на выживаемость. Выход МХ за пределы хориоидеи, независимо от пути распространения (инвазия сетчатки и склеры, формирование эписклерального узла, независимо от его размеров), является маркером худшего витального прогноза, коррелируя с высокой скоростью развития метастазов и повышенной смертностью, связанной с этой опухолью [11]. Проращение опухоли в склеру в 70 % начальных меланом гистологически доказали еще в 1983 г. D. De Wolff-Rouendaal [12] и J. Oosterhuis [13]. Наши данные подтверждают эти сведения: среди 63 энуклеированных после брахитерапии глаз при толщине МХ до 5 мм рост в склеру выявлен в 77,8 % случаев (рис. 1). Вростание в сетчатку также относят к неблагоприятным факторам, определяющим витальный прогноз [6, 14, 15]. Гематогенные метастазы, и в первую очередь в печень, могут возникать и на ранних стадиях заболевания, а микрометастазы способны оставаться в состоянии покоя в течение нескольких лет без возможности их эффективного выявления [16–18]. Это объясняет случаи раннего метастазирования, возникаю-

щие за 5 лет до постановки диагноза и начала лечения МХ [19–21]. Но и при первоначальном диагнозе МХ практически у 2 % пациентов обнаруживают метастазы в печень [9, 22, 23]. Метастазы могут происходить из клонов-предшественников, и совсем не обязательно на последней стадии прогрессирования первичной МХ. Это означает, что МХ не только медленно растет, но и медленно прогрессирует. После лечения первичной МХ метастазы в печень могут возникнуть и спустя годы [24]. Возможности раннего выявления метастазов МХ в печень значительно расширились с внедрением в клиническую практику визуализирующих методов исследования, особенно магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) [25, 26]. Что касается позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), то было показано, что чувствительность и прогностическая ценность МРТ превосходит ПЭТ при статистически значимой разнице ($p = 0,01$) между двумя методами исследования [27]. И все же метастазирование констатируют, когда визуализируют опухолевый очаг в печени.

В различных типах клеток эпигенетическая дисрегуляция на уровне микроРНК участвует в точном контроле клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки и клеточной гибели [28, 29]. МикроРНК — новые молекулярные игроки, вовлеченные в развитие и прогрессирование МХ [30, 31]. М. Stark и соавт. [32] из 17 исследованных микроРНК в плазме крови боль-



Рис. 1. Частота распространения меланомы хориоидеи в склеру
Fig. 1. Frequency of choroidal melanoma invasion into the sclera

ных МХ на стадии метастазирования выделили панель только из 6 микроРНК: микроРНК-16, микроРНК-145, микроРНК-146а, микроРНК-204, микроРНК-211, микроРНК-363-3р, которые можно использовать для уточненной диагностики метастатической МХ с 93%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью. К этой панели следует добавить микроРНК-223 и микроРНК-27b, экспрессия которых возрастает по мере увеличения размеров МХ без видимых признаков метастазирования [31]. В группу высокого риска метастазирования включены активирующие микроРНК-let-7b, микроРНК-20а, микроРНК-124, микроРНК-142, микроРНК-199, микроРНК-224, микроРНК-146, микроРНК-223, микроРНК-155 и микроРНК-27b, в то время как только miR-181a и miR-211 постоянно подавлялись [32]. Наряду с этим, в 2012–2013 гг. появились первые публикации об изменении характера экспрессии микроРНК в плазме крови онкологических больных после локального удаления рака или его химиотерапевтического лечения. Больше всего публикаций касаются хирургического лечения и химиотерапии рака молочной железы и рака легкого [33, 34]. После хирургического лечения рака указанных локализаций в ранние в сроки после операции (от 10 дней до 1 мес), через 6 мес и 1,5–3,0 года отмечено *снижение* экспрессии исследованных микроРНК. У пациентов с глиобластомами головного мозга начальная сверхэкспрессия экзосомальных форм микроРНК-21 в сыроворотке *снижалась* после обширной резекции опухоли [35]. В единичных публикациях после удаления рака на фоне зафиксированного рецидива опухоли отмечено *повышение* экспрессии микроРНК [36, 37]. В целом во всех публикациях, независимо от локализации рака, отмечено *повышение* экспрессии микроРНК используемых панелей до лечения и *снижение* этих показателей в период ремиссии. Исключением являются раки колоректальной области, для которых характерно *уменьшение* экспрессии miR-24, miR-320a, miR-423-5p до операции и ее резкое *повышение* после проведенного лечения [38]. Таким образом, для всех микроРНК при раках наиболее частых локализаций, как правило, характерно изменение экспрессии микроРНК (ее увеличение или уменьшение) на фоне активно растущей опухоли и их контризмение в послеоперационном периоде. Для принятия клинических решений по лечению больных МХ потенциал циркулирующей в плазме крови микроРНК в качестве биомаркеров еще не определен [39]. Связано это прежде всего с практическим отсутствием достаточных сведений о характере поведения микроРНК в плазме крови больных МХ в отдаленные сроки после лечения и в первую очередь после энуклеации по поводу больших МХ.

ЦЕЛЬ настоящей работы — определить эффективность энуклеации как хирургического метода лечения больших МХ по характеру экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b, микроРНК-155 в плазме крови больных при условии отсутствия метастазов (M_0N_0).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 83 больных с МХ (83 глаза) в возрасте 22–83 лет (в среднем $61,5 \pm 10,9$ года), в том числе 49 (59 %) мужчин и 34 (41 %) женщины. Средняя толщина опухоли составляла $9,32 \pm 3,97$ мм (2,23–22,00 мм), средний максимальный диаметр — 13,78 ±

3,82 мм (5,00–23,06 мм). Биометрические данные опухоли в каждом случае определяли с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Все больные на момент исследования имели МХ $T_3-T_4 M_0N_0$ (доказано результатами МРТ и КТ печени и легких).

Энуклеация проведена в условиях общей анестезии под микроскопом с использованием микрохирургической техники. Уровень экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 определяли в плазме крови до и через 3–54 мес после операции. Выбор панели микроРНК обусловлен ранее проведенными в нашем учреждении исследованиями с использованием этой панели [33]. Контролем служили показатели экспрессии микроРНК той же панели у 28 волонтеров в возрасте 45–78 лет ($62,9 \pm 1,4$ года), не имеющих ни опухолевых, ни каких-либо хронических аутоиммунных заболеваний. В группе контроля средний уровень каждой микроРНК принимали за 100 %. Плазму крови получали путем центрифугирования в течение 10 мин при ускорении 2000 оборотов в минуту, после чего ее отделяли от клеточного осадка и переносили в стерильные пробирки объемом 2 мл. Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводили с использованием реагента Qiazol и набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Хильден, Германия). Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в реальном времени на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Геркулес, США). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля cel-miR-39-3p и выражалась в относительных единицах, равных $2^{-\Delta Ct}$, где ΔCt — рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39-3p.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27.0.1 (США). Критический уровень значимости различий принимали равным 5 %, нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 в плазме крови до операции была повышенной у всех 83 больных (табл. 1).

После удаления глаза, пораженного МХ, по всей группе в целом экспрессия микроРНК выбранной панели имела тенденцию к снижению (рис. 2), что подтверждает

Таблица 1. Экспрессия микроРНК у обследуемых больных до энуклеации
Table 1. MicroRNA expression in examined patients before enucleation

МикроРНК MicroRNA	Показатели экспрессии Expression levels	Показатели экспрессии, % Expression levels, %	p
223	0,210177 ± 0,204566	↑ 528,7	< 0,05*
27b	0,2045660 ± 0,0002389	↑ 453,5	< 0,05*
155	0,0002389 ± 0,0282770	↑ 175,3	< 0,05*

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * — the differences between the indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

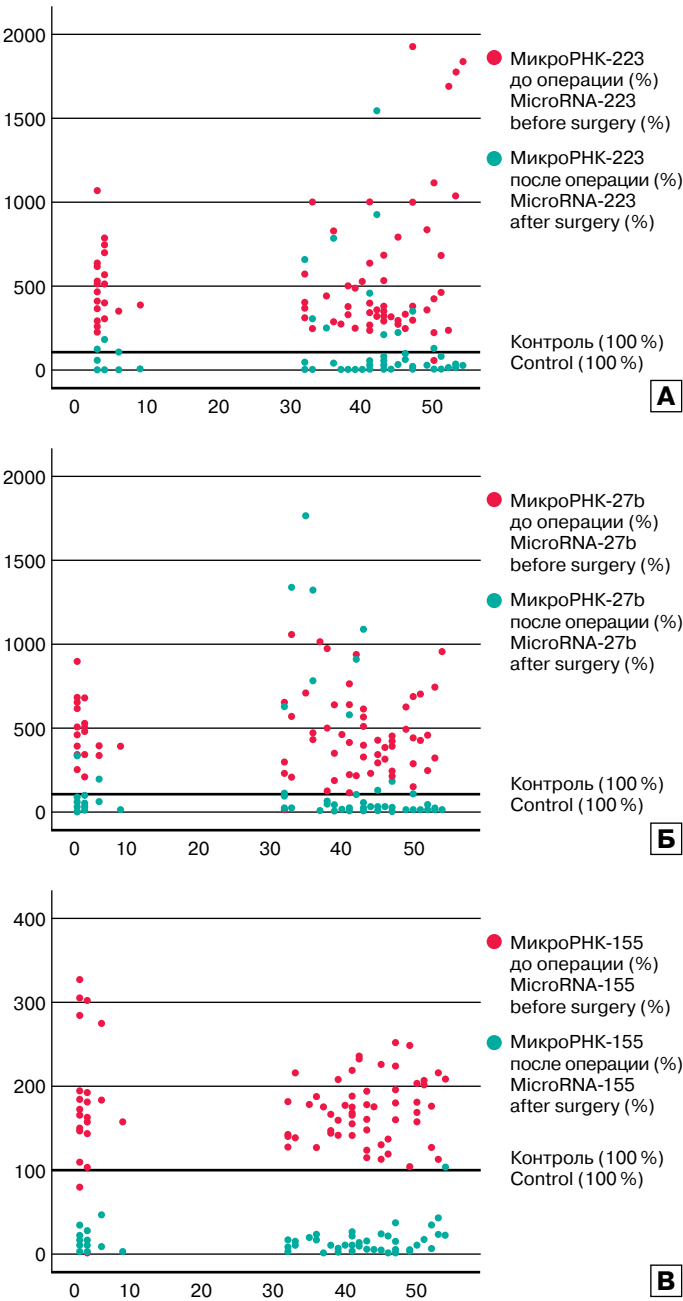


Рис. 2. Характер экспрессии микроРНК до и после энуклеации (83 пациента): А — микроРНК-223, Б — микроРНК-27b, В — микроРНК-155 до и после операции
Fig. 2. The pattern of microRNA expression before and after enucleation (83 patients): А — microRNA-223, Б — microRNA-27b, В — microRNA-155 before and after surgery

Таблица 2. Сроки забора крови для исследования после энуклеации (83 больных)
Table 2. Timing of blood sampling for research after enucleation (83 patients)

Группа Group	n	Сроки после энуклеации, мес Period after enucleation, months	Частота метастазов, % Metastasis rate, %
1	28	3–9 (3,80 ± 1,32)	3,6
2	9	12–36 (33,40 ± 1,74)	55,6
3	46	> 36 (44,90 ± 4,75)	2,17

высказанное ранее мнение об уменьшении экспрессии микроРНК после хирургического удаления раковой опухоли [36]. Как указано выше, все больные на момент энуклеации имели заключение об *отсутствии* дистантных гематогенных метастазов (M_0N_0). В связи с тем, что сроки исследования крови после операции у больных отличались, были выделены три группы с учетом интервала времени между энуклеацией и началом исследования (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, в течение первых 36 мес метастазы возникли у 13,5 % больных, наиболее ранними оказались больные второго и третьего года наблюдения. В сроки более 3 лет и до 4,5 года метастаз возник у одного (2,17 %) больного. Таким образом, на момент написания статьи в стадии M_0N_0 под наблюдением остаются 77 больных. По ROC-анализу чувствительность микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 соответственно составила 83, 100 и 100 %, а специфичность — 87, 87 и 80,5 % (различия показателей статистически значимы, $p < 0,05$). Именно у этих больных уровень экспрессии микроРНК в плазме крови анализировали в поздние сроки после энуклеации. На рисунке 3 представлен характер изменения экспрессии по мере удлинения послеоперационных сроков наблюдения. Оказалось, что в ранние сроки после энуклеации (3–9 мес) уменьшение экспрессии микроРНК-223 было 19-кратным, микроРНК-27b — 8-кратным, а микроРНК-155 снизилась в 16,9 раза. Исключением явилось одно из наблюдений в этой группе. Речь идет о больной 72 лет, у которой через 3 мес после операции уровень экспрессии циркулирующей микроРНК-223 уменьшился в 7,3 раза (до 48 %), а через 6 мес, когда МРТ позволила визуализировать одиночный метастаз в печени, уровень экспрессии увеличился до 100 % и оказался уменьшенным по сравнению с предоперационными показателями всего в 3,5 раза. У этой больной аналогичные изменения, но меньшей степени выраженности, отмечены и по показателям микроРНК-27b (через 3 мес уменьшение экспрессии в 3,5 раза, через 6 мес — в 1,7 раза). Что касается микроРНК-155, то процентные показатели ее были менее выражены, хотя тенденция снижения, как и у предыдущих микроРНК, сохранялась. Ввиду наличия метастаза данная пациентка исключена из анализа уровня экспрессии микроРНК в последующих группах наблюдения. Во второй группе у 6 больных (M_0N_0) экспрессия микроРНК-223 оказалась уменьшена всего в 2,2 раза. Но при персональной оценке выявлено, что у 4 больных показатели экспрессии микроРНК-223 были близки и в среднем составили $12,7 \pm 20,9\%$, то же относится и к микроРНК-27b (средний показатель — $(61,93 \pm 45,8\%)$). В двух случаях степень экспрессии микроРНК-223 превышала средний показатель на 766 и 289 %, а микроРНК-27b — на 720 и 1280 %. В обоих случаях патоморфологически опухоль локализовалась в цилиарном теле и хориоидее. У одного из этих пациентов (превышение экспрессии микроРНК-27b на 1280 %) помимо инфильтрации опухолью структур угла передней камеры выявлен эписклеральный узел. Иными словами, патоморфологически имелись два фактора риска развития метастазов. В процессе наблюдения через 8 мес после контрольного исследования один из пациентов скончался от диссеминации опухоли.

Таким образом, есть основание утверждать, что повышение экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-27b в контрольные сроки было связано с развитием метастатической болезни. Что касается второй больной, то с момента проведения исследования экспрессии микроРНК она находится под наблюдением. На июль 2023 г. МРТ свидетельствует об отсутствии опухолевых изменений в печени и легких,

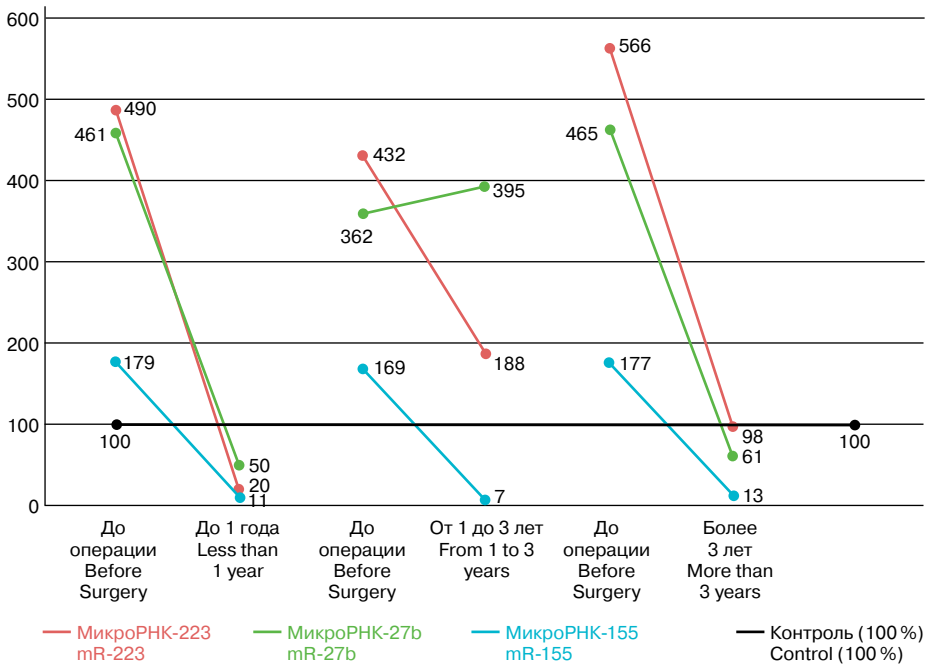


Рис. 3. Снижение экспрессии исследуемой панели микроРНК в процессе наблюдения
Fig. 3. Decrease in expression of the studied microRNA panel during observation period

Таблица 3. Характер изменения экспрессии микроРНК в отдаленные сроки после энуклеации (6 больных)
Table 3. The nature of changes in microRNA expression in the long term after enucleation (6 patients)

n	МикроРНК-223 (во сколько раз, %) MicroRNA-223 (how many times, %)	МикроРНК-27b (во сколько раз, %) MicroRNA-27b (how many times, %)	МикроРНК-155 (во сколько раз, %) MicroRNA-155 (how many times, %)	p
1	↓ 1,4	↑ 5,02	↓ 27,9	< 0,05
2	↑ 4,87	↓ 0,97	↓ 23,5	< 0,05
3	↑ 2,59	↓ 2,1	↓ 16,7	< 0,05
4	↓ 3,6	↓ 2,7	↓ 20,4	< 0,05
5	↑ 1,2	↓ 1,3	↓ 5,1	< 0,05
6	↑ 2,4	↓ 4,1	↓ 14,7	< 0,05

Примечание. Различия показателей с исходной величиной статистически значимы ($p < 0,05$).
Note. The differences in the indicators with the initial value are statistically significant ($p < 0.05$).

но по морфологическому исследованию удаленного глаза диагностирована *цилиохориоидальная* веретенчатая меланома с формированием *эписклерального* узла. Наличие клинко-морфологических факторов риска развития метастазов (старший возраст, рост МХ в цилиарное тело, наличие эписклерального узла) в совокупности с высоким процентом уровня экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-27b позволяют отнести данную больную в группу высокого риска развития метастатической болезни. В отдаленные сроки наблюдения после энуклеации (в среднем $44,90 \pm 4,75$ мес) у 45 человек сохраняется четкая тенденция к уменьшению экспрессии микроРНК: микроРНК-223 — в 5,9 раза, микроРНК-27b — в 7 раз и в 13 раз микроРНК-155 ($p < 0,05$). Но в 6 наблюдениях показатели экспрессии отличаются от остальных (табл. 3).

Показатели таблицы 3 демонстрируют значительно увеличенный процент роста экспрессии микроРНК-223 у 4 больных. В этих случаях патоморфологически выявлено

распространение МХ на цилиарное тело (наблюдение 2), прорастание склеры и формирование эписклерального узла, рост в эмиссарии (наблюдение 3, 5 и 6). Учитывая характер изменения уровня экспрессии микроРНК используемой панели в группе больных с метастазами, доказанными МРТ-исследованиями, имеем основание полагать, что и эти 4 больных должны быть отнесены в группу очень высокого риска гематогенного метастазирования. Что касается микроРНК-155, то уровень повышения ее экспрессии до операции выражен в меньшей степени, чем микроРНК-223 и микроРНК-27b, а уменьшение экспрессии после энуклеации, напротив, значительно увеличивается. Не исключено, что это все связано в значительной степени с ее ролью в контроле иммунитета [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы и результаты собственных исследований позволяют утверждать, что частота метастазирования больших МХ в первые 36 мес после энуклеации, скорее всего, обусловлена наличием зон скрытого метастазирования до операции. В таком случае возникает вопрос: когда показана энуклеация? Возможно ли проведение локального разрушения (удаления) больших МХ? МикроРНК, в частности микроРНК-223, микроРНК-27b, микроРНК-155, как надежные клинические и молекулярные биомаркеры, могут достаточно точно предсказать возможность развития метастазов и оказать положительное влияние на персонализированный подход к лечению больных с МХ. Энуклеация остается методом выбора в лечении больших МХ (размерами более 5 мм по высоте и 12 мм по максимальному диаметру) при инструментально показанном отсутствии метастазов. Сверхэкспрессия микроРНК в циркулирующей крови больного должна насторожить врача, планирующего как локальное разрушение МХ, так и энуклеацию.

Литература/References

- Hadden PW, Hiscott PS, Damato BE. Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2004; 111 (1): 154–60. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.05.007
- Modarres M, Rezanejad A, Falavarjani KG. Recurrence and massive extraocular extension of choroidal malignant melanoma after vitrectomy and endoresection. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2014 Jun; 62 (6): 731–3. doi: 10.4103/0301-4738.136247
- Dogrusöz M, Bagger M, van Duinen SG, Kroes WG, et al. The prognostic value of AJCC staging in uveal melanoma is enhanced by adding chromosome 3 and 8q status. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1; 58 (2): 833–42. doi: 10.1167/iovs.16-20212
- McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol*. 1978 Jun; 62 (6): 420–5. doi: 10.1136/bjo.62.6.420

5. Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *International Ophthalmology Clinics*, 1979; 20: 1–31. doi:10.1016/0002-9394(79)90348-9

6. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian journal of ophthalmology*. 2015; 63 (2): 93. doi: 10.4103/0301-4738.154367

7. International Validation of the American Joint Committee on Cancer’s 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr; 133 (4): 376–83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395. Erratum in: *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr; 133 (4): 493. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0858

8. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal melanoma: a review of the literature. *Oncology and Therapy*. 2018; 6: 87–104. doi: 10.1007/s40487-018-0056-8

9. Shields CL, Dalvin LA, Vichitvejpaisal P, et al. Prognostication of uveal melanoma is simple and highly predictive using The Cancer Genome Atlas (TCGA) classification: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Dec; 67 (12): 1959–63. doi: 10.4103/ijo.IJO_1589_19

10. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (21): 18–22. [Saakjan S.V., Mjakoshina E.B., Zaharova G.P., Garri D.D. Survival of Patients with Small to Medium Sized Uveal Melanoma. *Effektivnaja farmakoterapija*. 2020; 16 (21): 18–22 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-21-18-22

11. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008; 115 (10): 1778–85. doi: 10.1016/j.opthta.2008.04.025

12. Wolff-Rouendaal Dde, Oosterhuis JA. Histology of small melanomas. *Doc Ophthalmol*. 1980; 50: 21–6. https://doi.org/10.1007/BF00161146

13. Oosterhuis JA, Rubinstein K. Haemangioma at the optic disc. *Ophthalmologica*. 1972; 164 (5): 362–74. doi: 10.1159/000306773

14. Gorham JP, Szalai E, Wells JR, Grossniklaus HE. Retinoinvasive uveal melanoma: report of 2 cases and review of the literature. *Ocular Oncology and Pathology*. 2017; 3 (4): 292–5. doi: 10.1159/000468940

15. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Нечеснюк С.Ю., Мусаткина И.В. Меланома хориоидеи и изменения сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (6): 4–10. [Brovkina A.F., Stojuhina A.S., Nechesnjuk S.Ju., Musatkina I.V. Melanoma horioidеi i izmenenija setchatki. *Vestnik oftal’mologii*. 2019; 135 (6): 4–10 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma20191350614

16. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P., Hahka-Kemppinen M, Kivelä T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology*. 2000; 107 (8): 1443–9. doi: 10.1016/S0161-6420(00)00182-2

17. Neophytou CM, Kyriakou TC, Papageorgis P. Mechanisms of metastatic tumor dormancy and implications for cancer therapy. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20 (24): 6158. doi: 10.3390/ijms20246158

18. Shain AH, Bagger MM, YuR, et al. The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. *Nat Genet*. 2019; 51: 1123–30. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0440-9

19. Park SY, Nam JS. The force awakens: Metastatic dormant cancer cells. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020; 52 (4): 569–81. doi: 10.1038/s12276-020-0423-z

20. Singh P, Singh A. Choroidal melanoma. *Oman journal of ophthalmology*. 2012; 5: 1: 3–9. doi: 10.4103/0974-620X.94718

21. Yan B., Fu T, Liu Y, et al. 99mTc-3PRGD2 single-photon emission computed tomography/computed tomography for the diagnosis of choroidal melanoma: A preliminary STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct; 97 (40): e12441. doi: 10.1097/MD.00000000000012441

22. Lorenzo D, Piulats JM, Ochoa M, et al. Clinical predictors of survival in metastatic uveal melanoma *Jpn J Ophthalmol*. 2019 Mar; 63 (2): 197–209. doi: 10.1007/s10384-019-00656-9

23. Freton A, Chin KJ, Raut R, Tena LB, et al. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *European Journal of Ophthalmology*. 2012; 22 (2): 236–43. doi:10.5301/ejo.5000049

24. de Lange MJ, Nell RJ, van der Velden PA. Scientific and clinical implications of genetic and cellular heterogeneity in uveal melanoma. *Molecular Biomedicine*. 2021; 2 (1): 25. doi: 10.1186/s43556-021-00048-x

25. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, et al. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb; 97 (2): 159–63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302323

26. Rantala ES, Peltola E, Helminen H, Hernberg M, Kivelä TT. Hepatic ultrasonography compared with computed tomography and magnetic resonance imaging at diagnosis of metastatic uveal melanoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2020; 216: 156–64. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.049

27. Servois V, Mariani P, Malhaire C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2010; 36 (2): 189–94. doi: 10.1016/j.ejso.2009.08.010

28. Shaw A, Gullerova M. Home and away: the role of non-coding RNA in Intracellular and Intercellular DNA damage response. *Genes*. 2021; 12 (10): 1475. doi: 10.3390/genes12101475

29. Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021; 22: 96–118. https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9

30. Bande M, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, et al. The role of non-coding RNAs in uveal melanoma. *Cancers*. 2020; 12 (10): 2944. doi: 10.3390/cancers12102944

31. Milán-Rois P, Quan A, Slack FJ, Somoza Á. The role of LncRNAs in uveal melanoma. *Cancers*. 2021; 13: 4041. https://doi.org/10.3390/cancers13164041

32. Stark MS, Gray Elin S, Isaacs T, et al. A panel of circulating MicroRNAs detects uveal melanoma with high precision. *Translational Vision Science & Technology*. 2019; 8 (6): 12. doi: 10.1167/tvst.8.6.12

33. Бровкина А.Ф., Цыбикова Н.Д. МикроРНК — биомаркер агрессивности меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (1): 7–12. [Brovkina A.F., Tsybikova N.D. MicroRNA — biomarker of aggressiveness of choroidal melanoma. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (1): 7–12 (In Russ.)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-7-12

34. Aughton K, Kalirai H, Coupland SE. MicroRNAs and uveal melanoma: understanding the diverse role of these small molecular regulators. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (16): 5648. doi: 10.3390/ijms21165648

35. Cookson VJ, Bentley MA, Hogan BV, et al. Circulating microRNA profiles reflect the presence of breast tumours but not the profiles of microRNAs within the tumours. *Cell Oncol (Dordr)*. 2012 Aug; 35 (4): 301–8. doi: 10.1007/s13402-012-0089-1

36. Aushev VN, Zborovskaya IB, Laktionov KK, et al. Comparisons of microRNA patterns in plasma before and after tumor removal reveal new biomarkers of lung squamous cell carcinoma *PloS one*. 2013 Oct 9; 8 (10) :e78649. doi: 10.1371/journal.pone.0078649

37. Karami Fath M, Azami J, Masoudi A, et al. Exosome-based strategies for diagnosis and therapy of glioma cancer. *Cancer Cell International*. 2022; 22 (1): 262. doi: 10.1186/s12935-022-02642-7

38. Li W, Zhang Q, Tang L, et al. MicroRNA-486 as a biomarker for early diagnosis and recurrence of non-small cell lung cancer *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0134220. doi: 10.1371/journal.pone.0134220

39. Wang H, Tan Z, Hu H, et al. MicroRNA-21 promotes breast cancer proliferation and metastasis by targeting LZTFL1. *BMC Cancer*. 2019; 19: 1–13. doi: 10.1186/s12885-019-5951-3

40. Fang Z, Tang J, Bai Y, et al. Plasma levels of microRNA-24, microRNA-320a, and microRNA-423-5p are potential biomarkers for colorectal carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2015; 34 (1): 1–10. doi: 10.1186/s13046-015-0198-6

41. Im DH, Peng C-C, Xu L, et al. Potential of aqueous humor as a liquid biopsy for uveal melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (11): 6226. doi: 10.3390/ijms23116226

Вклад авторов в работу: А.Ф. Бровкина — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; К.Б. Мирзаев — статистическая обработка данных и их интерпретация; Л.А. Кабардикова — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи; Н.Д. Цыбикова — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация.

Authors’ contribution: A.F. Brovkina — development of the concept and design of the study, writing the text of the article, final preparation of the article for publication; K.B. Mirzaev — statistical data processing and interpretation; L.A. Kabardikova — collection, statistical processing of data and their interpretation, writing the text of the article; N.D. Tsybikova — collection, statistical processing of data and their interpretation.

Поступила: 31.12.2023. Переработана: 05.02.2024. Принята к печати: 06.02.2024
Originally received: 31.12.2023. Final revision: 05.02.2024. Accepted: 06.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия*

² *Московский городской офтальмологический центр «ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.П. Боткина”» Департамента здравоохранения города Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия*

Алевтина Федоровна Бровкина — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог онкологического отделения², ORCID 0000-0001-6870-1952

Карин Бадавиевич Мирзаев — д-р мед. наук, заведующий отделом персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины¹, ORCID 0000-0002-9307-4994

Лейла Алимовна Кабардикова — аспирант кафедры офтальмологии¹, ORCID 0009-0000-8927-7978

Наталья Дашазэгбэевна Цыбикова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог поликлинического отделения № 2², ORCID 0000-0003-2525-3082

Для контактов: Лейла Алимовна Кабардикова,
leila.kabardikova@yandex.ru

¹ *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia*

² *Botkin Hospital, Moscow, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia*

Alevtina F. Brovkina — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, professor at the department of ophthalmology¹, ophthalmologist at the oncology department², ORCID 0000-0001-6870-1952

Karin B. Mirzaev — Dr. of Med. Sci., head of the department of personalized medicine of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine¹, ORCID 0000-0002-9307-4994

Leyla A. Kabardikova — PhD student, department of ophthalmology¹, ORCID 0009-0000-8927-7978

Natalia D. Tsybikova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist at the polyclinic department no.2², ORCID 0000-0003-2525-3082

For contacts: Leyla A. Kabardikova,
leila.kabardikova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-14-21>



Эффективность антиангиогенной терапии хориоидальной неоваскуляризации у детей

Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Н.А. Осипова[✉], Я.А. Киселева

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

Хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) у детей — редкое, но функционально значимое осложнение широкого спектра заболеваний глазного дна. Данные об эффективности антиангиогенной терапии при ХНВ различной этиологии в офтальмопедиатрии немногочисленны. Цель работы — анализ эффективности антиангиогенной терапии ХНВ у детей. Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения активной ХНВ у 54 детей (59 глаз). Всем пациентам была выполнена интравитреальная инъекция антиангиогенного препарата (ранибизумаб, афлиберцепт или бролуцизумаб). Помимо стандартного офтальмологического обследования детям проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография (ОКТА) макулярной зоны и диска зрительного нерва на момент постановки диагноза и в динамике после лечения. Результаты. У 51 ребенка (в 56 глазах) достигнуто стойкое подавление активности ХНВ, 3 детям продолжено введение препарата в режиме «по необходимости». Количество инъекций анти-VEGF препарата колебалось от 1 до 7 (в среднем, $1,6 \pm 1,3$), при этом введение препарата более 2 раз потребовалось 8 детям (8 глаз, 13,6%), у 6 из них основным заболеванием было воспалительное поражение увеального тракта и сетчатки. Максимальная скорректированная острота зрения у 20 детей (20 глаз, 33,9%) повысилась на 0,03–0,4, у 30 детей (35 глаз, 59,3%) — оставалась стабильной, у 4 детей (4 глаза, 6,8%) — снизилась на 0,05–0,6. Заключение. Анти-VEGF терапия является эффективным методом лечения ХНВ у детей. Требуется проведение дальнейших исследований, направленных на поиск факторов риска и разработку схем лечения рефрактерных случаев ХНВ.

Ключевые слова: хориоидальная неоваскуляризация; дети; анти-VEGF терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Осипова Н.А., Киселева Я.А. Эффективность антиангиогенной терапии хориоидальной неоваскуляризации у детей. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4):14–21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-14-21>

Efficiency of antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization in children

Lyudmila A. Katargina, Ekaterina V. Denisova, Natalia A. Osipova[✉], Yana A. Kiseleva

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

Choroidal neovascularization (CNV) in children is a rare but functionally significant complication of a wide range of fundus diseases. Data on the effectiveness of antiangiogenic therapy for CNV of various etiologies in ophthalmopediatrics are scarce. Purpose of the study is to analyze the effectiveness of antiangiogenic therapy for CNV in children. Material and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of active CNV was performed in 54 children (59 eyes). All patients underwent intravitreal injection of antiangiogenic drug (ranibizumab, aflibercept or brolucizumab). In addition to standard ophthalmologic examination, children underwent optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) of the macular area and optic nerve head at diagnosis and dynamically after treatment. Results. In 51 children (56 eyes), persistent suppression of CNV activity was achieved, in 3 children the drug administration

was continued on an “as needed” basis. The number of anti-VEGF drug injections ranged from 1 to 7 (on average, 1.6 ± 1.3), while 8 children (8 eyes, 13.6%) required more than 2 injections of the drug, in 6 of them the main disease was inflammatory lesion of the uveal tract and retina. The best corrected visual acuity in 20 children (20 eyes, 33.9%) increased by 0.03–0.4, in 30 children (35 eyes, 59.3%) it remained stable, in 4 children (4 eyes, 6.8%) it decreased by 0.05–0.6. Conclusion. Anti-VEGF therapy is an effective method for treating CNV in children. Further studies are needed to identify risk factors and develop treatment regimens for refractory cases of CNV.

Keywords: choroidal neovascularization; children; anti-VEGF therapy

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: Katargina L.A., Denisova E.V., Osipova N.A., Kiseleva Ya.A. Efficiency of antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization in children. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 14–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-14-21>

Хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) является редким осложнением широкого круга заболеваний глазного дна у детей. Ее развитие описано при задних увеитах и пан-увеитах, нейроретинитах, миопии, врожденных аномалиях сетчатки и зрительного нерва, хроническом отеке диска зрительного нерва (ДЗН), наследственных дистрофиях сетчатки, травмах глазного яблока и др. [1–4]. В случае центральной локализации формирование ХНВ приводит к значительному снижению зрительных функций.

ХНВ у детей обладает рядом особенностей в сравнении с таковой при возрастной макулярной дегенерации (самой частой причиной данного осложнения у взрослых), которые обуславливают более благоприятные результаты лечения и прогноз, а именно: 1) отсутствие кальцификации и утолщения мембраны Бруха [5]; 2) чаще II тип ХНВ, или так называемая классическая ХНВ, локализующаяся над пигментным эпителием; 3) чаще одиночные участки субретинального вращаения новообразованных сосудов [6]. Вместе с тем лечение ХНВ в педиатрической практике является сложной задачей — нередко случаи поздней диагностики, снижающей функциональный прогноз, в связи с поведенческими особенностями имеются определенные трудности обследования детей младшего возраста.

В детском возрасте применяется следующая тактика по отношению к ХНВ: динамическое наблюдение или различные варианты лечения (анти-VEGF терапия, фотодинамическая терапия, лазерная фотокоагуляция, хирургическое лечение) [7–9]. Имеются публикации о благоприятном естественном течении ХНВ различной этиологии у детей со спонтанной инволюцией примерно в 58% случаев [10, 11], однако показано, что функциональный исход у детей, которым проводилась анти-VEGF терапия, выше, чем при самопроизвольном рубцевании [12]. В настоящее время отсутствует единый подход к лечению ХНВ у детей. Наиболее эффективным и безопасным методом признана анти-VEGF терапия. Публикации, посвященные анализу ее эффективности у детей, немногочисленны, что делает актуальным изучение данного вопроса.

ЦЕЛЬЮ данной работы явился анализ эффективности антиангиогенной терапии ХНВ у детей в отделении детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ за период с 2014 по 2022 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ результатов антиангиогенной терапии активной ХНВ у 54 детей (26 девочек и 28 мальчиков) в возрасте от 5 до 17 лет (59 глаз с активной ХНВ).

Помимо стандартного офтальмологического обследования всем пациентам проводилась оптическая коге-

рентная томография (ОКТ) макулярной зоны и ДЗН, а начиная с 2016 г. — ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА) на момент постановки диагноза и после лечения. Период наблюдения после лечения составил от 1 до 25 мес (медиана 9 ± 5 мес).

Всем детям была выполнена интравитреальная инъекция анти-VEGF препарата после положительного решения врачебной комиссии Центра и получения информированного согласия от законных представителей пациентов. Всего выполнено 90 инъекций: 54 инъекции ранибизумаба (0,5 мг в 0,05 мл раствора), 34 инъекции афлиберцепта (2 мг в 0,05 мл раствора), 2 инъекции бролуцизумаба (6 мг в 0,05 мл раствора). Интравитреальная инъекция проводилась в операционной согласно протоколу интравитреального введения лекарственных препаратов [13] под местной анестезией или под наркозом в зависимости от возраста и контактности детей.

Интравитреальное введение препарата осуществлялось по схеме «по потребности». Схема послеоперационного наблюдения предполагала ежемесячное комплексное обследование детей в Центре или по месту жительства (с рекомендацией повторного обращения при реактивации заболевания), далее при стабильном безрецидивном течении — 1 раз в 3 мес. Показанием к повторному введению являлось сохранение или появление признаков реактивации ХНВ — клинических и/или по данным ОКТ и ОКТА.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 30 (56%) из 54 детей развитие ХНВ отмечалось на фоне воспалительного поражения сетчатки, хориоидеи и/или ДЗН, у 21 ребенка — на фоне врожденной или приобретенной патологии сетчатки, хориоидеи и ДЗН невоспалительного генеза, у 3 детей ХНВ была расценена как идиопатическая (детальная характеристика этиологической структуры данной когорты детей представлена в опубликованной ранее работе [14]) (таблица).

Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) на момент постановки диагноза варьировала от 0,01 до 1,0 (в среднем, $0,4 \pm 0,3$).

Данные офтальмоскопии при ХНВ были достаточно полиморфны. В ряде случаев особенности клинических проявлений основного заболевания затрудняли диагностику. В классическом проявлении ХНВ характеризовалась наличием субретинального фокуса сероватой окраски с нечеткими контурами и перифокальным кровоизлиянием (рис. 1).

По данным ОКТ и ОКТА определялся интра- и субретинальный отек сетчатки перифокально по отношению к гиперрефлективному субретинальному очагу (рис. 2) и наличие сети густо анастомозирующих новообразованных сосудов в зоне проекции очага (рис. 3).

Таблица. Этиологическая структура и эффективность лечения ХНВ
Table. Etiological structure and effectiveness of CNV treatment

Фоновое заболевание Disease	Количество детей Number of children	Вводимый препарат (число введений) Drug administered (number of injections)	Интервал между введениями, мес Interval between administrations, months	МКОЗ на момент первого введения BCVA at the time of first administration	МКОЗ в конце наблюдения BCVA at the end of the follow-up
Воспалительное поражение сетчатки и хориоидеи Inflammatory damage to the retina and choroid					
Хориоретинит центральный неясной этиологии Idiopathic central chorioretinitis	6	Ранибизумаб Ranibizumab (2)	2	0,3	0,9
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,03	0,15
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,3	0,5
		Ранибизумаб Ranibizumab (2)	5	1,0	0,4
		Ранибизумаб Ranibizumab (2)	5	0,02	0,1
		Ранибизумаб Ranibizumab (3)	2 and 1	0,05	0,05
Хориоретинит юкстапапиллярный неясной этиологии Idiopathic juxtapapillary chorioretinitis	1	Ранибизумаб (по 1 в оба глаза) Ranibizumab (1 in both eyes)	—	OD 0,8 OS 0,7	OD 1,0 OS 0,7
Панувеит, ассоциированный с болезнью Фогта — Коянаги — Харада Panuveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease	7	Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,2	0,4
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	1,0	1,0
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,15	0,15
		Ранибизумаб Ranibizumab (1)	—	0,2	0,3
		Ранибизумаб (по 1 в оба глаза) Ranibizumab (1 in both eyes)	—	OD 0,4 OS 1,0	OD 0,4 OS 1,0
		Ранибизумаб (по 1 в оба глаза) Ranibizumab (1 in both eyes)	—	OD 0,7 OS 0,7	OD 0,7 OS 0,7
		Ранибизумаб (6), Афлиберцепт Ranibizumab (6), Aflibercept (1)	1, 1, 4, 2, 9, 4	0,07	0,1
Панувеит с хориоидитом неясной этиологии Panuveitis with idiopathic chorioiditis	5	Ранибизумаб (по 1 в оба глаза) Ranibizumab (1 in both eyes)	—	OD 0,15 OS 0,4	OD 0,15 OS 0,4
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,1	0,15
		Ранибизумаб Ranibizumab (1)	—	0,5	0,8
		Ранибизумаб Ranibizumab (5)	1, 1, 1,5, 1	0,15	0,09
		Ранибизумаб Ranibizumab (1)	—	0,8	0,8
Токсоплазмозный ретинохориоидит Toxoplasmosis retinochoroiditis	4	Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,6	1,0
		Ранибизумаб Ranibizumab (4)	1, 1, 2	0,03	0,06
		Афлиберцепт (2), Ранибизумаб (1), Бролуцизумаб (1) Aflibercept (2), Ranibizumab (1), Brolucizumab (1)	2, 2, 3	0,3	0,6

Продолжение таблицы

Фоновое заболевание Disease	Количество детей Number of children	Вводимый препарат (число введений) Drug administered (number of injections)	Интервал между введениями, мес Interval between administrations, months	МКОЗ на момент первого введения BCVA at the time of first administration	МКОЗ в конце наблюдения BCVA at the end of the follow-up
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,4	0,4
Хориоидит неясной этиологии Idiopathic choroiditis	6	Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,02	0,02
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,1	0,2
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,9	0,9
		Ранибизумаб (1, OD) Бролуцизумаб (1, OS) Ranibizumab (1, OS) Brolucizumab (1, OS)	—	OD 0,2 OS 0,6	OD 0,15 OS 1,0
		Ранибизумаб (3) Ranibizumab (3)	2, 1	0,01	0,02
		Ранибизумаб (1) Ranibizumab (1)	—	0,1	0,1
Нейрохориоретинит неясной этиологии Idiopathic neurochorioretinitis	1	Ранибизумаб Ranibizumab (2)	1	0,5	0,5
Врожденная и приобретенная патология сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва невоспалительного генеза Congenital and acquired pathology of the retina, choroid and optic nerve of non-inflammatory origin					
Болезнь Беста Best's disease	8	Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,1	0,2
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,05	0,1
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,15	0,15
		Афлиберцепт (2) Aflibercept (2)	6	0,7	0,7
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	0,2	0,2
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	0,4	0,4
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	1,0	1,0
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	0,4	0,4
Дегенеративная миопия Degenerative myopia	7	Афлиберцепт (2), Ранибизумаб (3) Aflibercept (2), Ranibizumab (3)	16, 1, 3, 4	0,5	0,8
		Ранибизумаб (1) Ranibizumab (1)	—	0,5	0,6
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	0,5	0,5
		Ранибизумаб (1) Ranibizumab (1)	—	0,3	0,3
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	0,8	0,8
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	0,3	0,4
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	0,4	0,5
Фотоповреждение сетчатки Retinal photodamage	2	Ранибизумаб (1) Ranibizumab (1)	—	0,09	0,09
		Афлиберцепт (1) Aflibercept (1)	—	0,05	0,05
Ретинопатия недоношенных, рубцовая фаза Retinopathy of prematurity, scar phase	1	Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,01	0,01

Фоновое заболевание Disease	Количество детей Number of children	Вводимый препарат (число введений) Drug administered (number of injections)	Интервал между введениями, мес Interval between administrations, months	МКОЗ на момент первого введения BCVA at the time of first administration	МКОЗ в конце наблюдения BCVA at the end of the follow-up
Остеома хориоидеи Choroidal osteoma	1	Ранибизумаб Ranibizumab (2), Афлиберцепт Aflibercept (1)	2,5, 13	0,4	0,7
Гамартома сетчатки Retinal hamartoma	1	Ранибизумаб Ranibizumab (2)	9	0,02	0,03
Друзы ДЗН Optic disc drusen	1	Ранибизумаб Ranibizumab (1)	—	0,6	0,6
Идиопатическая Idiopathic	3	Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,2	0,2
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,2	0,2
		Афлиберцепт Aflibercept (1)	—	0,2	0,2

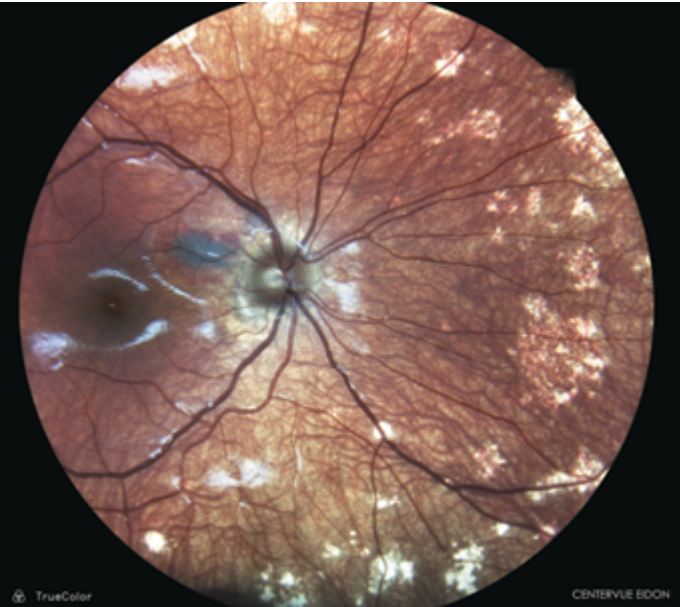


Рис. 1. Глазное дно ребенка с активной юкстапапиллярной хориоидальной неоваскулярной мембраной на фоне панuveита, ассоциированного с синдромом Фогта — Коянаги — Харада
Fig. 1. Fundus of a child with active juxtapapillary choroidal neovascular membrane secondary to panuveitis associated with Vogt — Koyanagi — Harada syndrome

Важно отметить, что в ряде случаев не наблюдалось клинических признаков активности ХНВ при одновременном их выявлении с помощью инструментального обследования. При этом последнее играло решающую роль в определении показаний к лечению ХНВ.

У 48 детей (52 глаза) ХНВ локализовалась в суб- и юкстафовеолярной зоне, у 6 детей (7 глаз) ХНВ была юкстапапиллярной. У 41 ребенка (46 глаз, 77,9 %) определялся тип II ХНВ, у 13 детей (13 глаз) — тип I.

Кратность инъекций антиангиогенного препарата составила от 1 до 7 (в среднем, $1,6 \pm 1,3$): 19 детям (25 глаз, 71,4 %) с воспалительным поражением сетчатки и хориоидеи и 20 детям (20 глаз, 83,3 %) с патологией невоспалительного генеза и идиопатическими формами для устойчивого подавления активности ХНВ потребовалась всего одна инъекция, 4 детям (4 глаза, 11,4 %) и 2 детям (2 глаза,

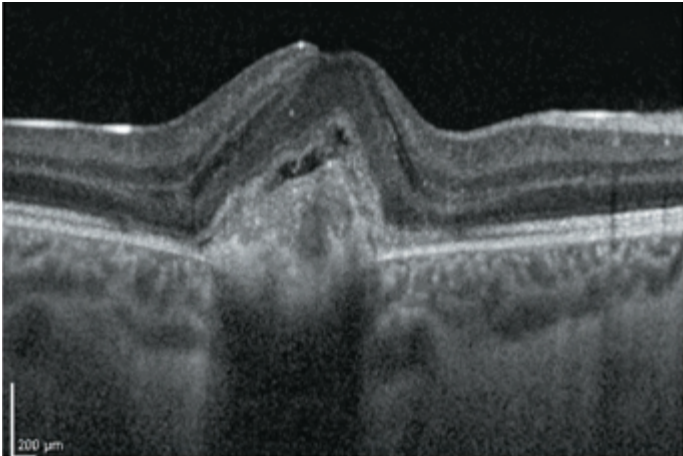


Рис. 2. ОКТ-изображение активной хориоидальной неоваскулярной мембраны ребенка на фоне центрального хориоретинита в стадии ремиссии
Fig. 2. OCT image of active choroidal neovascular membrane in a child with central chorioretinitis in remission

8,3 %) соответственно — 2 инъекции за максимальный период наблюдения 25 мес.

Введение препарата более 2 раз потребовалось 8 детям (8 глаз, 13,6 %): 6 детям с воспалительным поражением увеального тракта и сетчатки (4 — на фоне ремиссии увеита, 2 — на фоне субактивного процесса), одному ребенку с остеомой хориоидеи, одному — с миопией высокой степени.

Интервал между инъекциями при повторном введении колебался от 1 до 9 мес (медиана — 2 мес). По нашим данным, кратность инъекций, а также интервал между инъекциями не зависели от применяемого препарата. Средний срок неактивности ХНВ после введения ранибизумаба составил 3,1 мес, после введения афлиберцепта — 4 мес ($p > 0,05$).

В результате лечения у 51 (94,4 %) ребенка в 56 (94,9 %) глазах достигнуто стойкое подавление активности ХНВ, 3 детям (3 глаза) продолжено введение препарата в режиме «по необходимости». Клиническими признаками инволюции ХНВ были четкие границы очага, его пигментация, резорбция перифокального кровоизлияния, по данным ОКТ — резорбция перифокального отека сетчатки (ин-

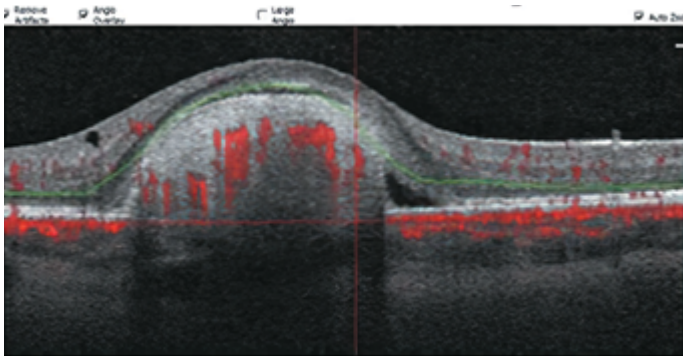
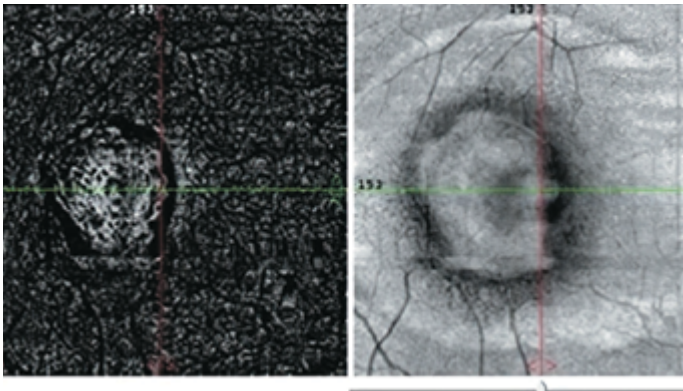


Рис. 3. ОКТ-изображение активной хориоидальной неоваскулярной мембраны ребенка с мультифокальным хориоретинитом неясной этиологии
Fig. 3. OCTA image of active choroidal neovascular membrane in a child with multifocal chorioretinitis of unknown etiology

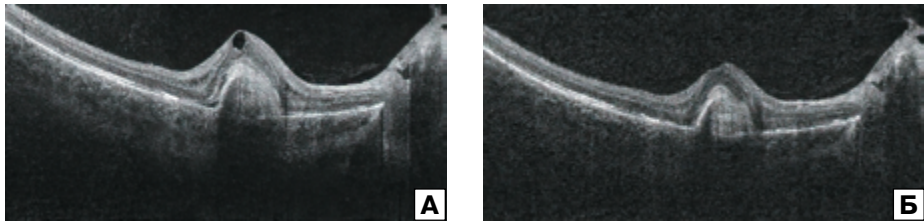


Рис. 4. ОКТ-изображение. А — активная субфовеальная хориоидальная неоваскулярная мембрана. Б — через 10 дней после интравитреального введения афлиберцепта — резорбция перифокального суб- и интравитреального отека
Fig. 4. OCT image. А — active subfoveal choroidal neovascular membrane. Б — 10 days after intravitreal administration of aflibercept — resorption of perifocal sub- and intraretinal edema

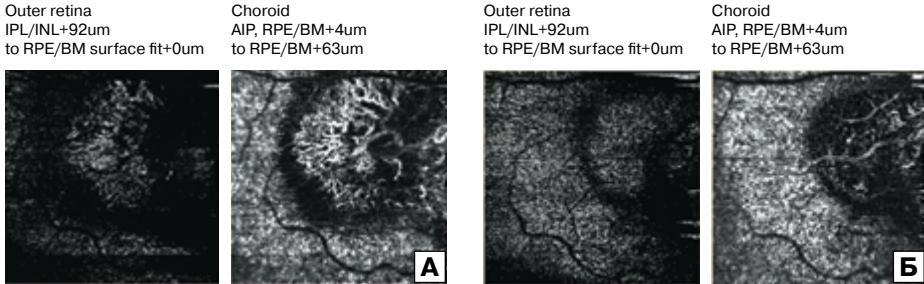


Рис. 5. ОКТ-изображение. А — активная юкстапапиллярная хориоидальная неоваскулярная мембрана. Б — инволюция хориоидальной неоваскулярной мембраны через 1 мес после интравитреального введения ранибизумаба
Fig. 5. OCTA image. А — active juxtapapillary choroidal neovascular membrane. Б — involution of the choroidal neovascular membrane 1 month after intravitreal administration of ranibizumab

траретинального и субретинального), уменьшение высоты гиперрефлективного фокуса (рис. 4, А, Б), по данным ОКТ — уменьшение числа и плотности анастомозов и мелких сосудов, появление крупных сосудов — картина «зимнего дерева» (рис. 5, А, Б).

МКОЗ у 20 детей (20 глаз, 34 %) повысилась на 0,03–0,4, у 30 детей (35 глаз, 59,3 %) не изменилась, у 4 детей (4 глаза, 6,7 %) снизилась на 0,05–0,6. У одного ребенка с центральным хориоретинитом МКОЗ снизился на 0,6 при формировании второй хориоидальной мембраны после инволюции первой в результате 2-кратного введения ранибизумаба, у одного ребенка с хориоидитом неясной этиологии снижение МКОЗ на 0,05 отмечалось при инволюции ХНВ после однократного введения ранибизумаба, у одного ребенка с панувеитом неясной этиологии МКОЗ снизился на 0,06 (см. таблицу) на фоне рецидивирующей ХНВ, потребовавшей для инволюции 5-кратного введения антиангиогенного препарата, у одного ребенка с миопией высокой степени острота зрения снизилась на 0,3 также на фоне рецидивирующей ХНВ.

Нами не отмечено развития местных или системных осложнений у детей после интравитреальных инъекций антиангиогенных препаратов, в том числе при повторных введениях.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов лечения ХНВ у детей посвящено ограниченное число публикаций, поскольку это осложнение является редким. Сообщается о меньшей кратности введения анти-VEGF препаратов, позволяющей добиться стойкой инволюции патологического процесса, и о более благоприятных функциональных исходах у детей по сравнению со взрослыми. Так, I. Kozak и соавт. [7] проанализировали результаты интравитреального введения бевацизумаба и ранибизумаба у 39 детей (45 глаз с ХНВ) в течение в среднем 12,8 мес. Для инволюции ХНВ потребовалось в среднем выполнение 2,2 инъекции в каждый глаз. Улучшение МКОЗ наблюдалось в 22 (49,0 %) глазах, и только в одном глазу после лечения отмечено ухудшение зрения.

В исследовании Т. Padhi и соавт. [9] средняя кратность интравитреального введения анти-VEGF препарата для регресса ХНВ составила 2,11 инъекции, при этом авторы не отмечают значимого влияния на МКОЗ, а самой частой причиной развития данного осложнения явилась дистрофия Беста (32,5 %).

В исследовании Т. Zhang и соавт. [15] обнаружено, что для регресса ХНВ требовалось в среднем 1,4 инъекции анти-VEGF препарата (афлиберцепта или ранибизумаба), что значительно меньше, чем обычно наблюдается при ХНВ у взрослых, при этом повторные введения (от 1 до 3) потребовались 36 % детей. У 12 (52,1 %) из 23 пациентов-детей в этом исследовании наблюдалось улучшение МКОЗ. Следует отметить, что этиологическая структура ХНВ была сопоставима

с нашей выборкой: 30 % — дети с воспалительным поражением сетчатки и хориоидеи, 30 % — с врожденной аномалией сетчатки и ДЗН, 13 % — с миопией высокой степени и 27 % — идиопатические формы.

Согласно полученным нами данным, среднее количество инъекций, позволяющее добиться стойкой инволюции ХНВ у детей, составило 1,6, при этом повышение МКОЗ отмечалось в 1/3 случаев (см. таблицу). У 3 детей в 3 глазах (один с ХНВ на фоне токсоплазмозного хориоретинита в стадии ремиссии, другой — на фоне миопии высокой степени, третий — на фоне остеомы хориоидеи) стойкий регресс патологического процесса не был достигнут, они продолжают получать лечение при выявлении признаков реактивации ХНВ.

Мы проводили лечение детей, используя режим интравитреального введения «по потребности», принимая во внимание, что по результатам опубликованных исследований схемы с нагрузочными инъекциями у детей не имеют преимуществ, но априори требуют большего числа введений по сравнению со средними значениями кратности введений «по потребности» [9, 15, 16].

Основными препаратами, применяющимися для лечения активной ХНВ в клинической практике сегодня, являются бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт и бролуцизумаб [17]. В России из препаратов данной группы для применения у детей зарегистрирован только ранибизумаб (при определенных формах ретинопатии недоношенных). В США для лечения ретинопатии недоношенных также зарегистрирован афлиберцепт. Применение анти-VEGF препаратов по другим показаниям у детей возможно только после одобрения врачебной комиссией медицинского учреждения.

В литературе нами не найдено работ, посвященных сравнительной оценке эффективности различных антиангиогенных препаратов в детской практике. Анализ наших данных показал отсутствие преимуществ какого-либо препарата в лечении ХНВ у детей как при первичном применении, так и в случаях их повторного введения, однако целесообразно проведение дальнейших исследований большей группы детей с ХНВ различной этиологии.

С учетом случаев рефрактерности ХНВ к антиVEGF терапии (в нашей когорте — 3 глаза, 4,9 %) требуется проведение дальнейших исследований, направленных на поиск факторов прогнозирования эффективности данного лечения у детей, а также разработку схем ведения таких пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Анти-VEGF терапия является эффективным и безопасным методом лечения ХНВ у детей, позволяющим достигнуть стойкого подавления активности ХНВ после однократного введения антиангиогенного препарата в 76,3 % случаев.

2. Рецидивы ХНВ наблюдались в 5,1 % случаев при различных заболеваниях, осложнившихся ее развитием.

3. Требуется проведение дальнейших исследований, направленных на поиск факторов риска и разработку схем лечения ХНВ у детей при ее рецидивирующем течении.

Литература/References

1. Sivaprasad S, Moore AT. Choroidal neovascularisation in children. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 451–4. doi:10.1136/bjo.2007.124586
2. Moosajee M, Abbouda A, Foot B, et al. Active surveillance of choroidal neovascularisation in children: incidence, aetiology and management findings from a national study in the UK. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102 (4): 438–43. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310445
3. Rishi P, Bharat RPK, Rishi E, et al. Choroidal neovascularization in 111 eyes of children and adolescents. *Int Ophthalmol*. 2022; 42 (1): 157–66. doi: 10.1007/s10792-021-02018-2
4. Dorsaf S, Khaoula BM, Haifa Z, et al. Choroidal neovascular membrane: Report of pediatric idiopathic case. *Jr Med Res*. 2020; 3 (3): 15–9. <https://doi.org/10.32512/jmr.3.2.2020/15.19>
5. Spraul CW, Grossniklaus HE. Characteristics of Drusen and Bruch’s membrane in postmortem eyes with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: 267–73. doi: 10.1001/archophth.1997.01100150269022
6. Melberg NS, Thomas MA, Burgess DB. The surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization. Ingrowth site as a predictor of visual outcome. *Retina*. 1996; 16: 190–5. doi: 10.1097/00006982-199616030-00002
7. Kozak I, Mansour A, Diaz RI, et al. Outcomes of treatment of pediatric choroidal neovascularization with intravitreal antiangiogenic agents: the results of the KKESH International Collaborative Retina Study Group. *Retina*. 2014; 34: 2044–52. doi: 10.1097/IAE.0000000000000200
8. Kohly RP, Muni RH, Kertes PJ, Lam WC. Management of pediatric choroidal neovascular membranes with intravitreal anti-VEGF agents: a retrospective consecutive case series. *Can J Ophthalmol*. 2011 Feb; 46 (1): 46–50. doi: 10.3129/i10-123
9. Padhi TR, Anderson BJ, Abbey AM, et al. Choroidal neovascular membrane in paediatric patients: clinical characteristics and outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102 (9): 1232–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310497
10. Goshorn EB, Hoover DL, Eller AW, et al. Subretinal neovascularization in children and adolescents. *J Pediatr Ophthalmol. Strabismus*. 1995; 32: 178–82. doi: 10.3928/0191-3913-19950501-11
11. Wilson ME, Mazur DO. Choroidal neovascularization in children: report of five cases and literature review. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1988; 25: 23–9. doi: 10.3928/0191-3913-19880101-07
12. Rishi P, Gupta A, Rishi E, Shah BJ. Choroidal neovascularization in 36 eyes of children and adolescents. *Eye*. 2013; 27: 1158–68. 10.1038/eye.2013.155
13. Нероев В.В., Астахов Ю.С., Коротких С.А. и др. Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (6): 251–63. [Neroev V.V., Astakhov Yu.S., Korotkikh S.A., et al. Protocol of intravitreal drug delivery. Consensus of the Expert Counsil of Retina and Optic Nerve Diseases of the All-Russian Public Organisation “Association of Ophthalmologists”. *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (6): 251–63 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136062251>
14. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Осипова Н.А., Киселева Я.А. Хориоидальная неоваскуляризация у детей: этиология, диагностика и клинические проявления. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2024; 19 (1): 5–14. [Katargina L.A., Denisova E.V., Osipova N.A., Kiseleva Ya.A. Choroidal neovascularization in children: etiology, diagnosis, and clinical manifestations. *Russian pediatric ophthalmology*. 2024; 19 (1): 5–14 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/rpoj625525>
15. Zhang T, Wang Y, Yan W, et al. Choroidal neovascularization in pediatric patients: Analysis of etiologic factors, clinical characteristics and treatment outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 735805. doi: 10.3389/fmed.2021.735805
16. Xiao H, Zhao X, Li S, et al. Risk factors for subretinal fibrosis after anti-VEGF treatment of myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2021; 105: 103–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315763
17. Hang A, Feldman S, Amin AP, Rivas Ochoa JA, Park SS. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapies for retinal disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (8): 1140. doi: 10.3390/ph16081140

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — разработка идеи и дизайна исследования, редактирование статьи и окончательное утверждение текста для публикации; Е.В. Денисова — разработка идеи и дизайна исследования, сбор данных и анализ данных, написание и редактирование статьи; Н.А. Осипова — обработка и анализ данных, написание статьи; Я.А. Киселева — сбор и обработка данных. **Author’s contribution:** L.A. Katargina — development of the idea and design of the study, editing of the article and final approval of the text for publication; E.V. Denisova — development of the idea and design of the study, data collection and data analysis, writing and editing of the article; N.A. Osipova — data processing and analysis, writing of the article; Ya.A. Kiseleva — data collection and processing.

Поступила: 04.03.2024. Переработана: 27.05.2024. Принята к печати: 28.05.2024

Originally received: 04.03.2024. 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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, 0000-0002-4857-0374

Екатерина Валерьевна Денисова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0003-3735-6249

Наталья Анатольевна Осипова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0002-3151-6910

Яна Андреевна Киселева — врач-ординатор

Для контактов: Наталья Анатольевна Осипова, natashamma@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director, head of the department of eye pathology in children, ORCID 0000-0002-4857-0374

Ekaterina V. Denisova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of eye pathology in children, ORCID 0000-0003-3735-6249

Natalia A. Osipova — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of eye pathology in children, ORCID 0000-0002-3151-6910

Yana A. Kiseleva — resident doctor

For contacts: Natalia A. Osipova, natashamma@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-22-28>



Количественная оценка воспалительной реакции в передней камере глаза по данным оптической когерентной томографии при плановой хирургии катаракты в стандартных случаях и у пациентов с сопутствующей офтальмологической и системной патологией

А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко[✉], Д.В. Тулин, А.А. Дзилихов, Н.В. Невин, А.Р. Кузнецов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Цель работы — определить факторы риска развития воспалительной реакции во влаге передней камеры (ВПК) глаза при плановой хирургии катаракты у пациентов с сопутствующей офтальмологической и системной патологией на основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего сегмента глаза. **Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов в возрасте от 38 до 85 лет, из них 45 % мужчин. Перед плановой факоэмульсификацией (ФЭК) проводилось стандартное офтальмологическое обследование, оценивалось состояние век, параметры слезного мениска, клеточные включения в ВПК с помощью ОКТ, анализировались общеклинические данные. Выделены 2 группы: 1-я — группа риска — 30 пациентов с признаками воспалительной реакции по анализу крови, с параокулярными очагами хронической инфекции и сахарным диабетом, а также имевшие хронический блефарит; 2-я — группа контроля — 30 пациентов без перечисленных признаков. Биомикроскопия и ОКТ переднего сегмента выполнялись до и через 4 ч после вмешательства, а также на 1, 7 и 14-е сутки. **Результаты.** На дооперационном этапе в ВПК пациентов 1-й группы выявлен цитоз 2,5 (0-20) клеток в 57,58 % наблюдений ($p = 0,000$), которого не обнаружено у пациентов группы 2. В первые часы после операции наблюдалась одинаковая частота опалесценции водянистой влаги, фибриноидной реакции и офтальмогипертензии в группах, но отек роговицы в области тоннельного разреза в группе 1 встречался достоверно чаще ($p = 0,048$). В первые часы после вмешательства клеточная взвесь в ВПК была интенсивнее у пациентов группы риска, далее во всех случаях число клеток прогрессивно снижалось и выравнивалось в группах. Корреляционный анализ показал зависимость выраженности клеточной взвеси и опалесценции ВПК от наличия цитоза на дооперационном этапе ($R = 0,88$, $p = 0,002$), типа выбранной ИОЛ ($R = 0,74$, $p = 0,021$) и наличия сахарного диабета в анамнезе ($R = 0,82$, $p = 0,007$). **Заключение.** ОКТ-визуализация для оценки цитоза ВПК является удобным, объективным и достоверным методом. Наличие клеточной взвеси в ВПК до операции, особенно у пожилых пациентов с сахарным диабетом — прогностический фактор более бурной воспалительной реакции со стороны переднего сегмента при неосложненной ФЭК.

Ключевые слова: цитоз влаги передней камеры; оптическая когерентная томография переднего сегмента; плановая факоэмульсификация; воспаление

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Тулин Д.В., Дзилихов А.А., Невин Н.В., Кузнецов А.Р. Количественная оценка воспалительной реакции в передней камере глаза по данным оптической когерентной томографии при плановой хирургии катаракты в стандартных случаях и у пациентов с сопутствующей офтальмологической и системной патологией. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 22-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-22-28>

Quantitative assessment of the inflammatory reaction in the anterior chamber of the eye according to optical coherent tomography data in standard cases of routine cataract surgery and in patients with concomitant ophthalmological and systemic pathology

Alexey N. Kulikov, Ekaterina V. Danilenko[✉], Dmitrij V. Tulin, Arsen A. Dzilihov, Nikolaj V. Nevin, Alexandr R. Kuznetsov

“Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia. DanilKa83@list.ru

Purpose: to determine the risk factors of the inflammatory reaction in the anterior chamber aqueous humor in routine cataract surgery of patients with concomitant ophthalmological and systemic pathology based on a quantitative assessment of the eye anterior segment optical coherent tomography (OCT) data. **Material and methods.** The study enrolled 60 patients aged 38 to 85 years, 45 % of them were men. Before planned phacoemulsification, a standard ophthalmological examination, the eyelids status assessment, parameters of the lacrimal meniscus, calculation of cell in the anterior chamber using OCT were performed, also general clinical data were analyzed. 2 groups were analyzed: group 1 — risk group — 30 patients with symptoms of inflammatory reaction according to a blood test, paraocular foci of chronic infection and diabetes mellitus, as well as those who had chronic blepharitis, group 2 control — 30 patients without these signs. Biomicroscopy and anterior segment OCT were performed before and 4 hours after the surgery, as well as on days 1, 7, and 14. **Results.** Group 1 patients had cytolysis of 2.5 cells (0-20) in the anterior chamber humor at the preoperative stage. Cells were detected in 57.58 % of cases ($p = 0.000$), but in no case in group 2. In the first hours after surgery, the same frequency of humor opalescence fibrinoid reaction and ophthalmohypertension was observed in the groups, but the frequency of corneal tunnel edema in group 1 was significantly higher ($p = 0.048$). In the first hours after the intervention, the cell suspension in the aqueous humor was more intense in patients of the risk group; in all cases the number of cells progressively decreased and leveled out between the groups. Correlation analysis showed the relationship between the severity of cell suspension and opalescence of the anterior chamber humor with the presence of cytolysis at the preoperative stage ($R = 0.88$, $p = 0.002$), the type of IOL chosen ($R = 0.74$, $p = 0.021$) and the presence of diabetes mellitus in history ($R = 0.82$, $p = 0.007$). **Conclusions.** Usage of precise imaging techniques to assess anterior chamber humor cytolysis is a convenient, objective, and reliable method. The presence of cell suspension in the anterior chamber aqueous before surgery, especially in elderly patients with diabetes mellitus, is a prognostic factor for a more expressed inflammatory reaction of the anterior segment in uncomplicated phacoemulsification.

Keywords: cytolysis of anterior chamber humor; optical coherence tomography of the anterior segment; routine phacoemulsification; inflammation

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: Kulikov A.N., Danilenko E.V., Tulin D.V., Dzilikhov A.A., Nevin N.V., Kuznetsov A.R. Quantitative assessment of the inflammatory reaction in the anterior chamber of the eye according to optical coherent tomography data in standard cases of routine cataract surgery and in patients with concomitant ophthalmological and systemic pathology. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 22-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-22-28>

Плановая хирургия катаракты сопряжена с риском развития послеоперационных воспалительных осложнений, которые в одном из 1000 случаев приводят к острому послеоперационному эндофтальмиту [1], создающему серьезную угрозу в виде функциональной и анатомической гибели глаза [2, 3]. Эндогенными факторами развития инфекции являются сапрофитная флора конъюнктивальной полости [4], хронические воспалительные заболевания век [5, 6] и слезного мешка [7], хронический увеит [8, 9], а также хронические системные и параокулярные очаги инфекции [10], повышенный уровень глюкозы в венозной крови [11]. Отдельно стоит выделить иммуносупрессивные заболевания и состояния на фоне длительного приема

стероидных препаратов, цитостатиков, химиотерапии [12]. Так же, как любое хирургическое вмешательство, факоэмульсификация катаракты (ФЭК) имеет риск экзогенного инфицирования [13].

В офтальмологии оценка активности интраокулярного воспалительного процесса долгое время не была объективизирована [14]. Новые возможности оптической когерентной томографии (ОКТ) позволили поднять визуализацию оптических сред переднего сегмента глаза на новый уровень, и появились сообщения о наличии воспалительных включений во влаге передней камеры (ВПК) глаза при отсутствии эффекта Тиндаля при биомикроскопии. Это позволило проводить объективную количественную оценку интенсивности

клеточной реакции при воспалении, а также определять ее динамику с новым уровнем точности [15–18]. В 2020 г. вышла первая публикация о возможности использования ОКТ переднего сегмента глазного яблока для количественной оценки частиц во влаге всей передней камеры глаза на примере передних увеитов, где была отмечена перспективность этого метода [19].

ЦЕЛЬ работы — определить факторы риска развития воспалительной реакции в ВПК глаза при плановой хирургии катаракты у пациентов с сопутствующей офтальмологической и системной патологией на основании количественной оценки данных ОКТ переднего сегмента глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 60 пациентов в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст — 71,33 ± 9,19 года), из них 45 % мужчин. Все пациенты поступали в клинику офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ для плановой хирургии катаракты. На дооперационном этапе проводилось стандартное офтальмологическое обследование, расчет силы интраокулярной линзы (IOLMaster500, Carl Zeiss Meditec, Германия). Оценено состояние век в баллах: покраснение конъюнктивы, закупорка отверстий и характер отделяемого мейбомиевых желез, неровность и утолщение краев век [20]. При биомикроскопии отдельно фиксировали, при их наличии, псевдоэксфолиации и эффект Тиндаля (учитывая относительную субъективность метода и послеоперационный отек роговицы, снижавший качество визуализации, степень выраженности феномена не определяли).

Проводился учет инстилляций лекарственных препаратов в оперируемый глаз. С помощью ОКТ «Cassia 2» (Tomey, Япония) объективно количественно определяли и анализировали клеточные включения в ВПК, а также измеряли параметры слезного мениска у нижнего века.

Для последней задачи в стандартизированных скотопических условиях выполнялось исследование переднего сегмента глаза в режиме anterior segment. Изображения вертикального и горизонтального среза обрабаты-

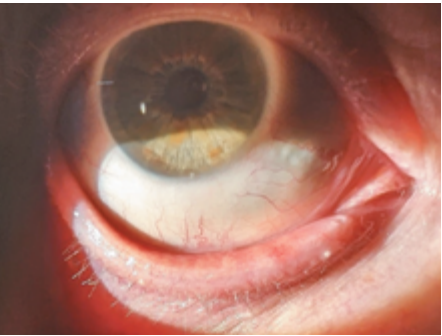


Рис. 1. Картина хронического блефарита у пациента группы риска. Визуализируется утолщенный межресберный край нижнего века со сглаженными границами, корочки у основания ресниц и закупоренные протоки мейбомиевых желез с мутным содержимым

Fig. 1. Chronic blepharitis picture of patient at risk group. A thickened lower eyelid margin with smoothed borders, scabs at the base of the eyelashes and terminal duct obstruction of the meibomian glands with cloud dropout are visualized

вались в программе ImageJ (National Institute of Health, США), где устранялся «шум». Подсчет частиц проводился в выделенной площади всей влаги передней камеры, определялся средний размер частиц в пикселях и относительная площадь, занимаемая частицами в срезе ВПК в процентах. Показатели вертикального и горизонтального срезов усреднялись. Преимущества предлагаемого способа состоят в возможности устранения «шума» и отсутствия обнаружения ложных частиц, оценки плотности распределения частиц за счет анализа на всей площади среза ВПК без препятствий для проведения анализа при помутнениях оптических сред, различных параметрах передней камеры, артефактах наводки прибора [21].

Проанализированы также общеклинические данные: повышение уровня лейкоцитов и провоспалительных факторов (СРБ, фибриноген) крови, наличие хронических воспалительных процессов ЛОР-органов и зубочелюстной системы.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — группа риска — 30 пациентов, имевших на момент госпитализации повышенный уровень лейкоцитов или воспалительных факторов в анализах крови, параокулярные очаги хронической инфекции вне клинического обострения, сахарный диабет, а также пациенты с хроническим блефаритом (рис. 1); 2-я группа — группа контроля — 30 пациентов без признаков воспалительных реакций по лабораторным данным, данным инструментальных методов исследования и заключениям профильных специалистов, а также без признаков хронического блефарита (таблица).

Во всех случаях ФЭК проведена без осложнений с имплантацией гидрофобных интраокулярных линз моделей Tecnis® ZCB00, ZCT и AAB00 (Johnson & Johnson, США), SA60AT (Alcon Laboratories Inc, США) и EnVista® MX60 (Bausch & Lomb, США) в капсульный мешок через

Таблица. Характеристики пациентов групп исследования
Table. Characteristics of patients in studying groups

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Уровень значимости Significance level
Число пациентов Number of patients	30	30	
Возраст, лет Age, years	74,63 ± 7,02	68,03 ± 10,01	0,004
Гендерный состав, % мужчин Sex structure, % male	43,33	46,67	0,670
Максимальная скорректированная острота зрения до ФЭК Best corrected visual acuity before phacoemulsification	0,22 ± 0,19	0,34 ± 0,18	0,018
Срок госпитализации, дни Period of hospitalization, days	3,63 ± 1,19	3,43 ± 1,72	0,601
Воспалительная реакция по данным лабораторных исследований, % Inflammatory reaction according to laboratory tests, %	62,96	0,00	
Хронические очаги параокулярной инфекции, % Chronic foci of paraocular infection, %	39,29	0,00	
Сахарный диабет Diabetes mellitus	25,00	3,33	0,017
Состояние век, баллы Lid margin status, points	4,43 ± 2,71	3,03 ± 1,69	0,020

роговичный доступ 2,2 мм одним из 5 хирургов клиники. Учитывались и анализировались также очередность хирургического вмешательства на операционном столе и номер операционного стола.

Биомикроскопия для оценки отека роговичного тоннеля, эффекта Тиндаля и выявления нитей фибрина в ВПК выполнялись через 4 ч после вмешательства, а также на 1, 7 и 14-е сутки. Для более точной визуализации и подсчета частиц в ВПК, а также определения динамики их исчезновения по указанной методике выполняли ОКТ переднего сегмента в заявленные сроки. Это позволило объективизировать полученные данные и провести их оценку независимо от лица, выполняющего исследование.

Все пациенты получали стандартную терапию в виде инстилляций тобрамицина и дексаметазона по убывающей схеме, непафенака в течение 2 нед и геля декспантенола. Через неделю после операции оценивалась максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) с помощью проектора знаков HuivitZ CCP-3100 (HuivitZ, Ю. Корея) и набора пробных стекол.

Статистическая обработка проводилась с помощью параметрической и непараметрической статистики: определяли t-критерий Стьюдента, критерий Манна — Уитни, медианный тест Краскела — Уоллиса, критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера, выполняли корреляционный анализ. Уровень значимости принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На дооперационном этапе при инструментальной оценке ВПК у пациентов 1-й группы выявлен цитоз при отсутствии биомикроскопической картины воспаления, которого не обнаружено у пациентов группы 2 (рис. 2). Его величина оценена в абсолютном количестве обнаруживаемых клеточных включений, в числе пикселей, которым они соответствуют, и в соотношении количества пикселей и площади передней камеры конкретного пациента. Распределение перечисленных параметров не соответствовало нормальному, в связи с чем сравнивались медианы и межквартильный интервал.

На дооперационном этапе у пациентов 1-й группы в ВПК наблюдалось в среднем 2,5 клетки (0-20), соответствовавшей площади 7,75 пикселя (0-117) с распределением по передней камере 0,004 пикс/мм² (0,000–0,033). Наличие цитоза в водянистой влаге выявлено у пациентов группы риска в 57,58 %. У пациентов группы контроля ни в одном

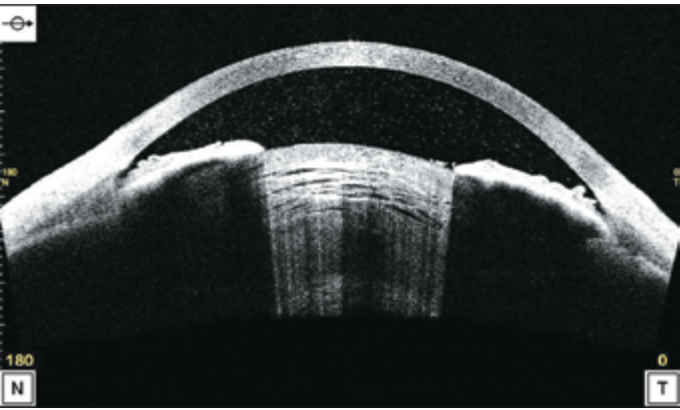


Рис. 2. Наличие клеточной реакции во влаге передней камеры пациента группы риска
Fig. 2. The cells presence in the aqueous humor of the anterior chamber of a patient at risk group

случае не отмечено клеточной взвеси в ВПК (среднее число клеток — 0, занимаемая ими площадь — 0 пикселей, распределение в ВПК — 0 пикс/мм²). Выявление клеточных включений до проведения хирургического лечения достоверно выделяло пациентов группы риска (p = 0,000).

При оценке воспалительной реакции в первые часы после ФЭК с имплантацией ИОЛ выявлены недостоверные различия по критерию наличия опалесценции водянистой влаги в группах (в 73,33 % наблюдений в группе 1 и в 50,00 % в группе 2, p = 0,090), так же как и фибриноидной реакции (рис. 3) в переднем сегменте глазного яблока (в 10,00 % случаев в группе 1 и в 6,67 % в группе 2, p = 0,588).

В этот же период в ВПК пациентов 1-й группы выявлено 133 клетки (73,5–235,0), занимавших площадь 848,75 пикселя (448,50–1623,25) при распределении частиц 0,197 пикс/мм² (0,098–0,591). Первые два показателя у пациентов 2-й группы были достоверно ниже и составили 74,5 клетки (31–131, p = 0,048) и 437,5 пикселя (195–845, p = 0,034), а распределение по передней камере было сопоставимо и равнялось 0,112 пикс/мм² (0,045–310,000, p = 0,099). Цитоз ВПК наблюдался у всех пациентов обеих групп.

При формировании нитей фибрина в передней камере к стандартной терапии были добавлены инстилляции второго антибиотика (моксифлоксацина) сроком на неделю, проведена однократная субконъюнктивальная инъекция рекомбинантной проурокиназы 5000 Ед и внутривенное введение дексаметазона 8 мг.

На фоне проводимой терапии к первым суткам после операции объективные показатели клеточных включений практически выровнялись и составили для 1-й группы 42,25 клетки (17,00–99,66), 241 пиксель (106–468), 0,042 пикс/мм² (0,022–0,121) и 17 клеток (11,00–48,00, p = 0,054), 107,5 пикселя (58–334, p = 0,056), 0,026 пикс/мм² (0,016–0,065, p = 0,098) во 2-й группе. Цитоз влаги передней камеры сохранялся также у всех пациентов обеих групп.

К 7-м суткам число клеточных включений по данным ОКТ в обеих группах достоверно снижалось (p = 0,000 для группы 1 и p = 0,002 для группы 2). Доля пациентов, где цитоз разрешился, также выравнилась к 7-м суткам (в 1-й группе — 43,33 %, во 2-й — 56,67 %, p = 0,302).

Достигнутая через неделю после ФЭК острота зрения пациентов также была сравнимой (группа 1 — 0,86 ± 0,17 и 0,86 ± 0,19 — в группе 2, p = 1,000). Ранее этот показатель не сравнивался ввиду того, что послеоперационный отек роговицы мог оказывать влияние на результат.

К концу 2-й недели незначительное количество клеточных включений наблюдалось у 20 % пациентов 1-й группы (от 1 до 11 клеток) и у 10 % пациентов 2-й группы (от 3 до 4 клеток), разница не была достоверной (p = 0,278). Числовые показатели, характеризующие цитоз ВПК, также не имели значимых отличий. Динамические изменения цитоза ВПК в группах представлены на рисунке 4.

Развитие офтальмогипертензии в первые часы после вмешательства диагностировано в обеих группах с сопоставимой частотой (13,33 % в группе 1 и 6,67 % в группе 2, p = 0,389).

Отек роговицы в области тоннельного разреза в группе 1 встречался достоверно чаще, чем во 2-й (в 93,33 % случаев в группе 1 и у 53,33 % пациентов в группе 2, p = 0,005), что, возможно, связано с более выраженной плотностью катаракт пациентов более пожилой группы риска, что также подтверждалось и более низкими функциональными показателями до вмешательства (острота зрения в группе 1 была достоверно ниже, чем в группе 2, 0,22 ± 0,19 против

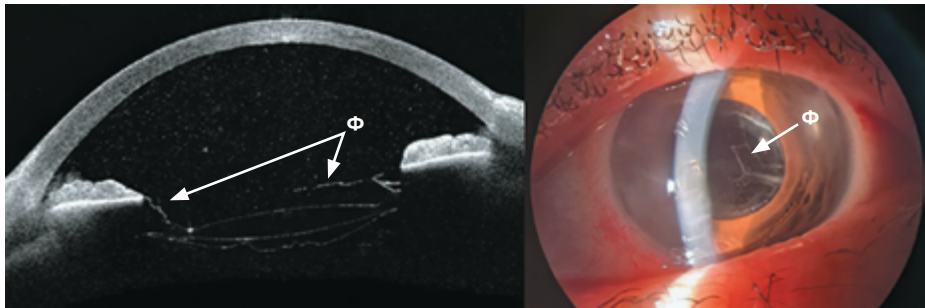


Рис. 3. Наличие фибриноидной реакции в ВПК в первые часы после неосложненной ФЭК. Ф — нити фибрина в ВПК

Fig. 3. Fibrinoid reaction in the anterior chamber humor during the first hour after uncomplicated cataract phacoemulsification. Ф — fibrin bundles in the anterior chamber humor

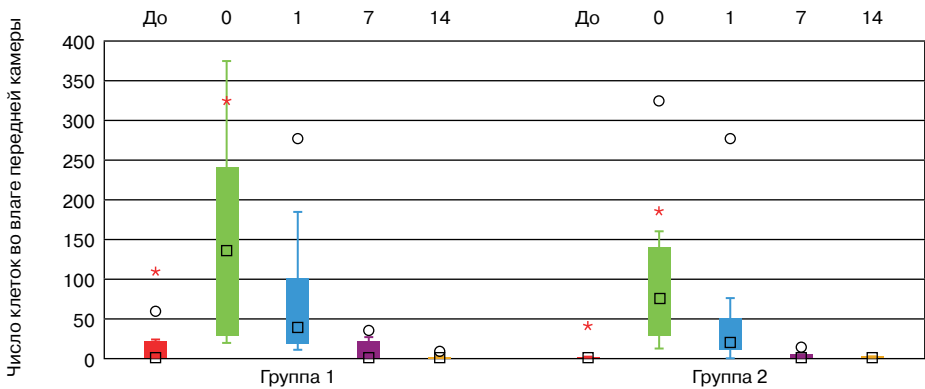


Рис. 4. Динамика цитоза в ВПК по данным ОКТ переднего сегмента в группах. * — значимые отличия между группами

Fig. 4. Dynamics of cytotosis in the anterior chamber aqueous humor according to optical coherence tomography of the anterior segment in groups. * — difference between groups is significant

$0,34 \pm 0,18$, $p = 0,018$). Стоит также обратить внимание на то, что в условиях сниженной прозрачности роговицы после ФЭК инструментальные методы оценки ВПК, основанные на данных ОКТ-диагностики, имеют неоспоримые преимущества.

Проведен корреляционный анализ для выявления факторов, сопровождавших появление и сохранение цитоза ВПК в послеоперационном периоде неосложненной ФЭК. Выраженность клеточной взвеси и опалесценции ВПК имела высокий уровень корреляции с фактом наличия цитоза на дооперационном этапе ($R = 0,88$, $p = 0,002$), типом выбранной ИОЛ ($R = 0,74$, $p = 0,021$) и наличием сахарного диабета в анамнезе ($R = 0,82$, $p = 0,007$). Массивность клеточной реакции ВПК в первые часы зависела от номера операционного стола, на котором проводилась операция ($p = 0,041$), но не зависела от хирурга, проводившего вмешательство ($p = 0,556$), и операционной очереди. В отдаленном послеоперационном периоде к 14-му дню сохранение цитоза зависело от факта его наличия до вмешательства ($R = 0,80$, $p = 0,010$) и его уровня в первые сутки ($R = 0,70$, $p = 0,035$).

При попытке определить факторы, влияющие на наличие цитоза в ВПК до ФЭК, мы потерпели неудачу. Биомикроскопические особенности, характеристики слезного мениска (его высота, ширина и прогиб), балл оценки состояния век, возраст, пол и наличие сопутствующей патологии не являлись достоверными критериями.

Далее был проведен анализ причин более выраженной клеточной реакции. Медианный тест Краскела — Уоллеса

подтвердил разный уровень цитоза в ВПК в первые часы после операции при имплантации ИОЛ разных производителей ($p = 0,029$). При попарном сравнении количество клеточных включений после имплантации модели SA60AT достоверно превышало такое для линзы Tecnis® (0,253 против 0,135 пикс/мм²). Анализ клеточной взвеси в первые часы достоверной разницы между хирургами не выявил ($p = 0,097$), однако после детального рассмотрения оказалось, что большая часть вмешательств выполнена хирургом 2 (16) и хирургом 3 (23). Сравнение уровня цитоза в этом случае обнаружило достоверную разницу показателей (0,217 против 0,104 пикс/мм² соответственно, $p = 0,006$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение точных методов визуализации при оценке цитоза ВПК оказалось объективным, удобным и достоверным методом подтверждения воспалительного процесса переднего сегмента глазного яблока. Наличие клеточной взвеси в ВПК пациентов группы риска на дооперационном этапе являлось достоверным фактором риска большего уровня цитоза в раннем и позднем послеоперационном периоде. Пациенты этой группы были значимо старше и имели признаки воспалительной реакции по анализам крови более чем в по-

ловине случаев. Значимых корреляций с фактом наличия параокулярных очагов инфекции и изменениями лабораторных показателей получено не было, однако имевшийся в анамнезе сахарный диабет достоверно коррелировал с уровнем включений. При этом наличие диабета также сопровождалось более частой регистрацией признаков воспаления в анализе крови ($R = 0,27$, $p = 0,048$), увеличением балла при оценке хронического блефарита ($R = 0,45$, $p = 0,001$). Кроме того, более выраженные по плотности и снижению прозрачности катаракты у более пожилых пациентов 1-й группы давали возрастающую частоту отека операционных доступов, что могло способствовать их худшей герметизации и проникновению инфекционных агентов в сочетании с ранее перечисленными особенностями. Таким образом, проведение вмешательства на фоне сахарного диабета при наличии очагов хронической инфекции, сопровождающихся изменением лабораторных показателей у пациентов старшей группы, приводит к достоверному увеличению риска воспалительных реакций со стороны переднего отрезка при неосложненной ФЭК. Это особенно наглядно демонстрируется значительно большим уровнем цитоза у пациентов группы 1 в первые часы после вмешательства. Дальнейшее снижение и выравнивание этого показателя в группах, скорее всего, связано с началом применения стандартной схемы послеоперационной терапии. Разные показатели клеточной взвеси в первые часы после операции на разных операционных столах, возможно, зависят от расположения входов, приточно-вытяжной вентиляции, числа персонала в операционном зале,

а также от факта ассистенции конкретной операционной медсестры, которая чаще всего работает на одном и том же рабочем месте, что требует проведения дополнительных исследований с определенным дизайном.

Фактор хирурга позволяет думать о влиянии разной тактики обработки операционного поля [22] и хирургической техники, а также факта ассистенции конкретной операционной медсестры. Разные материалы ИОЛ также могут способствовать разному уровню клеточной реакции водянистой влаги. Однако все эти процессы нивелируются применением антибактериального препарата широкого спектра действия, стероидных и нестероидных противовоспалительных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение точных методов визуализации для оценки цитоза ВПК является объективным и достоверным методом, диагностические качества которого не снижаются при ухудшении прозрачности роговицы. Наличие клеточной взвеси в ВПК до операции, особенно у пациентов более пожилого возраста с сахарным диабетом, является достоверным прогностическим фактором более бурной воспалительной реакции со стороны переднего сегмента при неосложненной ФЭК. Хирургическая тактика, в том числе обработка операционного поля, выбор типа ИОЛ, условия работы в операционном зале могут влиять на уровень цитоза в первые часы после вмешательства. Адекватная послеоперационная антибиотикотерапия и применение противовоспалительных средств купируют выраж воспалительной реакции в группе риска.

Литература/References

1. Вохмяков, А.В., Околов И.Н. Послеоперационный эндоофтальмит: оптимальная стратегия профилактики. *Офтальмологические ведомости*. 2008; 1 (3): 47–50. [Vokhmyakov A.V., Okolov I.N. Postoperative endophthalmitis: optimal strategy of prophylaxis. *Ophthalmology Reports*. 2008; 1 (3): 47–50 (In Russ.).]
2. Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Тахчиди Х.П. Современные аспекты лечения острых бактериальных послеоперационных эндофтальмитов. *Офтальмология*. 2017; 14 (1): 12–7. [Kazajkin V.N., Ponomarev V.O., Takhchidi H.P. Modern aspects of the treatment of acute bacterial postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 14 (1): 12–7 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2017-1-12-17]
3. Barry P, Cordovis L, Gardner S. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. Dublin: ESCRS; 2013. https://www.es CRS.org/media/uljgvpnl/english_2018_updated.pdf
4. Sohajda Z, M6lyi K. Screening for multiresistant pathogens before cataract surgery. *Orvosi Hetilap*. 2021; 162 (3): 106–11. doi: 10.1556/650.2021.31941
5. Каныюков В.Н., Казеннов А.Н., Казеннова И.А. Клинические случаи хирургического лечения эндофтальмита. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; 1: 75–7. [Kanyukov V.N., Kazennov A.N., Kazennova I.A. Clinical cases of surgical treatment of endophthalmitis. *Modern technologies in ophthalmology*. 2015; 1: 75–7 (In Russ.).]
6. Рикс И.А., Труфанов С.В., Бутаба Р. Современные подходы к лечению дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (1): 130–6. [Riks I.A., Trufanov S.V., Boutaba R. Modern approaches to the treatment of meibomian gland dysfunction. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (1): 130–6 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma2021137011130
7. Simina DS, Larisa I, Otília C, et al. The ocular surface bacterial contamination and its management in the prophylaxis of post cataract surgery

endophthalmitis. *Romanian journal of ophthalmology*. 2021; 65 (1): 2–9. doi: 10.22336/rjo.2021.2

8. Хороших Ю.В., Иванова Е.В., Дениско М.С. Особенности хирургического лечения осложненных катаракт у пациентов с периферическим увеитом. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 5: 111–3. [Horoshih Yu.B., Ivanova E.V., Denisko M.S. Features of surgical treatment of complicated cataracts in patients with peripheral uveitis. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016; 5: 111–3 (In Russ.).]
9. Сонин Д.В., Кочергин С.А. Особенности первичной имплантации ИОЛ на фоне хронического увеита. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021; 2 (37): 89–93. [Sonin D.V., Kochergin S.A. Features of primary IOL implantation in patients with history of chronic uveitis. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021; 2 (37): 89–93 (In Russ.).] doi: 10.25276/2312-4911-2021-2-89-93
10. Богданова Т.Ю., Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Колосовская Е.Н., Краева Л.А. Факторы риска развития эндофтальмитов при факоэмульсификации катаракты (обзор литературы). *Офтальмологические ведомости*. 2023; 16 (1): 69–80. [Bogdanova T.Y., Kulikov A.N., Danilenko E.V., Kolosovskaya E.N., Kraeva L.A. Endophthalmitis risk factors associates with phacoemulsification (literature review). *Ophthalmology Reports*. 2023; 16 (1): 69–80 (In Russ.).] doi: 10.17816/OV104740
11. Dev S, Pulido JS, Tessler HH, et al. Progression of diabetic retinopathy after endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1999 Apr; 106 (4): 774–81. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90166-5
12. Чистякова Н.В. Офтальмологические проявления лейкозов. *Офтальмологические ведомости*. 2016; 9 (2): 81–99. [Chistyakova N.V. Ophthalmic manifestation of leukemia. *Ophthalmology Reports*. 2016; 9 (2): 81–99 (In Russ.).] doi: 10.17816/OV9281-99
13. Kato JM, Tanaka T, de Oliveira LMS, et al. Surveillance of post-cataract endophthalmitis at a tertiary referral center: a 10-year critical evaluation. *International journal of retina and vitreous*. 2021 Feb 16; 7 (1): 14. doi: 10.1186/s40942-021-00280-1
14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140 (3): 509–16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
15. Agarwal A, Ashokkumar D, Jacob S, Saravanan Y. High-speed optical coherence tomography for imaging anterior chamber inflammatory reaction in uveitis: clinical correlation and grading. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147: 413–6. doi: 10.1016/j.ajo.2008.09.024
16. Sharma S, Lowder CY, Vasanji A, et al. Automated analysis of anterior chamber inflammation by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2015; 122: 1464–70. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.02.032
17. Li Y, Lowder C, Zhang X, Huang D. Anterior chamber cell grading by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 258–65. doi: 10.1167/iops.12-10477
18. Kulikov AN, Maltsev DS, Kazak AA, Burnasheva MA. Anterior chamber particles are associated with reduction of intraocular pressure after selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104 (11): 1508–11. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315445
19. Lu M, Wang X, Lei L, et al. Quantitative analysis of anterior chamber inflammation using the novel casia2 optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2020; Aug; 216: 59–68. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.032
20. Arita R, Minoura I, Shirakawa R, Fukuoka S, Asai K, Goto T, Imanaka T, Nakamura M. Development of definitive and reliable grading scales for meibomian gland dysfunction. *American Journal of ophthalmology*. 2016; 169: 125–37. doi: 10.1016/j.ajo.2016.06.025
21. Тулин Д.В., Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Богданова Т.Ю., Скворцов В.Ю. Способ подсчета частиц во влаге передней камеры на оптическом когерентном томографе переднего сегмента. Патент РФ, № 2799134; 2023. [Tulin D.V., Kulikov A.N., Danilenko E.V., Bogdanova T.Yu., Skvorcov V.Yu. Method of counting particles in moisture of anterior chamber on anterior segment optical coherence tomograph. Patent RF № 2799134; 2023 (In Russ.).]
22. Куликов А.Н., Богданова Т.Ю., Даниленко Е.В., Колосовская Е.Н., Краева Л.А. Способ обработки операционного поля при факоэмульсификации. Патент РФ № 2794570; 2022. [Kulikov A.N., Bogdanova T.YU., Danilenko E.V., Kolosovskaya E.N., Kraeva L.A. Method of processing the surgical field during cataract phacoemulsification. Patent RF # 2794570; 2022 (In Russ.).]

Вклад авторов в работу: А.Н. Куликов — разработка концепции и дизайна исследования; Е.В. Даниленко — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи; Д.В. Тулин, А.А. Дзилихов, Н.В. Невин — сбор данных и их интерпретация; А.Р. Кузнецов — финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Author's contribution: A.N. Kulikov — concept and design of the study; E.V. Danilenko — concept and design of the study, data interpretation, writing of the article; D.V. Tulin, A.A. Dzilikhov, N.V. Nevin — data collection and analysis; A.R. Kuznetsov — final preparation of the article for publication.

Поступила: 10.10.2023. Переработана: 23.10.2023. Принята к печати: 24.10.2023

Originally received: 10.10.2023. Final revision: 23.10.2023. Accepted: 24.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Алексей Николаевич Куликов — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры (клиники) офтальмологии им. профессора В.В. Волкова

Екатерина Владимировна Даниленко — канд. мед. наук, заведующая офтальмологическим отделением (неотложной помощи) клиники офтальмологии, ORCID 0000-0002-8211-6327

Дмитрий Валерьевич Тулин — врач-офтальмолог офтальмологического отделения (неотложной помощи) клиники офтальмологии

Арсен Артурович Дзилихов — врач-офтальмолог офтальмологического отделения (неотложной помощи) клиники офтальмологии

Николай Викторович Невин — врач-офтальмолог офтальмологического отделения (неотложной помощи) клиники офтальмологии

Александр Романович Кузнецов — врач-офтальмолог офтальмологического отделения (неотложной помощи) клиники офтальмологии, ORCID 0000-0002-6384-0117

Для контактов: Екатерина Владимировна Даниленко, danilka83@list.ru

“Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia

Alexey N. Kulikov — Dr. of Med. Sci., professor, head of ophthalmology chair

Ekaterina V. Danilenko — Cand. of Med. Sci., head of the hospital ophthalmology department, ORCID 0000-0002-8211-6327

Dmitrij V. Tulin — ophthalmologist, hospital ophthalmology department

Arsen A. Dzilikhov — ophthalmologist, hospital ophthalmology department

Nikolaj V. Nevin — ophthalmologist, hospital ophthalmology department

Alexandr R. Kuznetsov — ophthalmologist, hospital ophthalmology department, ORCID 0000-0002-6384-0117

For contacts: Ekaterina V. Danilenko, danilka83@list.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-29-33>



Альтернативный подход к хирургии эпиретинального фиброза

П.В. Лыскин, И.Р. Макаренко, О.А. Чуканин✉

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова», Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Цель работы — оценить возможность удаления эпиретинального фиброза (ЭРФ) с полным сохранением внутренней пограничной мембраны (ВПМ) для уменьшения риска развития ятрогенной интраоперационной травмы, связанной с процедурой удаления ВПМ, и послеоперационных осложнений, связанных с повреждением слоя нервных волокон сетчатки, развивающихся вследствие удаления ВПМ. **Материал и методы.** Обследованы 54 пациента с диагнозом ЭРФ, средний возраст которых составил 69,5 года. В процессе хирургического лечения планировалось удаление эпиретинальной мембраны (ЭРМ) с попыткой полного сохранения ВПМ. Во всех случаях после удаления стекловидного тела эпиретинальные структуры окрашивали MembranBlue Dual и проводили удаление ЭРМ, стараясь полностью сохранить ВПМ. Анатомический результат оценивали по данным оптической когерентной томографии. Функциональный результат оценивали по показателю максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ). Максимальный срок наблюдения составил 12 мес. **Результаты.** Удалить ЭРМ с полным сохранением ВПМ удалось у 26 (48,14 %) пациентов, у 28 (51,86 %) ЭРМ была удалена единым блоком с ВПМ. Во всех случаях послеоперационный период протекал без особенностей и осложнений, при контрольном осмотре через 3 мес у всех пациентов отмечалось увеличение МКОЗ по сравнению с дооперационной. Ухудшение МКОЗ за данный период наблюдения не отмечалось ни в одном случае. При удалении ЭРМ с сохранением ВПМ в отдаленном послеоперационном периоде (12 мес) не зафиксировано ни одного рецидива ЭРФ, как и в случаях удаления ВПМ. **Заключение.** Уменьшить интраоперационную травму сетчатки за счет сохранения ВПМ при удалении ЭРМ оказалось возможным в 48,14 % случаев при использовании стандартных витреоретинальных инструментов и методик. Сохранение ВПМ не привело к рецидиву ЭРФ в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: эпиретинальная мембрана; эпиретинальный фиброз; внутренняя пограничная мембрана; пилинг внутренней пограничной мембраны; оптическая когерентная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Лыскин П.В., Макаренко И.Р., Чуканин О.А. Альтернативный подход к хирургии эпиретинального фиброза. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 29-33. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-29-33>

The alternative approach to epiretinal fibrosis surgery

Pavel V. Lyskin, Irina R. Makarenko, Oleg A. Chucanin✉

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovskii Blvd, Moscow, 127486, Russia
chucaninoleg@gmail.com

Purpose. To evaluate the possibility of removal of epiretinal fibrosis (ERF) with complete saving of the internal limiting membrane (ILM) to reduce the risk of iatrogenic intraoperative trauma associated with the procedure of ILM removing, and postoperative complications associated with retinal nerve fiber layer damage developing as a result of ILM removing. **Material and methods.** The study included 54 patients with ERF, whose average age was 69.5 years. In the course of surgical treatment, it was planned to remove the epiretinal membrane (ERM) with an attempt to completely ILM saving. In all cases, after removal of the vitreous, epiretinal structures were stained with MembranBlue Dual and ERM was removed, trying to completely ILM saving. The anatomical result was evaluated according to optical coherence tomography. The functional result was evaluated according to the indicators of best corrected visual acuity (BCVA). The maximum follow-up period was 12 months. **Results.** It was possible to remove the ERM with complete ILM saving

in 26 (48.14%) patients, in 28 (51.86%) the ERM was removed in a single unit with the ILM. In all cases, the postoperative period proceeded without peculiarities and complications. At a follow-up examination after 3 months, all 54 patients showed an increase of BCVA compared to preoperative value. There was no BCVA decrease in any case during this follow-up period. In cases of the ERM removal with the ILM saving in the long-term postoperative period (12 months), no recurrence of ERF was recorded, as in cases where the ILM was removed. **Conclusions.** It was possible to reduce intraoperative retinal injury due to the ILM saving during the ERM removal in 48.14% of cases, using standard vitreoretinal instruments and techniques. According to the study, the ILM saving does not lead to a recurrence of ERF in the long-term postoperative period.

Keywords: epiretinal membrane; epiretinal fibrosis; internal limiting membrane; ERM removing with saving of the ILM; ERM removing, ILM peeling; ILM saving; optical coherence tomography; dissociation of the optic nerve fiber layer, DONFL

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: Lyskin P.V., Makarenko I.R., Chucanin O.A. The alternative approach to epiretinal fibrosis surgery. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 29-33 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-29-33>

Традиционным методом лечения эпиретинального фиброза (ЭРФ) является витрэктомия в сочетании с удалением эпиретинальных мембран (ЭРМ) и внутренней пограничной мембраны (ВПМ) единым блоком [1]. В ряде публикаций высказывался тезис о том, что ВПМ служит каркасом для пролиферации клеток, образующих структуру ЭРМ, а удаление ВПМ служит профилактикой развития рецидива ЭРФ. Такого рода подход получил наибольшее распространение в витреоретинальной практике [1–4]. В публикациях, посвященных хирургическому лечению ЭРФ, утверждается, что удаление ВПМ снижает риск рецидива ЭРФ [2, 5–7]. По данным литературы, частота рецидивов ЭРФ при сохранении ВПМ в разных источниках варьирует от 7,5 до 56 % [5, 8, 9], а при удалении ЭРМ с ВПМ единым блоком частота рецидива составляла 9 % [10]. В исследовании 2004 г. авторы сравнивали 2 группы пациентов с ЭРФ, вызванным различными причинами: первичным (идиопатическим) и вторичным (вследствие травмы или других заболеваний). В группе, где проводили удаление ЭРМ с ВПМ, было 55 глаз, возраст пациентов варьировал от 17 до 85 лет; в группе, где ЭРМ удаляли с сохранением ВПМ, было 16 глаз, возраст пациентов варьировал от 54 до 81 года. Однако степень достоверности опубликованных данных вызывает сомнения, так как клинко-демографические параметры, количество пациентов в исследуемых группах и причины наблюдаемых ЭРФ не позволяют объективно оценить частоту рецидивов ЭРФ при сохранении ВПМ [10]. Согласно последним исследованиям, рецидивы ЭРМ, которые были диагностированы у пациентов с сохраненной ВПМ и удаленной ранее ЭРМ, не имели клинического значения, определялись только по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), не вызывая каких бы то ни было жалоб у пациента [11, 12]. Современные публикации не позволяют составить определенное отношение к процедуре удаления ВПМ как способу профилактики рецидивов ЭРФ. В существующих публикациях, по сути, имеется два диаметрально противоположных мнения о необходимости удаления ВПМ для профилактики ЭРФ.

Удаление ВПМ сопряжено с риском ятрогенных повреждений сетчатки и формированию эксцентричных макулярных отверстий [2, 13–15], локальными интраретинальными микрогеморрагиями [16] и развитием диссоциации слоя нервных волокон сетчатки в отдаленном послеоперационном периоде [17–20]. При удалении ВПМ часть слоя нервных волокон остается на поверхности удаленной ВПМ. Поврежденный слой нервных волокон в зоне удаления ВПМ не регенерирует, возникающие изменения носят необратимый характер и приводят к формированию

прогрессирующих инволюционных микроструктурных изменений сетчатки в зоне удаленной ВПМ [21].

В настоящее время тезис о целесообразности удаления ВПМ для профилактики ЭРФ не имеет объективно подтвержденных данных. Одновременно с этим объективно подтверждены отрицательные последствия удаления ВПМ для сетчатки. Логичным представляется подход, при котором удаление ЭРМ целесообразно проводить с минимально возможными травматическими последствиями для сетчатки, т. е. с сохранением ВПМ.

ЦЕЛЬ исследования — оценка потенциальной возможности удаления ЭРМ с полным сохранением ВПМ для уменьшения риска развития интраоперационных осложнений, связанных с самой процедурой пилинга, и послеоперационных осложнений, связанных с повреждением слоя нервных волокон сетчатки, а также оценка частоты рецидивов ЭРФ при удалении ЭРМ и сохранении ВПМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 54 пациента (54 глаза) с ЭРФ в возрасте $69,5 \pm 7,8$ года, из них мужчин — 21, женщин — 33. Длина передне-задней оси глаза пациентов в среднем составила $24,03 \pm 1,66$ мм, внутриглазное давление (ВГД) — $17,2 \pm 1,5$ мм рт. ст. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование: авторефрактометрию, визометрию, тонометрию, оптическую биометрию.

Кроме того, выполняли ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА на томографе RTVue-XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA) для подтверждения наличия или отсутствия ЭРМ и ВПМ и оценки микроструктурных изменений внутренних слоев сетчатки в послеоперационном периоде. Для оценки поперечных сканов использованы протоколы CrossLine и Raster. Оценка поверхности сетчатки проводилась по протоколу HD AngioRetina $6,0 \times 6,0$ мм. Заданная площадь сканирования позволяла оценить состояние сетчатки в фовеальной, парафовеальной и перифовеальной областях.

Хирургическая техника включала субтотальную витрэктомия инструментами калибра 25G, для интраоперационного контрастирования стекловидного тела использовалась суспензия триамциналона. После удаления стекловидного тела на макулярную область наносили краситель (MembranBlue Dual), позволяющий четко визуализировать как ЭРМ, так и ВПМ. После чего проводили удаление ЭРМ, стараясь полностью сохранить ВПМ. В случае невозможности изолированного удаления ЭРМ с сохранением ВПМ проводили удаление ЭРМ единым блоком с ВПМ

по окружности макулярной области. Площадь удаления ВПМ зависела от изначальной площади ЭРФ. Операцию завершали полной или частичной заменой физиологического раствора на газовоздушную смесь.

Анатомические результаты оценивали по данным ОКТ в сроки 1, 3, 6, 12 мес после операции. Функциональные результаты оценивали по данным визометрии через 3 мес после операции. Подробные данные о функциональных результатах не приводятся, так как данная статья посвящена исследованию возможности хирургического лечения ЭРФ с сохранением ВПМ в аспекте изучения частоты возникновения рецидива ЭРФ.

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft) и Statistica 10.0 (StatSoft). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение. Для проверки достоверности различий между средними значениями выборок использовался параметрический t-критерий Стьюдента (p), для проверки достоверности зависимых данных использовали парный t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях удалось добиться полного удаления ЭРМ. Удалить ЭРМ при хирургическом лечении с полным сохранением ВПМ удалось у 26 (48,14 %) пациентов, у 28 (51,86 %) пациентов ЭРМ была удалена вместе с ВПМ в ходе традиционной хирургии.

На протяжении всего периода наблюдения (12 мес) ни в одном случае по данным ОКТ не выявлено признаков формирования рецидива ЭРФ. У пациентов с удаленной ЭРМ и сохраненной ВПМ в некоторых случаях наблюдалась складчатость ВПМ, которая постепенно уменьшалась к 6–12 мес наблюдения. Ни в одном случае на протяжении всего периода наблюдения не было отмечено признаков развития диссоциации слоя нервных волокон. Клинический пример структурных изменений макулярной области сетчатки, зарегистрированных при проведении ОКТ у пациента, прооперированного с удалением ЭРМ и сохранением ВПМ, представлен на рисунке 1.

У пациентов с удаленной ВПМ во всех случаях выявлены микроструктурные изменения внутренних слоев сетчатки (слоя нервных волокон) в области удаленной ВПМ. Данные изменения выявлялись в срок 1–3 мес после хирургического лечения, они прогрессировали на протяжении всего периода наблюдения (12 мес). На поперечных сканах сетчатки данные микроструктурные изменения визуализировались как пилообразные

дефекты поверхности сетчатки в слое нервных волокон. На скане поверхности сетчатки в режиме En-Face в зоне пилинга ВПМ регистрировались множественные кластерные углубления в поверхностных слоях сетчатки. Площадь изменений соответствовала площади удаленной ВПМ и зависела от исходной площади поверхности ЭРФ.

Следует отметить, что на поперечных сканах пилообразные дефекты сетчатки визуализировались не во всех случаях, в отличие от режима En-Face, где изменения в виде кластерных углублений наблюдались у всех пациентов данной группы. Клинический пример структурных изменений макулярной области сетчатки, зарегистрированных при проведении ОКТ у пациента, прооперированного с удалением ВПМ, представлен на рисунке 2.

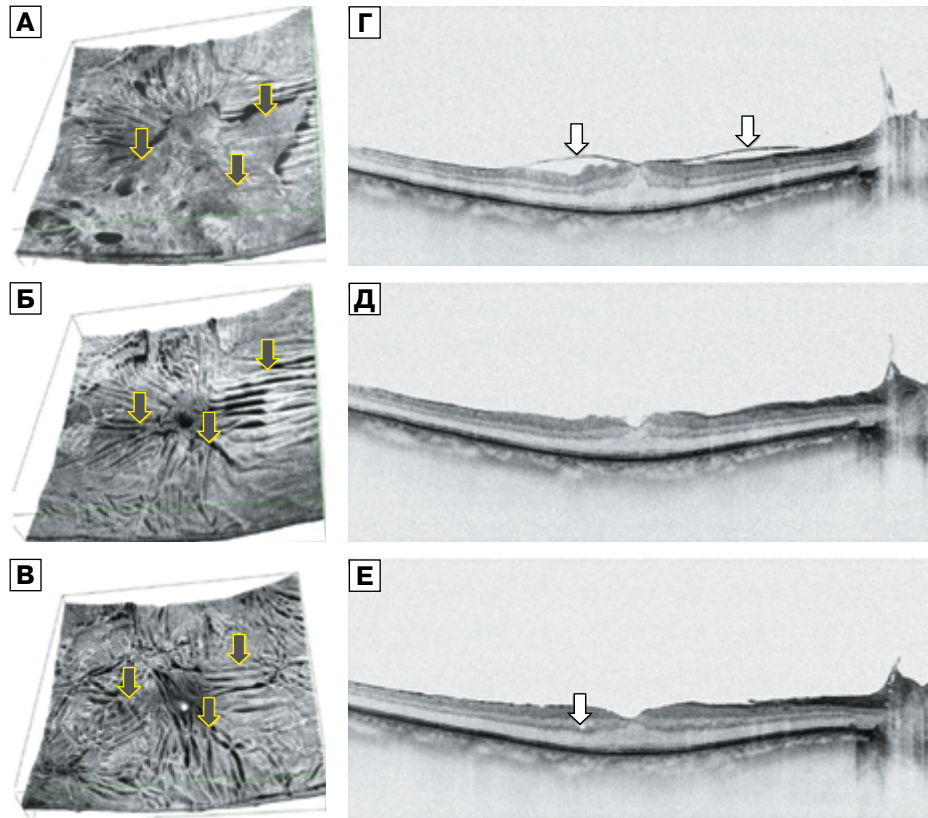


Рис. 1. Изменения макулярной области сетчатки по данным ОКТ в процессе лечения эпиретинального фиброза с сохранением ВПМ. А, Б, В — макулярная поверхность ОКТ в режиме «анфас». Г, Д, Е — поперечный скан макулы сетчатки. А, Г — макулярная область до хирургического лечения: на поверхности макулы (А) визуализируется ЭРМ (стрелки), на поперечном скане (Г) — ЭРМ, вызывающая тракционную деформацию макулы (стрелки), складки поверхности сетчатки и формирование «обратного» профиля макулы. Б, Д — макулярная область через 3 мес после хирургического лечения, на поверхности макулы (Б) — множественные складки ВПМ (стрелки), на поперечном скане (Д) — ЭРМ отсутствует, формируется естественный профиль макулы. В, Е — скан поверхности сетчатки через 12 мес после операции: ЭРФ отсутствует, ВПМ без структурных дефектов, выраженность складок ВПМ уменьшилась (стрелки). В — профиль сетчатки близок к нормальному, Е — единичная киста в парафовеолярной зоне (стрелка)

Fig. 1. Changes in the macula according to OCT during the treatment of epiretinal fibrosis (ERF) with the internal limited membrane (ILM) saving. On the left A, Б, В — macular surface of the En-Face OCT; on the right — Г, Д, Е — AB-scan of the macula. А, Г — macular zone before surgical treatment: epiretinal membrane (ERM) is visualized on the macular surface (A) (indicated by arrows). On the b-scan (Г) — ERM, causing traction deformation of the macula (indicated by the arrow), folds of the retina surface and the formation of the reverse macular profile. Б, Д — macular zone 3 months after surgery, Б — ILM folds (indicated by arrows), Д — ERM is absent, a normal macular profile is formed. В, Е — scan of the retina surface 12 months after surgery: ERF is absent, ILM without structural defects (indicated by arrows). В — the severity of ILM folds decreased, the macular profile is close to normal, Е — a single cyst in the parafoveal zone (indicated by arrows)

Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) до лечения у пациентов, которым удалось сохранить ВПМ, в среднем составила $0,24 \pm 0,17$, а у пациентов с удаленной ВПМ — $0,28 \pm 0,15$.

В обеих группах достигнуто достоверное повышение МКОЗ ($p < 0,05$). Через 3 мес после лечения у пациентов с сохраненной ВПМ МКОЗ составила $0,63 \pm 0,25$; прирост МКОЗ — $0,39 \pm 0,21$. В тот же срок наблюдения у пациентов с удаленной ВПМ МКОЗ составила $0,59 \pm 0,21$; прирост МКОЗ — $0,31 \pm 0,15$.

На протяжении всего периода наблюдения не отмечено достоверных различий между показателями МКОЗ в двух сформированных группах, однако прирост МКОЗ в группе с сохраненной ВПМ оказался достоверно выше, чем в группе с удаленной ВПМ.

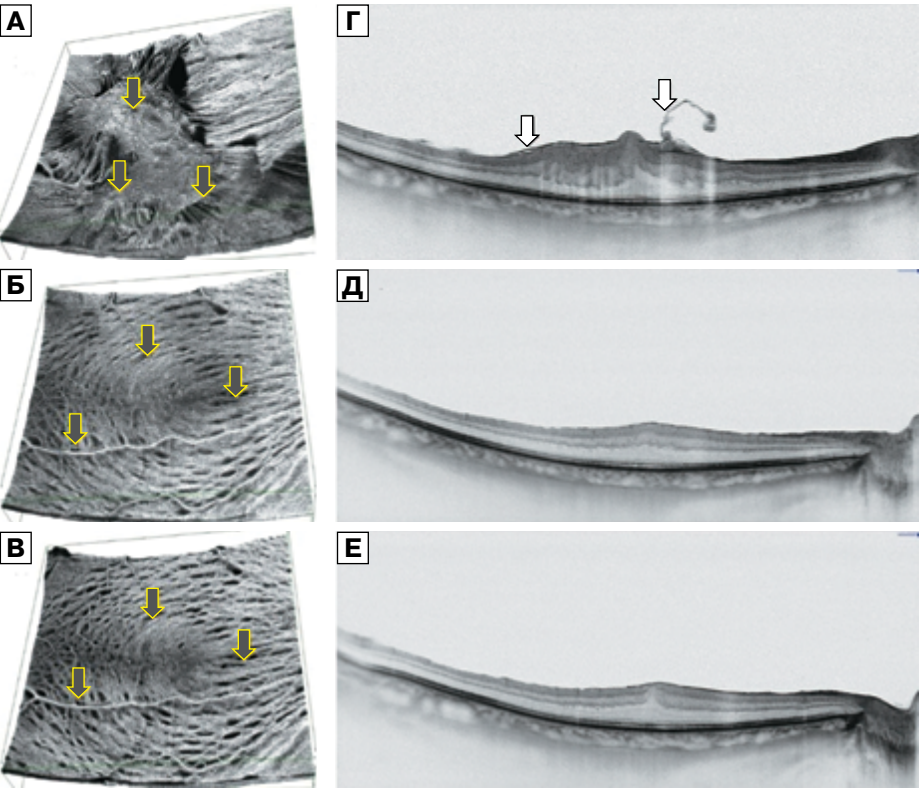


Рис. 2. Изменения макулярной области сетчатки по данным ОКТ в процессе лечения эпиретинального фиброза с удалением ВПМ. А, Б, В — макулярная поверхность ОКТ в режиме «анфас»; Г, Д, Е — поперечный скан макулы. А, Г — макулярная область до хирургического лечения: на поверхности макулы (А) визуализируется ЭРМ (стрелки), на поперечном скане (Г) — ЭРМ, вызывающая тракционную деформацию макулы (стрелки), складки поверхности сетчатки и формирование «обратного» профиля макулы. Б, Д — скан поверхности сетчатки через 3 мес после операции: ЭРФ отсутствует, на поверхности макулы множественные кластерные дефекты (стрелки) в обнаженном слое нервных волокон в области удаленной ВПМ (Б), на поперечном скане (Д) сформирован «обратный» профиль макулы. В, Е — скан поверхности сетчатки через 12 мес после операции: ЭРФ отсутствует, усиление выраженности и увеличение количества дефектов в обнаженном слое нервных волокон (стрелки) в области удаленной ВПМ (В), на поперечном скане (Е) поверхность сетчатки ровная, сохраняется «обратный» профиль макулы

Fig. 2. Changes in the retinal macular zone according to OCT during the treatment of ERF with the ILM removal. On the left A, Б, В — the macular surface of the En-Face OCT; on the right Г, Д, Е — a transverse b-scan of the macula. А, Г — macular zone before surgical treatment. ERM is visualized on the macular surface (A) (indicated by arrows). On the b-scan (Г) — ERM, causing traction deformation of the macula (indicated by arrows), folds of the retina surface and the formation of the reverse profile of the macula. Б, Д — scan of the retinal surface 3 months after surgery: there is no ERF, multiple cluster defects (indicated by arrows) in the exposed nerve fiber layer in the area of the removed ILM (Б). On the b-scan (Д) — the reverse profile of the macula is formed. В, Е — scan of the retina surface 12 months after surgery: there is no ERF, an increase in the severity and number of cluster defects in the exposed nerve fiber layer (indicated by arrows) in the area of the removed ILM (В). On the b-scan (Е) — the surface of the retina is smooth; the reverse profile of the macula is preserved

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной практике не сформировалось консолидированного отношения к необходимости удаления ВПМ при хирургическом лечении ЭРФ. В большом числе научных работ авторы указывают на то, что удаление ВПМ приводит к увеличению количества послеоперационных анатомических и функциональных осложнений [2, 13–15, 17–21]. Однако в современном практическом подходе к хирургии ЭРФ доминирует представление о целесообразности удаления ВПМ с целью предупреждения развития рецидива ЭРФ [2, 5–10].

Несмотря на то, что, согласно данным литературы, частота рецидивов ЭРФ при удалении ЭРМ с сохранением ВПМ доходит до 56% [5, 8–10], в представленном исследовании ни в одном случае удаления ЭРМ с сохранением ВПМ не выявлено рецидивов ЭРФ в отдаленном послеоперационном периоде (6–12 мес), что ставит под сомнение тезис о целесообразности удаления ВПМ как средства профилактики ЭРФ.

При этом немаловажным является факт развития диссоциации слоя нервных волокон во всех случаях, где производился пилинг ВПМ. При удалении ВПМ во внутренних слоях сетчатки происходят стойкие необратимые микроструктурные изменения, которые в части случаев могут приводить к ухудшению качества зрения пациентов [16, 18]. В данном исследовании сохраненная ВПМ не теряла целостности структуры на протяжении всего периода наблюдения. По данным ОКТ в ряде случаев в послеоперационном периоде мы наблюдали складчатость ВПМ, которая постепенно уменьшалась к 6–12 мес после операции. В хирургии ЭРФ с сохранением ВПМ во всех случаях был достигнут анатомический успех, и при этом исключалось развитие диссоциации слоя нервных волокон и, как следствие, возможное ухудшение зрительных функций в отдаленном послеоперационном периоде.

Функциональный результат лечения и показатели МКОЗ косвенно указывают на роль ВПМ как структуры, влияющей на качество зрения. Несмотря на то, что мы не выявили достоверных различий в послеоперационной остроте зрения, прирост МКОЗ был достоверно выше в группе, где ВПМ была сохранена. Однако этот вопрос требует дополнительного изучения.

При хирургическом лечении ЭРФ с сохранением ВПМ не отмечено ни одного случая рецидива ЭРФ в отдаленном послеоперационном периоде. Вне зависимости от того, была ли удалена или сохранена ВПМ, рецидивов ЭРФ не было обнаружено. Однако удаление ВПМ приводило к необратимым прогрессирующим изменениям

в слое нервных волокон в зоне пилинга. Таким образом, сохранение ВПМ не приводит к увеличению числа рецидивов ЭРФ, при этом позволяя избежать стойких необратимых микроструктурных изменений во внутренних слоях сетчатки. Основываясь на полученных результатах, можно предположить, что пилинг ВПМ не является обязательным условием успешного лечения ЭРФ. По нашему мнению, утверждение, что ВПМ является основой для пролиферации клеток ЭРМ, не обосновано в полной мере и требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт хирургического лечения ЭРФ показал, что почти у половины (48,14%) пациентов возможно провести хирургическое удаление ЭРМ с полным сохранением ВПМ. Сохранение ВПМ не привело к рецидиву ЭРФ, позволило существенно снизить риск интраоперационной травмы сетчатки и исключить развитие диссоциации слоя нервных волокон, что может повысить функциональные результаты хирургического лечения ЭРФ. По нашему мнению, подход к хирургическому лечению ЭРФ с сохранением ВПМ является логичным, оправданным и целесообразным.

Литература/References

1. Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2021; 49 (3): 289–308. doi:10.1111/ceo.13914
2. Jung JJ, Hoang QV, Ridley-Lane ML, et al. Long-term retrospective analysis of visual acuity and optical coherence topographic changes after single versus double peeling during vitrectomy for macular epiretinal membranes. *Retina*. 2016; 36 (11): 2101–9. doi:10.1097/iae.0000000000001055
3. Gandorfer A, Haritoglou C, Scheler R, et al. Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. *Retina*. 2012 Mar; 32 (3): 477–85. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182246e2a
4. Schumann RG, Gandorfer A, Eibl KH, et al. Sequential epiretinal membrane removal with internal limiting membrane peeling in brilliant blue G-assisted macular surgery. *Br J Ophthalmol*. 2010 Oct; 94 (10): 1369–72. doi: 10.1136/bjo.2010.183210
5. Kwok AKh, Lai TY, Yuen KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Aug; 33 (4): 379–85. doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.01015.x
6. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, Park KH. Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2014 Jan; 34 (1): 172–81. doi: 10.1097/IAE.0b013e318295f798

Вклад авторов в работу: П.В. Лыскин — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; И.Р. Макаренко — концепция и дизайн исследования, сбор, обработка и анализ данных, написание статьи; О.А. Чуканин — сбор и статистическая обработка данных, написание статьи.

Author's contribution: P.V. Lyskin — concept and design of the study, editing of the article; I.R. Makarenko — concept and design of the study, collection, processing and analysis of data, writing of the article; O.A. Chukanin — collection and statistical processing of data, writing of the article.

Поступила: 19.03.2023. Переработана: 15.05.2023. Принята к печати: 16.05.2023
Originally received: 19.03.2023. Final revision: 15.05.2023. Accepted: 16.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Павел Владимирович Лыскин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела витреоретинальной хирургии, ORCID 0000-0002-5189-322X
Ирина Романовна Макаренко — врач-офтальмолог, аспирант отдела витреоретинальной хирургии, ORCID 0000-0001-6719-6878

Олег Александрович Чуканин — врач-ординатор отдела витреоретинальной хирургии, ORCID 0000-0002-3334-8754

Для контактов: Олег Александрович Чуканин, chukaninoleg@gmail.com

7. Chang S, Gregory-Roberts EM, Park S, et al. Double peeling during vitrectomy for macular pucker: the Charles L. Schepens Lecture. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Apr; 131 (4): 525–30. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2176
8. Grewing R, Mester U. Results of surgery for epiretinal membranes and their recurrences. *Br J Ophthalmol*. 1996 Apr; 80 (4): 323–6. doi: 10.1136/bjo.80.4.323
9. Park DW, Dugel PU, Garda J, Sipperley JO, Thach A, Sneed SR, Blaisdell J. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology*. 2003 Jan; 110 (1): 62–4. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01440-9
10. Bovey EH, Uffer S, Achache F. Surgery for epimacular membrane: impact of retinal internal limiting membrane removal on functional outcome. *Retina*. 2004 Oct; 24 (5): 728–35. doi: 10.1097/00006982-200410000-00007
11. Roh M, Elliott D. Internal limiting membrane peeling during idiopathic epiretinal membrane removal: Literature review. *Int Ophthalmol Clin*. 2015 Fall; 55 (4): 91–101. doi: 10.1097/IIO.0000000000000084
12. Diaz-Valverde A, Wu L. To peel or not to peel the internal limiting membrane in idiopathic epiretinal membranes. *Retina*. 2018 Sep; 38 Suppl 1: S5–S11. doi: 10.1097/IAE.0000000000001906
13. Mason JO 3rd, Feist RM, Albert MA Jr. Eccentric macular holes after vitrectomy with peeling of epimacular proliferation. *Retina*. 2007 Jan; 27 (1): 45–8. doi: 10.1097/01.iae.0000256661.56617.69
14. Sandali O, El Sanharawi M, Basli E, et al. Paracentral retinal holes occurring after macular surgery: incidence, clinical features, and evolution. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Aug; 250 (8): 1137–42. doi: 10.1007/s00417-012-1935-6
15. Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV 2nd, Ysasaga JE. Postoperative macular hole formation after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for the treatment of epiretinal membrane. *Retina*. 2014 May; 34 (5): 890–6. doi: 10.1097/IAE.0000000000000003
16. Oh HN, Lee JE, Kim HW, Yun IH. Clinical outcomes of double staining and additional ILM peeling during ERM surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2013 Aug; 27 (4): 256–60. doi: 10.3341/kjo.2013.27.4.256
17. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2005 Aug; 112 (8): 1415–20. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.02.023
18. Spaide RF. “Dissociated optic nerve fiber layer appearance” after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling. *Retina*. 2012 Oct; 32 (9): 1719–26. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182671191
19. Amouyal F, Shah SU, Pan CK, Schwartz SD, Hubschman JP. Morphologic features and evolution of inner retinal dimples on optical coherence tomography after internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2014 Oct; 34 (10): 2096–102. doi: 10.1097/IAE.0000000000000193
20. Tadayoni R, Paques M, Massin P, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology*. 2001 Dec; 108 (12): 2279–83. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00856-9
21. Лыскин П.В., Макаренко И.Р. Дополнительные аспекты пилинга внутренней пограничной мембраны сетчатки. *Российская детская офтальмология*. 2020; (1): 40–4. [Lyskin P.V., Makarenko I.R. Additional aspects of ILM peeling. *Russian ophthalmology of children*. 2020; (1): 40–4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2020-1-40-44>

S.N. Fedorov NMRC MNTK “Eye Microsurgery”, 59a, Beskudnikovskii Blvd. Moscow, 127486, Russia

Pavel V. Lyskin — Cand. of Med. Sci., researcher, vitreoretinal surgery department, ORCID 0000-0002-5189-322X

Irina R. Makarenko — ophthalmologist, PhD student, vitreoretinal surgery department, ORCID 0000-0001-6719-6878

Oleg A. Chukanin — resident, vitreoretinal surgery department, ORCID 0000-0002-3334-8754

For contacts: Oleg A. Chukanin, chukaninoleg@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-34-40>



Эффективность и безопасность 0,1 % бримонидина в качестве стартовой монотерапии и при добавлении к комбинированной терапии глаукомы

Е.Д. Семенов[✉], А.А. Антонов, Х. Хдери, Т.М. Агаджанян

ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б, Москва, 119021, Россия

Цель работы — оценить эффективность и безопасность препарата Сантабрим® в качестве стартовой монотерапии и при добавлении к комбинированной терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Материал и методы.** Исследование проведено на 60 пациентах (60 глаз) с начальной или развитой ПОУГ с умеренно повышенным уровнем внутриглазного давления (ВГД). Средний возраст пациентов составил 63,4 года. В 1-й группе пациентам (30 глаз) был назначен Сантабрим® в режиме инстилляций 2 раза в сутки в качестве стартовой монотерапии. Во 2-й группе пациентов (30 глаз) использовали Сантабрим® 2 раза в сутки в качестве третьего препарата. Для анализа гипотензивного эффекта сравнивали данные роговично-компенсированного ВГД на первом визите и через 1 мес после назначения или усиления местного гипотензивного режима. Безопасность применения Сантабрима® в двух группах пациентов оценивали по результатам окрашивания роговицы флюоресцеином, по степени гиперемии конъюнктивы, показателям опросника OSDI и уровню приверженности лечению. **Результаты.** Препарат Сантабрим® статистически значимо снижает уровень ВГД: в качестве монотерапии на 26,3 % от исходного уровня, при добавлении в качестве третьего препарата для усиления комбинированной терапии — дополнительно на 15,9 %. Объективные показатели состояния тканей передней поверхности глаза существенно не изменились. Оценка основных признаков синдрома сухого глаза (по OSDI) и степени приверженности пациентов лечению достоверных изменений не выявила. **Заключение.** Бримонидин 0,1 % (Сантабрим®) может быть рекомендован для гипотензивного лечения глаукомы как в монотерапии, так и в сочетании с другими группами местных инстилляционных препаратов, а его прямое нейропротекторное действие дополнительно способствует стабилизации глаукомной оптиконейропатии.

Ключевые слова: глаукома; бримонидин; гипотензивная терапия; прокрашивание роговицы флюоресцеином; OSDI

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Семенов Е.Д., Антонов А.А., Хдери Х., Агаджанян Т.М. Эффективность и безопасность 0,1 % бримонидина в качестве стартовой монотерапии и при добавлении к комбинированной терапии глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 34-40. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-34-40>

Efficacy and safety of 0.1 % brimonidine as a starting monotherapy and when added to combination therapy of glaucoma

Evgenij D. Semenov[✉], Alexey A. Antonov, Hadiri Hadiri, Tigran M. Aghajanyan

Research Institute of Eye Diseases, 11 A, B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russia
208_semenoved@mail.ru

Purpose: to analyze the efficacy and safety of Santabrim® as a starting monotherapy and when added to combination therapy for glaucoma. **Material and methods.** The study was conducted on 60 patients (60 eyes), including 21 (35 %) men and 39 (65 %) women, with initial or advanced primary open-angle glaucoma with moderately elevated IOP. The average age of patients was 63.4 years. The first group (30 eyes) consisted of patients who were prescribed Santabrim® 2 times a day as a starting monotherapy. The second group consisted of patients (30 eyes) who had an enhanced regimen using Santabrim® 2 times a day as a third drug. To analyze the hypotensive effect, the data of corneally compensated IOP were compared at the first visit and 1 month after the appointment or enhancement of the local hypotensive regimen. Safety was assessed by comparing the degree of fluorescein staining of the cornea, conjunctival hyperemia, OSDI questionnaire indicators and the level of adherence to treatment at the appropriate time in two groups of patients. **Results.** Santabrim® significantly reduces the level of IOP. The use of the drug as monotherapy allows to reduce IOP by 26.3 % of the initial level. Strengthening combination therapy by adding Santabrim® as a third drug allows reducing the level of IOP by an additional 15.9 %. Objective indicators of the condition of the tissues of the anterior surface of the eye have not changed significantly. Based on the results of the assessment of the main signs of dry eye syndrome (OSDI) and the degree of patient adherence to treatment, no significant changes were revealed. **Conclusion.** Brimonidine 0.1 % (Santabrim®) can be recommended for the hypotensive treatment of glaucoma both in monotherapy and in combination with other groups of local instillation drugs, and its direct neuroprotective effect additionally contributes to the stabilization of glaucoma optic neuropathy.

Keywords: glaucoma; brimonidine; hypotensive therapy; corneal staining with fluorescein; OSDI

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: Semenov E.D., Antonov A.A., Hadiri Kh., Aghajanyan T.M. Efficacy and safety of 0.1 % brimonidine as a starting monotherapy and when added to combination therapy of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 34-40 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-34-40>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — это хроническая прогрессирующая оптиконейропатия, которая характеризуется структурными патологическими изменениями диска зрительного нерва (ДЗН), слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и соответствующими дефектами поля зрения.

Основным и единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования заболевания является высокий уровень внутриглазного давления (ВГД) [1]. Риск развития глаукомы возрастает на 10 % на каждый 1 мм рт. ст. повышения уровня ВГД выше среднестатистической нормы [2, 3]. Лечение глаукомы направлено на стабилизацию зрительных функций. Снижение ВГД до целевых показателей позволяет максимально замедлить прогрессирование глаукомы. Целевые значения ВГД индивидуальны и зависят от стадии глаукомы [4–6].

Существует несколько способов снижения ВГД: медикаментозный, лазерный и хирургический [7]. Лечение обычно начинают с применения местных гипотензивных средств. Препаратами первого выбора являются аналоги простагландинов (АПГ) [8]. Их гипотензивный эффект реализуется путем улучшения оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), главным образом через увеосклеральный путь, а также через трабекулярную сеть [9–11].

В клинической офтальмологической практике часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда применение АПГ нежелательно. Это связано с такими состояниями,

как афакия, артификация, разрыв задней капсулы хрусталика, неоваскуляризация переднего или заднего отрезка глаза, кистозный макулярный отек (КМО), а также с наличием увеита в анамнезе. Ограничения обусловлены повышением риска обострения воспалительного процесса, усиления неоваскуляризации или потенцирования КМО [12–14].

Вместо АПГ в качестве стартовой терапии наиболее рационально применение группы α 2-адреномиметиков. К этой группе относится бримонидин. Он обладает двойным механизмом снижения уровня ВГД: в первые недели применения путем снижения синтеза ВГЖ, затем путем усиления увеосклерального оттока [15]. Согласно данным литературы, применение препарата в концентрации 0,2 % при монотерапии позволяет максимально снизить ВГД до 27,2 % от исходного уровня [16]. Препарат может также входить в состав максимальной местной гипотензивной терапии глаукомы: добавление бримонидина к фиксированной комбинации из двух препаратов позволяет усилить гипотензивный эффект [17, 18]. Данная группа не имеет присущих АПГ ограничений к применению [19].

Помимо высокой гипотензивной эффективности, α 2-адреномиметики обладают прямыми и непрямыми нейропротекторными свойствами. Эффект объясняют выраженным антиоксидантным действием [15, 20, 21], что препятствует дегенерации аксонов и тел ганглиозных клеток [22]. Основным механизмом действия является модуляция NMDA-рецепторов и кальциевых каналов

сетчатки. Благодаря этому ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) сохраняют транспорт активных веществ даже в условиях острой ишемии [23, 24]. Путем воздействия на альфа-2-адренорецепторы бримонидин ограничивает также избыточный выброс глутамата и повышает его резорбцию. Таким образом, предотвращается токсическое действие глутамата на ГКС.

Наиболее частыми местными нежелательными эффектами применения бримонидина являются гиперемия, фолликулярный конъюнктивит, реже гранулематозный увеит [25–28]. Среди системных эффектов встречается сонливость, усталость, головная боль, нестабильность артериального давления [19, 29]. Частота их развития зависит от концентрации препарата: чем она больше, тем чаще возникают нежелательные явления [16, 30, 31]. На рынке представлены препараты с различной концентрацией бримонидина: 0,1, 0,15 и 0,2 %. Опубликованы работы, которые показывают эффективность 0,1 % бримонидина при меньшей частоте развития нежелательных явлений. Наиболее часто наблюдалась гиперемия конъюнктивы [32, 33]. Так, L. Cantor и соавт. [33] показали, что бримонидин 0,1 % обладает схожей гипотензивной эффективностью с 0,15 % концентрацией препарата, при этом существенных различий в частоте нежелательных явлений не было выявлено. При сравнении с бримонидином в концентрации 0,2 % выявлены достоверные различия в частоте системных побочных эффектов при схожей эффективности. В настоящее время 0,1 % концентрация активного вещества представлена в препарате Сантабрим® (Sentiss, Индия). Дополнительным преимуществом данного препарата является профилактика развития и прогрессирования синдрома сухого глаза (ССГ) за счет отсутствия в его составе хлорида бензалкония и добавления гипромеллозы в концентрации 5 мг/мл.

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность и безопасность препарата Сантабрим® в качестве стартовой монотерапии и при добавлении к комбинированной терапии ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова». Проанализированы данные аналитического наблюдательного случай-контроль-исследования, которое проведено в группе из 60 пациентов (60 глаз), из них 21 (35 %) мужчина и 39 (65 %) женщин, средний возраст пациентов — 63,4 года, с начальной или развитой ПОУГ с умеренно повышенным уровнем ВГД. Первая группа (30 глаз) — пациенты с впервые выявленной ПОУГ на одном глазу в начальной или развитой стадии, которым был назначен Сантабрим® в режиме инстилляций 2 раза в сутки в качестве стартовой монотерапии. С учетом местных побочных эффектов АПГ (избыточный рост ресниц, изменение цвета радужной оболочки) был выбран бримонидин. В отличие от неселективных бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы, бримонидин обладает двунаправленным воздействием на снижение ВГД и большим гипотензивным эффектом [15, 34]. Вторая группа (30 глаз) — пациенты с начальной или развитой стадией ПОУГ с отсутствием компенсации ВГД на фоне усиленной или комбинированной терапии, которым был добавлен Сантабрим® 2 раза в сутки в качестве третьего препарата [17, 35, 36].

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами обследования. В итоговый протокол вошли данные на момент включения в исследование и через 1 мес после смены гипотензивного

режима. Всем пациентам при стартовом обследовании проведена визометрия, компьютерная периметрия (КП) (Humphrey Field Analyzer III, Zeiss, Германия), оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной зоны и ДЗН (Optovue). Тонometriю (определение роговично-компенсированного ВГД) выполняли при помощи метода двунаправленной апланации роговицы (Ocular Response Analyzer).

Критерии включения: некомпенсированная глаукома с умеренно повышенным уровнем ВГД (ниже 30 мм рт. ст.) начальной и развитой стадии, возраст на момент включения в исследования — от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 г.), клиническая рефракция в диапазоне $\pm 3,0$ дптр и астигматизм $\pm 1,5$ дптр.

Критерии исключения: любая другая форма первичной глаукомы, кроме указанной выше; помутнения оптических сред глаза, препятствующие выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии (САП); рефракционные нарушения высокой степени; роговичный астигматизм более 1 дптр; острота зрения менее 0,1, т. е. состояния, препятствующие получению достоверных результатов с помощью используемых приборов, другие заболевания сетчатки (возрастная макулодистрофия — любая форма, состояния после окклюзий, диабетическая ретинопатия и ее осложнения, как это принято согласно методике проведения клинических исследований); оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения и его придаточного аппарата; сахарный диабет, а также другие общие заболевания, требующие гормональной терапии.

Для оценки гипотензивного эффекта проводили сравнение показателей роговично-компенсированного ВГД при стартовом визите и через 1 мес после назначения монотерапии (1-я группа) или усиления комбинированной терапии (2-я группа). Безопасность оценивали объективными способами путем анализа влияния гипотензивной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза: степень окрашивания роговицы флюоресцеином, гиперемия конъюнктивы. Степень окрашивания роговицы флюоресцеином определяли в соответствии с Оксфордской системой оценок (0–5) [37]. Тест проводился при помощи офтальмологических диагностических тест-полосок, гиперемия конъюнктивы оценивали по шкале от 0 до 5.

Для оценки безопасности и приверженности пациентов лечению использовали несколько тест-опросников. Оценку жалоб пациентов выполняли на основании стандартизированного тест-опросника по основным признакам ССГ (OSDI). Опросник состоит из 3 частей и включает 12 вопросов. Первая часть относится к оценке общих симптомов, вторая — к оценке зрения, третья — к факторам, усугубляющим проявления ССГ. В зависимости от силы выраженности и частоты проявления симптомов ответы оценивали по шкале от 0 до 4 баллов, где 0 — «никогда», 1 — «редко», 2 — «наполовину», 3 — «часто», 4 — «постоянно». Во второй и третьей частях вопросов возможен ответ «невозможно дать ответ», в этом случае вопрос не участвовал в расчете. Окончательное значение OSDI высчитывали по формуле $OSDI = (\text{сумма баллов за все ответные вопросы}) \times 25 / \text{количество вопросов, на которые получен ответ}$. По сумме баллов оценивали выраженность ССГ: 0–12 баллов — нет проявлений ССГ; 13–22 балла — слабовыраженный ССГ; 23–32 балла — ССГ умеренной степени; 33–100 баллов — ССГ тяжелой степени. Уровень приверженности лечению (0–100 %) оценивали при первом визите и через 1 мес с использованием листа самоотчета.

Статистическую обработку данных выполняли в программном комплексе IBM SPSS Statistics версии 21.0.0.0. Нормальность распределения анализировали с помощью критерия Шапиро — Уилка и оценки асимметрии и эксцесса. Так как распределение показателей соответствовало нормальному, результаты измерений представлены в формате среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Значимость изменений показателей ВГД оценивали с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок. Изменения считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа полученных результатов сравнивали данные роговично-компенсированного ВГД, степени окрашивания роговицы флюоресцеином, гиперемии конъюнктивы, показателей опросника OSDI и уровня приверженности лечению на стартовом визите с данными, полученными через 1 мес после назначения монотерапии (1-я группа) или усиления комбинированной (2-я группа). Стартовый уровень роговично-компенсированного ВГД при впервые

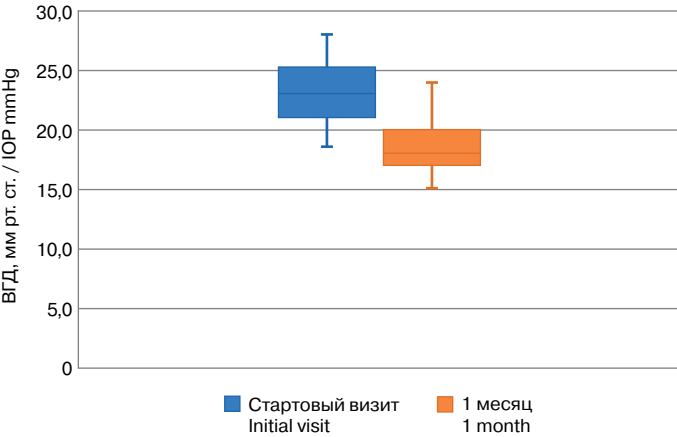


Рис. 1. Показатели роговично-компенсированного ВГД на стартовом визите и на фоне монотерапии бримонидином 0,1 % через 1 мес
Fig. 1. Corneal-compensated IOP on initial visit and 1 month after brimonidine 0.1 % monotherapy

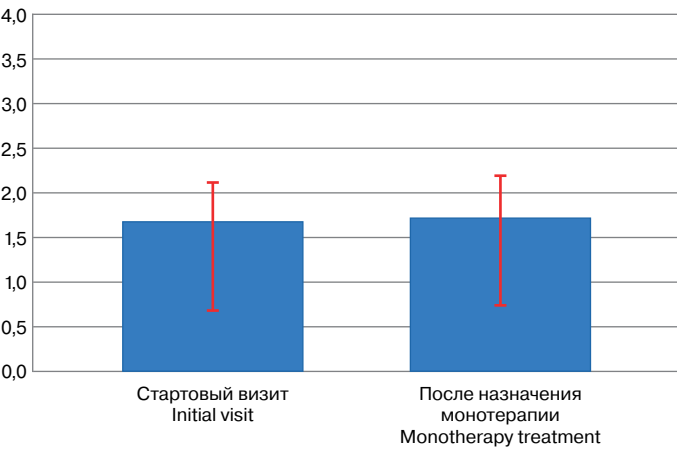


Рис. 3. Показатели прокрашивания роговицы флюоресцеином в соответствии с Оксфордской системой оценок на стартовом визите и через 1 мес на фоне монотерапии бримонидином 0,1 %
Fig. 3. Indicators of corneal staining with fluorescein according to the Oxford scoring system on initial visit and 1 month after brimonidine 0.1 % monotherapy

выявленной глаукоме составил $23,3 \pm 2,8$ мм рт. ст., через 1 мес с использованием одного гипотензивного препарата Сантабрим® — $18,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. (рис. 1).

Гипотензивная эффективность составила 26,3 %. Стартовый уровень роговично-компенсированного ВГД при комбинированной терапии составил $22,1 \pm 3,2$ мм рт. ст., через 1 мес усиленного гипотензивного режима — $19,3 \pm 2,6$ мм рт. ст. (рис. 2).

Гипотензивная эффективность составила 15,9 %. Статистически значимых различий в указанных временных точках не выявлено ($p < 0,05$). Во всех контрольных точках не было отмечено статистически достоверных изменений уровня ВГД ($p < 0,05$).

Показатель точечного прокрашивания роговицы флюоресцеином по Оксфордской шкале при стартовом визите составил в 1-й группе $1,7 \pm 0,4$, во 2-й группе — $1,7 \pm 0,5$, на стартовой монотерапии и усилении режима Сантабримом® через 1 мес соответственно $1,7 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,5$ (рис. 3, 4). Статистически достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

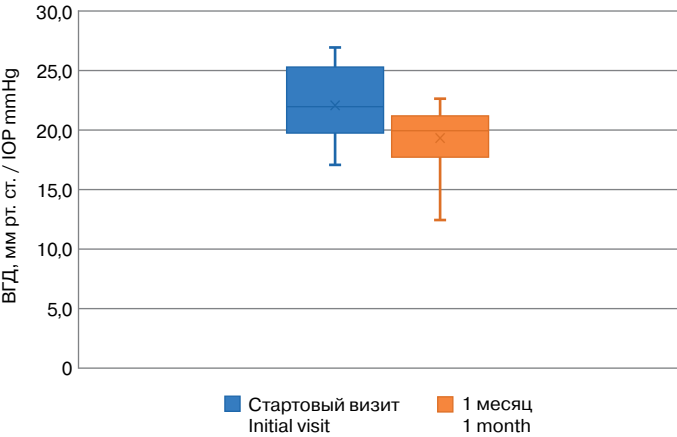


Рис. 2. Показатели роговично-компенсированного ВГД до и через 1 мес после усиления терапии бримонидином 0,1 %
Fig. 2. Corneal-compensated IOP on initial visit and 1 month after enhance brimonidine 0.1 % combination therapy

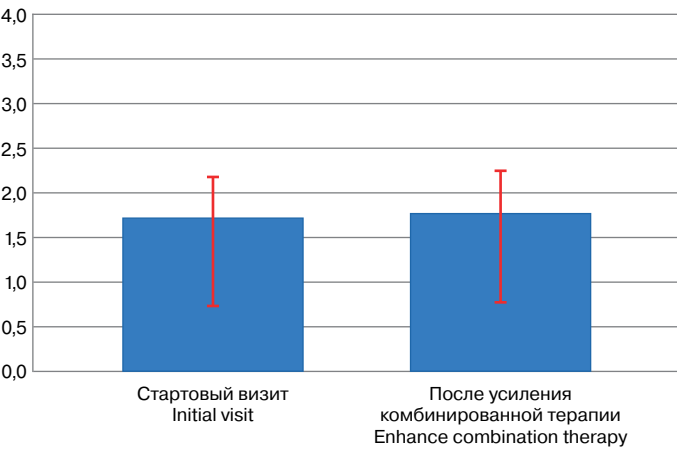


Рис. 4. Показатели прокрашивания роговицы флюоресцеином в соответствии с Оксфордской системой оценок на стартовом визите и через 1 мес на фоне усиления комбинированной терапии бримонидином 0,1 %
Fig. 4. Indicators of corneal staining with fluorescein according to the Oxford scoring system on initial visit and 1 month after brimonidine 0.1 % enhance combination therapy

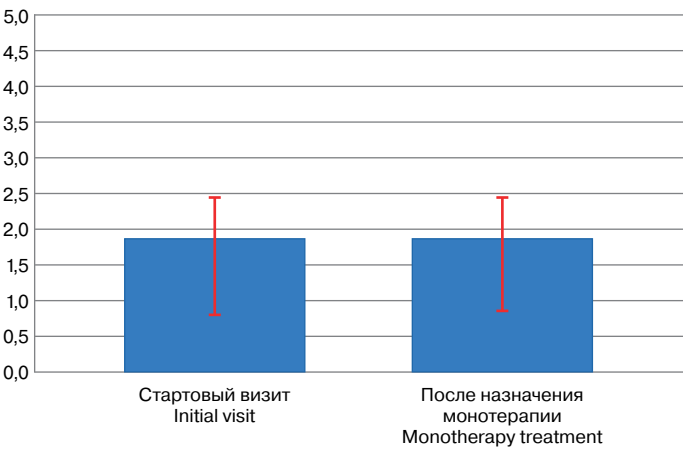


Рис. 5. Оценка степени гиперемии конъюнктивы на стартовом визите и через 1 мес на фоне монотерапии бримонидином 0,1 %
Fig. 5. Evaluation of conjunctival hyperemia on initial visit and 1 month after brimonidine 0.1 % monotherapy

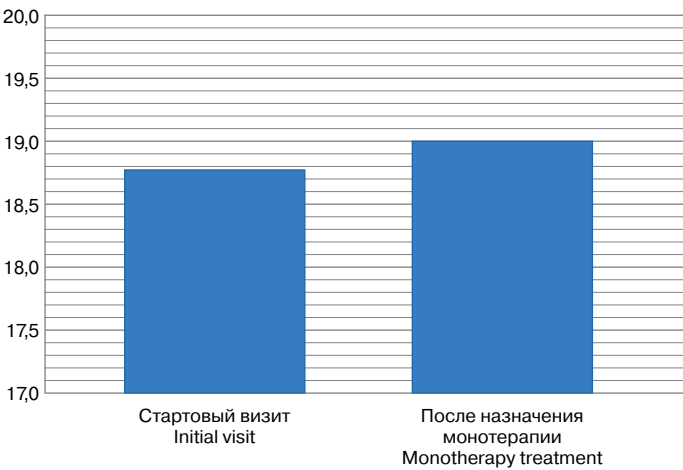


Рис. 7. Показатели OSDI на стартовом визите и через 1 мес на фоне монотерапии бримонидином 0,1 %
Fig. 7. OSDI scores on initial visit and 1 month after brimonidine 0.1 % monotherapy

Показатель степени гиперемии конъюнктивы при стартовом визите составил в 1-й группе $1,8 \pm 0,5$, во 2-й группе — $1,8 \pm 0,5$, на стартовом или усиленном режиме Сантабримом® через 1 мес — $1,9 \pm 0,6$ и $2,0 \pm 0,6$ соответственно (рис. 5, 6). Статистически достоверных различий также не выявлено ($p > 0,05$).

Показатель OSDI при стартовом визите составил в 1-й группе $18,8 \pm 3,9$, во 2-й группе — $17,5 \pm 3,7$, на моно- или усиленном режиме Сантабримом® через 1 мес — $19,0 \pm 2,8$ и $18,2 \pm 2,5$ соответственно (рис. 7, 8). Статистически достоверных различий также не выявлено ($p > 0,05$).

Показатель приверженности пациентов лечению при стартовом визите составил во 2-й группе $73,0 \pm 8,0$, на усиленном режиме Сантабримом® через 1 мес — $72,0 \pm 7,0$ (рис. 9). Статистически достоверных различий также не выявлено ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение бримонидина в концентрации 0,1 % является для российской офтальмологии новым способом снижения ВГД. Многие офтальмологи высказывали опасения, что сниженная концентрация будет хуже контролировать ВГД.

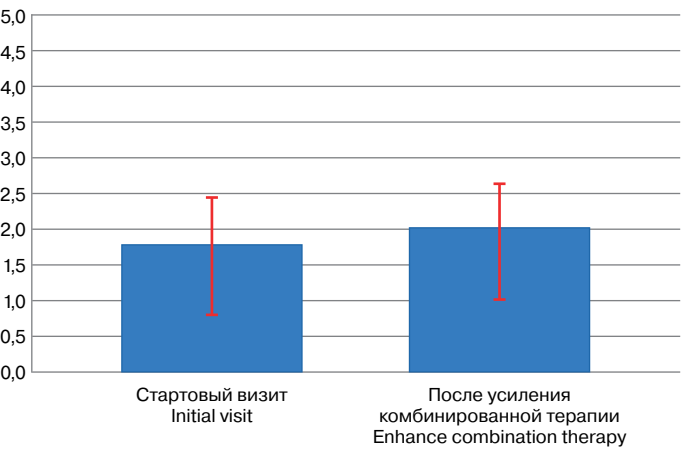


Рис. 6. Оценка степени гиперемии конъюнктивы на стартовом визите и через 1 мес на фоне усиления бримонидином 0,1 %
Fig. 6. Evaluation of conjunctival hyperemia on initial visit and 1 month after enhance brimonidine 0.1 % combination therapy

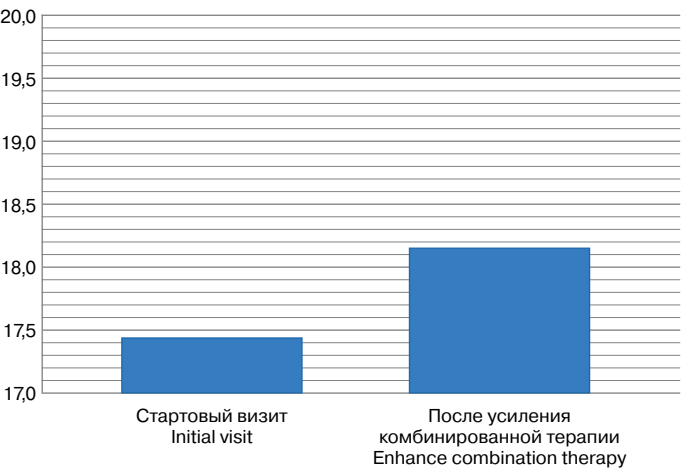


Рис. 8. Показатели OSDI на стартовом визите и через 1 мес на фоне усиления бримонидином 0,1 %
Fig. 8. OSDI scores on initial visit and 1 month after brimonidine 0.1 % enhance combination therapy

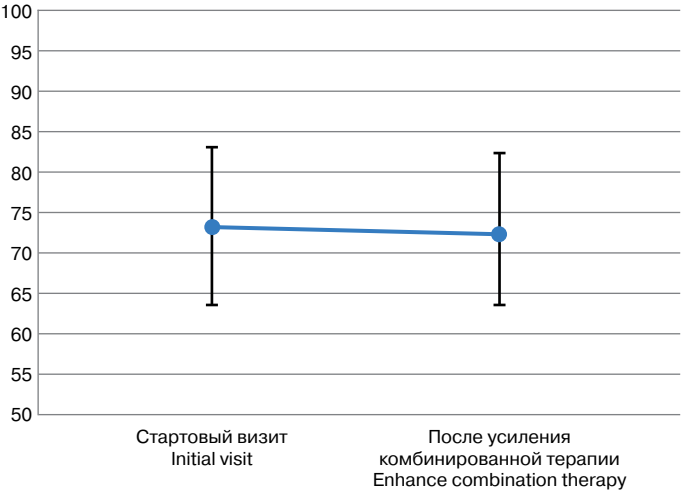


Рис. 9. Показатели приверженности пациентов лечению на стартовом визите и через 1 мес на фоне усиления комбинированной терапии бримонидином 0,1 %
Fig. 9. Compliance scores on initial visit and 1 month after brimonidine 0.1 % enhance combination therapy

Следует отметить, что бримонидин в данной концентрации используется достаточно давно. Более того, клинические исследования, демонстрирующие его эффективность и безопасность, проведены несколькими научными коллективами. Особенно интересным является мнение L. Cantor [38], которое основано на испытаниях бримонидина 0,1 % компании, которая производит популярный в Российской Федерации оригинальный препарат в двух других вариантах. Вектор снижения концентрации для уменьшения системных нежелательных явлений был задан давно, однако на российском рынке минимальная концентрация была недоступна.

Обсуждая место бримонидина в терапии глаукомы, многие офтальмологи по традиции ставят его на ступень ниже первого выбора. По нашему мнению, это не только неоправданно, но и создает опасную тенденцию частого применения терапии только препаратами, снижающими продукцию. Активация оттока ВГЖ и прямое нейропротекторное действие бримонидина выделяют его среди других групп препаратов. В связи с этим при выборе стартового лечения глаукомы следует, ориентируясь на показания и возможные побочные эффекты, выбирать между АПГ и бримонидином. Лучший профиль безопасности препарата в концентрации 0,1 % расширяет круг пациентов, которым может быть назначен адреномиметик. В данной работе продемонстрировано, что такой выбор дает хорошие результаты как по гипотензивной эффективности, так и по переносимости лечения пациентом.

Бримонидин воздействует на рецепторы, расположенные в структурах глаза и организме, вызывая много различных физиологических изменений. Индивидуальная чувствительность к его действию определяется генетически и может отличаться у разных пациентов. Неприятным моментом такого полиморфизма являются нежелательные и побочные эффекты бримонидина, но уменьшение концентрации препарата до 0,1 % приводит к тому, что вероятность таких реакций становится минимальной. Одновременно полезное действие может быть выражено сильнее, чем средняя эффективность, и добавление препарата к существующей схеме лечения может изменить течение глаукомы у конкретного пациента. Вторая группа исследования это продемонстрировала, поскольку многие из пациентов были информированы о высокой вероятности перехода к хирургическому лечению. Назначение Сантабримом® позволило добиться снижения ВГД до целевых значений, что многими пациентами воспринимается положительно в сравнении с необходимостью антиглаукомной операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность при стартовой терапии и достаточное снижение ВГД при дополнительном назначении препарата бримонидина в концентрации 0,1 % формирует высокую приверженность лечению у пациентов с глаукомой. Снижение концентрации действующего вещества проявляется в уменьшении побочных эффектов, в первую очередь системных, при сохранении хорошей гипотензивной эффективности, которая реализуется за счет двух механизмов действия. Хорошая переносимость препарата достигается в том числе за счет отсутствия в его составе хлорида бензалкония и добавления гипромеллозы, что положительно влияет на состояние глазной поверхности, учитывая сопутствующий глаукоме ССГ. Бримонидин 0,1 % (Сантабримом®) может быть рекомендован для гипотензивного лечения глаукомы как в монотерапии, так и в сочетании с другими группами местных инстилляционных препаратов, а его прямое нейропротекторное действие дополнительно способствует стабилизации глаукомной оптиконейропатии.

Литература/References

- Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В. и др. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2019; 19 (2): 81–6. [Erichiev V.P., Onishchenko A.L., Kuroyedov A.V., et al. Ophthalmic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2019; 19 (2): 81–6 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-81-86
- Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (9): 3783–9. doi: 10.1167/iov.03-0077
- Chauhan BC, Mikelberg FS, Artes PH, et al. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128 (10): 1249–55. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.196
- Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А., Григорян Л.А. Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Часть 1. Базовые принципы. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (5–2): 281–8. [Erichiev V.P., Antonov A.A., Vitkov A.A., Grigoryan L.A. Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Part 1: Basic principles. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (5–2): 281–8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2021137052281
- Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А., Григорян Л.А. Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Часть 2. Протокол исследования, классификации глаукомы, периметрические дефекты через призму структурно-функциональной корреляции. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (5–2): 289–99. [Erichiev V.P., Antonov A.A., Vitkov A.A., Grigoryan L.A. Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Part 2: Research protocol, glaucoma classifications, perimetric defects through the prism of structural-functional correlation. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (5–2): 289–99 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2021137052289
- Петров С.Ю., Суббот А.М., Габашвили А.Н., Волжанин А.В., Витков А.А. Способы моделирования глаукомной оптической нейропатии в эксперименте на крысах. *Национальный журнал Глаукома*. 2018; 16 (4): 79–85. [Petrov S.Yu., Subbot A.M., Gabashvili A.N., Volzhanin A.V., Vitkov A.A. Rat models of glaucomatous optic neuropathy. *National Journal glaucoma*. 2017; 16 (4): 79–85 (In Russ.)].
- Витков А.А., Куроедов А.В., Макарова А.С. и др. Повторная хирургия глаукомы: современный взгляд на проблему. *Национальный журнал Глаукома*. 2023; 22 (4): 80–8. [Vitkov A.A., Kuroyedov A.V., Makarova A.S., et al. Repeat glaucoma surgery: modern view of the problem. *National Journal glaucoma*. 2023; 22 (4): 80–8 (In Russ.)]. doi: 10.53432/2078-4104-2023-22-4-80-88
- Антонов А.А., Вострухин С.В., Волжанин А.В. Влияние аналогов простагландинов на колебания внутриглазного давления при изменении положения тела. *Клиническая офтальмология*. 2022; 22 (2): 103–7. [Antonov A.A., Vostrukhin S.V., Volzhanin A.V. Influence of prostaglandin analogues on intraocular pressure fluctuations in body position change. *Russian Clinical ophthalmology*. 2022; 22 (2): 103–7 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-103-107
- Christiansen GA, Nau CB, McLaren JW, Johnson DH. Mechanism of ocular hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Ophthalmology*. 2004; 111 (9): 1658–62. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.006
- Антонов А.А., Агаджанян Т.М., Витков А.А. Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2019; 18 (1): 95–104. [Antonov A.A., Agadzhanian T.M., Vitkov A.A. Hypotensive efficacy of bimatoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2019; 18 (1): 95–104 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2019.01.11
- Антонов А.А., Витков А.А., Агаджанян Т.М. Эффективность и безопасность отечественного дженерика травопроста в различных режимах терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2021; 20 (4): 50–6. [Antonov A.A., Vitkov A.A., Agadzhanian T.M. The efficacy and safety of the domestic travoprost generic in various modes of therapy for primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2021; 20 (4): 50–6 (In Russ.)]. doi: 10.53432/2078-4104-2021-20-4-50-56
- Hu J, Vu JT, Hong B, Gottlieb C. Uveitis and cystoid macular oedema secondary to topical prostaglandin analogue use in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104 (8): 1040–4. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315280
- Lopilly Park HY, Kim JH, Lee KM, Park CK. Effect of prostaglandin analogues on tear proteomics and expression of cytokines and matrix metalloproteinases in the conjunctiva and cornea. *Exp Eye Res*. 2012; 94 (1): 13–21. doi: 10.1016/j.exer.2011.10.017
- Horsley MB, Chen TC. The use of prostaglandin analogs in the uveitic patient. *Semin Ophthalmol*. 2011; 26 (4–5): 285–9. doi: 10.3109/08820538.2011.588650
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2019; 19 (2): 87–91. [Erichiev V.P.,

- Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment. *Clinical ophthalmology*. 2019; 19 (2): 87–91 (In Russ.).]
16. Derick RJ, Robin AL, Walters TR, et al. Brimonidine tartrate: a one-month dose response study. *Ophthalmology*. 1997; 104 (1): 131–6. doi:10.1016/s0161-6420(97)30349-2
 17. Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А. Максимальная медикаментозная терапия глаукомы — что есть в нашем арсенале? *Национальный журнал Глаукома*. 2020; 19 (2): 51–8. [Antonov A.A., Kozlova I.V., Vitkov A.A. Maximum medical therapy for glaucoma — what is in our arsenal? *National Journal glaucoma*. 2020; 19 (2): 51–8 (In Russ.).] doi: 10.25700/NJG.2020.02.06
 18. Петров С.Ю., Зинина В.С., Волжанин А.В. Роль фиксированных комбинаций лекарственных средств в лечении открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (4): 100–7. [Petrov S.Yu., Zinina V.S., Volzhanin A.V. The role of fixed dose combinations in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (4): 100–7 (In Russ.).] https://doi.org/10.17116/oftalma2018134041100
 19. Adkins JC, Balfour JA. Brimonidine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 1998; 12 (3): 225–41. doi:10.2165/00002512-199812030-00005
 20. Stjernschantz J, Selen G, Astin M, Resul B. Microvascular effects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Prog Retin Eye Res*. 2000; 19 (4): 459–96. doi:10.1016/s1350-9462(00)00003-3
 21. Курешева Н.И. Селективные α_2 -агонисты в лечении глаукомы: фармакологические свойства, эффективность и безопасность. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (2): 144–50. [Kuryseva N.I. Selective α_2 -agonists in the treatment of glaucoma: pharmacology, efficacy and safety. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (2): 144–50 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma2019135021144
 22. Lambert WS, Ruiz L, Crish SD, Wheeler LA, Calkins DJ. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener*. 2011; 6 (1): 4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4
 23. Dong C.J., Guo Y., Agey P., Wheeler L., Hare W.A. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49 (10): 4515–22. doi: 10.1167/iovs.08-2078
 24. Dong C.J., Guo Y., Wheeler L., Hare W.A. Alpha2 adrenergic receptor-mediated modulation of cytosolic Ca^{++} signals at the inner plexiform layer of the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (3): 1410–5. doi:10.1167/iovs.06-0890
 25. Hondeghem K, Augustinus B, De Smet MD. Bilateral granulomatous uveitis as a side effect of topical brimonidine: two case reports. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2009; 311(1): 51–2. PMID: 19621555
 26. Nguyen EV, Azar D, Papalkar D, McCluskey P. Brimonidine-induced anterior uveitis and conjunctivitis: clinical and histologic features. *J Glaucoma*. 2008; 17 (1): 40–4. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181132188
 27. Velasque L, Ducousso F, Pernod L, Vignal R, Deral V. Anterior uveitis and topical brimonidine: a case report. *J Fr Ophthalmol*. 2004; 27 (10): 1150–2. doi: 10.1016/s0181-5512(04)96285-7
 28. Carrasco MA, Schlaen BA, Zarate JO. Brimonidine-timolol fixed combination induced granulomatous inflammation of the eye. *Int Ophthalmol*. 2013; 33 (5): 557–60. doi: 10.1007/s10792-012-9688-0
 29. Fudenberg SJ, Batiste C, Katz L.J. Efficacy, safety, and current applications of brimonidine. *Expert Opin Drug Saf*. 2008; 7 (6): 795–9. doi:10.1517/17425250802457609
 30. Walters TR. Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: a review of safety, efficacy, dose response, and dosing studies. *Surv Ophthalmol*. 1996; 41 Suppl 1: S19–26. doi: 10.1016/s0039-6257(96)82028-5
 31. Katz L.J. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2002; 11 (2): 119–26. doi: 10.1097/00061198-200204000-00007
 32. Nitta K, Shimamoto S, Wajima R, et al. The effect of Brimonidine 0.1 % on disc hemorrhage in primary open-angle glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 213–9. doi: 10.2147/OPHT.S237969
 33. Cantor LB, Safyan E, Liu CC, Batoosingh AL. Brimonidine-purite 0.1 % versus brimonidine-purite 0.15 % twice daily in glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (7): 2035–43. doi: 10.1185/03007990802199287
 34. Еричев В.П., Витков А.А. Топические бета-блокаторы: взаимодействие и нежелательные явления (аналитический обзор). В кн.: XVIII Всероссийская школа офтальмолога: сборник научных трудов. 2019; 37–45. [Erichiev V.P., Vitkov A.A. Topical beta-blockers: interactions and adverse events (analytical review). XVIII All-Russian School of Ophthalmology: collection of scientific works. 2019; 37–45 (In Russ.).] doi: 10.30808/978-5-6040782-2019-1-1-37-44
 35. Еричев В.П., Витков А.А. Клиническая оценка фиксированной комбинации аналогов простагландинов и бета-адреноблокаторов. *Национальный журнал Глаукома*. 2020; 19 (2): 59–65. [Erichiev V.P., Vitkov A.A. Clinical evaluation of a fixed combination of prostaglandin analogues and beta-blockers. *National Journal glaucoma*. 2020; 19 (2): 59–65 (In Russ.).] https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.07
 36. Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А., Агаджанян Т.М. Новый алгоритм выбора метода лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4): 7–17. [Antonov A.A., Kozlova I.V., Vitkov A.A., Agadzhanian T.M. A new algorithm of treatment choice in primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4): 7–17 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-7-17
 37. Bron AJ, Evans VE, Smith JAJC. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003 Oct; 22 (7): 640–50. doi: 10.1097/00003226-200310000-00008
 38. Cantor LB. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Dec; 2 (4): 337–46. doi: 10.2147/term.2006.2.4.337

Вклад авторов в работу: Е.Д. Семенов — сбор и статистическая обработка данных, написание статьи, подготовка иллюстраций; А.А. Антонов — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Х. Хдери — сбор и интерпретация данных, редактирование статьи; Т.М. Агаджанян — редактирование статьи.

Authors' contribution: E.D. Semenov — data collection and processing, writing of the article, preparation of illustrations; A.A. Antonov — concept and design of the research, editing of the article; Kh. Hadiri — data collection and processing, editing of the article; T.M. Aghajanyan — editing of the article.

Поступила: 13.09.2024. Переработана: 19.09.2024. Принята к печати: 20.09.2024

Originally received: 13.09.2024. Final revision: 19.09.2024. Accepted: 20.09.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», ул. Россолово, д. 11, корп. А, Б, Москва, 119021, Россия

Евгений Дмитриевич Семенов — аспирант отдела глаукомы, ORCID 0009-0007-5416-2063

Алексей Анатольевич Антонов — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-5171-8261

Халед Хдери — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0003-4563-5651

Тигран Манукевич Агаджанян — научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-8275-3740

Для контактов: Евгений Дмитриевич Семенов,
208_semenoved@mail.ru

Research Institute of Eye Diseases, 11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021 Russia

Evgenij D. Semenov — PhD student, department of glaucoma, ORCID 0009-0007-5416-2063

Alexey A. Antonov — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of glaucoma, ORCID 0000-0002-5171-8261

Hadiri Khaled — Cand. of Med. Sci., researcher, department of glaucoma, ORCID 0000-0003-4563-5651

Tigran M. Aghajanyan — researcher, department of glaucoma, ORCID 0000-0001-8275-3740

For contacts: Evgenij D. Semenov,
208_semenoved@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-41-47>

Отдаленные результаты лечения амблиопии у детей с нарушенным механизмом фиксации с помощью биологической обратной связи

Е.П. Тарутта, Р.Р. Стальмахова✉, С.В. Милаш, А.В. Апаев

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

Цель работы — оценить отдаленные (1 год) результаты нового метода лечения амблиопии у детей с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией с помощью микропериметрической биологической обратной связи (М-БОС), а также разработать протокол динамического наблюдения пациентов после лечения и четкие критерии назначения повторных лечебных курсов с помощью М-БОС. **Материал и методы.** Тренировочные сессии на микропериметре (МП) МР-3 Nidek (Япония) выполнял 21 пациент (21 глаз) в возрасте от 5 до 15 лет (в среднем $8,28 \pm 3,08$ года). Лечение на МП с помощью зрительной (мерцающий шахматный паттерн) и звуковой (звуковой сигнал) БОС включало 10–15 сеансов по 10–12 мин. Пациентов обследовали до лечения, сразу после него, а также через 1, 3, 6 и 12 мес после его окончания. Динамическое наблюдение и назначение повторных курсов лечения проводилось в соответствии с разработанным протоколом. **Результаты.** После 1-го курса лечения выявлено достоверное повышение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) у 90,4 % пациентов, а также улучшение всех параметров фиксации: достоверное увеличение плотности в 2° и 4° , уменьшение амплитуды на $\approx 50\%$; тенденция к повышению функциональных показателей сетчатки в макулярной области. Тринадцать пациентов (1 пациент с центральной фиксацией и 12 пациентов с нецентральной фиксацией) в течение динамического наблюдения проходили дополнительные курсы М-БОС в соответствии с разработанным протоколом. У 4 пациентов с нецентральной фиксацией, в основном периферической, несмотря на улучшение фиксационных параметров, не отмечено дополнительной положительной динамики остроты зрения после повторного курса М-БОС. У 8 пациентов после повторного курса лечения амблиопии с помощью М-БОС отмечена положительная динамика, а именно, повышение плотности и снижение амплитуды фиксации, повышение МКОЗ. **Заключение.** Показана эффективность и безопасность ранее разработанного метода лечения амблиопии с нарушенным механизмом фиксации с помощью М-БОС. Разработан протокол динамического наблюдения пациентов с амблиопией после biofeedback-терапии и четкие критерии назначения дополнительных курсов тренировочных сессий.

Ключевые слова: лечение; амблиопия; микропериметрия; фиксация; биологическая обратная связь; динамическое наблюдение; повторные курсы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тарутта Е.П., Стальмахова Р.Р., Милаш С.В., Апаев А.В. Отдаленные результаты лечения амблиопии у детей с нарушенным механизмом фиксации с помощью биологической обратной связи. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 41–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-41-47>

Long-term results of treatment of amblyopia in children with impaired fixation mechanism using biofeedback

Elena P. Tarutta, Regina R. Stalmakhova✉, Sergey V. Milash, Alexandr V. Apaev

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

Purpose: to evaluate the long-term results (1 year) of a new method of treating amblyopia in children with unstable central and eccentric fixation using microperimetric biofeedback, as well as to develop a protocol for patients monitoring after treatment and clear criteria for prescribing repeated courses of treatment using microperimetric biofeedback. **Material and methods.** The study included 21 patients (21 eyes) aged from 5 to 15 years (ave 8.28 ± 3.08) who were able to perform training sessions on the MP-3 microperimeter (MP, Nidek, Japan). Treatment was carried out on the MP using visual (flickering checkerboard pattern) and sound (sound signal) biofeedback: 10–15 sessions, 10–12 minutes each. All patients were examined before treatment, immediately and 1, 3, 6 and 12 months after the treatment. Dynamic observation of patients and prescription of repeated courses of treatment were carried out in accordance with the developed protocol. **Results.** After 1 course of treatment, a significant increase in best-corrected visual acuity (BCVA) was detected in 90.4 % of patients, as well as an improvement in all fixation parameters: a significant increase in density by 2° and 4°, a decrease in amplitude by $\approx 50\%$; a tendency to increase the functional parameters of the retina in the macular area. During follow-up (1 year), 13 patients (1 patient with central fixation and 12 patients with eccentric fixation) underwent additional courses of biofeedback therapy in accordance with the developed protocol. In 4 patients with eccentric fixation, mainly peripheral, despite improvement in fixation parameters, no additional positive dynamics in visual acuity were noted after a repeated course of biofeedback therapy. In 8 patients, after a repeated course of treatment of amblyopia using biofeedback therapy, positive dynamics were noted, namely: an increase in density and a decrease in the amplitude of fixation, and an increase in BCVA. **Conclusion.** The effectiveness and safety of a previously developed method of treating amblyopia with impaired fixation mechanism using biofeedback therapy has been demonstrated. A protocol for dynamic monitoring of patients with amblyopia after biofeedback therapy and criteria for prescribing additional courses of training sessions have been developed.

Keywords: treatment; amblyopia; microperimetry; fixation; biofeedback; repeated courses

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Tarutta E.P., Stalmakhova R.R., Milash S.V., Apaev A.V. Long-term results of treatment of amblyopia in children with impaired fixation mechanism using biofeedback. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4):41-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-41-47>

Амблиопия является наиболее распространенной причиной монокулярной потери остроты зрения у детей, ее распространенность, по данным разных исследований, варьирует от 0,05 % до 7,54 % [1–5]. Однако эти подсчеты проводились в разных странах и регионах, включали различные возрастные когорты, следовательно, полученные результаты следует считать достаточно фрагментированными. Метаанализ 73 исследований, опубликованный в 2018 г., показал, что мировая распространенность амблиопии составляет 1,75 %, варьируя от 0,51 % в Африке до 3,67 % в Европе [6]. Согласно систематическому обзору Z. Fu и соавт. [7], в 2019 г. в мире насчитывалось 99,2 млн человек с амблиопией, и эти цифры будут расти в геометрической прогрессии в ближайшие 20 лет. Эти данные бросают вызов научному сообществу и требуют разработки новых методов диагностики, лечения и профилактики этого заболевания.

Почему же, несмотря на все проводимые диагностические и профилактические мероприятия, давно устоявшуюся систему плеоптического лечения, детей с амблиопией не только не становится меньше, а их численность постоянно возрастает? А. Kadhum и соавт. [8] в 2021 г. опубликовали результаты своей работы, где обследовали основные функциональные характеристики органа зрения у пациентов

с амблиопией через 5 лет после проведенного им лечения. Авторы пришли к заключению, что отдаленные результаты окклюзионной терапии были достаточно хорошими. Но именно высокая степень анизометропии и эксцентрическая фиксация были связаны с отсутствием должного эффекта от плеоптического лечения и со снижением остроты зрения в долгосрочном периоде. Действительно, несмотря на большой арсенал методов лечения амблиопии, сочетание этого заболевания с нарушением механизма фиксации является большой проблемой для клиницистов до сих пор.

Так как ранее было доказано, что снижение стабильности и плотности фиксации при амблиопии взаимосвязано со снижением остроты зрения, нами был разработан новый метод лечения амблиопии у детей с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией путем централизации зрительной фиксации и повышения светочувствительности сетчатки в макулярной области с помощью микропериметрической биологической обратной связи (М-БОС) [9–11]. Предварительные результаты показали повышение максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на 33,9 %, светочувствительности сетчатки в фовеа — на 10 %, плотности фиксации в центральной области — на 20,4 % со снижением ее амплитуды более чем

в 2 раза [10]. Учитывая, что динамика изменений фиксации является первичной по отношению к изменениям остроты зрения и может служить прогностическим признаком дальнейшего ухудшения этого функционального параметра, мы разработали протокол динамического наблюдения пациентов после лечения и четкие критерии назначения повторных курсов biofeedback-терапии для пациентов с амблиопией [12].

В связи с этим мы сочли необходимым оценить перспективу предложенного нового метода лечения амблиопии, его безопасность и эффективность в долгосрочной перспективе и сохранность полученных результатов в срок наблюдения 1 год.

ЦЕЛЬЮ работы явилась оценка отдаленных (1 год) функциональных результатов нового метода лечения амблиопии у детей с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией путем централизации зрительной фиксации и повышения светочувствительности сетчатки в макулярной области с помощью М-БОС, а также разработка протокола динамического наблюдения пациентов после лечения и четких критериев назначения повторных курсов лечения с помощью М-БОС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 21 пациент (21 глаз) в возрасте от 5 до 15 лет (в среднем, $8,28 \pm 3,08$ года), среди них 10 девочек и 11 мальчиков, с амблиопией различного генеза: дисбинокулярной (13 пациентов), рефракционной (3 пациента), анизометропической (5 пациентов). МКОЗ составила в среднем $0,28 \pm 0,18$ (от 0,02 и до 0,6); сферический эквивалент рефракции (СЭР) в среднем $2,19 \pm 3,25$ дптр (от $-1,5$ до $+7,75$ дптр).

Все пациенты прошли курс лечения амблиопии с нарушенным механизмом фиксации с помощью зрительной и акустической М-БОС на микропериметре MP-3 Nidek (Япония). Для включения пациентов в протокол лечения, кроме стандартных методов обследования, проводили оценку бинокулярного статуса, макулярную электроретинографию (М-ЭРГ), оптическую когерентную томографию (ОКТ) с целью исключения структурных нарушений зрительного анализатора и подтверждения диагноза «амблиопия». С подробным протоколом лечения, диагностическими мероприятиями, критериями включения/невключения пациентов можно ознакомиться в работах [9, 10].

Микропериметрическое тестирование в период наблюдения проводили через 1, 3, 6 и 12 мес на MP-3 Nidek (Япония) с использованием программного обеспечения Navis-EX 1.8.0.

Оценка светочувствительности сетчатки и стабильности фиксации проходила в мезопических условиях, монокулярно (парный глаз закрывали окклюдором), без циклоплегии. Перед исследованием пациенты проходили подробный инструктаж и пробное предварительное тестирование для исключения эффекта обучения. Измерение светочувствительности сетчатки проводили в специально выбранных 17 точках: в центре фовеа и 16 точках по окружности на расстоянии 2° и 4° от центра фовеа. Определяли светочувствительность сетчатки непосредственно в фовеа; среднюю светочувствительность по окружности на расстоянии 2° и 4° от фовеа; максимальную и минимальную светочувствительность во всей исследуемой области (дБ). Средняя светочувствительность сетчатки определялась в 2° и 4° как среднее пороговое значение (дБ) для всей области тестирования. Использовали стимул Goldmann III длительностью 200 мс и пороговую стратегию 4–2 (fast). Динамический диапазон стимула был установлен на уровне 34 дБ.

При исследовании фиксации в качестве мишени использовали один красный крест размером 2°. Пациента просили фиксировать взгляд на его центре в течение 30 с. Во время исследования автоматическими определяли предпочтительный локус сетчатки (PRL), который отображался в конце исследования в виде красного креста на изображении глазного дна. Стабильность фиксации оценивали количественно путем измерения площади эллипсов двумерного контура (Ellipse), которые охватывают 68, 95 и 99 % точек фиксации. Меньшая площадь Ellipse указывает на более стабильную фиксацию. Плотность фиксации оценивали в областях 2° и 4° по классификации G. Fujii и соавт. [13]. Центральную фиксацию определяли как неустойчивую, если менее 75 % точек фиксации попадали в область 2°; фиксацию считали нецентральной, если несовпадение точки фиксации с центром фовеа составляло более 2°.

Динамическое наблюдение пациентов и назначение повторных курсов лечения проводилось в соответствии с разработанным протоколом [12]. Через 1 мес после первого курса лечения с помощью микропериметрии проводили оценку стабильности фиксации путем измерения площади эллипса, который охватывает 99 % позиций фиксации (Ellipse 99 %), плотности фиксации в кольце 2° и величины девиации сформированного предпочтительного локуса фиксации при нецентральной фиксации. Повторный курс лечения проводили, если параметр Ellipse 99 % увеличился более чем на 15 %, параметр плотности фиксации в кольце 2° снизился более чем на 10 %, при девиации сформированного предпочтительного локуса фиксации более чем 2° при нецентральной фиксации.

Исследование проводили в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации и после одобрения этическим комитетом НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Пациенты и их родители / законные представители были информированы об участии в исследовании. Информированное письменное согласие было получено от родителей / законных представителей всех участников исследования.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Biostatistics 6.0 for Windows. Уровень достоверности различий определяли по стандартному t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни у одного пациента не было выявлено электрофункциональных и структурных нарушений зрительного анализатора до лечения, что подтвердило диагноз «амблиопия» и позволило включить их в наше исследование.

МКОЗ до лечения составила в среднем $0,28 \pm 0,18$ (от 0,02 и до 0,6); СЭР в среднем $2,19 \pm 3,25$ дптр (от $-1,5$ до $+7,75$ дптр). После проведенного лечения МКОЗ увеличилась у 19 (90,4 %) пациентов, у 2 (9,5 %) пациентов МКОЗ осталась без изменений, ухудшения МКОЗ не выявлено. МКОЗ достоверно увеличилась ($p < 0,05$) в среднем на $0,17 \pm 0,18$ (37,7 %: с $0,28 \pm 0,18$ до лечения до $0,45 \pm 0,22$ после него); у 5 пациентов с нецентральной фиксацией МКОЗ увеличилась более чем в 2 раза.

Подробные характеристики фиксации до и после лечения представлены в таблице 1. Плотность фиксации в 2° в среднем увеличилась на $16,3 \pm 29,0\%$ (на 23,8 %: с $52,1 \pm 31,4\%$ до лечения до $68,4 \pm 33,4\%$ после него), разница достигла статистической значимости ($p < 0,05$); плотность фиксации в 4° в среднем на $10,5 \pm 24,8\%$ (на 12,1 %: с $75,7 \pm 28,5\%$ до лечения до $86,2 \pm 21,4\%$ после него), разница достигла статистической значимости ($p < 0,05$); амплитуда Ellipse 68 % уменьшилась в среднем на $3,1^{+2} \pm 5,8$;

Ellipse 95 % в среднем на $7,2^{+2}_{-2} \pm 7,5$; Ellipse 99 % в среднем на $13,5^{+2}_{-2} \pm 38,9$, то есть на 54,3, 46,4 и 45,4 % от исходных значений (достоверно для всех показателей, $p < 0,05$).

Подробные параметры светочувствительности сетчатки в макулярной области до и после лечения представлены в таблице 2. Параметры минимальной светочувствительности сетчатки увеличились в среднем на $1,6 \pm 4,2$ дБ (6,4 %: с $23,1 \pm 4,7$ дБ до лечения до $24,7 \pm 5,8$ дБ после него); максимальная светочувствительность сетчатки в среднем на $1,3 \pm 2,2$ дБ (3,9 %: с $31,4 \pm 2,8$ до $32,7 \pm 2,0$ дБ); параметры светочувствительности сетчатки в фoveальной области увеличились в среднем на $2,3 \pm 3,4$ дБ (7,8 %: с $26,9 \pm 3,8$

до $29,2 \pm 4,0$ дБ); светочувствительность сетчатки по окружности на расстоянии 2° от фoveа увеличилась в среднем на $2,5 \pm 3,8$ дБ (8,4 %: с $27,1 \pm 4,8$ до $29,6 \pm 3,6$ дБ); светочувствительность сетчатки по окружности на расстоянии 4° от фoveа в среднем на $1,4 \pm 3,6$ дБ (4,8 %: с $27,6 \pm 3,7$ до $29,0 \pm 3,7$ дБ). Все изменения параметров светочувствительности сетчатки до и после лечения не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Подробные характеристики фиксации в период наблюдения (до 1 года) представлены в таблице 1. Отмечена как стабильность повышения всех фиксационных параметров и МКОЗ, так и тенденция к их дальнейшему повышению.

Таблица 1. Параметры зрительной фиксации при амблиопии различного генеза до и после лечения, через 1, 3, 6, 12 мес
Table 1. Visual fixation parameters for amblyopia of various origins before and 1, 3, 6, 12 months after treatment

Период наблюдения Examination period	Количество глаз Number of eyes	МКОЗ BCVA	Фиксация 2°, % Fixation 2°, %	Фиксация 4°, % Fixation 4°, %	Ellipse 68 %, °2	Ellipse 95 %, °2	Ellipse 99 %, °2
До лечения Before treatment	21	$0,28 \pm 0,18$	$52,1 \pm 31,4$	$75,7 \pm 28,5$	$8,8 \pm 10,7$	$22,7 \pm 28,5$	$43,2 \pm 54,6$
После лечения After treatment	21	$0,45 \pm 0,22^*$	$68,4 \pm 33,4^*$	$86,2 \pm 21,4^*$	$5,7 \pm 8,6^*$	$15,5 \pm 23,2^*$	$29,7 \pm 44,4^*$
1 мес после лечения 1 month after treatment	21	$0,49 \pm 0,25^*$	$72,9 \pm 28,5^*$	$89,0 \pm 16,6^*$	$4,6 \pm 6,9^*$	$2,5 \pm 18,7^*$	$24,0 \pm 35,9^*$
3 мес после лечения 3 months after treatment	21	$0,53 \pm 0,26^*$	$74,6 \pm 31,1^*$	$91,1 \pm 15,9^*$	$3,3 \pm 4,7^*$	$8,9 \pm 12,8^*$	$17,0 \pm 24,6^*$
6 мес после лечения 6 months after treatment	21	$0,58 \pm 0,26^*$	$75,5 \pm 28,6^*$	$91,1 \pm 15,8^*$	$3,3 \pm 4,7^*$	$9,0 \pm 12,8^*$	$17,3 \pm 24,6^*$
12 мес после лечения 12 months after treatment	21	$0,58 \pm 0,27^*$	$77,2 \pm 28,9^*$	$91,1 \pm 16,3^*$	$3,3 \pm 4,7^*$	$8,9 \pm 12,8^*$	$17,2 \pm 24,5^*$

Примечание. * — достоверное повышение параметров остроты зрения, плотности фиксации и снижения амплитуды фиксации по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

Note. * — significant increase of visual acuity, fixation density and reduction in fixation amplitude as compared to the data before treatment ($p < 0.05$).

Таблица 2. Параметры светочувствительности сетчатки в макулярной области при амблиопии различного генеза до и через 1, 3, 6, 12 мес после лечения
Table 2. Parameters of retinal sensitivity in the macular area for amblyopia of various origins before and 1, 3, 6, 12 months after treatment

Период наблюдения Examination period	Количество глаз Number of eyes	МКОЗ BCVA	Светочувствительность минимальная, дБ Sensitivity minimum, dB	Светочувствительность максимальная, дБ Sensitivity maximum, dB	Светочувствительность 0° , дБ Sensitivity 0° , dB	Светочувствительность 2° , дБ Sensitivity 2° , dB	Светочувствительность 4° , дБ Sensitivity 4° , dB
До лечения Before treatment	21	$0,28 \pm 0,18$	$23,1 \pm 4,7$	$31,4 \pm 2,8$	$26,9 \pm 3,8$	$27,1 \pm 4,8$	$27,6 \pm 3,7$
После лечения After treatment)	21	$0,45 \pm 0,22^*$	$24,7 \pm 5,8$	$32,7 \pm 2,0$	$29,2 \pm 4,0$	$29,6 \pm 3,6$	$29,0 \pm 3,7$
1 мес после лечения 1 month after treatment	21	$0,49 \pm 0,25^*$	$26,0 \pm 5,5$	$32,4 \pm 2,8$	$29,0 \pm 3,7$	$28,6 \pm 5,1$	$29,2 \pm 4,3$
3 мес после лечения 3 months after treatment	21	$0,53 \pm 0,26^*$	$26,3 \pm 4,8^*$	$32,4 \pm 3,1$	$29,8 \pm 5,2^*$	$29,9 \pm 4,5^*$	$29,8 \pm 3,7$
6 мес после лечения 6 months after treatment	21	$0,58 \pm 0,26^*$	$25,0 \pm 4,9$	$31,8 \pm 3,2$	$28,7 \pm 4,9$	$28,6 \pm 4,4$	$29,0 \pm 3,3$
12 мес после лечения 12 months after treatment	21	$0,58 \pm 0,27^*$	$25,5 \pm 4,9$	$31,8 \pm 3,1$	$29,9 \pm 3,9^*$	$29,7 \pm 3,2^*$	$29,2 \pm 3,5$

Примечание. * — достоверное повышение параметров остроты зрения и светочувствительности сетчатки в центральной области по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

Note. * — significant increase in parameters BCVA and sensitivity of the retina in the central region as compared to the data before treatment ($p < 0.05$).

Тринадцать пациентов (1 пациент с центральной фиксацией и 12 пациентов с нецентральной фиксацией) в течение динамического наблюдения (1 год) проходили дополнительные курсы biofeedback-терапии в соответствии с разработанным протоколом, основанным на комплексном анализе динамики фиксационных параметров (рис. 1) [12]. У одного пациента с центральной неустойчивой фиксацией после первого курса лечения не было повышения МКОЗ,

однако после повторного курса острота зрения поднялась с 0,5 до 0,7. У 4 пациентов с нецентральной фиксацией, в основном периферической, несмотря на улучшение фиксационных параметров, не отмечено дополнительной положительной динамики остроты зрения после повторного курса М-БОС (рис. 2). У 8 пациентов после повторного курса лечения амблиопии с помощью М-БОС отмечена положительная динамика, а именно, повышение плотности и

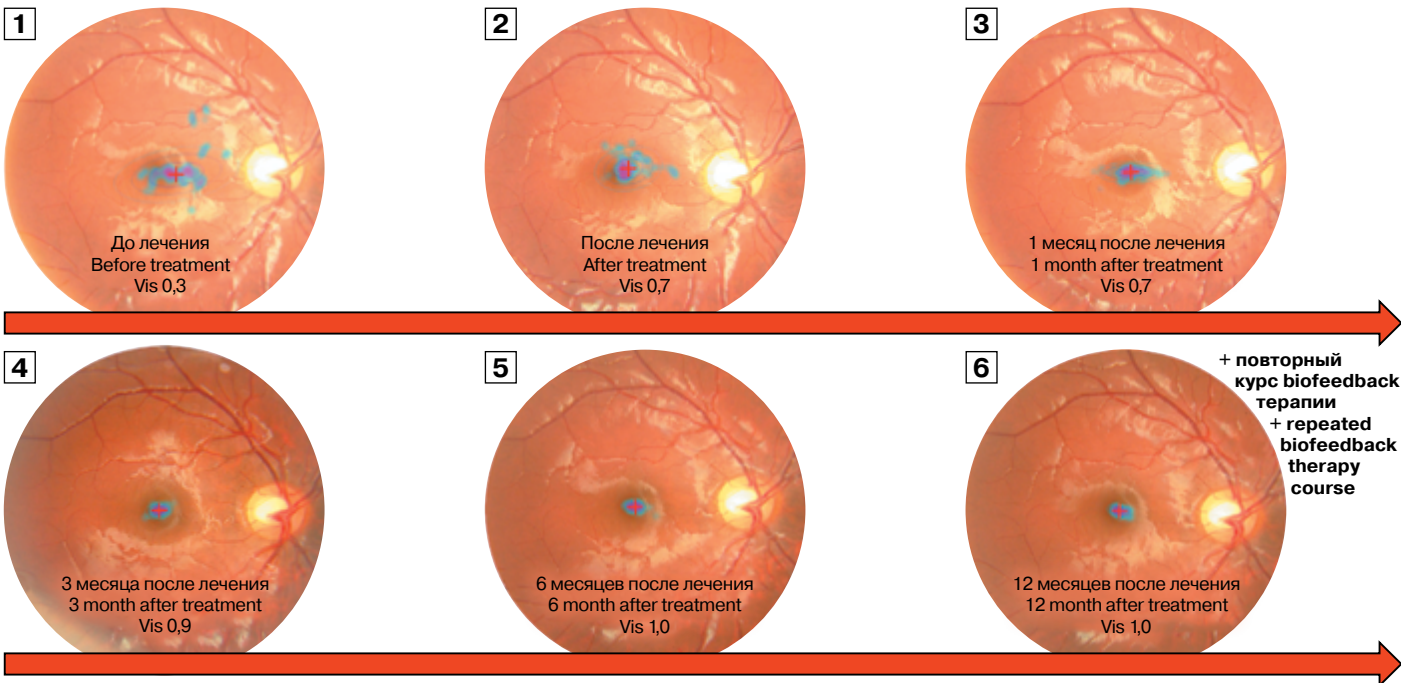


Рис. 1. Клинический пример применения микропериметрической биологической обратной связи (М-БОС) у пациента с дисбинокулярной амблиопией. Динамическое наблюдение до 12 мес
Fig. 1. Clinical case of microperimetric biofeedback therapy in a patient with dysbinocular amblyopia. Follow-up during 12 months

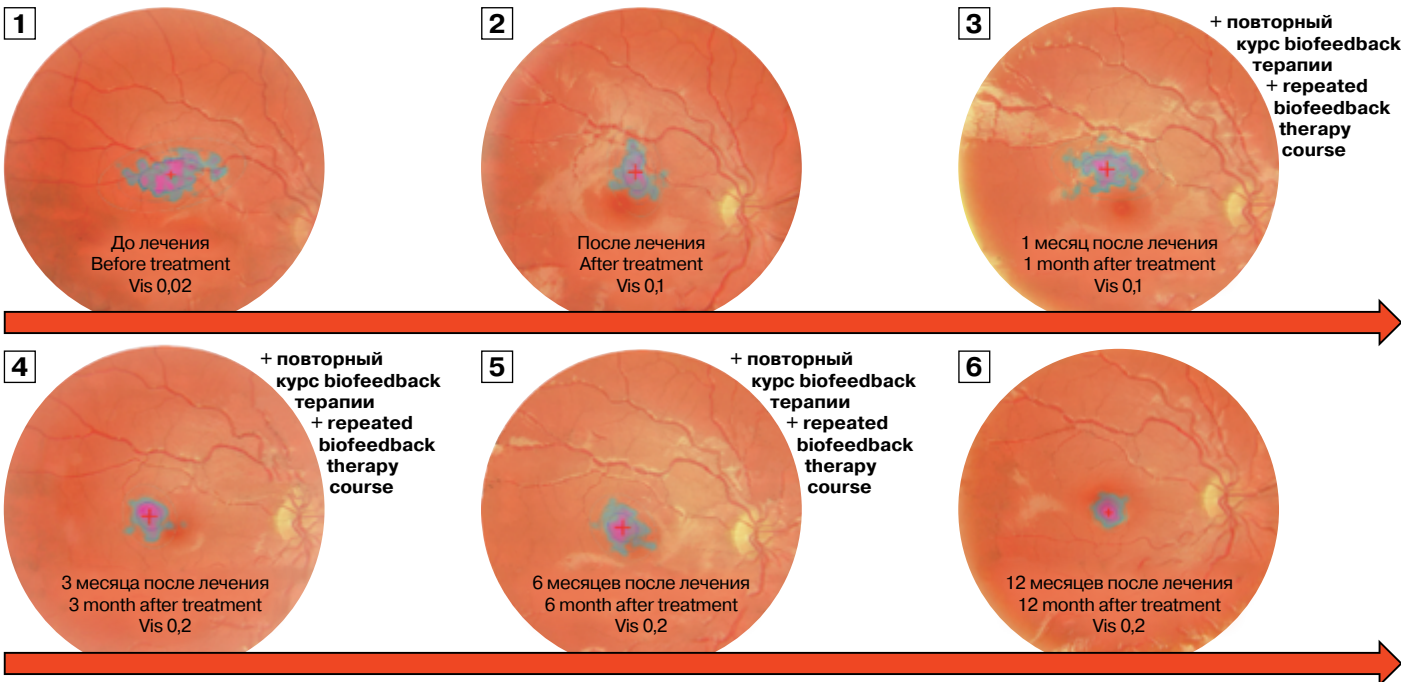


Рис. 2. Клинический пример применения микропериметрической биологической обратной связи (М-БОС) у пациента с периферической фиксацией. Динамическое наблюдение до 12 мес
Fig. 2. Clinical case of microperimetric biofeedback therapy in a patient with peripheral fixation. Follow-up during 12 months

снижение амплитуды фиксации, повышение МКОЗ. Полученные результаты подтверждают концепцию необходимости динамического контроля зрительных функций у этих пациентов и проведения дополнительных курсов (через каждые 3–4 мес) для достижения лучшего и стойкого результата.

Подробные параметры светочувствительности сетчатки в макулярной области в период наблюдения (до 1 года) представлены в таблице 2. Отмечена стабильность функциональных показателей сетчатки. Стоит отметить, что выявлено достоверное повышение ($p < 0,05$) минимальной светочувствительности сетчатки в период наблюдения (3 мес) по сравнению с исходными данными в среднем на $3,2 \pm 4,5$ дБ (12,1%: с $23,1 \pm 4,7$ дБ до лечения до $26,3 \pm 4,8$ дБ через 3 мес после него), светочувствительности сетчатки в фовеа (3 мес) по сравнению с исходными данными в среднем на $2,9 \pm 4,3$ дБ (9,9%: с $26,9 \pm 3,8$ до $29,8 \pm 5,2$ дБ), светочувствительности сетчатки в 2° (3 мес) по сравнению с исходными данными в среднем на $2,8 \pm 4,4$ дБ (10,3%: с $27,1 \pm 4,8$ до $29,9 \pm 4,5$ дБ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «нейропластичность» относится к изменениям функциональной и анатомической организации мозга в результате какого-либо опыта. Каждая задача, выполняемая нервной системой, от простого сенсорного восприятия и двигательной реакции на этот стимул до высокоразвитых когнитивных функций, таких как обучение и память, требует взаимодействия миллиардов нейронов. Хотя клеточные и молекулярные основы, регулирующие развитие пластичности зрительной системы, недостаточно изучены, методы реабилитации, которые ее используют, применяются достаточно давно. Зрительная реабилитация пациентов с помощью микропериметрической БОС — это терапевтический подход, основой которого является как раз нейропластичность зрительной системы и, как следствие, возможность нейросенсорной и глазовигательной адаптации пациентов с различной патологией [14].

Ранее нами был разработан способ централизации фиксации и повышения светочувствительности сетчатки в макулярной области у пациентов детского возраста с амблиопией различного генеза с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией с помощью М-БОС. Результаты его использования показали достоверное повышение параметров МКОЗ, характеристик фиксации и светочувствительности сетчатки в центральной области, возможность улучшения бинокулярного статуса и сохранность полученных результатов в срок наблюдения до 3 мес [9, 10]. Зарубежные авторы в 2021 г. опубликовали систематический обзор применения biofeedback-терапии у пациентов с поражением макулы различной этиологии [15]. В этот обзор были включены 25 статей и 18 рецензируемых тезисов конференций. Обнаружена слишком высокая вариабельность количества занятий и продолжительности тренировок, высказаны пожелания по формированию четких научно обоснованных рекомендаций по проведению этой лечебной процедуры. В связи с этим следующей важной задачей для нас стала оценка долгосрочной эффективности новой методики лечения амблиопии с применением М-БОС, разработка четкого протокола динамического наблюдения пациентов и критериев назначения дополнительных тренировочных курсов.

Включенные в исследование пациенты с амблиопией и нарушенным механизмом фиксации различного генеза прошли курс лечения с помощью зрительной и акустической микропериметрической биологической обратной

связи на МР-3 Nidek (Япония). После 1-го курса лечения выявлено достоверное улучшение МКОЗ у 90,4 % пациентов и всех параметров фиксации: достоверное увеличение плотности в 2° и 4° , уменьшение амплитуды на ≈ 50 %; отмечена тенденция к повышению функциональных показателей сетчатки в макулярной области.

Далее проводилось динамическое наблюдение за пациентами в течение 1 года (1, 3, 6 и 12 мес). Дополнительные курсы biofeedback-терапии назначались в соответствии с разработанным протоколом, основанным на комплексном анализе динамики фиксационных параметров в период наблюдения, а именно: через 1 мес после первого курса лечения с помощью микропериметрии проводили оценку стабильности фиксации путем измерения площади эллипса, который охватывает 99 % позиций фиксации (Ellipse 99 %), плотности фиксации в кольце 2° и величины девиации сформированного предпочтительного локуса фиксации при нецентральной фиксации. Повторный курс лечения назначали, если параметр Ellipse 99 % увеличился более чем на 15 %, параметр плотности фиксации в кольце 2° снизился более чем на 10 %, выявлялась девиация сформированного предпочтительного локуса фиксации более чем на 2° при нецентральной фиксации [12].

Практически у всех пациентов с центральной неустойчивой фиксацией (87,5 %) удалось получить центральную устойчивую фиксацию и повышение МКОЗ после первого курса лечения. Этот результат сохранялся в период динамического наблюдения, и, соответственно, отсутствовала необходимость проведения дополнительных курсов. У единственного пациента с центральной неустойчивой фиксацией после одного курса лечения не было повышения МКОЗ, однако после повторного курса острота зрения у него поднялась с 0,5 до 0,7. На наш взгляд, такие результаты возможны у пациентов младшей возрастной группы (5 лет), поскольку в этих случаях необходимо достичь полной коммуникации ребенка с врачом и понимания сути тренировочных занятий. Все пациенты получали далее стандартную плеоптику по месту жительства (прямая окклюзия, функциональное аппаратное лечение в зависимости от генеза амблиопии).

Что касается пациентов с изначальной нецентральной точкой фиксации, результаты показали, что требуется более длительное воздействие, проведение дополнительных курсов каждые 3–4 мес, что соответствует принятым временным интервалам традиционного плеоптического лечения. У 8 пациентов после повторного курса лечения амблиопии с помощью М-БОС отмечена положительная динамика, а именно: повышение плотности и снижение амплитуды фиксации, повышение главного функционального параметра — МКОЗ. У 4 пациентов с нецентральной фиксацией, в основном периферической, несмотря на улучшение фиксационных параметров, не было дополнительной положительной динамики остроты зрения после проведения нескольких повторных курсов М-БОС. Такой результат может быть связан с формированием уже необратимых изменений в центральном отделе зрительного анализатора, достижением определенного потолка по функциональным параметрам.

Полученные результаты говорят о необходимости первичного полноценного диагностического обследования пациентов с амблиопией, в том числе выявления неустойчивости механизма фиксации. Комплексное воздействие на все звенья патогенеза — «растормаживание» ретинокортикальных путей и одновременная коррекция фиксации — дает нам возможность задействовать всю физиологическую основу приема и анализа поступающей

в мозг зрительной информации и получать хороший функциональный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ централизации фиксации и повышения светочувствительности сетчатки в макулярной области у пациентов детского возраста с амблиопией различного генеза с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией с помощью М-БОС, и показана его эффективность и безопасность (клиническое наблюдение в течение 1 года). Разработан протокол динамического наблюдения пациентов с амблиопией после biofeedback-терапии и четкие критерии назначения дополнительных курсов тренировочных сессий.

Литература/References

1. Faghihi M, Ostadimoghaddam H, Yekta AA. Amblyopia and strabismus in Iranian schoolchildren, Mashhad. *Strabismus*. 2011 Dec; 19(4): 147–52. <https://10.3109/09273972.2011.622341>
2. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Friedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS*. 2000 Aug; 4 (4): 194–9. <https://10.1067/mpa.2000.105274>
3. Dikova SP, Drageov SA, Chemodrina VS. Prevalence of amblyopia in Bulgaria. *Strabismus*. 2018 Dec; 26 (4): 163–7. <https://10.1080/09273972.2018.1530266>
4. Donnelly UM, Stewart NM, Hollinger M. Prevalence and outcomes of childhood visual disorders. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005 Aug; 12 (4): 243–50. <https://10.1080/09286580590967772>
5. Chia A, Lin X, Dirani M, et al. Risk factors for strabismus and amblyopia in young Singapore Chinese children. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013 Jun; 20 (3): 138–47. <https://10.3109/09286586.2013.767354>
6. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A, et al. Global and regional estimates of prevalence of amblyopia: A systematic review and meta-analysis. *Strabismus*. 2018 Dec; 26 (4): 168–83. <https://10.1080/09273972.2018.1500618>
7. Fu Z, Hong H, Su Z, et al. Global prevalence of amblyopia and disease burden projections through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020 Aug; 104 (8): 1164–70. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314759>
8. Kadhum A, Simonsz-Tóth B, van Rosmalen J, et al. Long-term follow-up of an amblyopia treatment study: change in visual acuity 15 years after occlusion therapy. *Acta Ophthalmol*. 2021 Feb; 99 (1): e36–e42. <https://10.1111/aos.14499>

Вклад авторов в работу: Е.П. Тарутта — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Р.Р. Стальмахова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор, статистическая обработка и интерпретация данных, написание статьи; С.В. Милаш — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; А.В. Апаев — разработка концепции и дизайна исследования.

Authors’ contribution: Е.Р. Tarutta — development of the concept and design of the study, final preparation of the article for publication; R.R. Stalmakhova — development of the concept and design of the study, data collection, processing and interpretation, writing of the article; S.V. Milash — development of the concept and design of the study, final preparation of the article for publication; A.V. Apaev — development of the concept and design of the study.

Поступила: 20.07.2024. Переработана: 17.08.2024. Принята к печати: 18.08.2024

Originally received: 20.07.2024. Final revision: 17.08.2024. Accepted: 18.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Регина Расуловна Стальмахова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-3553-9896

Александр Вячеславович Апаев — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0001-7669-1256

Для контактов: Регина Расуловна Стальмахова, reginahubieva@mail.ru

9. Тарутта Е.П., Хубиева Р.Р., Апаев А.В., Милаш С.В. Способ формирования центральной зрительной фиксации и повышения светочувствительности сетчатки у детей с амблиопией с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией. Патент РФ на изобретение № 2741696 от 18.05.2020. [Tarutta E.P., Khubieva R.R., Apaev A.V., Milash S.V. A method for forming central visual fixation and increasing retinal light sensitivity in children with amblyopia with unstable central and non-central fixation. Patent RF #2741696/18.05.2020 (In Russ.)]. https://yandex.ru/patents/doc/RU2741696C1_20210128

10. Тарутта Е.П., Хубиева Р.Р., Милаш С.В. и др. Новый метод лечения амблиопии у детей с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией с помощью биологической обратной связи. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (2): 109–19. [Tarutta E.P., Khubieva R.R., Milash S.V., et al. A new method of amblyopia treatment in children with unstable central and eccentric fixation using biofeedback. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (2): 109–19 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-109-119>

11. Тарутта Е.П., Хубиева Р.Р., Апаев А.В., Милаш С.В., Маркосян Г.А. Взаимосвязь параметров зрительной фиксации, светочувствительности сетчатки и остроты зрения при различных видах амблиопии. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (3): 32–8. [Tarutta E.P., Khubieva R.R., Apaev A.V., Milash S.V., Markosyan G.A. Correlations between visual fixation parameters, photosensitivity of the retina and visual acuity in various types of amblyopia. *Vestnik ofal'mologii*. 2021; 137 (3): 32–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113703132>

12. Тарутта Е.П., Стальмахова Р.Р. Способ определения показаний к повторному курсу формирования центральной зрительной фиксации и повышения светочувствительности сетчатки у детей с амблиопией с неустойчивой центральной фиксацией и нецентральной фиксацией. Патент РФ на изобретение № 2023102814 от 08.02.2023. [Tarutta E.P., Stalmakhova R.R. A method for determining indications for a repeated course of forming central visual fixation and increasing the photosensitivity of the retina in children with amblyopia with unstable central fixation and non-central fixation. Patent RF #2023102814/08.02.2023 (In Russ.)].

13. Fujii GY, de Juan E Jr, Sunness J, et al. Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 2002; 109 (9): 1737–44. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01120-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01120-x)

14. Tirado M, Oslay M, Hernández Pérez A, et al. Theoretical basis of micropertimetry in visual rehabilitation of low visyn patients. *Rev. Cuba Ofalmol*. 2011; 24 (2): 356–63. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762011000200015&lng=es

15. Silvestri V, Turco S, Piscopo P, et al. Biofeedback stimulation in the visually impaired: a systematic review of literature. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021 Mar; 41 (2): 342–64. <https://10.1111/opo.12787>

Helmholtz National Medical Research Center, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia
Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics, ORCID 0000-0002-8864-4518
Regina R. Stalmakhova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics
Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., senior research, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics, ORCID 0000-0002-3553-9896
Alexandr V. Apaev — Cand. of Med. Sci., researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics, ORCID 0000-0001-7669-1256

For contacts: Regina R. Stalmakhova, reginahubieva@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-48-54>



Монофокальные ИОЛ нового поколения в хирургии катаракты при коморбидных состояниях

А.В. Терещенко^{1, 2}, И.Г. Трифаненкова¹✉, Ю.Е. Прокофьев¹, А.М. Иванов¹, М.В. Окунева¹

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

Цель работы — оценить функциональные результаты применения интраокулярной линзы (ИОЛ) Monofocal+ в хирургии катаракты при коморбидных состояниях. **Материал и методы.** Тридцать одному пациенту (45 глаз) с катарактой была выполнена факэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ ICB00 Eyhance на платформе TECNIS (Johnson & Johnson) с расчетом на Em по формулам Kane, Barrett Universal II. Пациенты разделены на 3 группы по 15 глаз в соответствии с сопутствующей глазной патологией: первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) IIa, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР), сухая форма, промежуточная стадия. Для каждой группы путем ретроспективного анализа данных обследования пациентов, прооперированных в последние 2 года, сформированы по две контрольные группы: в одной из них пациентам была выполнена имплантация монофокальной ИОЛ (SA60AT AcrySof, Alcon), а в другой — ИОЛ EDOF (DFT015 AcrySof IQ Vivity, Alcon). **Результаты.** Некорригированная острота зрения (НКОЗ) с 66 см у пациентов с ИОЛ Eyhance была достоверно выше, чем с ИОЛ SA60AT, при всех рассмотренных коморбидных состояниях ($p < 0,05$). НКОЗ на ближней дистанции (33 см) была существенно выше у пациентов с ИОЛ Vivity, чем с другими ИОЛ ($p < 0,05$). У ИОЛ Eyhance НКОЗ составила 0,23, а у ИОЛ SA60AT — 0,2. НКОЗ с 33 см у пациентов с ИОЛ Eyhance при сопутствующей ПОУГ была достоверно выше, чем у пациентов с ИОЛ SA60AT ($p < 0,05$), однако не отличалась от таковых при ВМД и НПДР ($p > 0,05$). Как показали результаты анкетирования VF test-14 QOL, все пациенты с ИОЛ Monofocal+ были удовлетворены полученным зрением. **Заключение.** Монофокальные ИОЛ нового поколения продемонстрировали хорошие функциональные результаты у пациентов с катарактой и рассмотренной коморбидной патологией органа зрения: ПОУГ IIa, промежуточной стадией сухой формы ВМД, НПДР. Отмечается относительно высокая острота зрения вдаль и на промежуточных дистанциях, хорошая удовлетворенность пациентов полученным зрением. Для уточнения показаний и противопоказаний к применению ИОЛ Monofocal+ требуются длительные наблюдения на большем клиническом материале и анализ результатов их имплантации у пациентов с различной сопутствующей офтальмопатологией.

Ключевые слова: хирургия катаракты; коморбидные состояния; интраокулярная линза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Прокофьев Ю.Е., Иванов А.М., Окунева М.В. Монофокальные ИОЛ нового поколения в хирургии катаракты при коморбидных состояниях. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 48-54. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-48-54>

New generation of monofocal intraocular lens for cataract surgery in comorbid conditions

Aleksandr V. Tereshchenko^{1, 2}, Irina G. Trifanenkova¹✉, Yuri E. Prokofiev¹, Alexander M. Ivanov¹, Marina V. Okuneva¹

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

Purpose to evaluate the functional results of using the Monofocal+ intraocular lens for cataract surgery in comorbid conditions of the eye. **Material and methods.** The study included 31 patients (45 eyes) with cataracts. Patients underwent cataract phacoemulsification with implantation of ICB00 Eyhance IOL. The operation was performed on the TECNIS platform (Johnson & Johnson), based on Em, according to the Kane and Barrett Universal II formulas. Patients were divided into 3 study groups (15 eyes each) according to concomitant ocular pathology: primary open-angle glaucoma IIa, age-related macular degeneration, non-proliferative diabetic retinopathy, dry form of intermediate stage. Each study group, using a retrospective analysis of data from patients operated on over the past 2 years, was divided into two control subgroups: in one of them, patients underwent implantation of a monofocal IOL (SA60AT AcrySof, Alcon), and in the other — an EDOF IOL (DFT015 AcrySof IQ Vivity, Alcon). **Results.** Uncorrected visual acuity of 66 cm in patients with the Eyhance IOL was significantly higher than with the SA60AT IOL for all considered comorbid conditions ($p < 0.05$). Uncorrected visual acuity at near distance (33 cm) had a clear advantage in patients with the Vivity IOL compared to others ($p < 0.05$). The Eyhance IOL had uncorrected visual acuity of 0.23, and the SA60AT IOL had a value of 0.2. Uncorrected visual acuity at 33 cm in patients with Eyhance IOL with concomitant glaucoma was significantly higher than in patients with SA60AT IOL ($p < 0.05$), however, no different from those with age-related macular degeneration and non-proliferative diabetic retinopathy ($p > 0.05$). All patients with the IOL Monofocal+ expressed their satisfaction with the vision they received, which was reflected in the results of the VF test-14 QOL questionnaire. **Conclusion.** New generation monofocal IOLs showed good functional results in patients with cataracts and the considered comorbid pathology of the eye: primary open-angle glaucoma IIa, intermediate stage of the dry form of age-related macular degeneration, non-proliferative diabetic retinopathy. There is a relatively high visual acuity at distance and at intermediate distances, and good patient satisfaction with the resulting vision. To clarify the indications and contraindications for the IOL Monofocal+ use in patients with various concomitant ophthalmopathologies more long-term clinical observations and analysis of implantations are required.

Keywords: cataract surgery; comorbid conditions; intraocular lens

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Prokofiev Y.E., Ivanov A.M., Okuneva M.V. New generation of monofocal intraocular lens for cataract surgery in comorbid conditions. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 48-54 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-48-54>

В ассортименте интраокулярных линз (ИОЛ) появилась новая ниша — монофокальные ИОЛ нового поколения с модифицированным оптическим профилем (Monofocal+), который обеспечивает умеренное углубление фокуса и, как следствие, лучшее зрение на средних дистанциях.

Американской ассоциацией офтальмологов в консенсусном заявлении [1], а позже и в принятом в 2018 г. стандарте ANSI (American National Standards Institute) обозначены четкие критерии зрения вблизи, при соответствии которым ИОЛ может относиться к группе EDOF (Extended Depth of Focus) линз: глубина фокуса больше на 0,5 D (по сравнению с монофокалом) при остроте зрения не менее 0,2 по Log MAR. По данным последних исследований [2], Monofocal+ не соответствуют данным критериям, что не позволяет отнести их к EDOF-линзам. Таким образом, Monofocal+ относятся к группе монофокальных ИОЛ и являются их промежуточным звеном с EDOF-линзами.

В основе Monofocal+ ИОЛ Eyhance лежит микроасферичность центральных 15% передней поверхности ИОЛ [3, 4]. Это вызывает аберрации высокого порядка, которые обеспечивают умеренное растяжение фокусной точки. При этом важным является непрерывное плавное изменение кривизны передней поверхности ИОЛ от периферии к центру, что в том числе уменьшает количество дисфотопсий.

Конструкция ИОЛ с модифицированным оптическим профилем позволяет расширить показания к имплантации данного вида ИОЛ практически до таких же критериев, что и у обычных монофокальных ИОЛ для пациентов с коморбидными состояниями органа зрения [5, 6]. При этом появляется возможность получения лучшего функционального результата.

В калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова ИОЛ Eyhance активно применяются с конца 2022 г. Изначально данная модель ИОЛ имплан-

тировалась пациентам с катарактой без сопутствующей глазной патологии. Были достигнуты целевые значения рефракции (SE [0; – 0,25]) и высокие зрительные функции, в том числе функциональное зрение на промежуточных дистанциях (некорригированная острота зрения (НКОЗ) с 66 см в среднем 0,4).

Наличие ниши пациентов с катарактой и значимой сопутствующей патологией глаза, желающих получить максимально возможное в их ситуации зрение, привело нас к расширению рамок заданных фирмой-производителем показаний для имплантации ИОЛ Eyhance. При этом удалось достичь улучшенной остроты зрения на промежуточных дистанциях без потери качества зрения вдаль, вследствие чего пациенты отмечали высокую удовлетворенность результатом.

В доступной научной литературе отсутствуют данные о функциональных результатах имплантации ИОЛ Monofocal+ у пациентов с сопутствующей глазной патологией. В связи с этим нами была предпринята попытка расширить возможности применения новых ИОЛ у пациентов с начальными и промежуточными стадиями заболеваний глаз.

ЦЕЛЬ работы — оценить функциональные результаты применения ИОЛ Monofocal+ в хирургии катаракты при коморбидных состояниях органа зрения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включен 31 пациент (45 глаз) с катарактой, которым выполнена факэмульсификация с имплантацией ИОЛ ICB00 Eyhance на платформе TECNIS (Johnson & Johnson) с расчетом на Em по формулам Kane, Barrett Universal II.

Пациенты разделены на 3 группы в соответствии с сопутствующей глазной патологией: первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) IIa, возрастная макулярная

дегенерация (ВМД), непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР), сухая форма, промежуточная стадия.

Первая группа — 12 пациентов (15 глаз), в том числе 7 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 56 до 77 лет, с осложненной катарактой и первичной компенсированной ПОУГ II стадии. Критерии включения: неоперированная ПОУГ, глаукома со стабилизированным внутриглазным давлением (ВГД) ниже 21 мм рт. ст. (по Маклакову) в течение как минимум 3 мес; сужение границ поля зрения с носовой стороны более чем на 10°, с сохранением центрального поля зрения — сужение поля не более чем до 15° от точки фиксации; mean deviation (MD) от –6,01 до –12,00 дБ; стабилизированное течение — отсутствие отрицательной динамики в состоянии диска зрительного нерва (ДЗН) и поля зрения не менее чем в течение 6 мес. Критерии исключения: вторичная глаукома; грубые изменения по данным электрофизиологического исследования (ЭФИ): порог электрической чувствительности > 180 мкА, электрическая лабильность < 30 Гц.

Вторая группа — 11 пациентов (15 глаз), из них 6 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 60 до 78 лет, с осложненной катарактой и промежуточной стадией сухой формы ВМД. Критерии включения: наличие множества друз среднего размера, по крайней мере одна из которых большая (диаметр ≥ 125 микрон), и/или наличие географической атрофии, не затрагивающей центральную ямку. Критерии исключения: наличие хориоретинальной неоваскуляризации (ХНВ) с различными проявлениями (интра- и/или субретинальная жидкость и/или неоваскулярная отслойка пигментного эпителия, геморрагия, твердые экссудаты; рубцово-атрофические изменения в макуле).

Третья группа — 8 пациентов (15 глаз), из них 5 женщин и 3 мужчин, в возрасте от 51 до 73 лет, с осложненной катарактой и НПДР. Критерии включения: удовлетворительный контроль гликемии — уровень гликированного гемоглобина < 7%; отсутствие прогрессирования диабетической ретинопатии в течение как минимум 6 мес; небольшое/умеренное количество микроаневризм, микрогеморрагий менее чем в 4 квадрантах сетчатки. Критерии исключения: наличие новообразованных сосудов, интратетинальные микрососудистые аномалии (ИРМА); венозные аномалии в 2 и более квадрантах сетчатки; тракционная, ишемическая макулопатия; клинически значимый макулярный отек (утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, расположенные в центре или ближе 500 мкм от центра макулы, утолщение сетчатки площадью 1 ДЗН или более, расположенное хотя бы частично ближе одного диаметра диска от центра макулы).

Общими критериями исключения для каждой из групп исследования являлось наличие нескольких сопутствующих глазных патологий (помимо исследуемой в данной группе), роговичный астигматизм более 1,0 D, отклонение рефракционного результата от целевого сферозэквивалента (SE) [0; –0,25] D.

Всем пациентам до операции проводился стандартный комплекс обследований: определение остроты зрения вдаль, авторефрактокератометрия, тонометрия (по Маклакову), оптическая биометрия (IOL Master 700, ZEISS), кератотопография (PentaCam AXL, Oculus), В-скан (Ultrasonic B scanner UD-8000, Tomey Corporation). В зависимости от сопутствующей патологии дополнительно проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ), ОКТ-ангио (Avanti RTVue XR, Optovue) макулярной зоны, компьютерная периметрия (КП) (Humphrey Field Analyzer 3, ZEISS), гониоскопия, ЭФИ: порог электрической чувствительности, электрическая лабильность (ЭСОФИ 01, НПО «Спецмедприбор»).

Факоэмульсификация катаракты проводилась по стандартной методике фако-чоп на приборе Centurion VisionSystem (Alcon).

Через 3 мес после операции (необходимый срок для стабилизации параметров глаза) оценивалась НКОЗ вдаль (в фотопических условиях с использованием таблицы Сивцева с расстояния 5 м), а также НКОЗ с 66 и 33 см (в фотопических условиях с использованием диаграммы Егера). Субъективная оценка зрения проводилась по опроснику Visual Function test — 14 QOL.

Для каждой группы путем ретроспективного анализа данных обследования пациентов, прооперированных в последние 2 года, были сформированы две контрольные группы: в одной из них пациентам была выполнена имплантация монофокальной ИОЛ (SA60AT AcrySof, Alcon), а в другой — ИОЛ EDOF (DFT015 AcrySof IQ Vivify, Alcon).

В контрольную группу по глаукоме с монофокальными ИОЛ вошли 13 пациентов (15 глаз), из них 7 женщин, 6 мужчин, в возрасте от 55 до 79 лет. Во вторую контрольную группу с имплантированными EDOF ИОЛ — 12 пациентов (15 глаз), из них 6 женщин, 6 мужчин, в возрасте от 54 до 67 лет.

В контрольную группу по ВМД с монофокальными ИОЛ вошли 15 пациентов (23 глаза), из них 10 женщин, 5 мужчин, в возрасте от 51 до 76 лет, во вторую контрольную группу с имплантированными EDOF ИОЛ — 6 пациентов (10 глаз), из них 4 женщины, 2 мужчин, в возрасте от 49 до 58 лет.

В контрольную группу по НПДР с монофокальными ИОЛ вошли 8 пациентов (15 глаз), из них 4 женщины, 4 мужчин, в возрасте от 49 до 75 лет; во вторую контрольную группу с имплантированными EDOF ИОЛ — 8 пациентов (15 глаз), из них 3 женщины, 5 мужчин, в возрасте от 47 до 64 лет.

Статистическая обработка. Для анализа результатов, полученных в каждой группе, рассчитывались квартили и оценивались медианные показатели. Для сравнительного анализа групп исследования с контрольными группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическое лечение пациентов в группах исследования было проведено стандартно, без осложнений. Послеоперационный период протекал без особенностей. Достигнуто значимое улучшение остроты зрения и целевые значения рефракции — SE [0; –0,25] D. Отсутствие рефракционных ошибок позволило установить наиболее четкую связь между исследуемой патологией и примененной моделью ИОЛ, а также использовать для этого НКОЗ.

Достигнутые клинико-функциональные результаты в группах исследования и группах контроля через 3 мес после операции представлены в таблицах 1, 3, 5. Ограничение остроты зрения было обусловлено сопутствующей глазной патологией (одинаково пропорционально на все дистанции) и соответствовало степени ее выраженности.

Достигнутые уровни значимости p при сравнении данных по критерию Манна — Уитни в группах исследования и контрольных группах представлены в таблицах 2, 4, 6.

Как видно из таблиц 1 и 2, у пациентов с ПОУГ IIa через 3 мес после операции в группе исследования НКОЗ с 5 м статистически не различалась с НКОЗ в контрольных группах ($p > 0,05$). При этом НКОЗ с 66 и 33 см в группе исследования достоверно превышала значения в контрольной группе с монофокальными ИОЛ ($p < 0,05$) и была достоверно ниже, чем в контроле с ИОЛ EDOF ($p < 0,05$). По субъективной

Таблица 1. Клинико-функциональные результаты в группах с ПОУГ IIa через 3 мес после операции
Table 1. Clinical and functional results in groups with primary open-angle glaucoma IIa 3 months after surgery

Параметр Parameter	n	НКОЗ 5 м UCVA 5 m	НКОЗ 66 см UCVA 66 cm	НКОЗ 33 см UCVA 33 cm	VF test-14 QOL
Группа исследования Study group	15	0,70 [0,60; 0,80]	0,40 [0,30; 0,50]	0,30 [0,20; 0,30]	61,00 [52,00; 70,00]
Группа контроля с моноф. ИОЛ Control group with monofocal IOLs	15	0,70 [0,60; 0,90]	0,30 [0,20; 0,30]	0,20 [0,20; 0,20]	50,00 [41,00; 56,00]
Группа контроля с ИОЛ EDOF Control group with EDOF IOL	15	0,70 [0,60; 0,80]	0,60 [0,60; 0,60]	0,40 [0,30; 0,50]	79,00 [71,00; 91,00]

Примечание. Здесь и в таблицах 3, 5: n — количество глаз.
Note. Here and in the tables 3, 5: n — number of eyes.

Таблица 2. Достигнутые уровни значимости p при сравнении данных пациентов группы исследования с группами контроля при ПОУГ IIa через 3 мес после операции
Table 2. Achieved level of significance p in the comparative analysis of data from the study group with control groups for primary open-angle glaucoma IIa 3 months after surgery

Группы сравнения Comparison groups	Группа исследования — группа контроля с моноф. ИОЛ Study group — control group with monofocal IOLs	Группа исследования — группа контроля с ИОЛ EDOF Study group — control group with EDOF IOL
	p	
НКОЗ 5 м UCVA 5 m	0,666014	0,778661
НКОЗ 66 см UCVA 66 cm	0,000128	0,000007
НКОЗ 33 см UCVA 33 cm	0,004311	0,000061
VF test-14 QOL	0,001731	0,000056

Таблица 3. Клинико-функциональные результаты в группах с промежуточной стадией сухой формы ВМД через 3 мес после операции
Table 3. Clinical and functional results in groups with an intermediate stage of the dry form of age-related macular degeneration 3 months after surgery

Параметр Parameter	n	НКОЗ 5 м UCVA 5 m	НКОЗ 66 см UCVA 66 cm	НКОЗ 33 см UCVA 33 cm	VF test-14 QOL
Группа исследования Study group	15	0,60 [0,50; 0,80]	0,40 [0,30; 0,40]	0,20 [0,20; 0,30]	59,00 [45,00; 65,00]
Группа контроля с моноф. ИОЛ Control group with monofocal IOLs	15	0,60 [0,60; 0,80]	0,30 [0,20; 0,30]	0,20 [0,20; 0,20]	52,00 [41,00; 59,00]
Группа контроля с ИОЛ EDOF Control group with EDOF IOL	15	0,70 [0,60; 0,80]	0,50 [0,50; 0,60]	0,40 [0,30; 0,50]	79,00 [75,00; 85,00]

Таблица 4. Достигнутые уровни значимости p при сравнительном анализе данных группы исследования с группами контроля при промежуточной стадии сухой формы ВМД через 3 мес после операции
Table 4. Achieved level of significance p in the comparative analysis of data from the study group with control groups for dry form of age-related macular degeneration 3 months after surgery

Группы сравнения Comparison groups	Группа исследования — группа контроля с моноф. ИОЛ Study group — control group with monofocal IOLs	Группа исследования — группа контроля с ИОЛ EDOF Study group — control group with EDOF IOL
	p	
НКОЗ 5 м UCVA 5 m	0,542927	0,230006
НКОЗ 66 см UCVA 66 cm	0,000123	0,000017
НКОЗ 33 см UCVA 33 cm	0,432582	0,000017
VF test-14 QOL	0,026331	0,000007

оценке качество зрения у пациентов в группе исследования было достоверно выше, чем в контроле с монофокальными ИОЛ, и ниже, чем с ИОЛ EDOF ($p < 0,05$).

Таблицы 3 и 4 показывают, что у пациентов с промежуточной стадией сухой формы ВМД через 3 мес после операции в группе исследования НКОЗ с 5 м статистически

Таблица 5. Клинико-функциональные результаты в группах с НПДР через 3 мес после операции
Table 5. Clinical and functional results in groups with nonproliferative diabetic retinopathy 3 months after surgery

Параметр Parameter	n	НКОЗ 5 м UCVA 5 m	НКОЗ 66 см UCVA 66 cm	НКОЗ 33 см UCVA 33 cm	VF test-14 QOL
Группа исследования Study group	15	0,70 [0,60; 0,80]	0,40 [0,40; 0,50]	0,20 [0,20; 0,30]	66,00 [58,00; 71,00]
Группа контроля с моноф. ИОЛ Control group with monofocal IOLs	15	0,80 [0,70; 0,90]	0,30 [0,30; 0,40]	0,20 [0,20; 0,30]	51,00 [44,00; 60,00]
Группа контроля с ИОЛ EDOF Control group with EDOF IOL	15	0,70 [0,60; 0,90]	0,60 [0,50; 0,70]	0,50 [0,30; 0,50]	88,00 [67,00; 94,00]

Таблица 6. Достигнутые уровни значимости *p* при сравнительном анализе данных группы исследования с группами контроля при НПДР через 3 мес после операции
Table 6. Achieved significance level *p* in the comparative analysis of data from the study group with control groups for nonproliferative diabetic retinopathy 3 months after surgery

Группы сравнения Comparison groups	Группа исследования — группа контроля с моноф. ИОЛ Study group — control group with monofocal IOLs	Группа исследования — группа контроля с ИОЛ EDOF Study group — control group with EDOF IOL
	p	
НКОЗ 5 м UCVA 5 m	0,232326	0,668296
НКОЗ 66 см UCVA 66 cm	0,002137	0,000019
НКОЗ 33 см UCVA 33 cm	0,274541	0,000023
VF test-14 QOL	0,001610	0,000968

не отличалась от данного показателя в контрольных группах ($p > 0,05$). НКОЗ с 66 см была достоверно выше контрольных значений в группе с монофокальными ИОЛ ($p < 0,05$) и ниже, чем в группе с ИОЛ EDOF. При этом НКОЗ с 33 см не отличалась от контроля с монофокальными ИОЛ ($p = 0,43$) и была ниже контрольных значений в группе с ИОЛ EDOF ($p = 0,000$). Данные субъективной оценки указывали на бóльшую удовлетворенность пациентов в группе контроля с ИОЛ EDOF и меньшую — в группе с монофокальными ИОЛ, чем в группе исследования ($p < 0,05$).

По данным, представленным в таблицах 5 и 6, у пациентов с НПДР в группе исследования значения НКОЗ с 5 м статистически не различались с соответствующими показателями контрольных групп ($p > 0,05$); показатели НКОЗ с 66 см, а также VF test-14 QOL достоверно различались с контрольными значениями ($p < 0,05$), превышая таковые в сравнении с монофокальными ИОЛ и уступая ИОЛ EDOF; НКОЗ с 33 см была значимо ниже по сравнению с контролем с ИОЛ EDOF ($p = 0,000$) и не отличалась от значений контроля с монофокальными ИОЛ ($p = 0,27$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие технологические достижения в области поверхностных свойств ИОЛ (асферические, сферические), фокальных свойств (бифокальные, трифокальные, EDOF) и принципов рефракции (рефракционные, дифракционные, аподизированные) направлены на то, чтобы обеспечить максимальное улучшение зрительных функций пациентов на всех расстояниях [7]. Еще одной тенденцией последних лет является создание ИОЛ с минимальным количеством нежелательных эффектов (дисфотопсии, потеря контрастной чувствительности) и уменьшением противопоказаний к их использованию [8, 9]. Благодаря этому расширились возможности применения различных ИОЛ у большего числа пациентов.

В 2019 г. возникла новая подгруппа ИОЛ — Monofocal+ (монофокальные ИОЛ с модифицированным оптическим профилем), которые менее требовательны к состоянию глаза, при этом имеют увеличенный функционал (улучшение зрения на средних дистанциях). Наиболее распространенной на сегодняшний день ИОЛ данной подгруппы является ИОЛ Eyhance на платформе TECNIS (Johnson & Johnson). При использовании ИОЛ Monofocal+ отмечается увеличение остроты зрения на 0,1 на средних дистанциях [3] при отсутствии нежелательных фотопических явлений [4].

Эффективность применения ИОЛ Eyhance у пациентов с катарактой без сопутствующей патологии доказана многими клиническими исследованиями [7, 10, 11]. Так, в 2020 г. Esat Cinar и соавт. [12] установили, что максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) вдаль, НКОЗ вдаль, МКОЗ вблизи и НКОЗ вблизи достоверно не различаются у пациентов с ИОЛ ICB00 Eyhance (исследуемая группа) и SN60WF IQ AcrySof (контрольная группа): LogMAR $0,02 \pm 0,02$ против $0,03 \pm 0,02$ ($p = 0,523$); $0,05 \pm 0,13$ против $0,05 \pm 0,15$ ($p = 0,637$); $0,46 \pm 0,17$ против $0,46 \pm 0,15$ ($p = 0,821$) и $0,47 \pm 0,21$ против $0,49 \pm 0,25$ ($p = 0,612$) соответственно, в то время как исследуемая группа показала достоверно лучшие результаты для МКОЗ на средних дистанциях ($0,28 \pm 0,12$ против $0,38 \pm 0,13$, $p = 0,001$) и НКОЗ на средних дистанциях ($0,31 \pm 0,16$ против $0,41 \pm 0,12$, $p = 0,001$).

Используемая в Monofocal+ технология не ведет к расщеплению и потере части светового потока, что снижает нежелательные фотопические эффекты [13] и обеспечивает схожий уровень контрастности изображения (в фотопических условиях) в сравнении с аналогичными монофокальными ИОЛ [14]. Это является их преимуществом перед ИОЛ с дифракционной решеткой и обуславливает возможность применения Monofocal+ при глазных патологиях со сниженной контрастной чувствительностью, таких как макулопатии, атрофии зрительного нерва и т. д.

Таким образом, потенциал технологии, используемой в ИОЛ Monofocal+, успешность их применения при катаракте без сопутствующей глазной патологии, многообещающие данные по применению схожих недифракционных ИОЛ EDOF при сопутствующих катаракте патологиях органа зрения [15, 16] дали нам основание предположить успешность применения ИОЛ Monofocal+ в хирургии катаракты при коморбидных состояниях органа зрения.

В данной работе во всех группах исследования у пациентов с имплантированной ИОЛ Eyhance получена высокая медианная НКОЗ вдаль — от 0,6 до 0,7, достоверно не отличающаяся от групп контроля ($p > 0,05$).

Медианная НКОЗ на средней дистанции (66 см) оказалась прогнозируемо выше у пациентов с ИОЛ Vivity, чем с ИОЛ Eyhance ($p < 0,05$) и ИОЛ SA60AT ($p < 0,05$). При этом НКОЗ с 66 см у пациентов с ИОЛ Eyhance была достоверно выше, чем с ИОЛ SA60AT при всех рассмотренных коморбидных состояниях ($p < 0,05$).

Медианная НКОЗ на ближней дистанции (33 см) имела явное преимущество у пациентов с ИОЛ Vivity по сравнению с остальными ИОЛ ($p < 0,05$). У ИОЛ Eyhance данный показатель составил 0,23, а у ИОЛ SA60AT — 0,2. При этом НКОЗ с 33 см у пациентов с ИОЛ Eyhance при сопутствующей ПОУГ была достоверно выше, чем у пациентов с ИОЛ SA60AT ($p < 0,05$), однако не отличалась от таковых при ВМД и НПДР ($p > 0,05$).

Все пациенты с ИОЛ Monofocal+ выражали свою удовлетворенность полученным зрением, что отражают результаты анкетирования VF test-14 QOL.

Необходимо обратить внимание на то, что противопоказаний к имплантации недифракционных EDOF ИОЛ потенциально больше, особенно с учетом возможного прогрессирования имеющейся сопутствующей глазной патологии. По нашим данным, монофокальные ИОЛ с модифицированным оптическим профилем не показали каких-либо значимых преимуществ в зрении на ближней дистанции (33 см) в сравнении с обычными монофокальными ИОЛ.

Следует отметить важность оценки степени и активности сопутствующего катаракте патологического процесса, при котором целесообразна имплантация ИОЛ Monofocal+. В наше исследование были включены пациенты с неактивными формами заболеваний, находящихся на начальной или промежуточной стадии, со стабилизированным течением, без наличия осложнений. Предположительно на такой стадии развития патологического процесса у глаза еще может частично сохраняться потенциал восприятия моделированного фокуса изображения и получения дополнительного функционального результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монофокальные ИОЛ нового поколения показали хорошие функциональные результаты у пациентов с катарактой и такой коморбидной патологией органа зрения, как ПОУГ Па, промежуточная стадия сухой формы ВМД, НПДР. После операции отмечается относительно высокая острота зрения вдаль и на промежуточных дистанциях, хорошая удовлетворенность пациентов полученным зрением.

Это дает основание предполагать, что новые монофокальные ИОЛ при рассмотренных сопутствующих патологиях глаза, при неактивной форме заболевания, его начальной или промежуточной стадии, стабилизированном течении, отсутствии осложнений, не имеют дополнительных

ограничений к применению в сравнении с обычными монофокальными ИОЛ.

Сохраняется размытость границ применения ИОЛ Monofocal+, но прослеживается явная тенденция к их расширению. Однако клинический опыт пока достаточно мал, поэтому для уточнения показаний и противопоказаний к применению ИОЛ Monofocal+ требуются длительные наблюдения и анализ результатов их имплантации у пациентов с различной сопутствующей офтальмопатологией.

Литература/References

- 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; 124 (1): 139–41. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.039
- Fernández J, Rocha-de-Lossada C, Zamorano-Martín F, et al. Positioning of enhanced monofocal intraocular lenses between conventional monofocal and extended depth of focus lenses: a scoping review. *BMC Ophthalmol*. 2023; 23 (1): 101. doi: 10.1186/s12886-023-02844-1
- Donoso R, Torres A, Klagges J, et al. Enhanced vs conventional monofocal intraocular lens clinical results in patients with cataract: randomized clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2023; 49 (8): 818–25. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001224
- Alarcon A, Cánovas C, Koopman B, et al. Enhancing the intermediate vision of monofocal intraocular lenses using a higher order aspheric optic. *J Refract Surg*. 2020; 36 (8): 520–7. doi: 10.3928/1081597X-20200612-01
- Vega F, Millán MS, Gil MA, Garzón N. Optical performance of a monofocal intraocular lens designed to extend depth of focus. *J Refract Surg*. 2020; 36 (9): 625–32. doi: 10.3928/1081597X-20200710-01
- Alarcon A, Canovas C, Koopman B, et al. Optical bench evaluation of the effect of pupil size in new generation monofocal intraocular lenses. *BMC Ophthalmol*. 2023; 23 (1): 112. doi: 10.1186/s12886-023-02839-y
- Cinar E, Bolu H, Erbakan G, et al. Vision outcomes with a new monofocal IOL. *Int Ophthalmol*. 2021; 41: 491–48. doi: 10.1007/s10792-020-01599-8
- Fernández-Vega-Cueto L, Madrid-Costa D, Alfonso-Bartolozzi B, et al. Optical and clinical outcomes of an extended range of vision intraocular lens. *Journal of Refractive Surgery*. 2022; 38 (3): 168–76. doi: 10.3928/1081597X-20220104-01
- Jeon S, Choi A, Kwon H. Analysis of uncorrected near visual acuity after extended depth-of-focus AcrySof® Vivity™ intraocular lens implantation. *PLoS ONE*. 2022; 17 (11): e0277687. doi: 10.1371/journal.pone.0277687
- Темиров Н.Э., Темиров Н.Н. Сравнительный анализ функциональных результатов имплантации различных моделей ИОЛ с продленным фокусом. *Современные технологии в офтальмологии*. 2023; 4: 165–9. [Temirov N.E., Temirov N.N. Comparative analysis of the functional results of implantation of various models of extended focus IOLs. *Modern technologies in ophthalmology*. 2023; 4: 165–9 (In Russ.)]. doi.org/10.25276/2312-4911-2023-4-165-169
- Unsal U, Sabur H. Comparison of new monofocal innovative and standard monofocal intraocular lens after phacoemulsification. *Int Ophthalmol*. 2021; 41 (1): 273–82. doi: 10.1007/s10792-020-01579-y
- Cinar E, Bolu H, Erbakan G, et al. Vision outcomes with a new monofocal IOL. *Int Ophthalmol*. 2021; 41 (2): 491–8. doi: 10.1007/s10792-020-01599-8
- Коновалов М.Е., Моренко А.В. Медико-технические аспекты применения интраокулярных линз с расширенной глубиной резкости. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (3): 159–64. [Kononov M.E., Morenko A.V. Medical and technical aspects of the use of intraocular lenses with extended depth of focus. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (3): 159–64 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-3-159-164
- Mencucci R, Cennamo M, Venturi D, et al. Visual outcome, optical quality, and patient satisfaction with a new monofocal IOL, enhanced for intermediate vision preliminary results. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2020; 46 (3): 378–87. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000061
- Ferguson TJ, Wilson CW, Shafer BM, Berdahl JP, Terveen D.C. Clinical outcomes of a non-diffractive extended depth-of-focus IOL in eyes with mild glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2023; 17: 861–8. doi: 10.2147/OPTH.S404369
- Jeon S, Choi A, Kwon H. Clinical outcomes after implantation of extended depth-of-focus AcrySof Vivity intraocular lens in eyes with low-grade epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 260 (12): 3883–8. doi: 10.1007/s00417-022-05751-1

Вклад авторов в работу: А.В. Терешенко — концепция и дизайн исследования; М.В. Окунева — сбор и обработка материала; Ю.Е. Прокофьев — написание статьи; И.Г. Трифаненкова, А.М. Иванов — редактирование статьи.

Authors' contribution: A.V. Tereshchenko — concept and design of the study; M.V. Okuneva — data collection and processing; Y.E. Prokofiev — writing of the article; I.G. Trifanenkova, A.M. Ivanov — editing of the article.

Поступила: 05.12.2023. Переработана: 08.02.2024. Принята к печати: 09.08.2024

Originally received: 05.12.2023. Final revision: 08.02.2024. Accepted: 09.08.2024

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 Терешенко — 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

Юрий Евгеньевич Прокофьев — врач-офтальмолог отделения хирургии катаракты¹

Александр Михайлович Иванов — канд. мед. наук, заместитель директора по лечебной работе¹, ORCID 0000-0002-2616-8114

Марина Владимировна Окунева — канд. мед. наук, заведующая отделением хирургии катаракты¹, ORCID 0000-0003-3170-9285

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

Yuri E. Prokofiev — ophthalmologist, department of cataract surgery¹

Alexander M. Ivanov — Cand. of Med. Sci., deputy director for medical work¹, ORCID 0000-0002-2616-8114

Marina V. Okuneva — Cand. of Med. Sci., head of the department of cataract surgery¹, ORCID 0000-0003-3170-9285

For contacts: Irina G. Trifanenkova,
nauka@eye-kaluga.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-55-61>

Оценка эффективности хирургического лечения катаракты пациентами с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, Е.И. Дмитриева², М.А. Васильева^{1, 2}, А.С. Дербенева^{1, 2},
Ю.А. Карлаш^{1, 2}, И.Ф. Никулич^{1, 2}, А.А. Атаманенко^{2, 3}, М.С. Тарасов^{1, 2}

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

Цель работы — изучение эффективности факоемульсификации катаракты (ФЭК) на основании комплексной оценки пациентом состояния зрительных функций с помощью опросника до и после операции. **Материал и методы.** В исследование включены 117 пациентов (117 глаз) с катарактой (LOCS I — 56 человек, 47,9%; LOCS II — 57 человек, 48,7%, LOCS III — 4 человека, 3,4%) и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (нВМД) в возрасте $76,2 \pm 5,7$ года. Все пациенты получали терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг), в режиме Treat & Extend. ФЭК выполнялась при условии контроля за активностью заболевания. Для опроса пациентов был разработан опросник, включающий 10 пунктов, 9 из которых оценивались до, через 1 и 6 мес после ФЭК, 10-й — об удовлетворенности пациентов результатами операции — через 1 и 6 мес после ФЭК. **Результаты.** Отмечено значимое улучшение функциональных (повышение максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) в среднем на 0,31 от исходного уровня) и анатомических параметров (значимое снижение центральной толщины сетчатки, высоты отслойки нейро- и пигментного эпителия), а также оценки пациентами качества жизни, связанного со зрением. Наиболее скомпрометированным аспектом до ФЭК являлась способность читать текст в газетах, книгах, журналах. После ФЭК отмечалась существенная динамика показателей, характеризующих адаптацию пациента к навигации и активностям вне дома. Минимально изменялись, по оценке пациентов, выпадения центрального зрения и метаморфопсии (в среднем на 0,02 и 1,21 балла). Большинство пациентов (99, 84,0%) сообщили об удовлетворенности результатами операции. Наиболее сильные корреляционные взаимосвязи выявлены между эффектом операции и наличием пятна (скотомы) / выпадения центрального зрения, двоения ($r = 0,94$ и $0,81$, $p < 0,05$). **Заключение.** Результаты ФЭК вносят существенный вклад в оценку пациентом своей повседневной деятельности, требующей более четкого зрения, в первую очередь на среднем и дальнем расстоянии. ФЭК не ухудшает течения нВМД, и напротив, хирургическое лечение катаракты и продолжение адекватной антиангиогенной терапии нВМД способствуют значимому улучшению МКОЗ и положительной динамике анатомических показателей.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация; факоемульсификация катаракты; опросник; удовлетворенность

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Дмитриева Е.И., Васильева М.А., Дербенева А.С., Карлаш Ю.А., Никулич И.Ф., Атаманенко А.А., Тарасов М.С. Оценка эффективности хирургического лечения катаракты пациентами с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 55-61. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-55-61>

Evaluation of the efficacy of surgical treatment of cataracts in patients with neovascular age-related macular degeneration

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2}✉, Elena I. Dmitrieva², Maria A. Vasil’eva^{1, 2}, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Yuliya A. Karlash^{1, 2}, Ida F. Nikulich^{1, 2}, Andrey A. Atamanenko^{2, 3}, Mikhail S. Tarasov^{1, 2}

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

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

³ООО “MC “Intervzglyad”, 100, 10 let Oktyabrya St., Omsk, 644001, Russia

anzhellafursova@yandex.ru

Purpose. To study of the effectiveness of cataract surgery based on the results of a comprehensive evaluation, including the patient’s opinion about the state of visual functions, when assessed using a questionnaire before and after surgery. **Material and methods.** 117 patients (117 eyes) diagnosed with nAMD and cataract (LOCS I — 56 patients, 47.9%; LOCS II — 57 patients, 48.7%, LOCS III — 4 patients, 3.4%), mean age 76.2 ± 5.7 years were included in the study. All patients received angiogenesis inhibitor therapy (aflibercept 2 mg), in Treat&Extend regimen. Cataract surgery was performed if disease activity is controlled. A questionnaire including 10 questions was developed to interview patients, 9 of which were assessed before, 1 and 6 months after cataract surgery, and a 10th question on patient satisfaction with the results of surgery — 1 and 6 months after cataract surgery. **Results.** There was a significant improvement in functional (increase in BCVA by 0.31 units from the baseline) and anatomical parameters (significant decrease in CRT, height of neuro- and pigment epithelium detachment), as well as in patients’ assessment of vision-related quality of life. The most compromised aspect before surgery was the ability to read text in newspapers, books, and magazines. After surgery there was a significant improvement of the indicators characterizing the patient’s adaptation to navigation and outside activities. There were minimal changes in central vision loss and metamorphopsia as assessed by patients (on average, by 0.02 b. and 1.21 b.). 99 patients (84.0%) reported satisfaction with the results of the surgery. The strongest correlations ($r = 0.94$ and 0.81 , $p < 0.05$) characterized the relationship between patients’ evaluation of the effect of surgery and the presence of central vision spotting/loss of central vision, double vision. **Conclusion.** The results of surgery significantly contribute to the patient’s assessment of his/her daily activities requiring clearer vision, primarily in the middle and far distances. Cataract surgery does not worsen the course of nAMD and, on the contrary, cataract surgery and continuation of antiangiogenic therapy contribute to a significant improvement in BCVA and anatomical improvement.

Keywords: neovascular age-related macular degeneration; cataract phacoemulsification; questionnaire; patients satisfaction

Conflict of interest: there is no conflict of interests.

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

For citation: Fursova A.Zh., Dmitrieva E.I., Vasil’eva M.A., Derbeneva A.S., Karlash Yu.A., Nikulich I.F., Atamanenko A.A., Tarasov M.S. Evaluation of the efficacy of surgical treatment of cataracts in patients with neovascular age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 55-61 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-55-61>

Катаракта и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) являются основными причинами снижения зрения, сопровождающими рост продолжительности жизни и глобальное старение населения в мире [1]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 2,2 млрд человек, имеющих различные нарушения зрительных функций, и из них 65 млн — вследствие катаракты [2]. Наиболее безопасным и эффективным способом хирургического лечения является факоэмульсификация катаракты (ФЭК), позволяющая добиться максимального и эффективного улучшения зрения. М.М. Бикбов и соавт. [3] показали, что, наряду с преимуществами максимально технологически отработанного метода ФЭК с минимальным количеством осложнений, основными причинами низких зрительных результатов являются: ошибка рефракции (39,6%), ВМД (19,0%), глаукома (15,5%), помутнение задней капсулы (13,8%) и диабетическая ретинопатия (12,1%).

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза стало единственным доказательным и эффективным методом

лечения неоваскулярной ВМД (нВМД). Учитывая хронический характер заболевания и необходимость длительного мониторинга и контроля за его активностью, пациентам назначают значительное количество инъекций на протяжении длительного периода терапии. Риск развития нарушения прозрачности и надрыва задней капсулы хрусталика определяется в том числе и количеством интравитреальных инъекций [4]. Целесообразность хирургического лечения катаракты для восстановления прозрачности оптических сред, необходимого как для контроля за состоянием сетчатки, так и для повышения зрительных функций пациентов, не вызывает сомнений. Тем не менее сроки ФЭК, сочетанного или отсроченного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, риск прогрессирования и активации макулярной неоваскуляризации до сих пор остаются предметом дискуссии [5, 6].

ЦЕЛЬ работы — изучение эффективности ФЭК на основании комплексной оценки пациентом состояния зрительных функций с помощью опросника до и после операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и было выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница». В исследование включено 117 пациентов с нВМД, в том числе 53 (45,3%) женщины 64 (54,7%) мужчины, в возрасте 76,2 ± 5,7 года, перенесших ФЭК в период с января 2021 г. по декабрь 2023 г. Макулярная неоваскуляризация (МНВ) 1-го типа диагностировалась у 77 (65,81%) пациентов, МНВ 2-го типа — у 40 (34,19%) пациентов. Среднее количество инъекций до оперативного лечения составило 6,85 ± 1,78.

Критерии включения в исследование: 1) возраст пациента более 50 лет; 2) МНВ 1-го или 2-го типа; 3) наличие признаков активности заболевания по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Критериями исключения были: 1) сферозэквивалент более ±6,0 дптр; 2) наличие патологии сетчатки другой этиологии, в том числе хориоидальная неоваскуляризация иной этиологии, центральная серозная хориоретинопатия, диабетическая ретинопатия, патология витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом; 3) другие заболевания глазного яблока, в том числе ишемическая нейропатия, глаукома, увеит.

Для оценки помутнений хрусталика использовалась классификация LOCS III, включающая анализ 6 изображений изменений цвета ядра хрусталика (nuclear color — NC; 0,1–6,9) и помутнений ядра хрусталика (nuclear

opalescence — NO; 0,1–6,9), полученных при проведении биомикроскопии. Градация проводилась следующим образом: степень помутнения ядра хрусталика I: N03–NC3, II: N04–NC4, III: N05–NC5 [7, 8]. I и II степени помутнения регистрировались со сходной частотой: 47,9 и 48,7% соответственно, III была выявлена в 4 (3,4%) случаях.

Оперативное вмешательство (ФЭК) проводили по стандартной методике с помощью приборов Infiniti (Alcon Laboratories, США) и Centurion (Alcon Laboratories, США) под местной эпibuльбарной анестезией раствором 0,5% проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США). Во всех случаях использовали роговичный разрез 2,2 мм, пациентам произведена имплантация интраокулярной асферической, монофокальной заднекамерной интраокулярной линзы с фильтрами УФ и синего света AcrySof IQ SN60WF (Alcon Laboratories, Inc.).

Пациенты получали интравитреальную терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг, Эйлеа®) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата с тремя загрузочными инъекциями, а далее — в режиме «лечение и продление» (T & E). Инъекции выполнялись в срок не ранее 28 дней до или после ФЭК в условиях операционной после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5% проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) при помощи иглы 31 G в 3–4 мм от лимба.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включавшее определение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ)

Таблица 1. Опросник для оценки пациентами зрительных функций и удовлетворенности результатами операции

Table 1. Questionnaire for patients’ evaluation of visual functions and satisfaction with the results of surgery

Вопросы Questions	1	2	3	4	5
Q1 Насколько легко вы можете читать уличные знаки или названия магазинов? How much difficulty do you have reading street signs or the names of stores?	Очень хорошо Very good	Хорошо Good	Удовлетворительно Fair	Плохо Poor	Очень плохо Very poor
Q2 Насколько легко вы можете смотреть телевизор? How much difficulty do you have watching TV?	Очень хорошо Very good	Хорошо Good	Удовлетворительно Fair	Плохо Poor	Очень плохо Very poor
Q3 Насколько легко вы можете пользоваться персональным компьютером или готовить? How much difficulty do you have using a personal computer or cooking?	Очень хорошо Very good	Хорошо Good	Удовлетворительно Fair	Плохо Poor	Очень плохо Very poor
Q4 Насколько легко вы можете читать обычный текст в газетах/книгах/журналах? How much difficulty do you have reading ordinary print in newspapers/books/magazines?	Очень хорошо Very good	Хорошо Good	Удовлетворительно Fair	Плохо Poor	Очень плохо Very poor
Q5 Насколько вас беспокоят искажения, искривления? Do you experience distortions?	Нет No	Незначимо Insignificantly	Умеренно Moderate	Беспокоят Disturbing	Очень беспокоят Very disturbing
Q6 Насколько вас беспокоят «пятно» перед глазом, выпадения центрального зрения? Do you experience “spotting” in front of your eye, central vision loss?	Нет No	Незначимо Insignificantly	Умеренно Moderate	Беспокоят Disturbing	Очень беспокоят Very disturbing
Q7 Беспокоит ли вас двоение в глазах? Do you experience double vision?	Нет No	Незначимо Insignificantly	Умеренно Moderate	Беспокоит Disturbing	Очень беспокоит Very disturbing
Q8 Беспокоят ли вас ореолы и блики? Do you experience halos and glare?	Нет No	Незначимо Insignificantly	Умеренно Moderate	Беспокоят Disturbing	Очень беспокоят Very disturbing
Q9 Насколько четко вы можете видеть ночью? How much difficulty do you have seeing clearly at night?	Очень хорошо Very good	Хорошо Good	Удовлетворительно Fair	Плохо Poor	Очень плохо Very poor
Q10 Удовлетворены ли вы проведенной операцией по удалению катаракты? Are you satisfied with the cataract surgery that you received?	Очень удовлетворены Very satisfied	Удовлетворены Satisfied	Нейтрально Neutral	Не удовлетворены Dissatisfied	Крайне не удовлетворены Very dissatisfied

по стандартной таблице, биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, фоторегистрацию глазного дна (TRC-NW300 Торсон, Япония), ОКТ (Cirrus HD-OCT 5000/500, Carl Zeiss, Германия), ОКТ-ангиографию (ОКТА).

Мнение и удовлетворенность пациентов результатами операции оценивались независимыми (не осуществляющими мониторинг результатов офтальмологических обследований) исследователями с помощью индивидуального опросника (табл. 1) до операции (9 вопросов) и через 1 и 6 мес после операции (10 вопросов). Использовался модифицированный опросник, предложенный группой японских исследователей [9]. Ответы содержали несколько градаций, где более высокий балл соответствовал более низкой оценке пациентов: 1 — очень хорошо / нет, 2 — хорошо/незначимо, 3 — удовлетворительно/умеренно, 4 — плохо/беспокоит, 5 — очень плохо / очень беспокоит. Большее балльное значение соответствовало наименьшей удовлетворенности результатами.

Для статистической обработки данных использовались пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Оценка значимости различий между группами проводилась непараметрическими методами при помощи U-критерия Манна —Уитни. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом организации (протокол заседания № 1 от 27.02.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки функциональных и анатомических показателей до и в динамике наблюдения после ФЭК свидетельствуют о статистически и клинически значимых улучшениях в каждой временной точке (табл. 2). Уже через 1 мес после ФЭК МКОЗ повысилась фактически в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, через 6 мес — на 0,31 (на 140 % от исходного). Если в начале наблюдения у большинства пациентов регистрировалась МКОЗ $< 0,3$ (61,5 %), то к 6 мес пациенты распределялись главным образом в 2 группы: с МКОЗ $0,3–0,5$ (46,2 %) и МКОЗ $> 0,5$ (49,6 %). Регистрировалась также значимая динамика показателей центральной толщины сетчатки (ЦТС), высоты отслойки нейро- и пигментного эпителия сетчатки (ОНЭС и ОПЭС) со значениями снижения на 15,8, 56,8 и 28,9 % соответственно.

Средний балл опросника по пунктам 1–9 до ФЭК составил $3,41 \pm 0,68$, что соответствует ответам удовлетворительно/умеренно и плохо/беспокоит, с последующим улучшением этого показателя до $1,88 \pm 0,46$ и $1,89 \pm 0,00$ балла через 1 и 6 мес после ФЭК соответственно. При этом значимое улучшение по всем изученным аспектам качества зрения, достигнутое к 1 мес после операции, сохранялось, по оценке пациентов, и через 6 мес (рис. 1).

Наиболее скомпрометированным аспектом качества жизни, связанного со зрением, до ФЭК являлась способность читать текст в газетах, книгах, журналах, которую 57 (48,7 %) пациентов оценили как «очень плохо» со средним баллом в группе $4,25 \pm 0,82$ (табл. 3). Важно отметить, что чтение текста, хотя и характеризовалось отчетливой положительной динамикой, к 6 мес после ФЭК оставалось одним из параметров, вызывавших наибольшие трудности у пациентов ($2,92 \pm 0,80$ балла) наряду с изменениями

Таблица 2. Функциональные и анатомические показатели до и через 1 и 6 мес после ФЭК
Table 2. Functional and anatomic parameters before and 1 and 6 months after surgery

Показатель Parameter	До ФЭК Before cataract surgery	1 мес после ФЭК 1 month after cataract surgery	p	6 мес после ФЭК 6 months after cataract surgery	p
МКОЗ BCVA M $\pm$ SD	$0,22 \pm 0,17$	$0,45 \pm 0,18$	0,0001	$0,53 \pm 0,15$	0,005
МКОЗ $< 0,3$, n (%) BCVA $< 0,3$, n (%)	72 (61,5)	12 (10,26)	0,005	5 (4,27)	0,0004
МКОЗ $0,3–0,5$, n (%) BCVA $0,3–0,5$, n (%)	43 (36,8)	80 (68,38)	0,001	54 (46,15)	0,001
МКОЗ $> 0,5$, n (%) BCVA $> 0,5$, n (%)	2 (1,7)	25 (21,37)	0,001	58 (49,57)	0,0001
ЦТС, мкм CRT, μ m	$330,3 \pm 83,5$	$308,8 \pm 70,6$	0,01	$278,11 \pm 20,10$	0,01
ОНЭС, мкм NED, μ m	$77,01 \pm 45,50$	$61,3 \pm 46,8$	0,005	$33,3 \pm 17,2$	0,001
ОПЭС, мкм PED, μ m	$174,00 \pm 95,03$	$157,5 \pm 84,5$	0,001	$123,7 \pm 80,0$	0,03

Примечание. ЦТС — центральная толщина сетчатки, ОНЭС — отслойка нейроэпителия сетчатки, ОПЭС — отслойка пигментного эпителия сетчатки, n — количество пациентов.
Note. CRT — central rtinal thickness, NED — neuroepithelium detachment, pigment epithelium detachment, n — number of patients.

Таблица 3. Оценка пациентами зрительных функций по результатам опроса
Table 3. Patients' evaluation of visual functions according to the results of the survey

Вопрос Question	До ФЭК Before surgery		1 мес после ФЭК 1 month after cataract surgery		6 мес после ФЭК 6 months after cataract surgery	
	среднее mean	CO SD	среднее mean	CO SD	среднее mean	CO SD
1	3,82	0,39	1,79	0,41	1,78	0,41
2	4,00	0,00	1,84	0,62	1,64	0,48
3	4,00	0,00	1,62	0,49	1,89	0,63
4	4,25	0,82	2,84	0,78	2,92	0,80
5	4,03	0,98	2,84	0,78	2,82	0,80
6	3,00	0,00	2,90	0,75	2,98	0,76
7	3,48	0,50	1,96	0,79	2,05	0,80
8	3,48	0,50	1,83	0,77	1,91	0,80
9	4,00	0,00	1,34	0,54	1,37	0,55



Рис. 1. Оценка пациентами зрительных функций до, через 1 и 6 мес после ФЭК (вопросы 1–9)
Fig. 1. Patients' evaluation of visual functions before (blue line), 1 (red line) and 6 months (green line) after srgerly (questions 1–9)

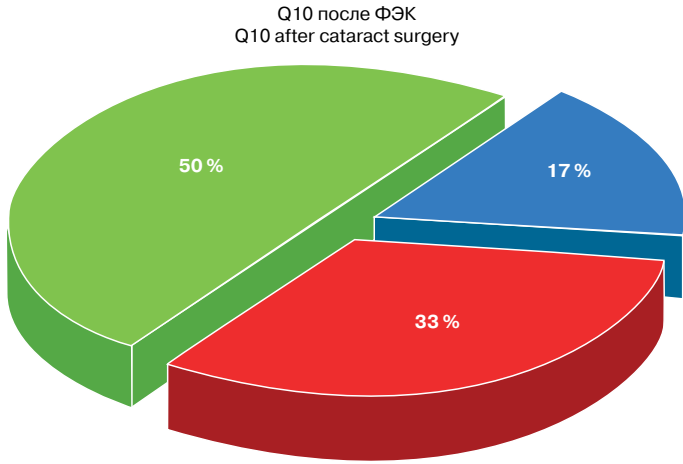


Рис. 2. Удовлетворенность пациентов результатами проведенной операции в ранние сроки (1 мес) после ФЭК: очень удовлетворены (красный сегмент), удовлетворены (зеленый сегмент), нейтрально относятся (синий сегмент)
Fig. 2. Patients' satisfaction with the results of the surgery in the early period after it: very satisfied (red segment), satisfied (green segment), neutral attitude (blue segment)

центрального зрения ($2,98 \pm 0,76$ балла). Выпадения центрального зрения и метаморфопсии, по оценке пациентов, изменялись минимально (в среднем на 0,02 и 1,21 балла соответственно) к 6 мес после ФЭК. В то же время следует отметить существенную динамику показателей, характеризующих адаптацию пациента к навигации и активностям вне дома (вопросы 1, 7–9). Так, способность читать уличные знаки и названия магазинов до ФЭК оценивалась большин-

ством (82 % пациентов) как «плохая» со средним балльным значением $3,82 \pm 0,39$ до операции, через 6 мес после ФЭК стала соответствовать $1,78 \pm 0,41$ балла (достоверно улучшилась). Сходная динамика касалась способности четко видеть ночью, которую 100 % пациентов оценили как «плохо» до ФЭК, а через 6 мес после операции 65 % пациентов не испытывали каких-либо трудностей со способностью видеть ночью, средний балл соответствовал $1,37 \pm 0,55$. Наиболее низкие баллы после операции ФЭК, соответствующие минимальным трудностям, регистрировались для способности видеть ночью, смотреть телевизор, читать уличные знаки и названия магазинов.

Динамика оценки пациентами зрительных функций представлена на рисунке 1, удовлетворенность результатами в ближайшие сроки после операции (1 мес) — на рисунке 2. Среднее значение балльной оценки через 1 мес после ФЭК составило $1,84 \pm 0,58$ балла, через 6 мес — $1,73 \pm 0,62$ балла. Через 6 мес после операции 99 (84,0 %) пациентов сообщили об удовлетворенности ее результатами: 31 (26 %) человек — «очень удовлетворены» и 68 (58 %) человек «удовлетворены» оперативным лечением. Выявлены статистически значимые прямые корреляции, главным образом сильные, показателя удовлетворенности с показателями пунктов 1–8 через 6 мес после операции. Максимальные значения коэффициента Спирмена — 0,94 и 0,81 ($p \leq 0,01$) — характеризовали взаимосвязь оценки пациентами эффекта операции с наличием скотомы / выпадения центрального зрения и двоения, что потенциально может указывать на важность состояния центрального зрения для ежедневного функционирования пациента. Еще одна сильная корреляция ($r = 0,74$) соответствует взаимосвязи удовлетворенности результатами операции с возможностью смотреть телевизор.

В таблице 4 приведены коэффициенты умеренной и сильной корреляции МКОЗ с различными показателями, включенными в опросник (коэффициент Спирмена $> 0,5$, $p < 0,05$).

Наиболее сильные корреляции исходной (до ФЭК) МКОЗ касались таких активностей, как чтение текста вблизи (книги) и вдаль (вывески), а также нарушений центрального зрения, когда более низкая МКОЗ была взаимосвязана с большей балльной оценкой (негативная корреляция) и, следовательно, с худшей оценкой пациентом своего зрения исходно, до ФЭК. По аналогии через 1 мес после ФЭК отмечена более высокая МКОЗ с более высокой оценкой пациентом своих зрительных функций. Напротив, более низкая МКОЗ до ФЭК коррелировала (прямая взаимосвязь) с меньшим баллом (т. е. более высокой оценкой пациентами своего зрения) по вопросам 1 и 3 через 1 мес и вопросам 1–3, 5–7 — через 6 мес после ФЭК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка зрительных функций после проведенного оперативного лечения самим пациентом отражает динамику ограничений его повседневного функционирования и, значит, качества жизни, связанного со зрением. Поэтому удовлетворенность пациентов результатами операции является одним из важных факторов, определяющих решение врача о показаниях к хирургическому лечению. С одной стороны, выбор врача основан на медицинских показаниях, связанных с необходимостью улучшения визуализации и повышения прозрачности оптических сред, с другой — надежда пациента на значимое повышение зрительных функций не всегда реализуется при наличии грубых анатомических изменений сетчатки. Нами проанализирована эффективность ФЭК у пациентов нВМД

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена между МКОЗ и различными показателями, включенными в опросник
Table 4. Spearman correlation coefficient between BCVA and various indicators included in the questionnaire

Переменные Variables	Spearman coefficient	p-level
МКОЗ до ФЭК и Q1 до ФЭК BCVA before surgery and Q1 before surgery	−0,71	0,0001
МКОЗ до ФЭК и Q4 до ФЭК BCVA before surgery and Q4 before surgery	−0,60	0,01
МКОЗ до ФЭК и Q5 до ФЭК BCVA before surgery and Q5 before surgery	−0,72	0,01
МКОЗ до ФЭК и Q6 до ФЭК BCVA before surgery and Q6 before surgery	−0,53	0,0001
МКОЗ до ФЭК и Q10 через 1 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q10 1 m after surgery	0,73	0,02
МКОЗ до ФЭК и Q1 через 1 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q1 1 m after surgery	0,68	0,05
МКОЗ до ФЭК и Q3 через 1 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q3 1 m after surgery	0,56	0,0001
МКОЗ до ФЭК и Q10 через 6 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q10 6 m after surgery	0,66	0,01
МКОЗ до ФЭК и Q1 через 6 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q1 6 m after surgery	0,54	0,01
МКОЗ до ФЭК и Q2 через 6 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q2 6 m after surgery	0,47	0,05
МКОЗ до ФЭК и Q3 через 6 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q3 6m after surgery	0,76	0,01
МКОЗ до ФЭК и Q5 через 6 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q5 6 m after surgery	0,54	0,0001
МКОЗ до ФЭК и Q6 через 6 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q6 6m after surgery	0,48	0,0001
МКОЗ до ФЭК и Q7 через 6 мес после ФЭК BCVA before surgery and Q7 6 m after surgery	0,45	0,02
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q2 до ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q2 before surgery	0,52	0,01
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q3 до ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q3 before surgery	0,63	0,0001
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q4 до ФЭК BCVA 1month after surgery and Q4 before surgery	0,66	0,0001
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q6 до ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q6 before surgery	0,54	0,01
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q7 до ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q7 before surgery	0,47	0,0001
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q2 через 1 мес после ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q2 1 month after surgery	−0,52	0,01
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q4 через 1 мес после ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q4 1 month after surgery	−0,76	0,03
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q6 через 1 мес после ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q6 1 month after surgery	−0,54	0,0001
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q8 через 1 мес после ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q8 1 month after surgery	−0,50	0,03
МКОЗ через 1 мес после ФЭК и Q10 через 6 мес после ФЭК BCVA 1 month after surgery and Q10 6 month after surgery	0,56	0,02

как с позиции достижения объективно определяемых функциональных результатов, так и субъективных характеристик качества жизни при сравнении с дооперационным состоянием. Все пациенты в предоперационном периоде получали антиангиогенную терапию, и среднее количество инъекций, которое потребовалось для купирования активности МНВ и стабилизации анатомических изменений, составило $6,85 \pm 1,78$ (от 4 до 11). Следует отметить, что острота зрения до начала лечения составила $0,24 \pm 0,18$ и, несмотря на статистически значимое снижение ЦТС: с $379,87 \pm 127,35$ до $330,49 \pm 83,46$ мкм — и редукцию высоты отслойки пигментного и нейроэпителия, к моменту проведения ФЭК практически не изменилась — $0,22 \pm 0,17$. В результате оперативного лечения была ликвидирована, вероятно, наиболее значимая причина низких зрительных функций, чему соответствовали и объективная оценка МКОЗ (изменение с $0,22 \pm 0,17$ до $0,53 \pm 0,15$ через полгода после ФЭК), и максимальное повышение удовлетворенности пациентов результатами ФЭК. Более чем три четверти пациентов были удовлетворены качеством своего послеоперационного зрения. Однако при клинически и статистически значимом повышении МКОЗ жалобы на наличие искажений и искривлений уменьшились в наименьшей степени. Некоторые авторы отмечают даже ухудшение метаморфопсий — ключевого симптома нВМД после ФЭК и объясняют это более четким зрением и большей способностью дифференцировать искажения после удаления катаракты [10]. В нашем исследовании не отмечалось негативной динамики метаморфопсий и наблюдалось улучшение показателей повседневного функционирования, связанного со зрением, таких как ориентация в пространстве, способность смотреть телевизор и др.

Объективная динамика функциональных и морфологических показателей свидетельствует об отсутствии влияния ФЭК на активность нВМД в течение периода наблюдения при условии продолжения мониторинга и антиангиогенной терапии.

Интересно отметить взаимосвязь исходной МКОЗ с активностями, требующими зрения вблизи и отражающими нарушения, характерные для нВМД (скотомы, метаморфопсии). В целом наиболее выраженная динамика касалась активностей, связанных со зрением на среднем расстоянии и вдаль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЭК у пациентов с нВМД и катарактой, по оценке пациентов, улучшает функциональные показатели, связанные со зрением, что сопровождается удовлетворенностью результатами оперативного лечения у большинства из них (84 %). Результаты ФЭК вносят существенный вклад в повышение оценки пациентом своей повседневной деятельности, требующей более четкого зрения, в первую очередь на среднем и дальнем расстоянии. ФЭК не ухудшает течения нВМД. Напротив, хирургическое лечение катаракты

и продолжение правильного режима антиангиогенной терапии способствуют значимому повышению МКОЗ и положительной динамике анатомических показателей.

Литература/References

- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight. An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob.* 2021; 9: e144–e160.
- World Report on Vision. Geneva: World Health Organization, 2019. Accessed March 23, 2021. <https://www.who.int/publications-detail/world-report-on-vision>.
- Бикбов М.М., Ибрафилова Г.З., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Якупова Э.М. Катаракта как причина нарушения зрения: эпидемиология и организация хирургической помощи (по данным исследования Ural Eye and Medical Study). *Здоровье населения и среда обитания — ЗНУСО.* 2022; 1 (1): 7–13. [Bikbov M.M., Isragilova G.Z., Gilmanshin T.R., Zainullin R.M., Yakupova E.M. Cataract as a cause of visual impairment: Epidemiology and organization of surgical care (based on data of the Ural Eye and Medical Study). *Public Health and Life Environment — PH & LE.* 2022; 1 (1): 7–13 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-7-13>
- Алхарки Л., Юсеф С.Н., Аль-Махдар Я.М и др. Применение оптической когерентной томографии в оценке задней капсулы хрусталика на фоне проведения антиангиогенной терапии. *Вестник офтальмологии.* 2024; 140: 28–33. [Alkharki L., Yusef S.N., Al-Makhdar Ya.M., et al. Application of optical coherence tomography in the assessment of the posterior lens

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова, Е.И. Дмитриева — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; М.А. Васильева, А.С. Дербенева, Ю.А. Карлаш, И.Ф. Никулич, А.А. Атаманенко, М.С. Тарасов — сбор, обработка и анализ данных, написание текста, редактирование.

Author’s contribution: A.Zh. Fursova, E.I. Dmitrieva — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; M.A. Vasil’eva, A.S. Derbeneva, Yu.A. Karlash, I.F. Nikulich, A.A. Atamanenko, M.S. Tarasov — data collection, processing and analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 27.08.2024. Переработана: 20.09.2024. Принята к печати: 22.09.2024
Originally received: 27.08.2024. Final revision: 20.09.2024. Accepted: 22.09.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немiroвича-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

Елена Игоревна Дмитриева — ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-0176-8578

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

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

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

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

Андрей Андреевич Атаманенко — соискатель кафедры офтальмологии², врач-офтальмолог³, ORCID 0009-0001-5301-0339

Михаил Сергеевич Тарасов — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, доцент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-2476-6409

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

capsule during anti-angiogenic therapy. *Vestnik ofal'mologii.* 2024; 140 (2-2): 28–33 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202414002228>

5. Кузнецов А.А., Тур Е.В., Зурочка А.В., Рыкун В.С. Эффективность применения афлиберцепта у лиц с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией в сочетании с хирургией катаракты. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10 (4): 20–8. [Kuznetsov A.A., Tur E.V., Zurochka A.V., Rykun V.S. Efficacy of aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration when combined with cataract surgery. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (4): 20–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-4-20-28>

6. Покровский Д.Ф., Овечкин Н.И., Юдин В.Е., Овечкин И.Г. Исследование качества жизни применительно к катарактальной хирургии: традиционные и перспективные подходы. *Российский офтальмологический журнал.* 2022; 15 (1): 153–7. [Pokrovsky D.F., Ovechkin N.I., Yudin V.E., Ovechkin I.G. Quality of life as viewed from cataract surgery: traditional and perspective approaches. *Russian ophthalmological journal.* 2022; 15 (1): 153–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-153-157>

7. Gali HE, Sella R, Afshari NA. Cataract grading systems: a review of past and present. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019; 30 (1): 13–8. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000542>

8. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The lens opacities classification system III. The longitudinal study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111 (6): 831–6. <https://doi.org/10.1001/archopht.1993.01090060119035>

9. Nishiguchi F, Ishikawa H, Amaki J, et al. Effects of cataract surgery in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021; 259: 1145–51. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-05015-w>

10. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2018; 392 (10153): 1147–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31550-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31550-2)



Применение значений стандартной кератометрии по данным кератотопографического картирования для расчета оптической силы мультифокальной интраокулярной линзы

С.В. Шухаев¹, Э.В. Бойко^{1, 2, 3}, Ю.М. Петросян^{1, 2}✉, А.В. Молодкин¹

¹ Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Ярослава Гашека, д. 21а, Санкт-Петербург, 192283, Россия
² ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия
³ Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Россия

Цель работы — определение зон стандартной кератометрии по Pentacam-HR (SimK), оптимально подходящих для расчета мультифокальной интраокулярной линзы (ИОЛ) по 10 формулам. **Материалы и методы.** Обследованы 55 пациентов (55 глаз), которым была проведена факоэмульсификация катаракты (ФЭК) или рефракционная лenseктомия с фемтолазерным сопровождением и имплантацией мультифокальной ИОЛ (Acrysof IQ PanOptix) с достижением рефракции цели на разных расстояниях. Ретроспективный расчет оптической силы ИОЛ проводили по биометрическим данным OA-2000 и кератометрическим показателям Pentacam (зоны от 0,5 до 5 мм с шагом 0,5 мм по карте Axial/Sagittal с центрацией по апексу и зрачку) с использованием 10 формул (SRK/T, Holladay 1, Holladay 2, Haigis, Hoffer Q, Barrett 2 Universal, Olsen, Kane, EVO ver. 2.0, Hill RBF ver. 3.0). Для каждой комбинации «зона / значение кератометрии / формула» рассчитана средняя ошибка послеоперационной прогнозируемой рефракции, отличие ее от нуля (критерий Уилкоксона), значение медианы с учетом знака, средняя (MAE) и срединная (MedAE) абсолютные ошибки расчета сферического эквивалента ИОЛ, стандартное отклонение средней абсолютной ошибки (SD). **Результаты.** Для всех формул наблюдался сдвиг в миопическую рефракцию, кроме формулы Haigis, которая смещалась в сторону гиперметропии. Отсутствие достоверного отличия от нуля показала только формула Kane в зонах 3,5, 4,5–5,0 мм при центрации по апексу и в зонах 0,5, 1,5, 2,5–5,5 мм при центрации по зрачку. Самые высокие значения MAE обнаружены у формул Haigis и Olsen, а минимальные показатели наблюдались у большинства формул в зонах 4,5–5,0 мм. Самые низкие значения MedAE во всех диапазонах показали формулы Kane, EVO, Holladay 1 и Holladay 2. Минимальные значения SD выявлены у формул Kane, EVO, Holladay 1 и Holladay 2. **Заключение.** Наиболее точной оказалась формула Kane в зоне 4,5–5,0 мм, затем следуют формулы EVO 2 и Holladay 1 в 4,0-мм зоне. Формула Haigis оказалась наименее точной. Остальные формулы могут быть рекомендованы к использованию с данными SimK Pentacam в зонах 4,0–5,0 мм.

Ключевые слова: кератометрия; кератотопография; зона роговицы; мультифокальная ИОЛ

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Шухаев С.В., Бойко Э.В., Петросян Ю.М., Молодкин А.В. Применение значений стандартной кератометрии по данным кератотопографического картирования для расчета оптической силы мультифокальной интраокулярной линзы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 62-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-62-69>

Application of standard keratometry values obtained from keratotopographic mapping data to calculate the optical power of a multifocal intraocular lens

Serdey V. Shukhaev¹, Ernest V. Boiko^{1, 2, 3}, Yuri M. Petrosyan^{1, 2}✉, Anton V. Molodkin¹

¹ Saint Petersburg Branch of the S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”, 21, Hashek St., Saint-Petersburg, 192283, Russia
² Mechnikov North-West State Medical University, 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia
³ Saint Petersburg University, 7–9, Universitetskaya Embankment, Saint-Petersburg, 199034, Russia
petrosyan.yurij@yandex.ru

Purpose of the study is to determine the zones of standard keratometry according to keratotopography data, which will allow for more accurate calculation of multifocal IOL using 10 formulas. **Material and methods.** The study included 55 patients (55 eyes) who underwent phacoemulsification of cataract or refractive lensectomy with femtolasер accompaniment, implantation of multifocal IOL (Acrysof IQ PanOptix) and achieved the target refraction at different distances. Retrospective calculation of the optical power of the IOL was carried out using biometric data from OA-2000 and keratometric indicators of Pentacam (zones from 0.5 mm to 5 mm in increments of 0.5 mm on the Axial/Sagittal map centered on the apex and pupil) using 10 formulas (SRK/T, Holladay 1, Holladay 2, Haigis, Hoffer Q, Barrett 2 Universal, Olsen, Kane, EVO ver. 2.0, Hill RBF ver. 3.0). For each combination of zone/keratometry value/formula, the average error of postoperative predicted refraction, its difference from zero (Wilcoxon criterion), the median value taking into account the sign, the mean (MAE) and median (MedAE) absolute errors in calculating the spherical equivalent of the IOL, the standard deviation of the mean absolute error (SD) were calculated. **Results.** All formulas had a shift to myopic refraction, except for the Haigis formula, which shifted towards hyperopia. The absence of a significant difference from zero was shown only by the Kane formula in zones 3.5, 4.5–5.0 mm when centered on the apex and in zones 0.5, 1.5, 2.5–5.5 mm when centered on the pupil. The highest values of MAE were found in Haigis and Olsen formulas, and the minimum values were observed in most formulas in the 4.5–5.0 mm zones. The lowest MedAE values in all ranges were shown by the formulas Kane, EVO, Holladay 1 and Holladay 2. The minimum SD values were found for the formulas Kane, EVO, Holladay 1 and Holladay 2. **Conclusion.** The Kane formula turned out to be the most accurate in the 4.5–5.0 mm zone. This is followed by the EVO 2 and Holladay 1 formulas in the 4.0 mm zone. The Haigis formula turned out to be the least accurate. The remaining formulas can be recommended for use with SimK Pentacam data in 4.0–5.0 mm zones.

Keywords: keratometry; keratotopography; corneal zone; multifocal IOL

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Shukhaev S.V., Boiko E.V., Petrosyan Yu.M., Molodkin A.V. Application of standard keratometry values obtained from keratotopographic mapping data to calculate the optical power of a multifocal intraocular lens. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 62-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-62-69>

Высокий функциональный результат и независимость от очков после хирургии хрусталика определяют успешность современной мультифокальной интраокулярной коррекции [1–4]. Микрохирургическая техника факоэмульсификации катаракты (ФЭК) в настоящее время достигла совершенства, и на первый план сегодня выходит повышение точности измерения параметров глаза и расчета сферозэквивалента (SE) интраокулярной линзы (ИОЛ) [5–11].

Преломляющая способность роговицы, как один из ключевых параметров, используемых при расчете ИОЛ [12], может быть определена при помощи ручной кератометрии, автоматизированной кератометрии, оптической когерентной томографии, кератотопо- и томографии с использованием колец Пласидо и/или scheimpflug-камеры [13, 14].

Кератотопографическое картирование на основе scheimpflug-камеры является одним из самых современных методов исследования роговицы [15–17]. Вращающаяся камера с разрешением 1,45 мегапикселей анализирует 138 тыс. точек с поверхности роговицы и за короткий промежуток времени определяет большое количество параметров глаза:

оптическую силу роговицы (по данным разных карт, зон, колец и принципов ее расчета), значение пахиметрии, глубину передней камеры, толщину хрусталика, а также 3D-модель переднего сегмента глаза [15–17].

Несмотря на такое многообразие устройств и принципов их работы, стандартная кератометрия подразумевает только измерение радиуса кривизны передней поверхности роговицы и трансформирование ее в оптическую силу при помощи кератометрического индекса — 1,3375 [12].

Каждая конкретная роговица асферична, соответственно, от центра к периферии ее оптическая сила может меняться, что определено как эксцентричность. Роговица может быть «удлиненной» (Q-фактор отрицательный < 0) или «сплюснутой» (Q-фактор положительный > 0) [18]. В зависимости от этого может меняться и зона роговицы, определяющая актуальные для расчета ИОЛ значения. Правильный выбор зоны кератометрии и соответствие его определенной формуле могут повысить точность расчета сферического компонента ИОЛ.

Существует необходимость в повышении точности стандартных кератометрических данных, полученных в

ходе кератотопографического картирования применимо к расчету SE.

ЦЕЛЬЮ работы явилось определение зон стандартной кератометрии по Pentacam-HR (SimK), оптимально подходящих для расчета мультифокальной ИОЛ по 10 формулам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На первом этапе настоящего исследования выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которым была проведена рефракционная лэнсэктомия или ФЭК с фемтолазерным сопровождением и имплантацией в капсульный мешок мультифокальной ИОЛ (Acrysof IQ PanOptix) на базе Санкт-Петербургского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период с 01.09.2018 по 01.01.2022. Из 127 пациентов были отобраны 98 человек с высокой остротой зрения в раннем послеоперационном периоде. Эти пациенты были приглашены на дополнительное обследование через 3–9 мес (6,0 ± 2,3 мес) после операции. Все пациенты подписали информированное согласие на медицинское обследование и хирургическое вмешательство.

Предоперационное обследование. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, в том числе оптическая биометрия (OA-2000 Tomey corp., ver. 3B), снимок электронной системы слежения (Verion, Alcon inc.) и кератотопография (Pentacam HR, Oculus ver 1.21r65).

Критерии включения в исследование. Все пациенты получили целевую эмметропическую рефракцию и не нуждались в коррекции зрения вдаль и вблизи. Таким образом, ошибка при оценке субъективной послеоперационной рефракции была либо полностью исключена, либо сведена к минимуму [19].

Критерии исключения из исследования: интра- и послеоперационные осложнения, аметропии высокой степени, астигматизм более 0,75 дптр, офтальмологические вмешательства в анамнезе, другие глазные заболевания.

Если оба глаза одного и того же пациента соответствовали критериям включения/исключения, то для исследования случайным образом выбирался один глаз.

Критериям включения/исключения соответствовали 55 пациентов (55 глаз — 19 правых и 36 левых), из них 21 мужчина и 34 женщины, средний возраст — 54,5 ± 10,3 года.

Расчет ИОЛ перед операцией был основан на данных OA-2000, а оптическая сила ИОЛ была выбрана с учетом индивидуальных поправок хирурга. В позднем послеоперационном периоде для пациентов, которые соответствовали критериям включения и исключения, ИОЛ ретроспективно рассчитывали по 10 формулам (SRK/T, Holladay 1, Holladay 2, Haigis, Hoffer Q, Barrett 2 Universal, Olsen, Kane, EVO ver. 2.0, Hill RBF ver. 3.0). Биометрические данные (передне-задняя ось, глубина передней камеры, толщина хрусталика, расстояние от белого до белого) определяли с помощью OA-2000, кератометрические — с помощью Pentacam-HR. Константы для расчета брали с сайта iolcon.org (дата обращения — 12.12.2022). Для дальнейшего анализа использовалась послеоперационная прогнозируемая рефракция для имплантированной диоптрийности ИОЛ. Применяли данные кератометрии в зонах от 0,5 до 5 мм с шагом 0,5 мм по карте Power Distribution (Axial/Sagittal) с центрацией по апексу и зрачку. Таким образом, при расчете ИОЛ использовали 2 показателя кератометрии по 10 зонам и 10 формулам, что в итоге составило 200 вариантов расчета для каждого пациента.

Хирургия. Операцию удаления хрусталика выполняли с помощью фемтосекундного лазера LenSx (Alcon inc.) с ис-

пользованием системы слежения Verion. Во время лазерного этапа производили капсулотомию (5,5 мм) и факофрагментацию. Всем пациентам выполнена стандартная ФЭК одним хирургом (С.В. Шухаевым) на системе Centurion Vision System (Alcon inc.) с использованием одинаковой хирургической техники.

Послеоперационное обследование. В отдаленном послеоперационном периоде всем пациентам выполняли авто-рефрактометрию, определяли субъективную рефракцию и остроту зрения для дали и близи (фороптер Nides RT5100).

Статистический анализ выполняли при помощи программ Statistica 10 и Microsoft Office Excel. Для каждой комбинации «формула/зона» были рассчитаны следующие значения: средняя ошибка послеоперационной прогнозируемой рефракции (mean error — ME), отличие ME от нуля (критерий Уилкоксона, статистическая достоверность при $p < 0,05$) и значение медианы с учетом знака. Затем выполнялась оптимизация констант ИОЛ для каждой формулы путем вычисления средней арифметической ошибки с учетом знака и корректировки данных на величину, равную данной ошибке, в каждой группе. После оптимизации констант рассчитывались средняя (mean absolute error — MAE) и срединная (median absolute error — MedAE) абсолютные ошибки расчета SE ИОЛ, а также стандартное отклонение MAE (standard deviation — SD) [20, 21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дооперационные биометрические данные и среднее значение SE имплантированных ИОЛ представлены в таблице.

Результаты средней ошибки расчета до оптимизации констант показаны на рисунке 1.

Анализ данных, представленных на рисунке 1, демонстрирует основные тенденции: сдвиг ошибки в сторону миопии у всех формул, кроме Haigis, для которой явно видно смещение в сторону гиперметропии; средние значения, близко расположенные к нулю, можно отметить у двух формул: Kane и EVO, особенно при центрации по зрачку; к периферии разброс данных становится меньше у большинства формул.

На рисунке 2 показаны значения p при сравнении MAE с нулем. Уровень $p > 0,05$ указывает на отсутствие достоверных отличий от нуля и сопоставимости прогнозируемой формулы рефракции с фактически полученной.

Только формула Kane показала отсутствие достоверных отличий от нуля в зонах 3,5, 4,5–5,0 мм при центрации по апексу и в зонах 0,5, 1,5, 2,5–5,0 мм по зрачку.

Гистограмма данных MedAE с учетом знака до оптимизации констант представлена на рисунке 3.

Таблица. Основные биометрические дооперационные показатели по данным оптического биометра, которые использовались для ретроспективного расчета ИОЛ

Table. The main biometric preoperative indicators according to the optical biometer data, which were used for the retrospective calculation of the IOL

ПЗО, мм AL, mm	ГПК, мм ACD, mm	ТХ, мм LT, mm	WTW, мм WTW, mm	SE, дптр SE, D
23,24 ± 0,87	3,36 ± 0,24	4,24 ± 0,44	11,94 ± 0,41	23,64 ± 4,19

Примечание. ПЗО — передне-задняя ось, ГПК — глубина передней камеры, ТХ — толщина хрусталика, WTW — расстояние от белого до белого, SE — средние значения сферического компонента имплантированных ИОЛ.
Note. AL — axial length, ACD — anterior chamber depth, LT — lens thickness, WTW — white to white distance, SE — spherical equivalent of the IOL.

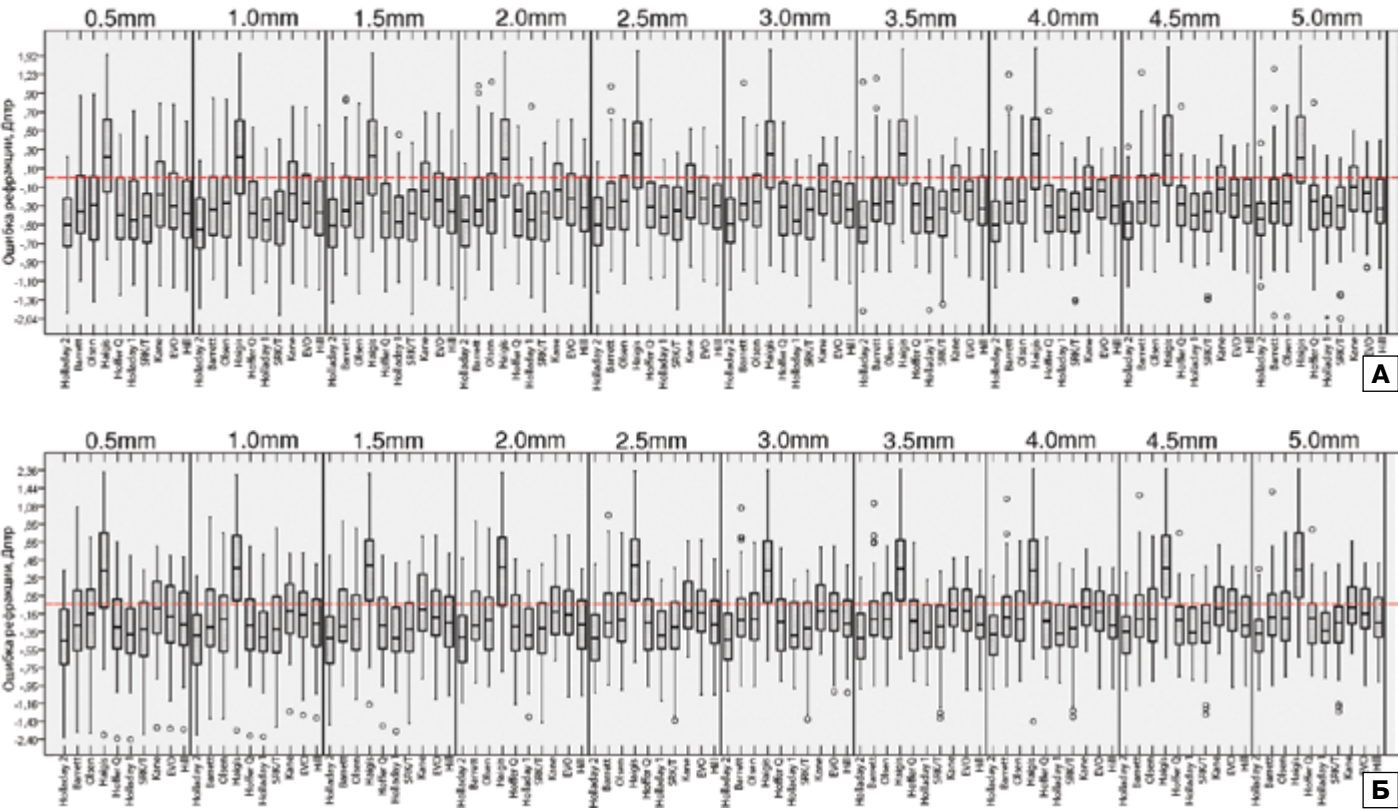


Рис. 1. Блочная диаграмма средней ошибки расчета каждой комбинации «формула/зона» с центрацией кератометрических данных по апексу (А) и зрачку (Б)

Fig. 1. Diagram of the average calculation error of each formula/zone combination with the concentration of keratometric data on the apex (А) and pupil (Б)



Рис. 2. Значения p по критерию Уилкоксона. Зеленым цветом выделены комбинации «зона/формула», имеющие достоверное отличие от полученной эмметропической рефракции. Красным цветом показаны комбинации «зона/формула», которые не имеют статистически достоверного отличия прогнозируемой рефракции от фактической

Fig. 2. P values according to the Wilcoxon criterion. The zone/formula combinations that have a significant difference from the obtained emmetropic refraction are highlighted in green. The red color shows the zone/formula combinations that do not have a statistically significant difference between the predicted refraction and the actual one

Минимальные отклонения (менее 0,1 дптр) продемонстрировали формулы EVO и Kane при центрации по апексу, а при центрации по зрачку только формула Kane в зонах 0,5, 1,5, 4,0–5,0 мм.

При использовании неоптимизированных констант (реальные клинические условия) с сайта iolcon.org все формулы, кроме Haigis и Kane, дают достоверную ошибку расчета

в сторону миопизации в пределах 0,25–0,75 дптр. Формула Kane в зонах 3,5, 4,0–5,0 мм показывает незначительный сдвиг в сторону миопии без достоверных отличий от нуля и минимальных значений медианы.

После оптимизации констант в рамках группы пациентов, включенных в исследование, были рассчитаны MAE, MedAE (рис. 4) и SD (дисперсия данных).



Рис. 3. Срединная ошибка с учетом знака в каждом сочетании «зона/формула» с центрацией кератометрических данных по апексу и зрачку
Fig. 3. Median error taking into account the sign in each combination zone /formula with the center of keratometric data on the apex and pupil

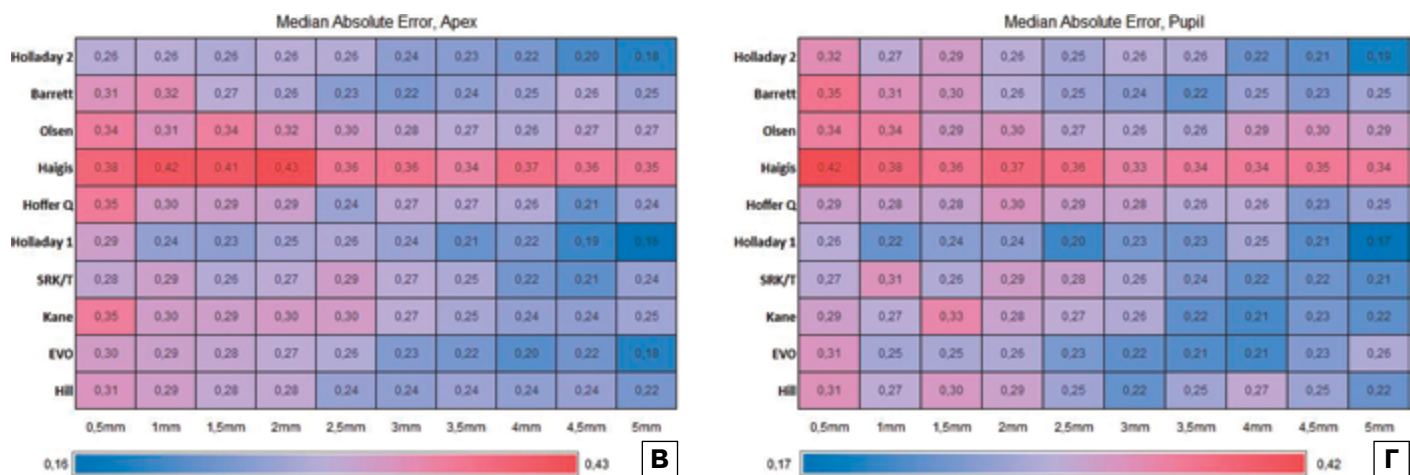
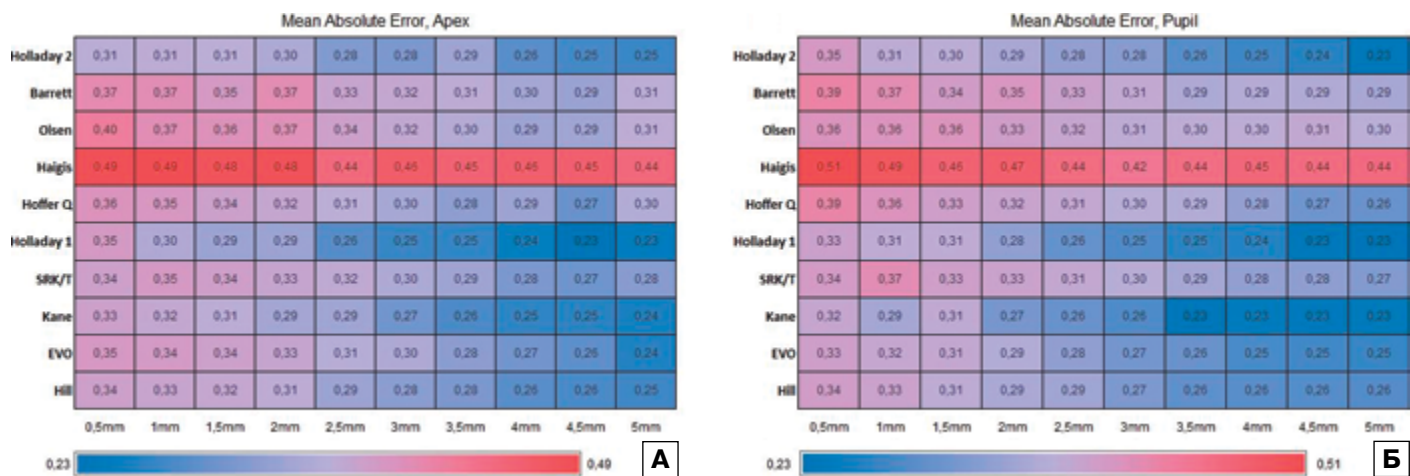


Рис. 4. Средняя и срединная абсолютные ошибки расчета по каждой комбинации «зона/формула». По апексу и зрачку: А, Б — MAE, В, Г — MedAE

Fig. 4. Mean and median absolute errors for each zone/formula combination. MAE by apex and pupil (А, Б), MedAE by apex and pupil (В, Г)

Самые высокие ($> 0,3$ дптр) значения MAE показали формулы Haigis и Olsen (центрация по зрачку). Остальные формулы выявили значение MAE $> 0,3$ дптр в различных зонах, с явной тенденцией к уменьшению показателей к периферии. Большинство формул минимальные значения MAE дают в зонах 4,5–5,0 мм. В отличие от MAE, MedAE демонстрирует низкие значения ($< 0,3$ дптр) в большем диапазоне зон. Некоторые формулы (Kane, EVO, Holladay 1 и 2) показывают MedAE $< 0,31$ дптр практически во всем диапазоне при центрации по зрачку. Последняя в большинстве комбинаций дает более низкие показатели медианы в сравнении с центрацией по апексу.

Ключевое значение, по мнению J. Holladay и соавт. [21], при сравнении точности расчета ИОЛ имеет показатель раз-

броса данных. Данные SD от средних величин MAE представлены на рисунке 5.

Минимальные значения дисперсии демонстрируют формулы Kane, Holladay 1 и 2 — около 0,3 дптр, преимущественно в зонах 4,0–5,0 мм, затем следуют формулы EVO и Hill RBF. Подтверждается тенденция к снижению дисперсии к периферии (см. рис. 1), однако многие формулы в зоне 5 мм демонстрируют некоторое увеличение SD.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании выполнена попытка системного подхода к расчету сферического компонента ИОЛ с точки зрения кератометрии как функции точности попадания в рефракцию цели. В каждом конкретном слу-



Рис. 5. Дисперсия данных всей совокупности сочетаний «зона/формула» с центрацией по апексу и зрачку
Fig. 5. The standard deviation of the data of the entire combination of zone/formula combinations with the apex and pupil centering

чае выполняли расчет ИОЛ с использованием идентичных биометрических показателей, кроме значения оптической силы роговицы. Ее значение вводили в формулы по зонам стандартной кератометрии (SimK) с Pentacam-HR с использованием метода картирования: минимальный шаг в 0,5 мм в рабочем диапазоне 0,5–5,0 мм. Такой подход позволяет проследить влияние асферичности роговицы по SimK на точность расчета по различным формулам (см. рис. 1).

На наш взгляд, использование именно зоны, а не кольца кератометрии, как это реализуется в оптических биометрах, является правильным, так как зона демонстрирует совокупность данных внутри указанного диаметра без слепых зон, что целно отражает средние значения кератометрии, предназначенные для формул расчета. Однако следует отметить, что большинство формул подгонялось под стандартную кератометрию приборов отражающего типа, которая оценивает данные в кольце с различными внутренним и наружным диаметрами. В нашем исследовании выполнялся поиск оптимального сочетания зоны кератометрии и формулы расчета, что также можно назвать подгонкой существующих формул к определенным кератометрическим показателям. Тем не менее подобный метод на основе эмпирических данных используется повсеместно и, безусловно, позволяет повысить точность расчета.

Вычислены основные показатели, характеризующие точность конкретной формулы. До оптимизации констант — это отклонение от фактической рефракции с учетом знака и значение медианы средней ошибки. После оптимизации констант были рассчитаны MAE, MedAE и SD. По совокупности описанных показателей можно выделить формулу Kane. Это единственная формула, имеющая недостоверное отклонение от полученной эмметропической рефракции в зонах 3,5, 4,5–5,0 мм при центрации по апексу и в зонах 0,5, 1,5, 2,5–5,0 мм при центрации по зрачку. Формула Kane также продемонстрировала наименьшую ошибку расчета с оптимальным сочетанием всех перечисленных параметров в зонах 4,5–5,0 мм. Следующие формулы, которые также показали достаточно высокую точность расчета, — это формулы EVO ver. 2 и Holladay 1. В отличие от формулы Kane, они продемонстрировали достоверное отличие от фактической рефракции со сдвигом в миопию во всех зонах, но дали наименьшие показатели MAE, MedAE и SD в зонах 4,0–5,0 мм. Достоверно высокое отличие от фактической рефракции со значительным сдвигом в гиперметропию, а также высокие значения MAE и MedAE до и после опти-

мизации констант продемонстрировала формула Haigis, в связи с чем эту формулу не следует рекомендовать для расчета ИОЛ с использованием кератометрических показателей SimK с Pentacam-HR.

Кератометрия Pentacam-HR (карта Axial/Sagittal) переводит радиус кривизны передней поверхности роговицы в общую оптическую силу по формуле гауссовской оптики с использованием кератометрического индекса 1,3375 так же, как это делают все оптические биометры. Отличия заключаются не в принципах расчета, а в принципах измерения. С этой точки зрения результаты настоящего исследования можно сравнивать с исследованиями, в которых использовалась SimK оптических биометров и SimK с Pentacam-HR или других кератотопографов на основе scheimpflug-камеры.

Кератометрия в зависимости от марки используемого биометра дает различные результаты при использовании различных формул расчета [22–27]. В этих исследованиях низкие ошибки расчета чаще дают современные формулы, такие как EVO, Hill RBF, Kane, но и «старые» вергентные формулы показывают сопоставимые результаты [26, 27]. G. Savini и соавт. [26] показали, что при использовании SimK (биометр Tomey OA-2000) MAE была менее 0,3 дптр у большинства сравниваемых формул, за исключением формул Haigis, Hoffer Q, Holladay 1; дисперсия данных была минимальна у формулы EVO 2 (0.306D). В другом исследовании K. Darcy и соавт. [28] на большом материале ($n = 10\,930$) с применением SimK «ИОЛ-Мастер 500» определили, что формула Kane показала самые низкие значения MAE и SD (0,37 и 0,49 дптр соответственно). В настоящем исследовании формула Kane также показала низкие значения MAE и SD, но при выборе правильной зоны эти значения были существенно ниже, чем в работе K. Darcy и соавт. [28] (0,23 и 0,28 дптр соответственно). При использовании кератометрии оптического биометра хирург завязан на точности этих данных и их пригодности для конкретной формулы. Использование данных кератометрии с одного прибора, но с выбранной зоны позволяет значительно улучшить точность расчета.

Если рассматривать исследования, в которых использовались данные SimK scheimpflug-камеры, можно отметить, что в большинстве ранних работ (до 2010 г.) при сравнении кератометрии оптического биометра и scheimpflug-камеры вергентные формулы 3–4 поколений демонстрировали лучшие результаты при использовании кератометрии с оптического биометра [29, 30], однако полученные ошибки расчета в этих исследованиях были относительно высо-

кими (от 0,4 дптр и более). В более поздних исследованиях использование SimK в различных зонах показало схожие с полученными нами результаты. Сравнение кератометрии «ИОЛ-Мастер 500» и SimK Pentacam в зонах 2, 3, 4, 5 мм по трем классическим формулам (Hoffer Q, Holladay 1 и SRK/T) показало сопоставимость MedAE во всех зонах SimK с «ИОЛ-Мастером», что подтверждает отсутствие преимуществ данных SimK с scheimpflug-камеры по «старым» формулам [31]. При этом MAE по зонам Pentacam уменьшается к периферии так же, как и в настоящем исследовании (см. рис. 1). В работе А. Kirgiz и соавт. [32] SimK в исполнении Sirius (CSO Inc.) показала меньшие значения MAE во всех исследуемых зонах (3, 5, 7 мм), чем кератометрия Lenstar LS900 (Haag-Streit AG) по формуле SRK/T. В нашем исследовании в зоне 3,0 и 5,0 мм формула SRK/T дает сопоставимые, но более низкие значения MAE: 0,3 дптр против 0,38 дптр и 0,28 дптр против 0,36 дптр соответственно. Низкие значения MedAE получены G. Savini и соавт. [33] при использовании SimK в 3-мм зоне по формулам Hoffer Q, Holladay 1 и SRK/T 0.21–0,25 дптр. Минимальные ошибки расчета в работе G. Savini и соавт. [33] продемонстрировала формула Holladay 1 и показала результаты, сравнимые с данными большинства формул нашей работы в зонах 3,5–4,5 мм, кроме формулы Haigis, которая показала заметно худшие результаты, и формул EVO и Kane, которые в зонах 4,5–5,0 мм продемонстрировали наименьшие значения ошибки расчета по сравнению со всеми анализируемыми публикациями.

Таким образом, в группе ранних исследований показано либо преимущество, либо сравнимые результаты точности расчета ИОЛ с применением стандартной оптической и scheimpflug-кератометрии на вергентных формулах 3–4-го поколений. Исследований, в которых выполнялось сравнение двух описанных типов кератометрии на современных (предложенных после 2010 г.) формулах, в доступной литературе мы не обнаружили, так же как и работ с применением метода картирования кератометрических данных в той мере, в какой это было выполнено в нашем исследовании. В нашей работе выбор «лучшей» формулы выполнялся по совокупности различных показателей, включая дисперсию данных, которая, по мнению J. Holladay и соавт. [21], является ведущим критерием точности той или иной формулы. Мы применили подход, минимизирующий ошибку определения послеоперационной субъективной рефракции [19], включив в исследование только пациентов, у которых была получена острота зрения на все основные дистанции, не требующая очковой коррекции.

К ограничениям данного исследования следует отнести относительно небольшую выборку пациентов, оценку результатов только по одной модели хрусталика, использование ограниченного числа формул.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые использован системный подход в оценке точности расчета ИОЛ с применением метода картирования кератометрических данных, а также совокупности различных показателей, определяющих точность попадания в рефракцию цели, большой группы формул расчета сферэквивалента.

Выявлены следующие закономерности:

- формула Kane продемонстрировала минимальные значения MAE, MedAE, SD и была единственной формулой, не показавшей достоверных отличий от фактической рефракции в зонах 4,5–5,0 мм по SimK Pentacam;
- формулы EVO 2 и Holladay 1 показали лучшие, чем другие формулы (кроме Kane), показатели, и близкие

к формуле Kane минимальные значения ошибок расчета в 4,0-мм зоне;

- формулу Haigis нецелесообразно использовать с данными SimK Pentacam из-за значительного гиперметропического сдвига и высоких значений MAE и MedAE расчета;

- формулы Holladay 2, HofferQ, SRK/T, Olsen, Barrett 2 Universal, Hill RBF могут быть рекомендованы к использованию с данными SimK Pentacam в зонах 4,0–5,0 мм.

В будущем необходимо оценить точность попадания в рефракцию цели с учетом полученных данных.

Литература/References

- Малюгин Б.Э., Морозова Т.А. Исторические аспекты и современное состояние проблемы мультифокальной интраокулярной коррекции. *Офтальмохирургия*. 2004; 3: 23–9. [Malyugin B.E., Morozova T.A. A Review of historical aspects and modern trends in multifocal intraocular correction. *Ophthalmic surgery*. 2004; 3: 23–9 (In Russ.)].
- Морозова Т.А., Покровский Д.Ф., Медведев И.Б., Керимов Т.З. Современные аспекты мультифокальной интраокулярной коррекции (обзор). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72 (4): 268–75. [Morozova T.A., Pokrovskiy D.F., Medvedev I.B., Kerimov T.Z. Modern aspects of multifocal intraocular correction: a review. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017; 72 (4): 268–75 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn835
- Бойко Э.В., Винницкий Д.А. Сравнение зрительной реабилитации с применением трифокальных и бифокальных интраокулярных линз (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2018; 2: 67–74. [Boiko E.V., Vinnitskiy D.A. Rehabilitation of patients after implantation of bifocal and trifocal intraocular lens. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2018; 2: 67–74 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2018-2-67-74
- Малюгин Б.Э., Соболев Н.П., Фомина О.В. Анализ функциональных результатов имплантации новой модели трифокальной интраокулярной линзы. *Офтальмохирургия*. 2018; 4: 6–14. [Malyugin B.E., Sobolev N.P., Fomina O.V. Visual assessment performance after implantation of a new trifocal intraocular lens. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2018; 4: 6–14 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2017-4-6-14
- Беликова Е.И., Борzych В.А. Результаты имплантации трифокальных интраокулярных линз у пациентов с катарактой и пресбиопией. *Офтальмология*. 2018; 15 (3): 248–55. [Belikova EI, Borzykh V.A. Results of trifocal intraocular lenses implantation in patients with cataract and presbyopia. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (3): 248–55 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-248-255
- Дога А.В., Майчук Н.В., Мушкова И.А., Шамсетдинова Л.Т. Причины, профилактика и коррекция рефракционных нарушений после факоемульсификации с имплантацией интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (6): 83–90. [Doga A.V., Maychuk N.V., Mushkova I.A., Shamsetdinova L.T. Causes, prevention and correction of refractive errors after phacoemulsification with intraocular lens implantation. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (6): 83–90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913506183
- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Лих И.А., Цыганков А.Ю., Легких С.Л. Особенности расчета оптической силы интраокулярных линз на экстремально коротких глазах. *Офтальмология*. 2022; 19 (1): 91–7. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Likh I.A., Tsygankov A.Yu., Legkikh S.L. Intraocular lenses optic power calculation in extremely short eyes. *Ophthalmology in Russia*. 2022; 19 (1): 91–7 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2022-1-91-97
- Трубилин В.Н., Ильинская И.А. Определение оптической силы роговицы с помощью различных методов исследования. Обзор литературы. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2014; 14 (2): 4–9. [Trubilin V.N., I'inskaya I.A. Determination of corneal optical power using various research methods. Literature review. *Kataraktal'naya i refrakcionnaya khirurgiya*. 2014; 14 (2): 4–9 (In Russ.)].
- Mehravaran S, Asgari S, Bigdeli S, Shahnazi A, Hashemi H. Keratometry with five different techniques: a study of device repeatability and inter-device agreement. *International Ophthalmology*. 2014; 34 (4): 869–75. doi:10.1007/s10792-013-9895-3
- Aristodemou P, Knox Cartwright NE, Sparrow JM, Johnston RL. Formula choice: Hoffer Q, Holladay 1, or SRK/T and refractive outcomes in 8108 eyes after cataract surgery with biometry by partial coherence interferometry. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jan; 37 (1): 63–71. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.07.032
- Nemeth G, Modis L. Ocular measurements of a swept-source biometer: Repeatability data and comparison with an optical low-coherence interferometry biometer. *J Cataract Refract Surg*. 2019 Jun; 45 (6): 789–7. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.12.018

- Savini G, Hoffer KJ, Schiano Lomoriello D, Ducoli P. Simulated keratometry versus total corneal power by ray tracing. *Cornea*. 2017; 36 (11): 1368–72. doi:10.1097/ico.0000000000001343
- Киселева Т.Н., Оганесян О.Г., Романова Л.И., Милаш С.В., Пенкина А.В. Оптическая биометрия глаза: принцип и диагностические возможности метода. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12 (1): 35–42. [Kiseleva T.N., Oganesyany O.G., Romanova L.I., Milash S.V., Penkina A.V. Optical biometry of the eye: the principle and the diagnostic potential of the method. *Russian pediatric ophthalmology*. 2017; 12 (1): 35–42 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-1-35-42
- Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Котова Н.А. Сравнение результатов биометрии глаза при использовании различных приборов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 2: 53–4. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Kotova N.A. Comparison of the results of the eye biometrics using different instruments. *Pacific Medical Journal*. 2017; 2: 53–4 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.53–55
- Mukhija R, Gupta N. Advances in anterior segment examination. *Community Eye Health*. 2019; 32 (107): S5–S6. PMID: 32123483.
- Kanclerz P, Khoramnia R, Wang X. Current developments in corneal topography and tomography. *Diagnostics*. 2021; 11 (8): 1466. doi: 10.3390/diagnostics11081466
- Fan R, Chan TC, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: a review. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2018; 46 (2): 133–46. doi: 10.1111/ceo.13136
- Holladay JT. Corneal topography using the Holladay Diagnostic Summary. *J Cataract Refract Surg*. 1997; 23 (2): 209–21. doi: 0.1016/S0886-3350(97)80344-6
- Grein HJ, Schmidt O, Ritsche A. Reproducibility of subjective refraction measurement. *Ophthalmologe*. 2014; 111 (11): 1057–64. doi: 10.1007/s00347-014-3064-6
- Wang L, Koch DD, Hill W, Abulafia A. Pursuing perfection in intraocular lens calculations: III. Criteria for analyzing outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43 (8): 999–1002. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.08.003
- Holladay JT, Wilcox RR, Koch DD, Wang L. Review and recommendations for univariate statistical analysis of spherical equivalent prediction error for IOL power calculations. *J Cataract Refract Surg*. 2021; 47 (1): 65–77. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000370
- Connell BJ, Kane JX. Comparison of the Kane formula with existing formulas for intraocular lens power selection. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019; 4 (1): e000251. doi: 10.1136/bmjophth-2018-000251

Вклад авторов в работу: С.В. Шухаев — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; Э.В. Бойко — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование и финальная подготовка статьи к публикации; Ю.М. Петросян — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание статьи; А.В. Молодкин — написание статьи.
Authors’ contribution: S.V. Shukhaev — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation, writing of the article; E.V. Boyko — development of the concept and design of the study, editing and final preparation of the article for publication; Yu.M. Petrosyan — development of the concept and design of the study, data collection and analysis, writing od the article; A.V. Molodkin — writing of the article.

Поступила: 19.10.2023. Переработана: 28.10.2023. Принята к печати: 30.10.2023

Originally received: 19.10.2023. Final revision: 28.10.2023. Accepted: 30.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Ярослава Гашека, д. 21а, Санкт-Петербург, 192283, Россия

² ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Россия

Сергей Викторович Шухаев — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹
Эрнест Витальевич Бойко — д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой офтальмологии², профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии³
Юрий Микаелович Петросян — врач-офтальмолог¹, аспирант кафедры офтальмологии²
Антон Вадимович Молодкин — врач-офтальмолог¹

Для контактов: Юрий Микаелович Петросян, petrosyan.yurij@yandex.ru

23. Savini G, Maita M, Hoffer KJ, et al. Comparison of 13 formulas for IOL power calculation with surements partial coherence interferometry. *Br J Ophthalmol*. 2021; 105 (4): 484–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316193

24. Hipólito-Fernandes D, Luís M, Gil P, et al. VRF-G, a new intraocular lens power calculation formula: A 13-Formulas arisony. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 4395–402. doi: 10.2147/OPTH.S290125

25. Lundström M, Dickman M, Henry Y, et al. Risk factors for refractive error after cataract surgery: Analysis of 282 811 cataract extractions reported to the European Registry of Quality Outcomes for cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2018; 44 (4): 447–52. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.01.031

26. Savini G, Hoffer KJ, Balducci N, Barboni P, Schiano-Lomoriello D. Comparison of formula accuracy for intraocular lens power calculation based on measurements by a swept-source optical coherence tomography optical biometer. *J Cataract Refract Surg*. 2020; 46 (1): 27–33. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.08.044

27. Kane JX, Heerden A, Atik A, Petsoglou C. Intraocular lens power formula accuracy: Comparison of 7 formulas. *J Cataract Refract Surg*. 2016; 42 (10): 1490–500. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.07.021

28. Darcy K, Gunn D, Tavassoli S, Sparrow J, Kane JX. Assessment of the accuracy of new and updated intraocular lens power calculation formulas in 10930 eyes from the UK National Health Service. *J Cataract Refract Surg*. 2020; 46 (1): 2–7. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.08.014

29. Shammam HJ, Hoffer KJ, Shammam MC. Scheimpflug photography keratometry readings for routine intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35 (2): 330–4. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.10.041

30. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Accuracy of a dual Scheimpflug Analyzer and a Corneal Topography System for intraocular lens power calculation in unoperated eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2011; 37 (1): 72–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.08.036

31. Saad E, Shammam MC, Shammam HJ. Scheimpflug corneal power measurements for intraocular lens power calculation in cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156 (3): 460–7. doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.035

32. Kirgiz A, Atalay K, Kaldirim H, et al. Scheimpflug camera combined with placido-disk corneal topography and optical biometry for intraocular lens power calculation. *Int Ophthalmol*. 2017; 37 (4): 781–6. doi: 10.1007/s10792-016-0330-4

33. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Comparison of methods to measure corneal power for intraocular lens power calculation using a rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39 (4): 598–604. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.11.022

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-70-77>



Противовоспалительное действие и внутриглазная кинетика бромфенака при переднем увеите в зависимости от состава топической лекарственной формы

Е.В. Блинова¹✉, П.А. Лябушев¹, Е.А. Литвин², Д.С. Блинов², А.А. Галчин³, М.В. Ших⁴, И.С. Струц¹, К.Д. Блинов¹, С.Д. Юдина¹, О.В. Василькина³, С.В. Зотов¹, Е.В. Ших¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия
² ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, 117997, Россия
³ ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия
⁴ МГТУ им. Н.Э. Баумана, улица 2-я Бауманская, д. 5, корп. 1, Москва, 105005, Россия

Цель работы — сравнительное изучение основных характеристик противовоспалительного эффекта готовой глазной лекарственной формы (ГЛФ) бромфенака — препарата Броксинак и аналогов, их локальной биодоступности, биораспределения и внутриглазной фармакокинетики на фоне воспалительного процесса в переднем отделе глаза кролика. **Материал и методы.** Исследования выполнены на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла с экспериментальной моделью каррагининового переднего увеита. Определяли противовоспалительное и местное раздражающее действие на роговицу глаза, биодоступность и внутриглазную фармакокинетику во влаге передней камеры глаза готовых ГЛФ — капель бромфенака с различными вспомогательными компонентами при инстилляции в конъюнктивальный мешок. **Результаты.** Броксинак, содержащий в качестве вспомогательного вещества 0,05 мг/мл бензалкония хлорида, проявляет более выраженные противовоспалительные свойства, чем существующие аналоги, содержащие бензалкония хлорид в концентрации 0,01 мг/мл или не содержащие его вовсе. Препарат не вызывает местного раздражающего действия при 10-суточном введении через каждые 12 ч 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза бодрствующего кролика, отмечены лишь незначительные признаки раздражения в виде смыкания век у части кроликов. При использовании препаратов сравнения, содержащих 0,01 мг упомянутого консерванта, выраженность местной раздражающей реакции колебалась в довольно широком диапазоне: от умеренной до выраженной. Установлено, что ГЛФ «Броксинак» создает высокие пиковые концентрации во влаге передней камеры и стекловидном теле, сохраняющиеся в рамках терапевтических границ не менее 12 ч вне зависимости от наличия увеита, с периодом полувыведения из влаги передней камеры в зависимости от наличия патологии от 79 до 89 мин. **Заключение.** В основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики бромфенака как действующего вещества препарата Броксинак лежит способность вспомогательных компонентов изменять фармакологию ГЛФ. Повышение концентрации бензалкония хлорида до 0,05 мг/мл (что в 5 раз выше, чем у отобранных аналогов) облегчает прохождение бромфенака через тканевый барьер глаза и препятствует пресистемной элиминации, не вызывая при этом раздражающего действия.

Ключевые слова: противовоспалительный эффект; передний увеит; местное раздражающее действие; пиковая концентрация; период полувыведения; внутриглазная кинетика; аналитический метод; кролик; бромфенак; бензалкония хлорид
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Блинова Е.В., Лябушев П.А., Литвин Е.А., Блинов Д.С., Галчин А.А., Ших М.В., Струц И.С., Блинов К.Д., Юдина С.Д., Василькина О.В., Зотов С.В., Ших Е.В. Противовоспалительное действие и внутриглазная кинетика бромфенака при переднем увеите в зависимости от состава топической лекарственной формы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 70-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-70-77>

Anti-inflammatory action and intraocular kinetics of bromfenac in anterior uveitis depending on the composition of topical formulation

Ekaterina V. Blinova¹✉, Petr A. Lyabushev¹, Evgeny A. Litvin², Dmitrii S. Blinov², Alexander A. Galchin³, Maxim V. Shikh⁴, Ivar S. Struts¹, Kirill D. Blinov¹, Sof'ya D. Yudina¹, Olga V. Vasilkina³, Sergey E. Zotov¹, Evgeniia V. Shikh¹

¹ Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia
³ Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115409, Russia
⁴ Bauman Moscow State Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia
bev-sechenov@mail.ru

Purpose: a comparative study of the main characteristics of the anti-inflammatory effect of the ophthalmic dosage form (ODF) of bromfenac — the drug Broxinac and analogues, their local bioavailability, biodistribution and intraocular pharmacokinetics during the inflammatory process in the anterior segment of the rabbit eye. **Material and methods.** The studies were performed on 40 sexually mature male rabbits of the “Soviet Chinchilla” breed with an experimental model of carrageenan anterior uveitis. The anti-inflammatory and local irritant effect on the cornea, bioavailability and intraocular pharmacokinetics in the anterior chamber humor of ODF - bromfenac drops with various auxiliary components when instilled into the conjunctival sac were determined. **Results.** Broxinac, containing 0.05 mg/ml benzalkonium chloride as an auxiliary substance, exhibits more pronounced anti-inflammatory properties than existing analogues containing benzalkonium chloride at a concentration of 0.01 mg/ml or not containing it at all. The drug does not cause a local irritant effect when administered every 12 hours for 10 days 1 drop into the conjunctival sac of the eye of an awake rabbit, only minor signs of irritation in the form of closing of the eyelids in some rabbits were noted. When using comparison drugs containing 0.01 mg of the aforementioned preservative, the severity of the local irritant reaction fluctuated in a fairly wide range: from moderate to pronounced. It was established that the dosing form of Broxinac creates high peak concentrations in the anterior chamber humor and vitreous body, which remain within the therapeutic limits for at least 12 hours regardless of the presence of uveitis, with a half-life from the anterior chamber humor, depending on the presence of pathology, from 79 to 89 minutes. **Conclusion.** The ability of auxiliary components to change the pharmacology of the dosing form is the basis for optimizing the local bioavailability and pharmacodynamics of bromfenac as the active substance of the drug Broxinac. An increase in the concentration of benzalkonium chloride to 0.05 mg / ml (which is 5 times higher than that of the selected analogues) facilitates the passage of bromfenac through the tissue barrier of the eye and prevents presystemic elimination.

Keywords: anti-inflammatory effect; anterior uveitis; local irritant effect; peak concentration; half-life; intraocular kinetics; analytical method; rabbit; bromfenac; benzalkonium chloride
Conflict of interests: there is no conflict of interest.
Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation: Blinova E.V., Lyabushev P.A., Litvin E.A., Blinov D.S., Galchin A.A., Shikh M.V., Struts I.S., Blinov K.D., Yudina S.D., Vasilkina O.V., Zotov S.E., Shikh E.V. Anti-inflammatory action and intraocular kinetics of bromfenac in anterior uveitis depending on the composition of topical formulation. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 70-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-70-77>

Увеит — воспалительное заболевание, возникающее в сосудистой оболочке глаза и прилегающих к ней структурах, включая роговицу, стекловидное тело, сетчатку и зрительный нерв, является часто встречающейся патологией органа зрения [1]. Без своевременной диагностики и лечения хроническое воспаление глаза может привести к развитию катаракты, глаукомы, поражению роговицы, макулярному отеку или даже к потере зрения [2]. Увеиты могут возникать как при воздействии экзогенных факторов, таких как проникающая травма глаза, гнойная язва роговицы, так и вследствие эндогенных причин — системных аутоиммунных заболеваний, вирусных и бактериальных поражений организма и т. д.

Большое значение в патогенетическом лечении воспалительных заболеваний глаза имеет местное применение не-

стероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС). Среди преимуществ их применения в топической лекарственной форме следует отметить формирование высокой внутриглазной концентрации действующего вещества, поддержание терапевтических уровней лекарственного препарата (ЛП) в заднем отделе глаза, минимальное количество нежелательных эффектов по сравнению с системным применением НПВС [3]. В настоящее время широкий спектр представителей НПВС имеется среди показаний к применению для лечения воспалительных заболеваний глаза, в том числе в послеоперационном периоде (непафенак, бромфенак, кеторолак, диклофенак) [4]. Помимо лечения воспалительных заболеваний глаза, топические НПВС могут с успехом применяться для терапии светобоязни, сезонного аллергического конъюнктивита, диабетической

ретинопатии, купирования боли при язвенных поражениях роговицы [4]. Довольно часто в последнее время топические НПВС включают в состав комплексного лечения возрастной макулярной дегенерации, в патогенезе которой заметную роль играет воспалительный компонент.

Бромфенак — единственный бромсодержащий представитель класса НПВС, специально разработанный для местного применения в офтальмологической практике. Галогенизация бензольного кольца путем присоединения атома брома в 4-м положении сообщает молекуле действующего вещества более высокую ингибирующую активность в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) ЦОГ-1 и ЦОГ-2, чем у других представителей этого класса [5]. В многочисленных сравнительных исследованиях на изолированных клетках, тканях и живых организмах было показано, что лишь кеторолак превосходит бромфенак по показателю IC₅₀ в отношении обеих изоформ ЦОГ.

Броминирование сказывается также на липофильности бромфенака, что обуславливает повышение проницаемости роговицы для действующего вещества ЛП [6]. В многочисленных исследованиях определены фармакокинетические особенности растворов бромфенака, предназначенных для местного применения в офтальмологической практике. В качестве объекта исследования выступали лабораторные животные (кролики), проводились также исследования и с участием человека. Определялась концентрация бромфенака во внутренних средах глаза. В исследовании на кроликах однократная инстилляционная в конъюнктивальный мешок 50 мкл раствора препарата приводила к его накоплению во всех тканях и жидкостях глаза (конъюнктива, роговица, хрусталик, роговица, цилиарное тело, склера, сетчатка, стекловидное тело, водянистая влага) на протяжении 12 ч [6].

В настоящее время бромфенак в виде глазной лекарственной формы (ГЛФ) — глазные капли — выпускается различными фармацевтическими производителями. Состав ГЛФ при этом практически не имеет различий, за исключением некоторых вспомогательных компонентов, которые, как известно, могут существенным образом влиять как на фармакодинамику, так и на внутриглазную кинетику препарата.

В этой связи представляет большой научный и практический интерес определить, насколько изменение концентрации вспомогательного вещества влияет на фармакодинамику и фармакокинетику ГЛФ и какое это может иметь клиническое значение.

ЦЕЛЬ работы — сравнительное изучение основных характеристик противовоспалительного эффекта ГЛФ бромфенака — препарата Броксинак и аналогов, их локальной биодоступности, биораспределения и внутриглазной фармакокинетики на фоне воспалительного процесса переднего отдела глаза кролика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла с исходной массой 2,0–2,5 кг, приобретенных в питомнике филиала «Красногорский» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России» (Московская область). Животные были разделены на 5 групп: 1-я — группа контроля, которой после моделирования увеита в течение 10 дней двукратно инстиллировали 1 каплю 0,9% раствора хлорида натрия, 2-я группа получала ГЛФ «Броксинак», группы 3, 4, 5 — препарат 1, препарат 2 и препарат 3 соответственно. Препараты сравнения отбирали на основании нескольких критериев: а) регистрация на территории России; б) оди-

наковая с ГЛФ «Броксинак» концентрация действующего вещества; в) отсутствие в составе вспомогательных веществ бензалкония хлорида или его концентрация не выше 0,01 мг/мл. У животных всех групп экспериментальный увеит моделировался путем интравитреальной инъекции 0,1 мл стерильного 3% раствора каррагинина [7] в правый глаз под местным обезболиванием раствором инокаина. Левый глаз оставался интактным. Через 72 ч после введения каррагинина у бодрствующего животного проводился осмотр внутренних сред глаза с фиксацией следующих признаков: инъекция сосудов склеры глазного яблока, наличие синехий, отсутствие реакции зрачка на свет из-за синехий, изменение формы зрачка, наличие выпота. Глубину увеита оценивали по балльной шкале клинической и офтальмокопической картины в соответствии с [8], а также на основании измерений концентрации провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-1β во влаге передней камеры методом количественного ИФА с использованием тест-наборов производства Cusabio Biotech (Китай). На 11-е сутки от первой инстилляционной ГЛФ или отобранного аналога осуществляли повторную офтальмокопию глаз экспериментального животного с оценкой динамики патологических изменений в переднем отделе глаза на фоне экспериментального воздействия.

Раздражающее действие глазных капель с бромфенаком определяли визуально и при помощи операционного микроскопа Zeiss pico (Carl Zeiss, Германия). Оценивали реакцию на инстилляцию 1 капли жидкой ГЛФ в виде смыкания век, лакримацию, наличие выделений, отек век, отек конъюнктивы, мигательной перепонки в баллах по [8].

Концентрацию действующего вещества ЛП «Броксинак» (Сентисс Фарма Pvt. Ltd., Индия) и отобранных аналогов: препарата 1, препарата 2 и препарата 3 — определяли в образце влаги передней камеры глаза и стекловидном теле в точках 15, 30, 60, 120 мин, 12, 24 ч после однократного введения 1 капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок. Для забора образца у наркотизированного изофлураном кролика пунктировали переднюю камеру обоих глаз стерильной иглой G24 на 1 мм выше склеро-конъюнктивальной границы одновременно двумя экспериментаторами и забирали 0,1 мл жидкости с помощью электронной программируемой инъекционной помпы Genie Touch (Kent Scientific Corp., США). Через второй канал микроинъектора в переднюю камеру обоих глаз вводили по 0,25 мл стерильного подогретого до температуры 37 °С изотонического раствора хлорида натрия с pH 7,4 (доводится до нужного значения фосфатным буфером). Забор стекловидного тела (в объеме 0,2 мл) осуществляли путем аспирации в одноразовый стерильный шприц объемом 1 мл через прокол склеры в 3–4 мм от лимба. Количественное определение действующего вещества проводили методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием по методу [9].

Статистическая обработка. Результаты представляли в виде средней и стандартного отклонения после проведения дисперсионного анализа однородности совокупности. Для межгруппового сравнения использовали параметрические (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса) тесты при 95%-ном уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование у лабораторных животных переднего каррагининового увеита сопровождалось развитием воспалительного процесса, который характеризовался смешанной инъекцией склер, светобоязнью и лакримацией, отеком роговицы с появлением преципитатов, наличием клеточной

взвеси в передней камере (с клеточностью до 50 клеток) и стекловидном теле, множественными синехиями и отеком радужной оболочки (рис. 1). Количественная оценка тяжести увеита соответствовала 15 ± 1 баллов (рис. 2). Увеит также сопровождался ростом концентрации провоспалительных цитокинов во влаге передней камеры: ФНО-α до 25 ± 4 и ИЛ-1β до 6 ± 1 пг/мл (рис. 3).

На фоне курсового конъюнктивального введения капель Броксинак к 11 сут наблюдали развитие противовоспалительного действия: инъекция склеры отсутствовала, не наблюдали явлений светобоязни и слезотечения, при офтальмокопии регистрировали отек эндотелия роговицы, клеточность в передней камере носила единичный характер, а в стекловидном теле отсутствовала, сохранялись лишь единичные синехии, радужная оболочка — без признаков поражения (см. рис. 1). Суммарный балл тяжести увеита был равен в среднем в группе 4 ± 1 (см. рис. 2). Фармакологический эффект сопровождался нормализацией уровня цитокинов во влаге передней камеры: концентрация ФНО-α снижалась до 3,0 ± 0,6 и ИЛ-1β — до 1,1 ± 0,3 пг/мл (рис. 4).

Десятидневное введение в конъюнктивальный мешок глаза кролика ГЛФ «Препарат 1» также сопровождалось

реализацией его противовоспалительного действия, имеющего, однако, как клинические, так и офтальмокопические отличия от капель Броксинак: у кроликов сохранялась в невысокой степени светобоязнь на фоне отека роговицы и опалесценции передней камеры; регистрировали также единичные синехии, тогда как радужка и стекловидное тело были спокойными (см. рис. 1). Среднее значение тяжести переднего увеита составляло 7 ± 1 баллов (см. рис. 2). Концентрация провоспалительных цитокинов во влаге передней камеры снижалась по сравнению с контролем: ФНО-α до 7,4 ± 1 и ИЛ-1β до 2,1 ± 0,5 пг/мл (см. рис. 3).

Инстилляцией ГЛФ «Препарат 2» также отличались по своим результатам от капель Броксинак и были максимально соответствующими ГЛФ «Препарат 1». Средний балл тяжести переднего увеита составлял 7 ± 1 (рис. 2). Концентрация биохимических маркеров воспалительного процесса в глазу ФНО-α составила 6,3 ± 0,5 и ИЛ-1β — 1,7 ± 0,3 пг/мл (см. рис. 3).

Глазные капли «Препарат 3» проявляли наименьшую по силе противовоспалительную активность среди всех сравниваемых ГЛФ, что выражалось не только в сохранении лакримации, но и в перикорнеальной инъекции, расширении



Рис. 1. Офтальмокопическая картина глаза кролика группы контроля и на фоне 10-дневной курсовой ежедневной двукратной инстилляционной ГЛФ исследуемых глазных капель

Fig. 1. Ophthalmoscopic picture of the rabbit eye in the control group and after two-times 10-day instillation course of the eye drops under study

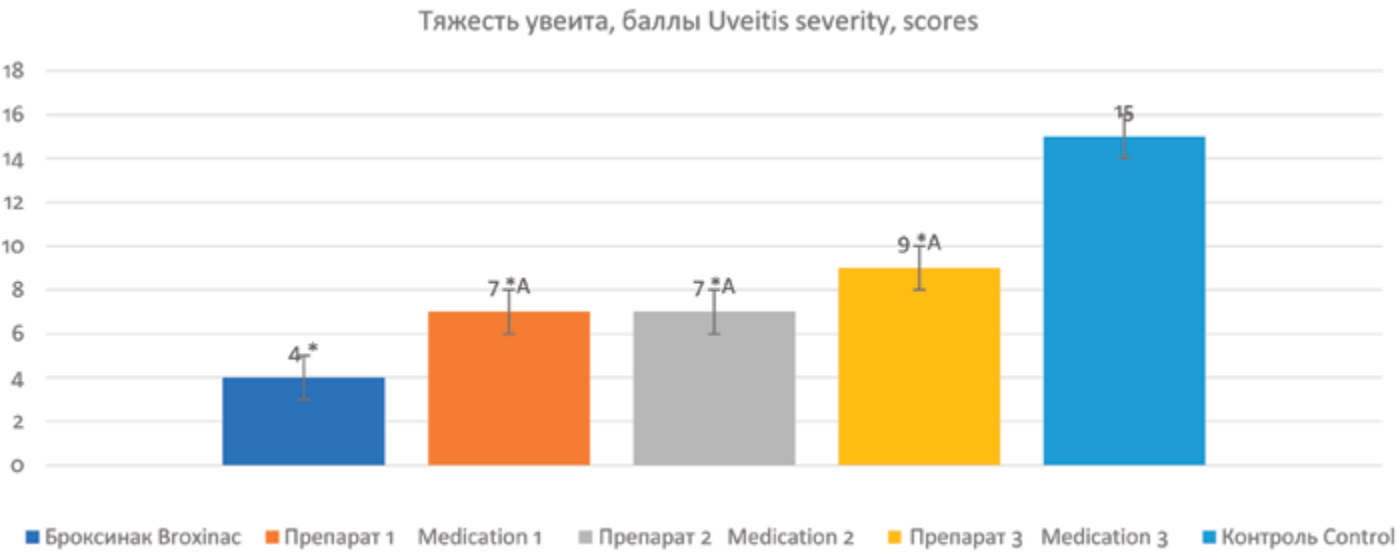


Рис. 2. Тяжесть переднего каррагининового увеита у кроликов в баллах по шкале [8] на фоне курсовой 10-дневной ежедневной двукратной инстилляционной ГЛФ исследуемых глазных капель. Примечание. Здесь и на рисунках 3, 5: * — различия при сравнении с контролем статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса); А — различия при сравнении с ГЛФ «Броксинак» статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 2. Severity of manifestations of anterior carrageenan uveitis according the scale [8] after a two-time 10-day course of instillations of the eye drops under study. Note. Here and in the figure 3, 5: * — differences in comparison with the control are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test); А — differences in comparison with Broxinac are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

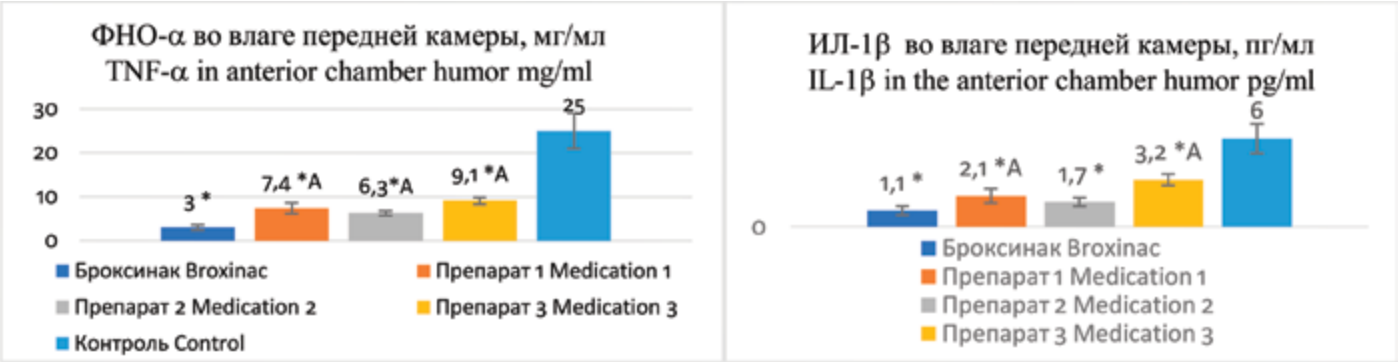


Рис. 3. Концентрация провоспалительных цитокинов — ФНО-α и ИЛ-1β во влаге передней камеры, пг/мл (данные представлены в виде M ± SD)

Fig. 3. Concentration of TNF-α and IL-1β in the rabbits' anterior chamber humor, pg/ml (M ± SD)

сосудов радужной оболочки (см. рис. 1). Клеточность влаги передней камеры насчитывала 16–25 клеток, сохранялись единичные синехии, при этом стекловидное тело не имело клеточной взвеси в своей структуре. Средний балл тяжести переднего увеита составлял 9 ± 2 (см. рис. 2). На фоне курсового введения капель «Препарат 3» нормализовывалась концентрация биохимических маркеров воспалительного процесса в глазу: уровень ФНО-α был равен в среднем $9,1 \pm 0,8$, ИЛ-1β — $3,2 \pm 0,4$ пг/мл (см. рис. 3).

На втором этапе оценивали влияние капель Броксинас и отобранных аналогов на уровень пиковой концентрации бромфенака во влаге передней камеры глаза кролика и в стекловидном теле в точке 15 мин, а также концентрации действующих веществ в точках 30, 60, 120 мин, 12, 24 ч после однократной инстилляцией 1 капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок кролика с передним каррагининовым увеитом.

Количественное определение действующего вещества проводилось методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Валидацию оценивали по параметрам: селективность, точность, прецизионность, линейность, стабильность, предел детектирования (LOD), нижний предел количественного определения (LLOQ). Предел детектирования составил 5 нг/мл, нижний предел количественного определения — 20 нг/мл (CV 16,14%). Таким образом, аналитическая область методики составила 20–1000 нг/мл. Время выхода бромфенака в указанных условиях составило 6,30 мин. Мешающих пиков не обнаружено. Расхождения времени выхода бромфенака в течение суток не превышают $\pm 0,1$ мин. Отклик сигналов от калибровочных образцов демонстрирует линейную зависимость (см. рис. 4).

В рамках исследования по стандартным формулам считали следующие параметры: площадь под кривой фактическая и теоретическая (AUC_{last} , AUC_{inf}), константа элиминации (K_e), время полувыведения ($T_{1/2}$), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), максимальная концентрация (C_{max}), клиренс (Cl), объем распределения (V_{ss}) и среднее время удержания в организме (MRT).

При инстилляцией 1 капли броксинас в конъюнктивальный мешок глаза кроликов без признаков воспаления фармакокинетика препарата характеризовалась следующими вычисленными и измеренными параметрами. Максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза составляла $611,20 \pm 45,36$ нг/мл через 120 ± 12 мин, площадь под кривой динамики концентрации — $43144,4 \pm 679,4$ нг/мл × мин. Время полувыведения было равно в среднем $84,81 \pm 5,15$ мин

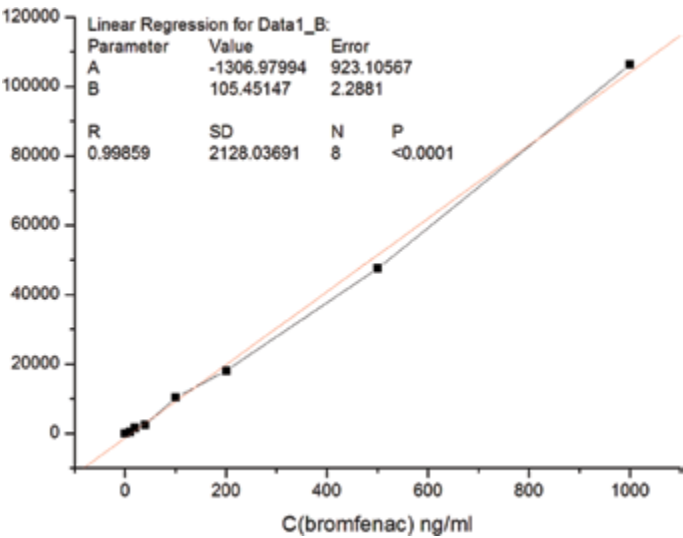


Рис. 4. Калибровочная кривая, усредненная по 5 повторам. $R^2 = 0,9972$ (результаты проанализированы с помощью Origin 7.0)

Fig. 4. Calibration curve averaged over 5 replicates. $R^2 = 0.9972$ (results were collected using Origin 7.0 software)

и было выше, чем у животных с передним каррагининовым увеитом: $333,26 \pm 123,80$ нг/мл через 45 ± 4 мин. Площадь под кривой динамики концентрации составляла $30279,9 \pm 568,3$ нг/мл × мин, время полувыведения — в среднем $86,38 \pm 3,42$ мин.

При инстилляцией 1 капли ГЛФ «Препарат 1» в конъюнктивальный мешок глаза кроликов без признаков воспаления фармакокинетика препарата характеризовалась следующими вычисленными и измеренными параметрами. Максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза составляла $151,88 \pm 26,54$ нг/мл ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинас») через 120 ± 11 мин, площадь под кривой динамики концентрации — $110250,0 \pm 1105,6$ нг/мл × мин, время полувыведения было равно в среднем $83,47 \pm 11,12$ мин. Каррагининовый увеит приводил к существенным изменениям внутриглазной кинетики действующего вещества и сопровождался созданием максимальной концентрации во влаге передней камеры глаза, равной $54,66 \pm 6,45$ нг/мл через 30 ± 5 мин. Площадь под кривой динамики концентрации составляла $34771,2 \pm 404,3$ нг/мл × мин. Время полувыведения было равно в среднем $89,32 \pm 7,34$ мин.

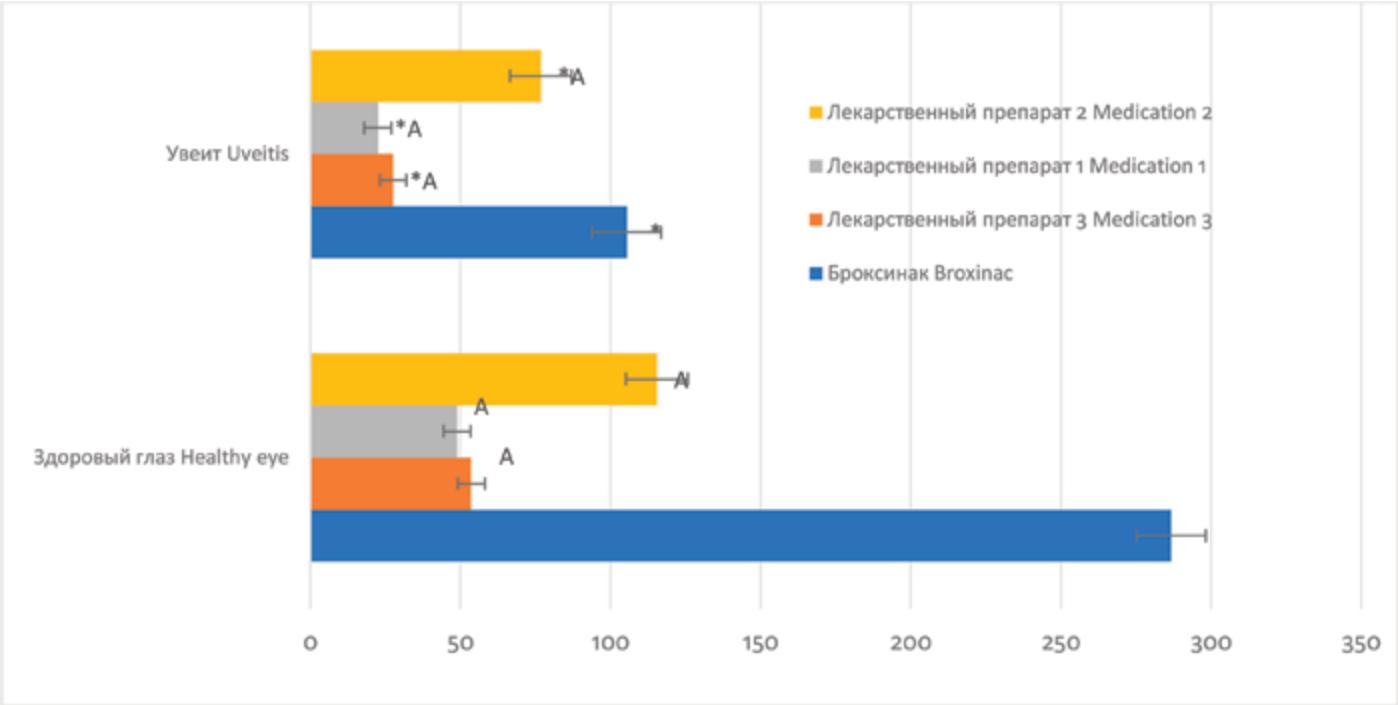


Рис. 5. Концентрация бромфенака в стекловидном теле неизмененного и воспаленного глаза кролика в точке 15 мин (данные представлены в виде M ± SD)

Fig. 5. Concentration of bromfenac in the vitreous body of the unchanged and inflamed rabbit eye at 15 min point (M ± SD)

При инстилляцией 1 капли ГЛФ «Препарат 2» максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза составляла $375,30 \pm 27,85$ нг/мл через 120 ± 15 мин, площадь под кривой динамики концентрации — $126857,2 \pm 956,1$ нг/мл × мин. Время полувыведения было равно в среднем $79,29 \pm 6,89$ мин. При каррагининовом увеите максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза снижалась до $224,09 \pm 33,24$ нг/мл через 60 ± 7 мин, площадь под кривой динамики концентрации составляла $47823,3 \pm 339,3$ нг/мл × мин. Время полувыведения было равно в среднем $80,48 \pm 9,67$ мин.

При инстилляцией 1 капли ГЛФ «Препарат 3» в конъюнктивальный мешок глаза кроликов без признаков воспаления фармакокинетика препарата характеризовалась следующими вычисленными и измеренными параметрами. Максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза составила $172,42 \pm 17,86$ нг/мл ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинас») через 60 ± 5 мин ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинас»). Площадь под кривой динамики концентрации составляла $85576,2 \pm 338,7$ нг/мл × мин ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинас»). Время полувыведения было равно в среднем $79,06 \pm 10,71$ мин. Инстилляцией 1 капли ГЛФ «Препарат 3» в конъюнктивальный мешок кроликам с передним каррагининовым увеитом приводила к существенным изменениям внутриглазной кинетики действующего вещества и сопровождалась созданием максимальной концентрации во влаге передней камеры глаза — $73,66 \pm 7,99$ нг/мл ($p < 0,05$ при сравнении с контролем без увеита, $p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинас») через 30 ± 6 мин ($p < 0,05$ при сравнении с контролем без увеита). Площадь под кривой динамики концентрации составляла $37710,1 \pm 152,8$ нг/мл × мин ($p < 0,05$ при сравнении с контролем без увеита, $p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинас»).

шей группой ГЛФ «Броксинас»). Время полувыведения было равно в среднем $81,21 \pm 24,16$ мин.

При измерении уровня бромфенака в стекловидном теле в точке 15 мин после однократной инстилляцией наблюдали следующие изменения (рис. 5): вне зависимости от наличия или отсутствия патологического процесса максимальная концентрация создавалась при введении капель Броксинас, при этом на фоне патологического процесса транзит действующего вещества в стекловидное тело замедлялся во всех экспериментальных группах.

Таким образом, 10-суточная инстилляцией через каждые 12 ч 1 капли 0,09% раствора бромфенака (ГЛФ «Броксинас»), содержащей в качестве консерванта 0,05 мг/мл бензалкония хлорид, превосходит по глубине противовоспалительного эффекта ГЛФ «Препарат 1», «Препарат 2» и «Препарат 3», содержащие в качестве консерванта 0,01 мг/мл бензалкония хлорид, при этом различия в эффективности проявляются как на уровне офтальмоскопической картины поражения глаза, так и в отношении биохимических маркеров активности воспалительной реакции. Исследуемые препараты в порядке убывания активности располагаются следующим образом: Броксинас $\geq$ ГЛФ «Препарат 1» = «Препарат 2» > «Препарат 3». Однократная инстилляцией в конъюнктивальный мешок как больного, так и здорового глаза кролика ГЛФ «Броксинас» приводит к созданию высоких пиковых концентраций действующего вещества во внутренних средах глаза (стекловидное тело, водянистая влага), в 3,5, 1,2 и 1,6 раза превышающих таковые для здорового глаза, и в 4,6, 6,1 и 1,5 раза — для глаза с каррагининовым увеитом при использовании ГЛФ «Препарат 3», «Препарат 1» и «Препарат 2» соответственно. Действующая концентрация ГЛФ «Броксинас» сохраняется в рамках терапевтических границ в течение не менее 12 ч. При этом обращает на себя внимание то, что период полувыведения действующего вещества из передней камеры не зависит от

используемого вещества и наличия воспаления и колеблется в диапазоне от 79 до 89 мин. Установлено также, что проникновение действующего вещества в переднюю камеру и нарастание пиковой концентрации во влаге передней камеры здорового глаза в 3—4 раза опережает упомянутые показатели глаза с каррагининовым увеитом.

ВЫВОДЫ

1. Броксинак, содержащий в качестве вспомогательного вещества 0,05 мг/мл бензалкония хлорид, проявляет более выраженные противовоспалительные свойства при сравнении с существующими аналогами, содержащими бензалкония хлорид в концентрации 0,01 мг/мл или не содержащими его вовсе. Исследуемые препараты в порядке убывания активности располагаются следующим образом: Броксинак ≥ ГЛФ «Препарат 1» = «Препарат 2» > «Препарат 3».

2. Броксинак, содержащий в качестве вспомогательного вещества 0,05 мг/мл бензалкония хлорид, не оказывает местного раздражающего действия при 10-дневном введении через каждые 12 ч 1 капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок глаза бодрствующего кролика, наблюдаются лишь незначительные признаки раздражения в виде смыкания век у части животных, включенных в эксперимент. Вместе с тем при использовании препаратов сравнения, содержащих 0,01 мг упомянутого консерванта, выраженность местной раздражающей реакции колебалась в довольно широком диапазоне: от умеренной реакции на фоне инстилляции ГЛФ «Препарат 1» и ГЛФ «Препарат 2» до выраженной при курсовой инстилляции ГЛФ «Препарат 3».

3. Установлено, что в точке 15 мин максимальная измеренная концентрация бромфенака во влаге передней камеры и стекловидном теле создается при использовании ГЛФ «Броксинак» вне зависимости от наличия или отсутствия увеита. Однократная инстилляция в конъюнктивальный мешок как больного, так и здорового глаза кролика ГЛФ «Броксинак» приводит к созданию высоких пиковых концентраций действующего вещества во внутренних средах глаза (стекловидное тело, водянистая влага), в 3,5, 1,2 и 1,6 раза превышающих таковые для здорового глаза, и в 4,6, 6,1 и 1,5 раза — для глаза с каррагининовым увеитом при использовании ГЛФ «Препарат 3», «Препарат 1» и «Препарат 2» соответственно. Действующая концентрация ГЛФ «Броксинак» сохраняется в рамках терапевтических границ в течение не менее 12 ч. При этом период полувыведения действующего вещества из передней камеры не зависит от используемого вещества и наличия воспаления и колеблется в диапазоне от 79 до 89 мин. Установлено также, что проникновение действующего вещества в переднюю камеру и нарастание пиковой концентрации во влаге передней камеры здорового глаза в 3—4 раза опережает упомянутые показатели глаза с каррагининовым увеитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют предполагать, что в основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики бромфенака, являющегося действующим веществом ГЛФ Броксинак (Сентисс Фарма Пвт. Лтд., Индия), лежит способность вспомогательных компонентов изменять фармакологию готовой ГЛФ. В частности, повышение концентрации бензалкония хлорида до 0,05 мг/мл (что в 5 раз выше, чем у отобранных аналогов) облегчает прохождение бромфенака через тканевый барьер глаза и препятствует пресистемной элиминации (потерям действующего вещества на путях введения). Вместе с тем не изменяется системная элиминация, что отражает отсутствие межгрупповых различий во времени полувыведения. Стабильность терапевтической внутриглазной концентрации бромфенака (ГЛФ Броксинак) обусловлена в данном случае более высокими пиковыми концентрациями. Присутствие в составе ГЛФ Броксинак бензалкония хлорида в концентрации 0,05 мг/мл не вызывает местного раздражающего действия.

Литература/References

1. Ferreira LB, Farrall AL, Furtado JM, Smith JR. Treatment of noninfectious uveitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2021 Nov-Dec; 84 (6): 610—21. doi: 10.5935/0004-2749.20220094
2. Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal disease. *Int J Inflam*. 2013; 2013. ID 281981. doi:10.1155/2013/281981
3. Chen H. Recent developments in ocular drug delivery. *J Drug Target*. 2015; 23(7—8): 597–604. doi:10.3109/1061186X.2015.1052073
4. Медведев И.Б., Самодурова Е.В., Светличная С.В., Баталина Л.В., Дергачева Н.Н. Эффективность современных методов лечения неинфекционных увеитов. Обзор. *Офтальмология*. 2023; 20 (2): 208—14. [Medvedev I.B., Samodurova E.V., Svetlichnaya S.V., Batalina L.V., Dergacheva N.N. Review of the effectiveness of modern treatment of non-infectious uveitis. *Ophthalmology in Russia*. 2023; 20 (2): 208—14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-208-214>
5. Walsh DA, Moran HW, Shamblee DA, et al. Antiinflammatory agents. 3. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-amino-3-benzoylphenylacetic acid and analogues. *J Med Chem*. 1984; 27 (11): 1379—88. doi:10.1021/jm00377a001
6. Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, et al. 24-hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand white rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008; 24 (4): 392—8. doi:10.1089/jop.2007.0082
7. Villena C, Vivas JM, Villar AM. Ocular inflammation models by topical application: croton-oil induced uveitis. *Curr Eye Res*. 1999; 18 (1): 3—9. doi: 10.1076/ceyr.18.1.3.5395
8. Аксенова С.В., Пятаев Н.А., Малкина М.В. Сравнительная оценка двух методов моделирования аутоиммунного увеита. *Вестник Мордовского университета*. 2017; 27 (3): 428—39. [Aksenova S.V., Pyatayev N.A., Malkina M.V. Comparative examination of two methods for modeling autoimmune uveitis. *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2017; 27 (3): 428—39 (In Russ.)]. doi: 10.15507/0236-2910.027.201703.428-439
9. Kida T, Kozai S, Takahashi H. Pharmacokinetics and efficacy of topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs in retinochoroidal tissues in rabbits. *PLoS One*. 2014; 9 (5). e96481. doi: 10.1371/journal.pone.0096481

Вклад авторов в работу: Е.В. Блинова, П.А. Лябушев — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Е.А. Литвин, Д.С. Блинов, А.А. Галчин, Е.В. Ших — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; М.В. Ших, И.С. Струц, К.Д. Блинов, С.Д. Юдина, О.В. Василькина, С.В. Зотов — сбор и обработка данных.

Authors’ contribution: E.V. Blinova, P.A. Lyabushev — development of the concept and design of the study, final preparation of the article for publication; E.A. Litvin, D.S. Blinov, A.A. Galchin, E.V. Shikh — development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of the data, writing and editing of the article; M.V. Shikh, I.S. Struts, K.D. Blinov, S.D. Yudina, O.V. Vasil’kina, S.V. Zotov — collection and statistical processing of the data.

Поступила: 17.10.2024. Переработана: 24.10.2024. Принята к печати: 25.10.2024

Originally received: 17.10.2024. Final revision: 24.10.2024. Accepted: 25.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия
Екатерина Валериевна Блинова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Петр Александрович Лябушев — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
Ивар Сергеевич Струц — студент 4-го курса

Кирилл Дмитриевич Блинов — студент 2-го курса

Софья Дмитриевна Юдина — студентка 2-го курса

Сергей Евгеньевич Зотов — студент 5-го курса

Евгения Валерьевна Ших — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, 117997, Россия

Евгений Александрович Литвин — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии и оценки технологий здравоохранения

Дмитрий Сергеевич Блинов — д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией фармакологии и оценки технологий здравоохранения
ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

Александр Александрович Галчин — канд. мед. наук, заместитель директора инженерно-физического института биомедицины

Ольга Владимировна Василькина — канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальной медицины

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

Максим Валерьевич Ших — магистр

Для контактов: Екатерина Валериевна Блинова, bev-sechenov@mail.ru

Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
Ekaterina V. Blinova — Dr. of Med. Sci., professor, professor of the department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine department

Petr A. Lyabushev — PhD student, department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine
Ivar S. Struts — 4th year student

Kirill D. Blinov — 2th year student

So’fya D. Yudina — 2th year student

Sergey E. Zotov — 5th year student

Evgeniia V. Shich — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine
Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia
Evgeny A. Litvin — Cand. of Biol. Sci., researcher of laboratory of pharmacology healthcare technology assesment

Dmitry S. Blinov — Dr. of Med. Sci., head of the laboratory of pharmacology healthcare technology assesment

Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115409, Russia

Alexander A. Galchin — Cand. of Med. Sci., deputy director of the engineering and physics institute of biomedicine

Olga V. Vasilkina — Cand. of Med. Sci., associate professor, department of fundamental medicine

MSTU N.E. Bauman Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Maksim V. Shikh — Master

For contacts: Ekaterina V. Blinova, bev-sechenov@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-78-83>



Incidence of *PAX6* single nucleotide polymorphisms in congenital iridofundal coloboma and other congenital ocular abnormalities: a tertiary care hospital experience from central India

Shashi Jain¹, Sujata Lakhtakia¹, Pankaj Choudhary¹, Sanjay Kumar Pandey² , Shivcharan Lal Chandravanshi¹, Anamika Tiwari¹

¹ Department of Ophthalmology, Shyam Shah Medical College, Rewa, Madhya Pradesh, 486001, India

² Multidisciplinary Research Unit, Shyam Shah Medical College, Rewa, Madhya Pradesh, 486001, India
pandeysanjaybt@rediffmail.com

Purpose of this study is to identify selected single nucleotide polymorphisms (SNP) of the *PAX6* gene and to assess their correlation with congenital iridofundal colobomas and other congenital ocular anomalies. **Material and methods.** It was a case-control study done on 45 patients aged from 75 days to 58 years (mean age 29.36 ± 14.4 years) with irido-fundal coloboma and 45 healthy controls aged 35.23 ± 13.92 years. Ocular examination was done by using slit-lamp microscopy inspection, fundoscopy and intraocular pressure measurement. Genotyping was done by using the polymerase chain reaction — restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. **Results.** Two irido — fundal coloboma patients showed CT (+/–) heterozygous genotype of rs667773 SNP and the rest were wild-type CC (–/–) homozygous genotype. All controls showed CC (–/–) wild-type homozygous genotype. *PAX6* SNP rs3026354 showed CC (–/–) wild-type homozygous genotype condition in all patients. Neither CG (+/–) heterozygous nor homozygous GG (+/+) genotype was reported in patients and controls. SNP rs662702, genotype pattern was CC (–/–) wild type homozygous in all patients and controls. CC genotype frequency was 95.56 and CT genotype was 4.4% while C allele frequency was 97.78 and T allele frequency was 2.22% in rs667773 C>T SNP. rs3026354C>G SNP had 100% CC genotype and C allele frequency in both case and control populations. SNP rs 662702C>T showed 100% CC genotype and C allele frequency in the case and control respectively. **Conclusion.** The elevated frequency of the CC genotype with C allele was more common in irido fundal patients. Two heterozygous CT genotype of rs667773C>T SNP were reported in two irido-fundal coloboma patients.

Keywords: polymorphism; mutation; gene; polymerase chain reaction; restriction fragment length polymorphism; single-nucleotide polymorphism

Conflict of interest: none.

Financial support: This study was funded by Department of Health Research, Ministry of Health & Family welfare, New Delhi, India.

Acknowledgement: Sincere thanks to Mr. Vivek Ckamkel for his technical assistance.

For citation: Jain S, Lakhtakia S, Choudhary P, Pandey SK, Chandravanshi SL, Tiwari A. Incidence of *PAX6* single nucleotide polymorphisms in congenital iridofundal coloboma and other congenital ocular abnormalities: a tertiary care hospital experience from central India. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 78-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-78-83>

Частота выявления однонуклеотидного полиморфизма *PAX6* при врожденной иридофундальной колобоме и других врожденных глазных аномалиях: опыт больницы третичного уровня из центральной Индии

Шаши Джейн¹, Суджата Лакхтакия¹, Панкадж Чоудхари¹, Санджай Кумар Пандей² , Шивчаран Лал Чандраванши¹, Анамика Тивари¹

¹ Медицинский колледж Шьяма Шаха, кафедра офтальмологии, Рева, Мадхья-Прадеш, 486001, Индия

² Медицинский колледж Шьяма Шаха, многопрофильное исследовательское подразделение, Рева, Мадхья-Прадеш, 486001, Индия

Цель работы — выявление отобранных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *PAX6* и оценка их корреляции с врожденной иридофундальной колобомой и другими врожденными аномалиями глаз. **Материал и методы.** В исследование, проведенное в формате случай-контроль, вошли 45 пациентов с иридофундальной колобомой в возрасте от 75 дней до 58 лет (в среднем $29,36 \pm 14,4$ года) и 45 здоровых лиц (средний возраст $35,23 \pm 13,92$ года). Офтальмологическое обследование включало биомикроскопию, фундоскопию и тонометрию. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). **Результаты.** У двух пациентов с иридофундальной колобомой был выявлен гетерозиготный генотип CT (+/–) SNP rs667773, а у остальных был гомозиготный генотип CC (–/–) дикого типа. У всех контрольных лиц был выявлен гомозиготный генотип CC (–/–) дикого типа. *PAX6* SNP rs3026354 характеризовался CC (–/–) дикого типа гомозиготного генотипа у всех пациентов. Ни гетерозиготный CG (+/–), ни гомозиготный GG (+/+) генотипы не были зарегистрированы у пациентов и лиц контрольной группы. Паттерн генотипа SNP rs662702 был CC (–/–) дикого типа гомозиготным у всех пациентов и лиц контрольной группы. Частота генотипа CC составила 95,56%, а генотипа CT — 4,4%, в то время как частота аллеля C составила 97,78%, а частота аллеля T — 2,22% в rs667773 C>T SNP, частота SNP rs3026354C>G генотипа CC и аллеля C была 100% как в популяции пациентов, так и в контрольной группе. Частота SNP rs 662702C>T генотипа CC и C аллеля также была 100% у пациентов и в контроле. **Заключение.** Повышенная частота CC генотипа с C аллелем была более распространена у пациентов с иридо-фундальной колобомой. Два гетерозиготных CT генотипа rs667773C>T SNP были зарегистрированы у двух пациентов с иридо-фундальной колобомой.

Ключевые слова: полиморфизм; мутация; гены; ПЦР; RFLP; SNP

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование поддержано Департаментом медицинских исследований Министерства здравоохранения и благосостояния семьи, Нью-Дели, Индия.

Благодарности: Искренняя благодарность г-ну Вивеку Камкелю за его техническую помощь.

Для цитирования: Джейн Ш., Лакхтакия С., Чоудхари П., Пандей С.К., Чандраванши Ш.Л., Тивари А. Частота выявления однонуклеотидного полиморфизма *PAX6* при врожденной иридофундальной колобоме и других врожденных глазных аномалиях: опыт больницы третичного уровня из центральной Индии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17(4): 78-83. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-78-83>

PAX6 is located on human chromosome 11p13, *PAX6* spans 22 kilobases and contains 14 exons encoding a protein with 422 amino acids. The *PAX6* gene codes a transcriptional regulator that controlled development of forebrain, pancreas and ocular tissues, including corneal epithelium, lens and retina in human [1]. *PAX6* gene is also a master control gene in the development of ocular tissues in invertebrates [2]. Mutations in *PAX6* gene lead to a variety of hereditary ocular malformations of the anterior and posterior segment, including aniridia, coloboma of the iris, keratitis, congenital cataracts, Peter’s anomaly, and optic nerve defects [3, 4]. A total of 300 mutations in the *PAX6* gene resulted in different disease phenotypes, many of which resulted from gain-of-function or loss-of-function mutations [5]. Mutations or intragenic

deletions of *PAX6* were the major causes of aniridia and iris coloboma, however, rare cases could be associated with large chromosomal deletions or rearrangements [6]. Ocular coloboma is a congenital eye disorder characterized by partial absence of the iris and fundus coloboma. The aim of this study was to establish the correlation between *PAX6* gene polymorphism and the development of irido-fundal coloboma.

MATERIAL AND METHODS

The study included 45 patients with congenital iris colobomas or fundal iris colobomas. Among the patients, the age ranged from 75 days to 58 years, with a mean of 29.36 ± 14.4 years. With 18 males and 27 females, the male to female ratio was 2 : 3. A total of 45 healthy controls were also

Table 1. SNPs, Primer sequence, and PCR Conditions
Таблица 1. SNP, последовательность праймера и условия ПЦР

<i>PAX6</i> Genes SNPs Однонуклеотидные полиморфизмы гена <i>PAX6</i>	Primer sequence Последовательность праймера	PCR Conditions Условия ПЦР
rs667773C>T	5'-TGGCACAATATGGAAAATCAA-3'F 5'-CGGAGCAAACAGGTTTAAAGA-3'R	One cycle at 95 °C for 5 min, 35 cycle of 95 °C for 30s, 62 °C for 40 s and 72 °C for 40 s and one final extension cycle at 72 °C for 10 min Один цикл при 95 °C в течение 5 мин, 35 циклов при 95 °C в течение 30 с, 62 °C в течение 40 с и 72 °C в течение 40 с и один заключительный цикл удлинения при 72 °C в течение 10 мин
rs3026354C>G	5-CTCCCAAGCTCCCTAAGCCA-3' F 5-CGCCCCGAGGCTCTGTACGGC-3-R	One cycle at 95 °C for 5 min, 35 cycle of 95 °C for 30 s, 63 °C for 40 s and 72 °C for 40 s and one final extension cycle at 72 °C for 10 min Один цикл при 95 °C в течение 5 мин, 35 циклов при 95 °C в течение 30 с, 63 °C в течение 40 с и 72 °C в течение 40 с и один заключительный цикл удлинения при 72 °C в течение 10 мин
rs662702C>T	5-ACCAGACTGTGCTACTTTGC-3' F 5-ATTGAGATTCATTGCTCCGG-3-R	One cycle at 95 °C for 5 min, 35 cycle of 95 °C for 30 s, 62 °C for 40 s and 72 °C for 40 s and one final extension cycle at 72 °C for 10 min Один цикл при 95 °C в течение 5 мин, 35 циклов при 95 °C в течение 30 с, 62 °C в течение 40 с и 72 °C в течение 40 с и один заключительный цикл удлинения при 72 °C в течение 10 мин

recruited for comparison of allele frequencies. The control group had a mean age of 35.23 ± 13.92 years and included 12 males and 33 females.

The study was conducted in the tertiary care hospital of Madhya Pradesh, India. The study was approved by Institutional Human Ethical Committee of college and all participants gave their written informed consent for the study. A pretested questionnaire was applied to obtain detailed relevant information of ophthalmological examination. Study design was case-control. All patients were informed verbally as well as in written form about the purpose and the method of the research and the voluntary nature of participation in the study. A total 45 cases of congenital ocular coloboma attended in ophthalmology out-patient department (OPD) for routine checkup and 45 age and sex matched normal individuals without any ocular disorder were enrolled as controls. Patient diagnosed with presence of deficient iris tissue and presence of coloboma in retina on clinical examination was included in study. Acquired Coloboma subjects and patients not willing for study were excluded from study. Both the patients and controls underwent ophthalmologic examination including bilateral naked eyes visual acuity, eye ball movement, lid, conjunctiva, cornea, sclera, anterior chamber, iris, pupil, lens, and fundus by using slit-lamp microscopy inspection, fundoscopy, retinoscopy, and intraocular pressure measurement. Visual acuity was examined by Snellen chart and converted in logMAR value. Examination of ocular anterior and posterior segments was performed with a slit-lamp biomicroscope and a binocular indirect ophthalmoscope.

About 2 ml venous blood was collected in EDTA vacutainers from patients and controls for DNA extraction. DNA was extracted by kit method (Geneaid Biotech Ltd, Taiwan). Single nucleotide polymorphisms (SNP) of the *PAX6* gene were selected from the published literature [7–9]. Primers for two of the three SNPs were manually designed for polymerase chain reaction — restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Restriction enzymes were selected with the help of NEB cutter software. Oligonucleotide (BR Biochem, India) concentration was 25 pico moles and 2.5 U Taq pol (BR Biochem) while 0.2 mM DNTPs (BR Biochem, India) each

and 1.5 mM MgCl₂ concentration was used for all SNPs to 50 µL reactions. Amplification was performed using thermo cycler (IGENE LABSERVE) machine. Appropriate restriction enzymes were used according to the manuals of the manufacturer. Molecular investigation was done as per previous published literature [10]. Details of the SNPs, primer sequence, and PCR conditions are given in table 1. Amplified product was analysed by horizontal electrophoresis in Ethidium Bromide containing 2% Agarose gel while restriction enzyme digested sample were analyzed on a 3 % Agarose gel. Frequency distribution used to compare the various parameters and t-test (Graphpad software, Version 4) was applied to compare the means of group. The odd ratio (OR), its standard error &95% confidence interval are calculated according to [11]. P value <0.05 was considered statistically significance.

RESULTS

Congenital ocular anomalies had been documented in three cases. For the case group, the mean visual acuity (VA) was 1.65 ± 0.83 logMAR in the right eye (RE) and 1.26 ± 0.55 logMAR in the left eye (LE), while for the control group it was 0.30 ± 0.40 and 0.32 ± 0.46 respectively. A statistically significant difference was found between RE and LE when the values were compared between the cases and controls. The data on demographics and visual acuity are provided in table 2.

The 45 patients studied had 40 bilateral iris colobomas, while 22 had unilateral iris colobomas. Nine unilateral cases involved RE and 13 involved LE. A total of 35 patients had choroidal colobomas, of which five had isolated choroidal colobomas, while the remaining 30 patients had both iris and choroidal colobomas.

Table 2. Demographic details & visual acuity data (Snellen measurement of visual acuity converted to logMAR visual acuity measurements)
Таблица 2. Демографические данные и данные об остроте зрения (значения остроты зрения по Снеллену, преобразованные в значения остроты зрения logMAR)

Characters Показатели	Case Пациенты	Control Контроль	p-value Значение p
Age, years Возраст, лет (Mean ± SD)	29.36 ± 14.4	35.23 ± 13.92	0.0524
Visual acuity Острота зрения (mean log MAR) OD OS	1.65 ± 0.83 1.26 ± 0.55	0.30 ± 0.40 0.32 ± 0.46	< 0.0001 < 0.0001

In the remaining 25 patients with unilateral choroidal coloboma, 10 patients had RE and 15 patients had LE involvement. Among the 29 patients, microcornea was the most common congenital ocular anomaly. There were 14 patients with nystagmus and 8 with microphthalmos. Nine patients were found to have congenital cataracts. In addition to bilateral congenital anomalies, there were 2 cases of disc colobomas, 2 cases of lens colobomas, 1 case of optic disc pits, 1 case of morning glory syndrome, 1 case of Bergmeister’s papilla, 1 case of persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV) and 1 case of persistent hyaloid arteries among the study patients.

Three SNPs of interest were amplified by simple PCR. A 2% agarose gel was used to visualize rs667773, rs3026354 and rs662702 PCR products at 581, 511 and 551 bp respectively. Based on the manufacturer’s instructions, the amplified PCR product was digested with BccI, BsrI, and Hpy188I enzymes. A 3% agarose gel was used to check digested products. Based on restriction digestion of the PCR product, the rs667773 SNP fragmented product size was 581bp, 391bp, and 190bp.

A total of 2 irido-fundal colobomas were CT(+/-) genotypes, whereas all the others were CC(-/-) genotypes. Agarose gel pictures are given in Fig. 1 & 2. TT homomozygous condition was not reported in the patient. CC-/- wild type genotypes were found in all controls. The ancestral allele was C since the reference SNP allele was C/T. As a result of PCR analysis of the rs3026354 SNP, all patients showed CC(-/-) wild type homozygous genotype conditions. The heterozygous CG (+/-) genotype or the homozygous GG (+/+) genotype was not observed in either patients or controls. SNP reference alleles were C/G and ancestral allele was C. The restriction digestion of rs662702 SNP produced a 551bp PCR product, and the genotype pattern was CC-/- wild type homozygous in both patients and controls, while reference SNP alleles were C/T, and ancestral allele was C. In the rs667773 C>T SNP, the CC genotype frequency was 95.56, the CT genotype frequency was 4.44%, the C allele frequency was 97.78, and the T allele frequency was 2.22%. As a result of the rs3026354C>G SNP, 100% of the cases and controls had C allele frequencies and CC genotypes. SNP rs662702C>T displayed CC genotypes and C allele frequencies in cases and controls, respectively. The genotype and allele frequency distribution of the studied SNPs are shown in table 3. CT heterozygous genotypes of the rs667773 SNP were found in only 2 patients in this study. It appeared that one of them had choroidal and iris colobomas in both eyes, as well as microcorneas in both eyes. On the other hand, the choroidal coloboma was limited to the right eye in the other case.

Table 3. Genotype and allele frequency of *PAX6* SNPs in case versus control. The odd ratio (OR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to [11]

Таблица 3. Генотип и частота аллелей *PAX6* SNP у пациентов и в группе контроля. Коэффициент вероятности (OR), его стандартная ошибка и 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) рассчитаны по [11]

SNPs Однону- клеотидные полимор- физмы	Case Пациенты n = 45	Control Контроль n = 45	Odd ratio 95% CI Коэффи- циент вероятности 95 % ДИ	p
	genotype allele frequency генотип частота аллелей	genotype allele frequency генотип частота аллелей		
rs667773C>T	CC{43(95.56)} CT{2(4.44)} TT(0) C{88 (97.78)} T{2(2.22)}	CC{45(100)} CT(0) TT(0) C{90(100)} T(0)	5.22 0.244 to 112.06	0.29
rs3026354C>G	CC{45(100)} CG (0) GG (0) C{90 (100)} G{(0)}	CC {45(100)} CG(0) GG(0) C {90(100)} G(0)	1.0 0.0194 to 51.49	1.0
rs662702C>T	CC{45(100)} CT (0) TT (0) C{90 (100)} T(0)	CC{45(100)} CT(0) TT(0) C{90(100)} T(0)	1.0 0.0194 to 51.49	1.0

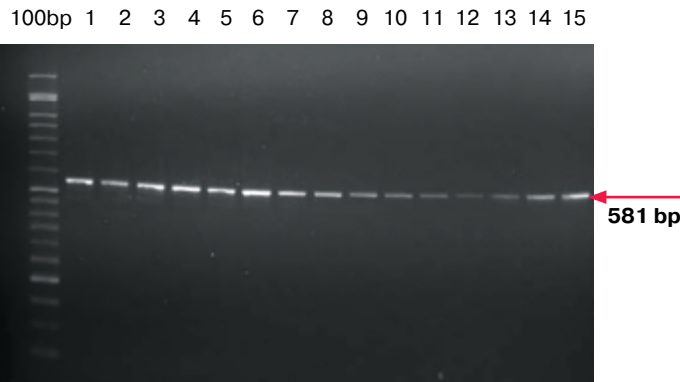


Fig. 1. PCR Amplicon of *PAX6* rs667773 SNP
Рис. 1. ПЦР-ампликон SNP *PAX6* rs667773

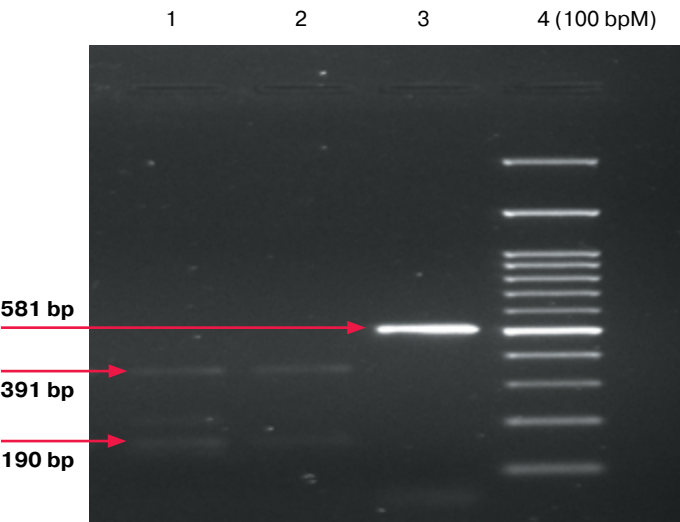


Fig. 2. PCR product restriction enzyme analysis of *PAX6* rs667773 single nucleotide polymorphism using BccI restriction enzyme. Digested samples were analysed by horizontal electrophoresis on a 3% agarose gel. Lane 1 and 2 resulted in heterozygote condition with CT genotype. Lane 3 resulted in an undigested 581bp fragment of genotype CC. Lane 4 is a 100bp DNA ladder
Рис. 2. Анализ рестриктазой продукта ПЦР однонуклеотидного полиморфизма *PAX6* rs667773 с использованием рестриктазы BccI. Расщепленные образцы анализировали с помощью горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле. Дорожки 1 и 2 показали гетерозиготное состояние с генотипом СТ. Дорожка 3 показала нерасщепленный фрагмент генотипа СС длиной 581 пн. Дорожка 4 представляет собой лестницу ДНК длиной 100 пн

DISCUSSION

One of the most extensively studied genes, *PAX6* performs a variety of roles in oculogenesis and contributes to many human congenital ocular malformations. Coloboma patients and those with other ocular congenital anomalies can have the *PAX6* gene sequenced to determine novel sequence changes and clinical phenotypes that may shed light on disease pathogenesis. There was no evidence of an association between *PAX6* and coloboma in a study in the north Indian population, but it was a pilot study and suggested expanding the study to large populations [12]. The *PAX6* gene SNPs rs662702 and rs667773 were associated with extreme myopia in Japanese patients [13]. As a result of our study, two patients with irridofundal coloboma carried a heterozygous CT genotype of rs667773C>T SNP. In this study, we focused on the population of Vindhyan region and conducted a hospital-based study. In three of the studied *PAX6* SNPs, the CC wild type genotype was observed in both patients and controls. A recent study by Y.Tsai et al. found rs667773 to be associated with high myopia among Chinese Taiwanese [10]. In an independent study conducted in China, *PAX6* mutations were associated with microcornea [14]. Mutations in *PAX6* coding regions are associated with thinning of the outer and inner retinal layers of the macula, consistent with fewer neurons in the macula and abnormal foveal formation [15]. As a result of this study, we demonstrated the use of PCR-RFLP for the detection of SNPs in the *PAX6* gene in iridofundal colobomas. The frequency of *PAX6* SNPs in iridofundal colobomas was determined using a rapid and inexpensive method. As well, this study confirms that CC wild type homozygous genotypes and C alleles are most common in case and control groups. In Tunisia, a nonsense mutation (p.Q89X) was found in a family with aniridia and congenital cataracts [16]. As well as the coloboma mutations, N. Azuma et al. also identified new mutations in pedigrees with optic-nerve malformations, including hypoplasia/aplasia of the optic-nerve, persistent hyperplastic primary vitreous, and morning glory disc anomaly [17]. There may be a correlation between vitamin A levels and coloboma, since vitamin A may be an important ocular marker. Deficiency of vitamin A occur in the majority of Indians, which affects their vision. Vitamin A is essential for the expression of many genes involved in ocular morphogenesis and eye development. It is unable to close the optic fissure in embryos deficient in vitamin A.

Limitation of the study. The correlation between the polymorphism of the *PAX6* gene and the iridofundal coloboma was not established because of the small sample size. A larger study of the population must be conducted in order to determine the genotype associated with iridofundal colobomas.

CONCLUSION

Very few studies were evaluated the association of *PAX6* gene with choroidal fundal coloboma or other congenital ocular anomalies. A large part of human ocular tissue development is controlled by the *PAX6* gene. *PAX6* encodes a transcriptional regulator involved in regulating development

of the forebrain, pancreas, cornea, lens, and retina of the human eye. Using *PAX6* gene polymorphism as a marker for iridofundal colobomas, we sought to establish a correlation between the two. We identified only 2 patients with irridofundal coloboma who had a heterozygous CT genotype for rs667773C>T. Due to the small number of heterozygous genotypes and/or alleles present in the 2 cases with different clinical phenotype patterns, correlation studies could not be performed. Wild type CC homozygosity has been reported for three SNPs in the *PAX6* gene in both patient and control groups. It was found that iridofundal colobomas had an ancestral allele of C for rs667773, rs3026354, and rs662702 polymorphisms of the *PAX6* gene.

References/Литература

- Georgala PA, Carr CB, Price DJ. The role of *PAX6* in forebrain development. *Dev Neurobiol.* 2011 Aug; 71 (8): 690–709. doi: 10.1002/dneu.20895
- Gehring WJ. The master control gene for morphogenesis and evolution of the eye. *Genes Cells.* 1996 Jan; 1 (1): 11–5. doi: 10.1046/j.1365-2443.1996.11011.x
- Vincent MC, Gallai R, Olivier D, et al. Variable phenotype related to a novel *PAX6* mutation (IVS4+5G>C) in a family presenting congenital nystagmus and foveal hypoplasia. *Am J Ophthalmol.* 2004 Dec; 138 (6): 1016–21. doi: 10.1016/j.ajo.2004.08.003
- Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, et al. Mutations of the *PAX6* gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun; 72 (6): 1565–70. doi: 10.1086/375555
- Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Mol Genet Metab.* 2011 Dec; 104 (4): 448–56. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.029
- D’Elia AV, Pellizzari L, Fabbro D, et al. Adeletion 3’ to the *PAX6* gene in familial aniridia cases. A deletion 3’ to the PAX6 gene in familial aniridia cases. *Mol Vis.* 2007 Jul 23; 13: 1245–50. PMID: 17679951.
- Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, et al. Association of *paired box 6* with high myopia in Japanese. *Mol Vis.* 2012; 18: 2726–35. PMID: 23213273.
- Jiang B, Maurice KH, Leung KH, et al. *PAX6* haplotypes are associated with high myopia in Han chinese. *PLoS One.* 2011 May 12; 6 (5): e19587. doi: 10.1371/journal.pone.0019587
- ChungLL, Edward H, Chen KC, et al. A functional polymorphism at 3’UTR of the *PAX6* gene may confer risk for extreme myopia in the Chinese. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 1; 52 (6): 3500–5. doi: 10.1167/iovs.10-5859
- Tsai YY, Chiang CC, Lin HJ, et al. A PAX6 gene polymorphism is associated with genetic predisposition to extreme myopia. *Eye (Lond).* 2008 Apr; 22 (4):576–81. doi: 10.1038/sj.eye.6702982
- Altman DG, Martin Bland J. How to obtain the confidence interval from a P value. *BMJ.* 2011; 43: d2090. https://doi.org/10.1136/bmj.d2090
- Kumar K, Tanwar M, Naithani P, et al. *PAX6* gene analysis in irido-fundal coloboma. *Mol Vis.* 2011; 17: 1414–9. PMID: 21655361.
- Kanemak N, Meguro A, Yamane T, et al. Study of association of *PAX6* polymorphisms with susceptibility to high myopia in a Japanese population. *Clin Ophthalmol.* 2015 Oct 27; 9: 2005–11. doi: 10.2147/OPTH.S95167
- Wang P, Shiqiang Li WS, Zhang Q. *PAX6* mutations identified in 4 of 35 families with microcornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Sep 19; 53 (10): 6338–42. doi: 10.1167/iovs.12-10472
- Pedersen HR, Baraas RC, Landsend ES, et al. *PAX6* Genotypic and retinal phenotypic characterization in congenital aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 May 11; 61 (5): 14. doi: 10.1167/iovs.61.5.14
- Chograni M, Derouiche K, Chaabouni M, Lariani I, Bouhamed HC. Molecular analysis of the *PAX6* gene for aniridia and congenital cataracts in Tunisian families. *Hum Genome Var.* 2014 Sep 4; 1: 14008. doi: 10.1038/hgv.2014.8
- Azuma N, YamaguchiY, Handa H, et al. Mutations of the *PAX6* gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun; 72 (6): 1565–70. doi: 10.1086/375555

Authors’ contribution: all authors made a significant contribution to the concept development, research and writing of the article, read and approved the final version before publication.

Вклад авторов в работу: все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Поступила: 19.02.2024. Переработана: 14.03.2024. Принята к печати: 15.03.2024

Originally received: 19.02.2024. Final revision: 14.03.2024. Accepted: 15.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / С ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Department of Ophthalmology, Shyam Shah Medical College, Rewa, Madhya Pradesh, 486001, India

Shashi Jain — Professor

Sujata Lakhtakia — Associate Professor

Pankaj Choudhary — Professor

Shivcharan Lal Chandravanshi — Associate Professor

Anamika Tiwari — Assistant Professor

Multidisciplinary Research Unit, Shyam Shah Medical College, Rewa, Madhya Pradesh, 486001, India

Sanjay Kumar Pandey — Scientist II

For contacts: Sanjay Kumar Pandey, pandeysanjaybt@rediffmail.com

Медицинский колледж Шьяма Шаха, кафедра офтальмологии, Рева, Мадхья-Прадеш, 486001, Индия

Шаши Джейн — профессор

Суджата Лакхтакия — доцент

Панкадж Чоудхари — профессор

Шивчаран Лал Чандраванши — доцент

Анамика Тивари — профессор

Медицинский колледж Шьяма Шаха, многопрофильное исследовательское подразделение, Рева, Мадхья-Прадеш, 486001, Индия

Санджай Кумар Пандей — исследователь

Для контактов: Санджай Кумар Пандей, pandeysanjaybt@rediffmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-84-88>



Оценка концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ первого типа в различных тромбоцитарных препаратах

Е.В. Ченцова¹, Н.В. Боровкова^{2, 3}, К.В. Сироткина¹ , О.В. Безнос¹,
М.С. Макаров², И.Н. Пономарев², М.В. Сторожева²

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

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Цель работы — оценить содержание тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ первого типа (ТИМП-1) в тромбоцитарных препаратах, полученных разными способами. **Материал и методы.** Из крови 10 доноров-добровольцев выделяли богатую тромбоцитами плазму (БоТП), бедную тромбоцитами плазму, суспензию тромбоцитов, отмытых от плазмы (ОтмТр), проводили морфофункциональный анализ тромбоцитов. После этого из БоТП, ОтмТр и бедной тромбоцитами плазмы готовили лизат тромбоцитов. Концентрацию ТИМП-1 в лизатах определяли с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Уровень ТИМП-1 в лизатах БоТП и ОтмТр достоверно не различался, в бедной тромбоцитами плазме уровень ТИМП-1 был достоверно ниже, чем в лизатах БоТП и ОтмТр ($p = 0,003$). Во всех типах препаратов концентрация ТИМП-1 в 2—4 раза превышала аналогичные значения в сыворотке крови здоровых людей, приводимые в других исследованиях. Выявлена слабая корреляция между концентрацией ТИМП-1 и количеством тромбоцитов в БоТП, корреляционная связь между содержанием тромбоцитов с гранулами и уровнем ТИМП-1 в лизатах отсутствовала. Присутствие лейкоцитов в исходной БоТП также не влияло на уровень ТИМП в конечных лизатах. Выявлена сильная корреляционная связь между концентрацией ТИМП-1 в лизате ОтмТр и в бедной тромбоцитами плазме, а также прямая корреляция между общим содержанием тромбоцитов и уровнем ТИМП-1 в лизате БоТП. **Заключение.** Препараты с высокими концентрациями ТИМП-1 могут быть получены как из концентрированных суспензий тромбоцитов, так и из бедной тромбоцитами плазмы. Для оптимизации методики необходимо исследование эффекта тромбоцитарных препаратов с ТИМП на различных биологических моделях.

Ключевые слова: кератолитис; роговица; тромбоциты; гранулы; лизат; тканевой ингибитор металлопротеиназ
Конфликт интересов: отсутствует.
Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования: Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Сироткина К.В., Безнос О.В., Макаров М.С., Пономарев И.Н., Сторожева М.В. Оценка концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ первого типа в различных тромбоцитарных препаратах. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4):84-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-84-88>

Evaluation the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases first type concentration in various platelet-related products

Ekaterina V. Chentsova¹, Natalia V. Borovkova^{2, 3}, Kseniya V. Sirotkina¹ , Olga V. Beznos¹,
Maksim S. Makarov², Ivan N. Ponomarev², Maya V. Storozheva²

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

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
sirotkina.ksen8@yandex.ru

Purpose: to evaluate the content of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP-1) in platelet preparations obtained in different methods **Material and methods.** Platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma, and a suspension of platelets washed from plasma (WP) were isolated from the blood of 10 volunteer donors, and a morphofunctional analysis of platelets was performed. After that, a platelet lysate was prepared from PRP, WP, and platelet-poor plasma. The concentration of TIMP-1 in the lysates was determined using enzyme immunoassay. **Results.** The level of TIMP-1 in the lysates of PRP and WP did not differ significantly; in platelet-poor plasma, the level of TIMP-1 was significantly lower than in the lysates of PRP and WP ($p = 0.003$). In all types of preparations, the concentration of TIMP-1 was 2-4 times higher than similar values in the blood serum of healthy people, as reported in other studies. A weak correlation was found between the TIMP-1 concentration and the platelet number in PRP, and there was no correlation between the content of platelets with granules and the TIMP-1 level in the lysates. The presence of leukocytes in the initial PRP also did not affect the TIMP level in the final lysates. A strong correlation was found between the TIMP-1 concentration in the WP lysate and in platelet-poor plasma, as well as a direct correlation between the total platelet content and the TIMP-1 level in the PRP lysate. **Conclusions.** Preparations with high concentrations of TIMP-1 can be obtained both from concentrated platelet suspensions and from platelet-poor plasma. To optimize the method, it is necessary to study the effect of platelet preparations with TIMP on various biological models.

Keywords: keratolysis; cornea; platelets; granules; lysate; tissue inhibitor of metalloproteinases
Conflict of interests: there is no conflict of interests.
Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation: Chentsova E.V., Borovkova N.V., Sirotkina K.V., Beznos O.V., Makarov M.S., Ponomarev I.N., Storozheva M.V. Evaluation the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases first type concentration in various platelet-related products. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4):84-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-84-88>

Тромбоциты человека содержат широкий спектр биологически активных веществ, которые могут быть использованы для лечения многих тканевых дефектов [1–5]. В офтальмологии препараты на основе аутологичных тромбоцитов (капли, субконъюнктивальные инъекции, тромбофибриновый сгусток) показали хороший клинический эффект при лечении повреждений роговицы различного генеза, а также при лечении рубцовых посттравматических изменений век [6–11]. Как правило, при разработке тромбоцитарных препаратов исследователи ориентируются на содержание в тромбоцитах факторов роста и дифференцировки клеток, ангиогенных факторов и цитокинов. Однако тромбоциты также содержат различные факторы, способные влиять на биологические полимеры и субстраты. Гранулы тромбоцитов содержат металлопротеиназы, которые выделяются в процессе дегрануляции. С другой стороны, в тромбоцитах выявлены тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП-1 и -2) [12–15]. Баланс металлопротеиназ и их ингибиторов в слезной жидкости критически важен для процессов репарации роговицы, а также приживления кератотрансплантата. Избыточная активность металлопротеиназ 2 и 9 вызывает деградацию коллагена базальной мембраны роговицы, распад волокон стромы, что ведет к лизису роговицы или кератотрансплантата. По данным

ряда авторов, в 18–37 % случаев при кератопластике наблюдается перфорация роговицы и лизис кератотрансплантата, что требует повторной трансплантации [16, 17]. Показано, что использование синтетических ингибиторов металлопротеиназ (апротинин [18], доксициклин [19], азитромицин [20]) позволяет эффективно корректировать коллагенолитическую активность ферментов [21, 22]. Однако эти препараты не всегда могут быть доступны в клинической практике. Кроме того, для сохранения стромы необходимо поддерживать нормальную биологическую активность ее клеток, включая их способность к пролиферации. Таким образом, необходимость разработки препаратов, снижающих активность металлопротеиназ, остается актуальной задачей. В этой связи препараты на основе аутологичных тромбоцитов представляют большой интерес и могут быть высоковостребованными для профилактики и лечения лизиса кератотрансплантата в условиях urgentной хирургии.

ЦЕЛЬ работы — оценить содержание ТИМП-1 в тромбоцитарных препаратах, полученных разными способами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ
На базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского исследовали тромбоцитарные препараты, полученные из крови 10 здоровых доноров-добровольцев. У доноров

забирали венозную кровь в стерильные пробирки с консервантами цитратом или ЭДТА, кровь доноров центрифугировали в течение 5–7 мин с ускорением 300–350 g. Затем из каждой пробирки отбирали супернатантную плазму с тромбоцитами и разделяли ее на 2 одинаковые аликвоты, после этого пробирки с плазмой центрифугировали в течение 17 мин с ускорением 700 g. В результате на дне формировался осадок тромбоцитов. Супернатант представлял собой бедную тромбоцитами плазму (БедПл) с концентрацией тромбоцитов менее 100 тыс/мкл. Для получения богатой тромбоцитами плазмы (БоТП) из пробирок удаляли от 2/3 до 3/4 от всего объема БедПл и ресуспендировали осадок тромбоцитов в оставшемся объеме плазмы. Для получения суспензии тромбоцитов, отмытых от плазмы (ОтмТр), из пробирок удаляли весь объем БедПл и вносили изотонический раствор 0,9 % хлорида натрия в объеме от 1/4 до 1/3 от всего объема удаленной плазмы, проводили ресуспендирование осадка до полного исчезновения тромбоцитарных конгломератов. Для получения тромбоцитарных лизатов образцы БоТП, ОтмТр и БедПл замораживали до –40 °С с последующей медленной разморозкой при +2...+4 °С.

Для оценки качества тромбоцитов в образцах БоТП определяли общую концентрацию тромбоцитов (тыс/мкл), содержание тромбоцитов с гранулами (в % и тыс/мкл), концентрацию лейкоцитов (тыс/мкл) [3]. Концентрацию клеток в БоТП оценивали с помощью гематологического анализатора AcTdiff 2 (Beckman Coulter, США) в автоматическом режиме. Содержание тромбоцитов с гранулами в БоТП определяли с помощью разработанного нами метода оценки морфофункционального статуса тромбоцитов, который включает окрашивание клеток витальными (прижизненными) флуорохромными красителями на основе трипафлавина и акридинового оранжевого с последующим их анализом во флуоресцентном микроскопе [4]. Для морфофункционального исследования тромбоцитов использовали конфокальный микроскоп Nikon Eclipse 80i, совмещенный с флуоресцентной лампой Nikon Intesilight C-HGFi (Nikon Corporation, Япония). Тромбоциты с гранулами являются структурно полноценными тромбоцитами, способными к адгезии и агрегации.

Концентрацию ТИМП-1 в образцах определяли методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов ELISA kitfor TIMP-1 и ELISA kitfor MMP-9 (CloneCorp, США). Определение оптической плотности образцов проводили на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета Microsoft Excel и Statistica 10.0. Вычисляли среднее значение (М), среднеквадратичное отклонение (σ), медиану (Me), 1-й и 3-й квартили (25 %; 75 %), коэффициент корреляции Спирмена г. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок. Различия считали достоверными при уровне значимости более 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В полученных образцах БоТП общая концентрация тромбоцитов составила 964 [781; 1121] × 10³/мкл, относительное содержание тромбоцитов с гранулами — 40 [35; 48] %, абсолютное содержание тромбоцитов с гранулами — 374 [323; 434] × 10³/мкл, концентрация лейкоцитов — 0,9 [0,5; 2,0] × 10³/мкл. Уровень ТИМП-1 в лизатах БоТП и ОтмТр достоверно не различался (рисунок), в БедПл уровень ТИМП-1 был достоверно ниже, чем в ли-

затах БоТП и ОтмТр (р = 0,003). Выявлена слабая корреляция между концентрацией ТИМП-1 и общим количеством тромбоцитов в БоТП (г = 0,264, р = 0,05). Корреляционная связь между содержанием тромбоцитов с гранулами и уровнем ТИМП-1 в лизатах отсутствовала. Присутствие лейкоцитов в исходной БоТП также не влияло на уровень ТИМП-1 в конечных лизатах. С другой стороны, отмечена сильная корреляционная связь между концентрацией ТИМП-1 в лизате ОтмТр и БедПл (г = 0,791 р = 0,004), которая, по всей видимости, не связана с общим содержанием тромбоцитов.

Стоит особо отметить, что в полученных образцах БедПл концентрация ТИМП-1 заметно превышала аналогичные показатели в сыворотке крови здоровых людей, которые приводятся в работах по исследованию тромбоцитарных ТИМП. По данным разных авторов, концентрация ТИМП в сыворотке крови в норме варьирует от 100 до 500 пг/мл [13, 14]. Необходимо учитывать, что образование сыворотки сопровождается тотальной активацией тромбоцитов и выходом содержимого их гранул за пределы тромбоцита, при этом тромбоцитарные компоненты секретируются как в растворенном виде, так и в составе цельных тромбоцитарных микровезикул. Микровезикулы тромбоцитов способны адгезировать на фибрине и таким образом удерживаться в составе сгустка без попадания в сыворотку. Кроме того, в сыворотке может происходить быстрая деградация факторов. Неоднократно показано, что концентрация секретируемых тромбоцитами биологически активных веществ в сыворотке заметно ниже того уровня, который наблюдается в препаратах, полученных на основе высококонцентрированных суспензий тромбоцитов [12–14]. Проведенное исследование показало, что высокая концентрация тромбоцитарного ТИМП-1 может быть получена даже в БедПл. При этом суммарное количество ингибиторов в БедПл и ОтмТр (т. е. фактически в плазме отдельно от тромбоцитов и в самих тромбоцитах) заметно выше, чем в БоТП. По всей видимости, критическое значение играет методика концентрирования тромбоцитов и приготовления их лизата. Принципиальным является вопрос о необходимости активации тромбоцитов для получения препаратов с ТИМП.

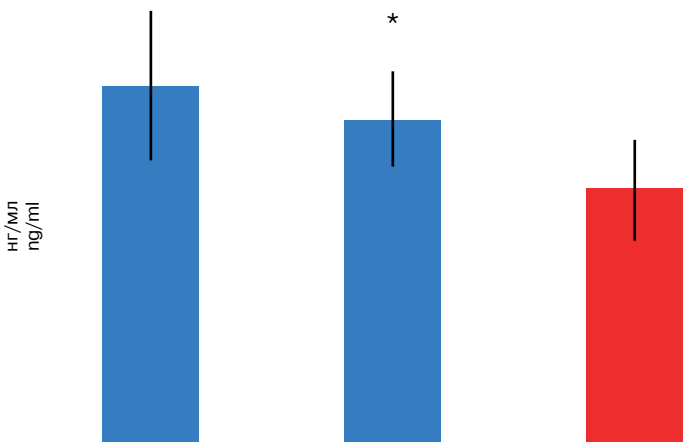


Рисунок. Концентрация ТИМП-1 в лизатах богатой тромбоцитами плазмы (левый столбец) и тромбоцитах, отмытых от плазмы (средний столбец), а также в бедной тромбоцитами плазме (правый столбец). * — $p < 0,003$ по сравнению с концентрацией ТИМП-1 в бедной тромбоцитами плазме
Figure. TIMP-1 concentration in lysates of platelet-rich plasma (left column), platelets washed from plasma (middle column), and in platelet-poor plasma (right column). * — $p < 0.003$ compared with the concentration of TIMP-1 in platelet-poor plasma

Ранее было показано, что в крови человека основной объем ТИМП-1 содержится в тромбоцитах и выделяется при их массовой активации. В условиях тромбоцитопении ТИМП практически не выделяются в сыворотку. Показано, что в биологически полноценных тромбоцитах основной объем ТИМП содержится в открытой канальцевой системе и не ассоциирован с гранулами [23], т. е., по всей видимости, в условиях *in vivo* ТИМП выделяются из тромбоцитов преимущественно в растворимой форме, а не в составе микровезикул. Наше исследование показало отсутствие выраженной корреляции между содержанием тромбоцитов с гранулами и уровнем ТИМП, однако это не означает, что ТИМП присутствуют в тромбоцитах независимо от их качества. Нужно сказать, что механизм секреции ТИМП остается слабоизученным. Не исключено, что в лизате БоТП ингибиторы металлопротеиназ входят в непосредственный контакт с металлопротеиназами тромбоцитов, что вызывает их взаимное ингибирование, осаждение, в результате часть ингибиторов металлопротеиназ не выявляется, в то время как в безплазменной среде это взаимодействие проявляется слабее. К настоящему моменту нет четких данных о содержании ТИМП в БоТП или других типах тромбоцитарных препаратов, предназначенных для непосредственного использования в регенеративной медицине. Для оптимизации методики необходимо исследование эффекта тромбоцитарных препаратов с ТИМП на различных биологических моделях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты с высокими концентрациями ТИМП-1 могут быть получены как из высококонцентрированных суспензий тромбоцитов, так и из БедПл. В процессе исследования удалось выявить прямую корреляцию между общим содержанием тромбоцитов и уровнем ТИМП-1 в лизате БоТП. Для оптимизации способа приготовления и состава тромбоцитарного препарата, способного снижать активность металлопротеиназ, а также применения его в ургентной офтальмохирургии для профилактики и лечения лизиса кератотрансплантата необходимо исследование эффекта тромбоцитарных препаратов с ТИМП на примере различных биологических моделей.

Литература/ References

1. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии. *Офтальмология*. 2018; 15 (4): 388–93. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Alekseeva I.B., Romanova I.Yu. Peculiarities of platelet rich plasma and its application in ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (4): 388–93 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-388-393>
2. 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 Jun 7; 4 (3): 67. doi: 10.1186/scrt218
3. Боровкова Н.В., Макаров М.С., Андреев Ю.В. и др. Оценка циткинового 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., et al. Evaluation of the cytokine composition of blood serum and preparations based on human platelets. *Molekulyarnaya medicina*. 2021; 19 (3): 51–7 (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2021-03-08
4. Макаров М.С., Кобзева Е.Н., Высочин И.В. и др. Морфофункциональный анализ тромбоцитов человека с помощью витального окрашивания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156 (9): 388–91. [Makarov M.S., Kobzeva E.N., Vysochin I.V., et al. Morphofunctional analysis of human platelets using vital staining *Byulleten' noj biologii i mediciny*. 2013;156 (9): 388–91 (In Russ.)].
5. Delgado JJ, Sánchez E, Baro M, et al. A platelet derived growth factor delivery system for bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2012 Aug; 23 (8): 1903–12. doi: 10.1007/s10856-012-4661-z

6. Филатова И.А., Павленко Ю.А., Шеметов С.А. и др. Эффективность применения лизата богатой тромбоцитами плазмы при лечении пациентов с посттравматическими рубцовыми изменениями век. Обзор клинических случаев. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4) (Приложение): 22–6. [Filatova I.A., Pavlenko Yu.A., Shemetov S.A., et al. Efficacy of platelet-rich plasma lysate in the treatment of patients with post-traumatic eyelid scarring: an overview of clinical cases. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4) (supplement): 22–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-22-26>
7. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Н.В. Боровкова. Случай применения аутологичного тромбофибринового сгустка у пациента с послеожоговой персистирующей эрозией роговицы. *Трансплантология*. 2019; 11 (2): 150–7. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., et al. A case of autologous thrombofibrin clot use in a patient with post-burn persistent corneal erosion. *The Russian journal of transplantation*. 2019; 11 (2): 150–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-2-150-157>
8. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. и др. Возможности богатой тромбоцитами плазмы в лечении дефектов роговицы. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2019; 1: 51–3. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., et al. Possibilities of platelet-rich plasma in the treatment of corneal defects (experimental study). *Point of view. East-West*. 2019; 1: 51–3 (In Russ.)]. doi:10.25276/2410-1257-2019-1-51-53
9. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. и др. Опыт применения тромбофибринового сгустка богатой тромбоцитами плазмы при язвенном поражении роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4) (Приложение): 15–21. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., et al. Experience of using a thrombofibrin clot of platelet-rich plasma in ulcerative lesions of the cornea. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4) (supplement): 15–21 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-15-21>
10. Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Макаров П.В., и др. Биологический эффект комбинации лизата тромбоцитов и амниотической мембраны в культуре буккального эпителия. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 115–20. [Chentsova E.V., Borovkova N.V., Makarov P.V., et al. The biological effect of a combination of platelet lysate and amniotic membrane in buccal epithelium culture. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 115–20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-115-120>
11. Лoshкарева А.О., Майчук Д.Ю. Применение богатой тромбоцитами плазмы у пациентов с хроническими эрозиями роговицы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 4: 131–2. [Loshkareva A., Majchuk D. Yu. Use of platelet-rich plasma in patients with chronic corneal erosions. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016; 4:131–2 (In Russ.)].
12. Cooper T, Eisen A, Stricklin G, et al. Platelet-derived collagenase inhibitor: characterization and subcellular localization. *Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1985; 82 (9): 2779–83. doi:10.1073/pnas.82.9.2779
13. Murate T, Yamashita K, Isogai C, et al. The production of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in megakaryopoiesis: possible role of platelet- and megakaryocyte-derived TIMPs in bone marrow fibrosis. *British Journal of Haematology*. 1997; 99 (1): 181–9. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.3293146.x
14. Holten-Anderson M, Brunner N, Christensen I, et al. Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in blood transfusion components. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2002; 62 (3): 223–30. doi:10.1080/003655102317475489
15. Zhao H, Zhao Z, Li D, et al. Efect study of exosomes derived from platelet-rich plasma in the treatment of knee cartilage defects in rats. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023; 18: 160. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03576-0>
16. Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросс-линкинга модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия*. 2014; 2: 29–32. [Moroz Z.I., Maljugin B.Je., Gorohova M.V., Kovshun E.V. UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Ophthalmosurgery*. 2014; 2: 29–32 (In Russ.)].
17. Ченцова Е.В., Вериге Е.Н., Макаров П.В. и др. Кросслинкинг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (3): 93–100. [Chentsova E.V., Verigo E.N., Makarov P.V., et al. Crosslinking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (3): 93–100 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
18. Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008; 466 (7): 1625–32. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0254-z>
19. Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Bozaz-Pehlivan S, et al. Effect of doxycycline on postoperative scarring after trabeculectomy in an experimental rabbit model. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: history and future directions*. 2010; 26 (5): 399–406. <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0064>

20. Li D, Zhou N, Zhang L, et al. Pflugfelder Suppressive Effects of Azithromycin on Zymosan-Induced Production of Proinflammatory Mediators by Human Corneal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51 (11): 5623–9. <https://doi.org/10.1167/iops.09-4992>
21. Lee E, Vaughan D, Parikh S, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by plasminogen in cultured human vascular smooth muscle cells. *Circulation Research.* 1996; 78 (1): 44–9. <https://doi.org/10.1161/01.res.78.1.44>
22. Shu-Chen C, Shun-Fa Y, Ko-Huang L. Regulation of gelatinases expression by cytokines, endotoxin, and pharmacological agents in the human osteoarthritic knee. *Connective Tissue Research.* 2004; 45 (3): 142–50. <https://doi.org/10.1080/03008200490506058>
23. Villeneuve J, Block A, Le B, et al. Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in platelets and megakaryocytes: a novel organization for these secreted proteins. *Experimental Hematology.* 2009; 37 (7): 849–56. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.03.009>

Вклад авторов в работу: Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, редактирование статьи; К.В. Сироткина — сбор данных и их интерпретация, написание статьи; О.В. Безнос, М.С. Макаров — сбор, обработка и анализ данных; И.Н. Пономарев, М.В. Сторожева — 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, K.V. Sirotkina — data collection and interpretation, writing of the article, O.V. Beznos, M.S. Makarov — data collection processing and analysis; I.N. Ponomarev, M.V. Storozheva — data collection and analysis, final preparation of the article for publication.

Поступила: 10.01.2024. Переработана: 09.02.2024. Принята к печати: 10.02.2024
Originally received: 10.01.2024. Final revision: 09.02.2024. Accepted: 10.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Екатерина Валериановна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Ксения Валерьевна Сироткина — аспирант, врач-офтальмолог, ORCID 0009-0007-5148-1712

Ольга Валерьевна Безнос — врач отдела патофизиологии и биохимии

¹ ГБУЗ «НМИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Наталья Валерьевна Боровкова — д-р мед. наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии¹, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов², ORCID 0000-0002-8897-7523

Максим Сергеевич Макаров — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии¹

Иван Николаевич Пономарев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии¹

Майя Викторовна Сторожева — научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии¹

Для контактов: Ксения Валерьевна Сироткина, sirotkina.ksen8@yandex.ru

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

Ekaterina V. Chentsova — Dr. of Med. Sci., professor, senior researcher of the department of traumatology and reconstructive surgery

Kseniya V. Sirotkina — PhD student, department of traumatology and reconstructive surgery, ORCID 0009-0007-5148-1712

Olga V. Beznos — researcher, department of patophysiology and biochemistry

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Natalia V. Borovkova — Dr. of Med. Sci., head of the department of biotechnology and transfusiology¹, associate professor of the department of transplantology and artificial organs², ORCID 0000-0002-8897-7523

Maksim S. Makarov — Cand. of Biol. Sci., senior researcher of the department of biotechnology and transfusiology¹

Ivan N. Ponomarev — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of biotechnology and transfusiology¹

Maya V. Storozheva — researcher of the department of biotechnology and transfusiology¹

For contacts: Kseniya V. Sirotkina, sirotkina.ksen8@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-89-94>

Особенности диагностики демиелинизирующего оптического неврита на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Т.Д. Охоцимская, Е.К. Елисеева✉

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

Представлен клинический случай оптического неврита у пациента с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. В результате проведенного комплексного офтальмологического, клинико-инструментального и лабораторного обследования выявлены объективные признаки одностороннего демиелинизирующего поражения зрительного нерва (по результатам электрофизиологического исследования и оптической когерентной томографии). Спустя год у пациента развилась клиническая картина рассеянного склероза, подтвержденная на магнитно-резонансной томографии. Ассоциации рассеянного склероза с другими аутоиммунными заболеваниями нередки, однако в литературе описано всего несколько случаев развития рассеянного склероза на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Поскольку в реальной клинической практике офтальмологи могут встречаться с поражениями глаз на фоне как установленных, так и дебютирующих аутоиммунных заболеваний, следует рекомендовать проведение расширенного офтальмологического обследования и при необходимости консультацию смежных специалистов для исключения сочетанной патологии.

Ключевые слова: демиелинизирующий оптический неврит; рассеянный склероз; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; оптическая когерентная томография; электрофизиологические исследования; магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Охоцимская Т.Д., Елисеева Е.К. Особенности диагностики демиелинизирующего оптического неврита на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 89-94. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-89-94>

Diagnostic specifics of demyelinating optic neuritis on the idiopathic thrombocytopenic purpura

Tatiana D. Okhotsimskaya, Elena K. Eliseeva✉

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

A clinical case of optic neuritis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura is presented. As a result of a comprehensive ophthalmological, clinical, instrumental and laboratory examination, objective signs of unilateral demyelinating damage of the optic nerve were revealed (according to the results of electrophysiological examinations and optical coherence tomography). A year later the patient developed a clinical symptoms of multiple sclerosis, confirmed by magnetic resonance imaging. Associations of multiple sclerosis with other autoimmune diseases are not uncommon, however, only a few cases of multiple sclerosis on the idiopathic thrombocytopenic

purpura have been described in the literature. Considering that ophthalmologists in clinical practice may encounter concomitant eye diseases on the diagnosed or debuting autoimmune diseases, it is necessary to conduct an ophthalmological examination with immediate consultation of related specialists.

Keywords: demyelinating optic neuritis; multiple sclerosis; idiopathic thrombocytopenic purpura; optical coherence tomography; electrophysiological examinations; magnetic resonance imaging

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Okhotsimskaya T.D., Eliseeva E.K. Diagnostic specifics of demyelinating optic neuritis on the idiopathic thrombocytopenic purpura. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 89-94 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-89-94>

Развитие аутоиммунных заболеваний традиционно связывают с нарушением механизмов иммунологической толерантности, которое приводит к формированию патологического иммунного ответа к собственным тканям — аутоантигенам. К этой группе заболеваний относятся более 100 нозологических форм. Наиболее распространены такие патологии, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз (РС), системная склеродермия, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1-го типа, миастении, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) и др. [1]. Особую роль в вопросе регуляции иммунологической толерантности отводят популяции регуляторных Т-клеток CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ (T-reg), участвующих в механизмах иммуносупрессии. Количественные или функциональные нарушения в системе регуляторных лимфоцитов могут приводить к развитию иммунологической недостаточности, снижению противоопухолевого иммунитета, возникновению аутоиммунных реакций [2].

Аутоиммунные заболевания характеризуются повреждением тканей и нарушением физиологических функций, вызванных иммунным ответом против собственных антигенов. В качестве антигенов могут выступать любые ткани, клетки и компоненты плазмы. Например, при ревматоидном артрите антигеном является иммуноглобулин G (IgG), антиген клеточных ядер (RANA); при РС — компоненты миелина, олигодендроциты и аксоны; при инсулинзависимом диабете — цитоплазматические антигены островковых клеток поджелудочной железы, при системной красной волчанке — внутриядерные нуклеиновые кислоты, белки и нуклеопротеиновые комплексы и т. д.

Разнообразие клинических проявлений аутоиммунных заболеваний объясняется вариабельностью локализации и механизмов повреждения собственных тканей и органов. Нарушение иммунологической толерантности связывают с изменениями экспрессии собственных антигенов, вызванными воспалением или повреждением тканей, воздействием вирусов и бактерий, свободных радикалов или ионизирующей радиации, некоторыми лекарственными препаратами, генетической предрасположенностью. Аутоиммунные процессы могут быть также связаны с молекулярной мимикрией — сходством аутоантигенов с антигенами возбудителей инфекционных заболеваний.

Рассеянный склероз — самая распространенная аутоиммунная патология центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время в мире насчитывают около 2,3 млн больных РС, в том числе в РФ около 200 тыс. [3]. РС представляет собой хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание ЦНС, приводящее к стойкой утрате трудоспособности, и считается одной из наиболее социально значимых проблем современной неврологии, так как это заболевание поражает в основном лиц молодого и трудоспособного возраста. Клинически РС проявляется

множественной (рассеянной) симптоматикой. Часто заболевание дебютирует с оптического неврита (ОН), преимущественно одностороннего, при этом ОН может долгое время являться единственным проявлением демиелинизирующего процесса, без очагового поражения головного и/или спинного мозга, что вызывает определенные диагностические трудности [4–6].

Гетерогенность иммунных механизмов при РС, как и при других аутоиммунных патологиях, а также внешние факторы, генетическая предрасположенность обуславливают ассоциации РС с другими аутоиммунными заболеваниями, например с антифосфолипидным синдромом, псориазом, аутоиммунным тиреоидитом Хашимото и др. [1]. При этом в доступной отечественной литературе не найдено работ о сочетании ИТП и РС, в зарубежных источниках описаны единичные клинические случаи [7]. Имеются сведения о вторичных тромбоцитопениях, индуцированных иммуносупрессивной терапией РС [8, 9].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синонимы: геморрагическая тромбоцитопения, болезнь Верльгофа, синдром Эванса) представляет собой редкое хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся изолированной тромбоцитопенией (содержание тромбоцитов менее 100 × 10⁹/л), обусловленной разрушением тромбоцитов, и сопровождающееся или не сопровождающееся геморрагическим синдромом. Диагноз ИТП устанавливается, когда все другие причины тромбоцитопении исключены. Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 случая на 1000 тыс. населения, чаще болеют дети (преимущественно острое и преходящее течение) и взрослые в возрасте от 20 до 40 лет (характерно хроническое течение, длительность заболевания более 12 мес) [10]. Клинические проявления заболевания зависят от уровня тромбоцитов. ИТП чаще всего манифестирует спонтанными кожными петехиями, носовыми или десневыми кровотечениями, при снижении уровня тромбоцитов до 30,0 × 10⁹/л и ниже возможно развитие тяжелого геморрагического синдрома (метроррагии, желудочно-кишечные и субарахноидальные кровоизлияния и пр.). Безопасным считается количество тромбоцитов 50,0 × 10⁹/л и выше, при этом отсутствует четкая корреляция между количеством тромбоцитов и проявлениями геморрагического синдрома. Так, у некоторых пациентов при низких значениях тромбоцитов может не быть клинических проявлений ИТП, в то время как у других больных при уровне тромбоцитов 50,0 × 10⁹/л и выше ИТП может проявляться кровопотерями различной степени тяжести уже в дебюте заболевания [11]. В основе патогенеза ИТП лежит повышенная деструкция тромбоцитов из-за выработки аутоантител к структурам мембран тромбоцитов и мегакариоцитов и/или неадекватный мегакариоцитопоэз в костном мозге. В последние годы получены многочисленные сведения о роли T-reg как в патогенезе ИТП, так и в па-

тологии синергичных аутоиммунных заболеваний [1]. Верификация диагноза проводится на основе комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией, так как не существует специфических методов диагностики и тестов для подтверждения ИТП [11]. Современными методами терапии полного излечения ИТП достигнуть не удастся. Возможно достижение ремиссии различной длительности или состояния клинической компенсации. Лечение начинают при геморрагическом синдроме и количестве тромбоцитов менее 30,0–50,0 × 10⁹/л. Для достижения эффекта терапии применяют пульс-терапию глюкокортикостероидами, стимуляторы гемопоэза, в качестве экстренной терапии вводят иммуноглобулин человека. При резистентной форме ИТП и при жизнеугрожающих геморрагических осложнениях проводят спленэктомию. Трансфузии тромбоцитов нежелательны из-за риска аллоиммунизации [10]. Следует отметить, что при вторичной тромбоцитопении применяется иной подход к лечению.

Представляем собственное клиническое наблюдение демиелинизирующего поражения зрительного нерва (ЗН) на фоне ИТП.

Пациент М., 37 лет, обратился в НМИЦ ГБ им. Гельгольца с жалобами на резкое снижение зрения на левом глазу, боль за глазом. Ранее отмечались жалобы на пелену перед обоими глазами, усиливающуюся после горячего душа, волнения, физической нагрузки. По данным анамнеза, три года назад диагностирована ИТП, резистентная к терапии глюкокортикостероидами. Год назад проведена спленэктомия, после операции уровень тромбоцитов составлял около 60,0 × 10⁹/л (показатель снижен, но является допустимым для данного заболевания). Пациент находился под диспансерным наблюдением у гематолога.

При первичном офтальмологическом осмотре острота зрения правого глаза составила 1,0, левого — 0,02, некорректированная, внутриглазное давление на обоих глазах — 11 мм рт. ст. Биомикроскопия обоих глаз патологии не выявила. Компьютерная периметрия правого глаза в норме, на левом глазу не определялась из-за низкой остроты зрения. При офтальмоскопическом исследовании с широким зрачком на глазном дне обоих глаз в макулярной области и на периферии патологических изменений не обнаружено, артерии и вены сетчатки нормального калибра. На правом глазу диск ЗН (ДЗН) бледно-розовый, границы четкие. На левом глазу — границы ДЗН четкие, обращало на себя внимание побледнение ДЗН с темпоральной стороны (рис. 1).

По результатам В-сканирования ретробульбарные отделы ЗН не расширены, симметричны, толщина ЗН с оболочками на обоих глазах — 4,4 мм (рис. 1). Морфометрические показатели зрительного нерва в пределах нормальных значений (3,9–5,0 мм) [12].

При проведении электрофизиологических исследований (ЭФИ) выполняли сравнительный анализ изменений амплитуды P50 и N95 компонентов транзистентной паттерн-электро-

ретинограммы (ПЭРГ) и ПЭРГ устойчивого состояния при частоте реверса 16 в секунду, зафиксирован фотонегативный ответ (ФНО) в колбочковой ЭРГ на красный стимул на голубом фоне. Рассчитывали индекс ПЭРГ по отношению амплитуд в ответах на паттерны 0,8 и 16 угловых градусов и индекс ФНО по отношению амплитуд ответа в ЭРГ на стимулы максимальной и минимальной яркости. Оценивали изменения в ПЭРГ и ФНО в совокупности с результатами оптической когерентной томографии (ОКТ).

По результатам ЭФИ на правом глазу изменений не обнаружено. На левом глазу зарегистрировано умеренное угнетение активности нейронов внутреннего ядерного слоя колбочковой системы, снижение амплитуды и удлинение пиковой латентности компонентов P50 и N95 ПЭРГ, что верифицировано как дисфункция амакриновых, биполярных и ганглиозных клеток сетчатки. Доказано, что нейроны колбочковой системы сетчатки и ганглиозные клетки рано вовлекаются в патологический процесс при РС. Данные изменения могут служить первыми объективными маркерами нейродегенеративного процесса, даже при отсутствии характерных очаговых изменений в головном и/или спинном мозге по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [13–17].

По результатам ОКТ определялось истончение слоя нервных волокон в области ДЗН, незначительное на правом глазу и более выраженное на левом глазу, преимущественно с темпоральной стороны (рис. 2). В последние годы с помощью ОКТ высокого разрешения документировано, что снижение толщины слоя нервных волокон является типичным признаком при РС и существует независимо от давности неврита ЗН, выявляется в том числе и на парных интактных глазах, а также у пациентов с РС без ОН в анамнезе [18–21].

Исследование сыворотки крови пациента с помощью иммуноферментного анализа на широкий спектр офтальмотропных инфекционных возбудителей выявило хроническую инфицированность вирусом простого герпеса 1-го типа, а также вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) с при-

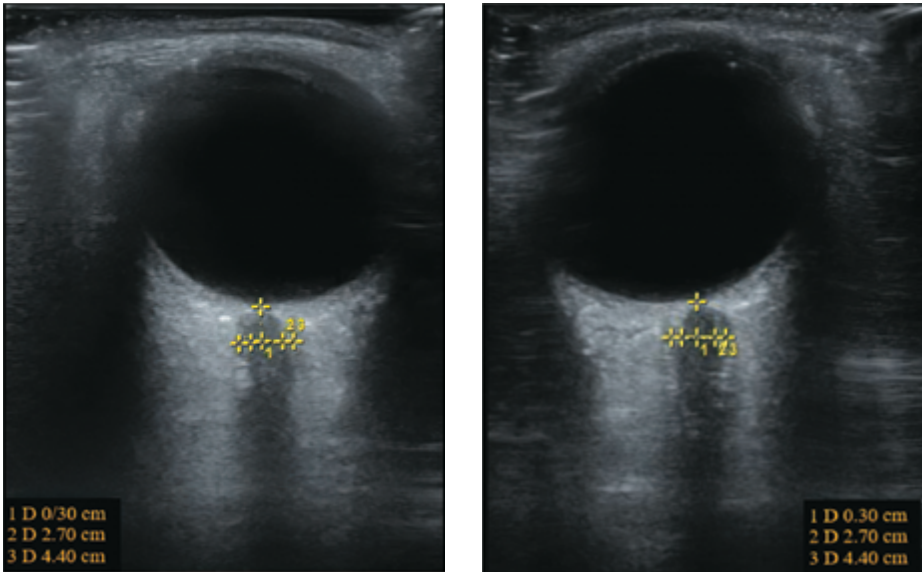


Рис. 1. Эхограмма ЗН пациента. Данные биометрии ретробульбарных отделов ЗН: толщина ЗН без оболочек — 2,7 мм с обеих сторон, с оболочками — 4,4 мм с обеих сторон
Fig. 1. An echogram of the optic nerve (ON) of the patient. Biometric data of the retrobulbar ON: the thickness of the ON without sheaths is 2.7 mm on both sides, with sheaths — 4.4 mm on both sides

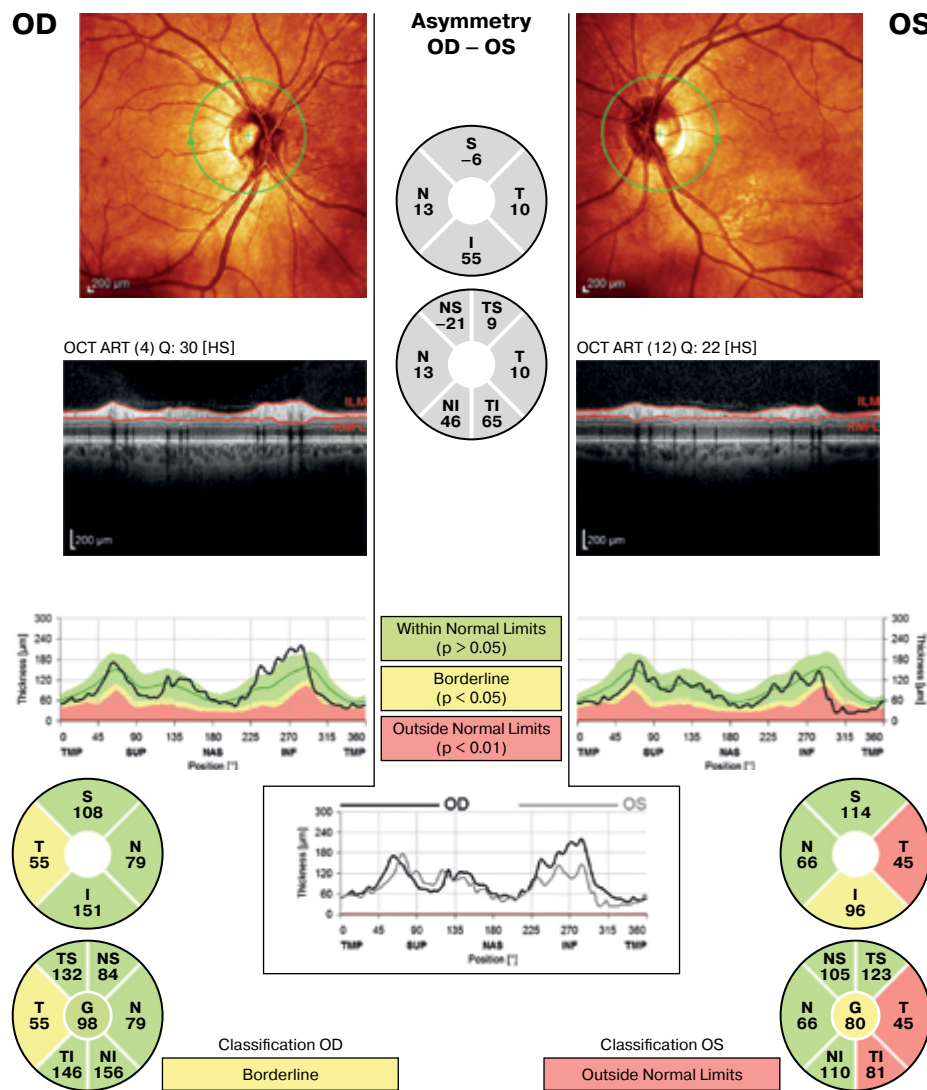


Рис. 2. Результаты оптической когерентной томографии пациента. Истончение слоя нервных волокон в области ДЗН, преимущественно на левом глазу
Fig. 2. The results of the patient's optical coherence tomography. Optical coherence tomography data of the patient. Thinning of the optic nerve disc's nerve fiber layer, mainly in the left eye

знаками активации (наличие IgM). Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о триггерной роли ВЭБ в патогенезе демиелинизирующих заболеваний [22, 23]. Так, Y. Lomakin и соавт. [24] выявили *in vitro* кросс-реактивные антитела между белком ВЭБ и основным белком миелина, подтвердив теорию молекулярной мимикрии в патогенезе РС. М.С. Грись и соавт. [25] показали, что во время обострения РС уровень IgM-антител к ВЭБ выше, чем в период ремиссии.

Пациенту был установлен диагноз: «оптический неврит левого глаза». Учитывая данные анамнеза (наличие аутоиммунного заболевания, жалобы) и результаты исследований (характерные изменения ЭФИ и ОКТ), а также данные иммунного статуса, нельзя было исключить демиелинизирующий характер процесса. В рамках дообследования пациенту было рекомендовано обратиться к неврологу, была проведена МРТ головного мозга с контрастированием. По результатам МРТ и клинического осмотра диагноз демиелинизирующего заболевания не подтвержден.

После проведенного лечения (глюкокортикостероиды в/в капельно, антибиотикотерапия в/в капельно, аци-

кловир в таблетках) острота зрения на левом глазу восстановилась до 0,5 н/к. Пациент выписан с рекомендациями динамического наблюдения у офтальмолога, невролога и гематолога.

Через год пациент обратился к неврологу по месту жительства с жалобами на слабость в правой ноге. При проведении МРТ головного и спинного мозга с контрастом обнаружены очаги в мозолистом теле и веществе спинного мозга, вероятнее всего демиелинизирующего характера; по результатам контрастирования определена активная стадия процесса. В анализе сыворотки крови антитела к аквапорино-4 не обнаружены. Поставлен диагноз: «рассеянный склероз, цереброспинальная форма, ремиттирующий тип течения, стадия обострения с пирамидной и мозжечковой симптоматикой, зрительными нарушениями, EDSS = 3,5 балла». Таким образом, у описываемого пациента данные катамнеза подтвердили демиелинизирующий характер процесса и ОН в данном случае следует рассматривать как дебют РС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика демиелинизирующего ОН на фоне сопутствующих аутоиммунных заболеваний представляет определенные трудности. В данном случае расширенное офтальмологическое обследование, включающее ЭФИ и ОКТ, позволило заподозрить демиелинизирующее поражение ЗН. Индекс ПЭРГ является высокочувствительным компонентом при поражениях ЗН различной этиологии. Угнетение активности нейронов

Литература/References

1. Кравченко П.Н., Олейник Е.К. Механизмы нарушения иммунологической толерантности. *Труды Карельского научного центра Российской академии наук.* 2015; 12: 3–22. [Kravchenko P.N., Olejnik E.K. Mechanisms of violation of immunological tolerance. *Trudy Karelskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk.* 2015; 12: 3–22 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17076/eb230>
2. Елисева Д.Д., Захарова М.Н. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (7): 5–13. [Eliseeva D.D., Zakharova M.N. Mechanisms of neurodegeneration in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry.* 2022; 122 (7): 5–13 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220725>
3. Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Бурнусус Н.И. Распространенность рассеянного склероза в мире (обзорная статья). *Международный журнал экспериментального образования.* 2014; (1):

- 78–82. [Pazhigova Z.B., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Burnus N.I. Prevalence of multiple sclerosis in the world (review). *International Journal of Experimental Education.* 2014; 1: 78–82 (In Russ.)].
4. Шерemet Н.Л., Андреева Н.А., Мешков А.Д. и др. Этиологическая структура неглаукомных оптических нейропатий. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2018; 38 (5): 25–31. [Sheremet N.L., Andreyeva N.A., Meshkov A.D., et al. Etiological structure of nonglaucomatous optic neuropathies. *Siberian scientific medical journal.* 2018; 38 (5): 25–31 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180504>
5. Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости методов спектральной оптической когерентной томографии и микропериметрии у пациентов со зрительными нарушениями вследствие рассеянного склероза. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (3): 21–9. [Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Evaluation of the diagnostic and differential diagnostic value of SOCT and microperimetry methods in patients with visual disturbances due to multiple sclerosis. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (3): 21–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-21-29>
6. Рябцева А.А., Андрияшина О.М., Якушина Т.И. Роль исследования состояния хориоидеи по ОКТ-изображениям глазного дна в комплексной диагностике рассеянного склероза. *Российская детская офтальмология.* 2019; 3: 43–8. [Ryabtseva A.A., Andryukhina O.M., Yakushina T.I. The role of investigation of chorioidea status using optical coherence tomography images of the fundus in the combined diagnosis of multiple sclerosis. *Russian ophthalmology of children.* 2019; 3: 43–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2019-3-43-48>
7. Matsui H, Uda F, Tamura A, et al. Multiple sclerosis following splenectomy as a treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Internal medicine.* 2005; 44 (7): 747–9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.44.747>
8. Рахматуллин А.Р., Карилова Ю.З., Туник В.Ф. и др. Сочетание рассеянного склероза и аутоиммунной тромбоцитопении: клиническое наблюдение. *Практическая медицина.* 2015; 5 (90): 128–30. [Rakhmatullin A.R., Karipova Yu.Z., Tunik V.F., et al. Combination of multiple sclerosis and autoimmune thrombocytopenia: clinical observation. *Practical medicine.* 2015; 5 (90): 128–30 (In Russ.)].
9. Stosic M, De Jesus P, McCarthy J, Hutton G, Rivera V. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Neurology.* 2011; 77 (5): 505–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227b23f>
10. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60 (1): 44–56. [Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsветаeva N.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) in adults. *Hematology and transfusiology.* 2015; 60 (1): 44–56 (In Russ.)].
11. Зотова И.И., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. Первичная иммунная тромбоцитопения. Современный взгляд на патогенез и лечение. *Вестник гематологии.* 2017; 13 (4): 48–64. [Zotova I.I., Gritsaev S.V., Bessmeltsev S.S. Primary immune thrombocytopenia. The current understanding of the pathogenesis and treatment. *Vestnik gematologii.* 2017; 13 (4): 48–64 (In Russ.)].
12. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисева Е.К., Баева А.В., Луговкина К.В. Эхографические критерии оценки состояния зрительного нерва при внутричерепной гипертензии. *Российский офтальмологический журнал.* 2022; 15 (4): 49–57. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K., Baeva A.V., Lugovkina K.V. Echographic criteria for the assessment of the optic nerve condition in intracranial hypertension. *Russian ophthalmological journal.* 2022; 15 (4): 49–57 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-49-57>
13. Нероев В.В., Зуева М.В., Лысенко В.С., Елисева Е.К., Захарова М.Н. Оптический неврит. Аутоиммунные заболевания в неврологии. *Клиническое руководство.* Москва. 2014; 1: 66–102. [Neroev V.V., Zueva M.V.,

- Lysenko V.S., Eliseeva E.K., Zakharova M.N. et al. Optical neuritis. Autoimmune diseases in neurology. *Clinical guidance.* Moscow. 2014; 1: 66–102 (In Russ.)].
14. Лантух Е.П., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Микроциркуляторные и функциональные изменения в сетчатке и каналах зрительной системы при рассеянном склерозе. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10 (3): 29–41. [Lantukh E.P., Zueva M.V., Tsapenko I.V., et al. Microcirculatory and functional changes in the retina and visual channels in multiple sclerosis. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (3): 29–41 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-29-41>
15. López-Dorado A, Pérez J, Rodrigo MJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis using multifocal ERG data feature fusion. *Information Fusion.* 2021; 76: 157–67. <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2021.05.006>
16. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain.* 2011; 134 (2): 518–33. <https://doi.org/10.1093/brain/awq346>
17. Boquete L, López-Guillén E, Vilades E, et al. Diagnostic ability of multifocal electroretinogram in early multiple sclerosis using a new signal analysis method. *PLoS ONE.* 2019; 14(11): e0224500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224500>
18. Neroev VV, Eliseeva EK, Zueva MV, et al. Demyelinating optic neuritis: Optical coherence tomography and multifocal electroretinography data correlation. *Hum Physiol.* 2016; 42, 879–84. <https://doi.org/10.1134/S0362119716080090>
19. Полежаева Н.В., Сурнина З.В., Захарова М.Н. Возможности оптической когерентной томографии в диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12 (3): 69–74. [Polekhina N.V., Surnina Z.V., Zakharova M.N. Optical coherent tomography capabilities in the diagnosis of demyelinating diseases of the central nervous system. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018; 12 (3): 69–74 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.3.9>
20. Сазонов Д.В. Возможности использования оптической когерентной томографии сетчатки глаза для оценки атрофии головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология Сибири.* 2018; 1: 44–52. [Sazonov D.V. Use of the retinal optical coherence tomography for evaluation of brain atrophy in patients with multiple sclerosis. *Neurology of Siberia.* 2018; 1: 44–52 (In Russ.)].
21. Hanson JVM, Wicki CA, Manogaran P. OCT and imaging in central nervous system diseases: The eye as a window to the brain. Springer International Publishing. 2020: 195–233. https://doi.org/10.1007/978-3-030-26269-3_11
22. Нероев В.В., Елисева Е.К., Кричевская Г.И., Давыдова Г.А., Захарова М.Н. Инфекционный статус больных с оптическим невритом воспалительной и демиелинизирующей этиологии. *Российский офтальмологический журнал.* 2023; 16 (3): 54–9. [Neroev V.V., Eliseeva E.K., Krichevskaya G.I., Davydova G.A., Zakharova M.N. The infectious status of patients with optic neuritis of inflammatory and demyelinating etiologies. *Russian ophthalmological journal.* 2023; 16 (3): 54–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-54-59>
23. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention — an update. *Seminars in neurology.* 2016; 36 (2): 103–14. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579693>
24. Lomakin YA, Kudriaeva A, Kostin N, et al. Diagnostics of autoimmune neurodegeneration using fluorescent probing. *Scientific Reports.* 2018; 8 (1): 12679. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30938-0>
25. Грись М.С., Баранова Н.С., Спирин Н.Н. и др. Рассеянный склероз у пациентов с герпес-вирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (1): 21–6. [Gris M.S., Baranova N.S., Spirin N.N., et al. Clinical presentation and course of multiple sclerosis in patients with herpesvirus infection. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2021; 13 (1S): 21–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26>

Вклад авторов в работу: Т.Д. Охотимская — дизайн исследования, интерпретация результатов, финальное редактирование проекта статьи; Е.К. Елисеева — сбор, обработка и анализ данных, анализ литературы, написание текста.

Author's contribution: T.D. Okhotsimskaya — design of the study, interpretation of the results, final editing of the article; E.K. Eliseeva — data collection, processing and analysis, literature analysis, writing of the article.

Поступила: 08.11.2023. Переработана: 25.12.2023. Принята к печати: 26.12.2023

Originally received: 08.11.2023. Final revision: 25.12.2023. Accepted: 26.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Елена Константиновна Елисеева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований, ORCID 0000-0002-80990592X

Для контактов: Елена Константиновна Елисеева,
eliseevaek@ya.ru

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

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

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department, ORCID 0000-0002-80990592X

For contacts: Elena K. Eliseeva,
eliseevaek@ya.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-95-100>

О сложностях диагностики и тактики удаления гигантского инородного тела орбиты

И.А. Филатова , А.П. Тишкова

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

Описан клинический случай удаления гигантского инородного тела (ИТ) орбиты через год после ранения из травматического пистолета одновременно с энуклеацией глазного яблока. Особое внимание уделяется трудностям диагностики и хирургической технике при удалении гигантских ИТ. Компьютерная томография (КТ) является основным методом исследования при подобных ранениях, однако следует иметь в виду, что ИТ, особенно пули из травматических пистолетов, могут состоять из различных материалов, в том числе рентгеннегативных. Кроме того, большие по размеру металлические фрагменты дают значительные артефакты, которые затрудняют интерпретацию картины КТ.

Ключевые слова: гигантское инородное тело орбиты; пуля из травматического пистолета; диагностика; компьютерная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Тишкова А.П. О сложностях диагностики и тактики удаления гигантского инородного тела орбиты. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 95-100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-95-100>

On the difficulties of diagnostics and tactics of removing a giant foreign body from the orbit

Irina A. Filatova , Antonina P. Tishkova

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

filatova13@yandex.ru

A clinical case of removal of a giant foreign body (FB) from the orbit one year after a traumatic pistol injury simultaneously with enucleation of the eyeball is described. Particular attention is paid to the difficulties of diagnosis and surgical technique in removing giant FBs. Computed tomography (CT) is the main method of examination for such injuries, but it should be borne in mind that FBs, especially bullets from traumatic pistols, can consist of various materials, including X-ray negative ones. In addition, large metal fragments produce significant artifacts that complicate the interpretation of the CT image.

Keywords: giant foreign body of the orbit, bullet from a traumatic pistol, diagnostics, computed tomography

Conflict of interests: none.

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

For citation: Filatova I.A., Tishkova A.P. On the difficulties of diagnostics and tactics of removing a giant foreign body from the orbit. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 95-100 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-95-100>

В структуре всех травматических повреждений доля поражений органа зрения составляет от 2 до 10% [1, 2]. Огнестрельные ранения глаза и орбиты являются наиболее тяжелыми в плане первичных повреждений и последствий травмы для органа зрения и окружающих тканей [3, 4]. Тяжелые осложнения при травме глаза, вплоть до гибели глазного яблока в 73%, развиваются вследствие огнестрельной и взрывной травмы глаза. По тяжести ранения травматические пистолеты не уступают боевым [5–7]. В последние годы (2007–2017 гг.) отмечен рост бытовой огнестрельной травмы — до 57,7%, в том числе рост количества травматических повреждений глаза и орбиты в результате огнестрельных ранений с применением травматического оружия (пистолеты «Оса», «Макарыч») [6, 8–10]. Тяжелейшие повреждения глаза и окружающих тканей при подобных ранениях отмечены в работах Р.А. Гундоровой и соавт. [6], В.В. Нероева и соавт. [8–10].

Гигантские инородные тела (ИТ) орбиты нередко проникают и повреждают соседние структуры (придаточные пазухи носа и даже полость черепа), что обуславливает тяжесть состояния пациентов [11, 12]. В редких случаях гигантские ИТ наносят минимальный ущерб главному яблоку и структурам глазницы, но это, скорее, исключение [13].

Диагностика и хирургические вмешательства характеризуются определенными трудностями в определении точной локализации ИТ и планировании тактики лечения, что определяет актуальность данной проблемы [13–16]. Остается открытым вопрос о показаниях и целесообразности удаления пули из орбиты.

Нам представляется важным обратить внимание коллег на моменты, затрудняющие диагностику и хирургическую технику при удалении гигантских ИТ орбиты на примере конкретного клинического случая.

Клинический случай. Пациент Т. 33 лет госпитализирован в отдел пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с диагнозом: «ОД — последствия огнестрельного ранения, перелом медиальной стенки правой орбиты, посттравматическая субатрофия глазного яблока III стадии, хронический посттравматический увеит, амавроз, инородное тело орбиты. Перелом медиальной стенки орбиты, верхнечелюстной кости, костей

носа справа. OS — здоров». Из анамнеза: со слов, 1,5 года назад была криминальная травма — выстрел в область правого глаза из травматического оружия «Оса» с расстояния 3 м, зрение пропало сразу. По месту жительства была выполнена первичная хирургическая обработка (ПХО) рваной раны спинки носа справа. Находился на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом: «ОД — огнестрельное ранение орбиты, ИТ орбиты, проникающее ранение заднего полюса глаза с повреждением зрительного нерва. Перелом медиальной стенки правой орбиты, правой верхнечелюстной кости, костей носа, рваная рана спинки носа. Посттравматический гемисинусит». Получал консервативное противовоспалительное лечение, операций на правом глазу не проводили.

На рентгенограммах с места жительства: в правой орбите в 2 проекциях определяется тень ИТ металлической плотности, неправильной формы из 2 частей (цилиндра с выступом): большая — в виде цилиндра диаметром 1,2 см, высотой 1,0 см; меньшая — 5,7×4,9×4,9 мм (рис. 1). Пациент госпитализирован для удаления слепого бесперспективного правого глаза, ревизии и решения вопроса об удалении ИТ орбиты справа.

При поступлении: Vis OD = 0,0, Vis OS = 1,0. OD — раздражен, уменьшен в размерах, при пальпации болезненность и гипотония. Движения глаза ограничены во всех отведениях. Роговица мутная, новообразованные сосуды, передняя камера неравномерная, зрачок смещен к носу, пигментная кайма радужки выщелочена, хрусталик мутный, глубже лежащие среды не дифференцируются (рис. 2). OS — спокоен, среды прозрачные, на глазном дне без патологии.

Обследования. Эхография OD: глазное яблоко деформировано, значительно уменьшено в размере, его оболочки неравномерно утолщены, во внутреннем отделе целостность их нарушена (?). Цилиохориоидальная отслойка, отслойка сетчатки, значительно выраженные помутнения в стекловидном теле. Выраженные изменения в орбите, дифференцировка затруднена, предположительно определяются костные осколки, пузыри воздуха, гиперэхогенная линейная тень инородного тела. Длина передне-задней оси (ПЗО) OD — 12,6 мм, OS — 20,7 мм.

Компьютерная томография (КТ): правое глазное яблоко атрофично, уменьшено в размере: 1,5×1,0 см, неоднородной

плотности — фтизис. Зрительный нерв не визуализируется. Ретробульбарно в правой орбите ИТ металлической плотности размером 1,5×1,5×2,0 см. Посттравматическая деформация медиальной стенки орбиты. Частичное затемнение клеток решетчатого лабиринта справа. Киста правой верхнечелюстной пазухи размером 1,8×1,2 см (рис. 3).

Поскольку пуля располагалась в вершине орбиты, было запланировано хирургическое вмешательство — удаление слепого, воспаленного, деформированного, бесперспективного правого глаза с ревизией места залегания ИТ.

Операция. Энуклеация правого глазного яблока выполнена под наркозом по стандартной методике. Конъюнктивальная полость санирована струйным промыванием раствором антисептика (мирамистин — бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмоний), инстиллирован антибиотик (офлоксацин). Выполнен паралимбальный разрез конъюнктивы, ткани разделены тупым путем в межмышечных пространствах, разделены рубцы. Прямые и верхняя косая глазные мышцы прошиты (викрил 5/0) и отсечены, нижняя косая отсечена. Глазное яблоко мобилизовано из рубцов. Невротомия. Гемостаз.

После удаления глаза проведена ревизия места залегания ИТ. В вершине орбиты вскрыта капсула ИТ, из которой вышло гнойное отделяемое и тканевой детрит. При попытке извлечь ИТ оно было мобилизовано из рубцов согласно указанным в рентгенограмме и КТ размерам, но при этом было прочно фиксировано без возможности его сместить. При попытке «раскачать» ИТ установлено, что оно имеет продолжение, которое прочно зажато в костных осколках решетчатых пазух. После неоднократных «расшатывающих и ротирующих» движений прочно фиксированного зажимом ИТ его удалось извлечь из вершины орбиты, при этом было обнаружено, что 1/3 пули оказалась в полости носа, что не было известно до операции.

Реальный размер пули оказался 1,5×1,5×3,2 см, при этом она состояла из 2 частей, но не так, как описывалось в рентгенограмме и КТ, а представляла собой монолитный металлический сердечник (описанный на рентгенограмме и КТ, располагался в орбите), покрытый плотной резиной с расширением на конце (застрял в полости носа) (рис. 4).

После извлечения пули из орбиты выполнен гемостаз. Полость орбиты санирована растворами антисептика и антибиотика, туда засыпан сухой антибиотик (цефтриаксон). Формирование культи с использованием орбитального имплантата не проводили из-за выявленного в орбите гнойного содержимого. Ушивание раны выполнено послойно, полость протезирована. Наложена давящая повязка на 2 сут.

После операции пациент получал в правый глаз инстилляцию пиклоксидина (3 раза в день 3 нед) и антибактериальное

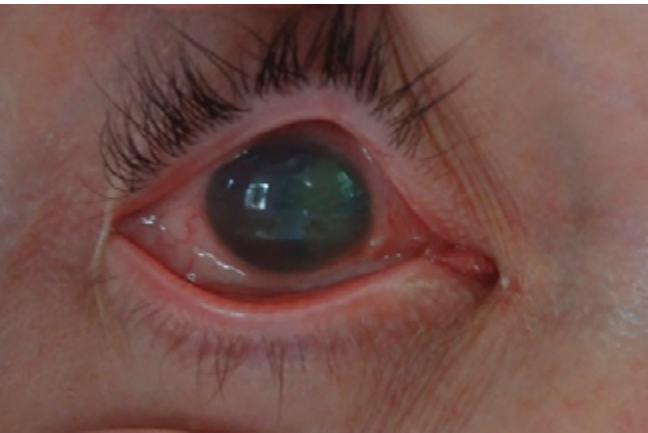


Рис. 2. Внешний вид правого глаза пациента
Fig. 2. The appearance of the patient's right eye

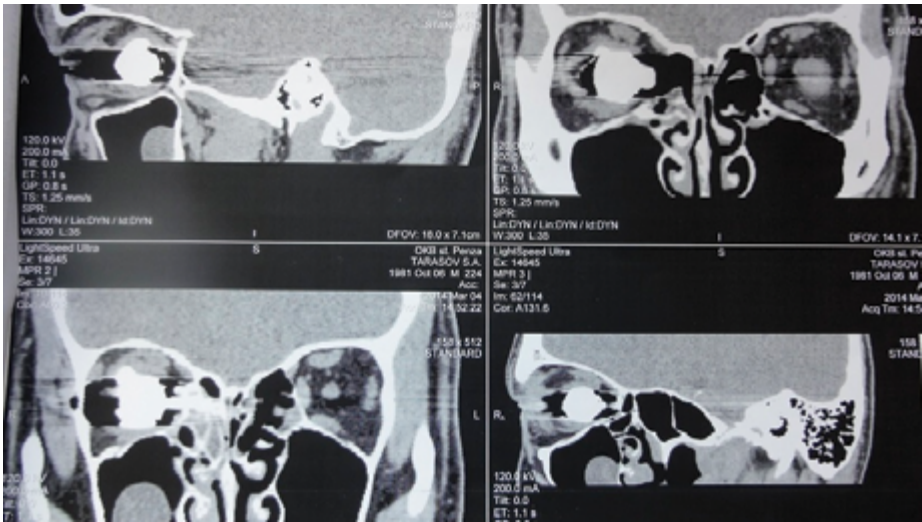
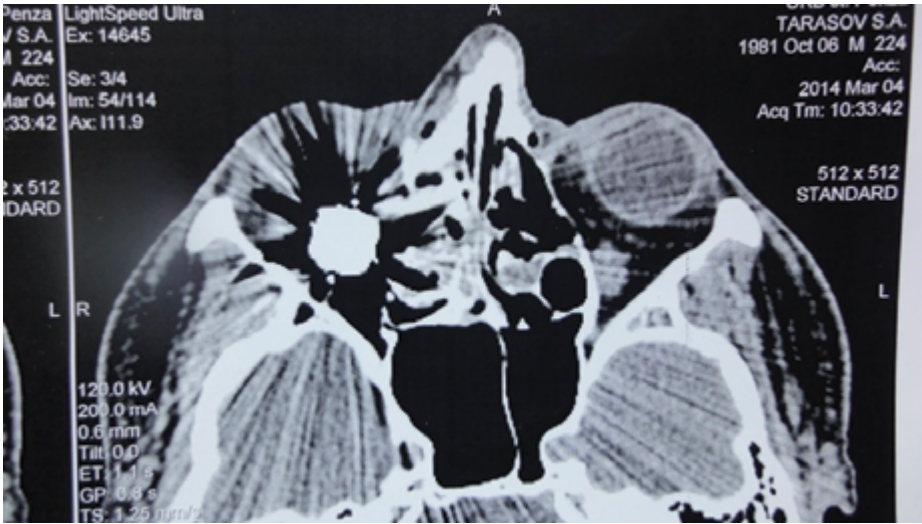


Рис. 3. КТ орбиты. Контрастное изображение инородного тела (его металлическая часть) с выраженными артефактами, затрудняющими анализ изображений. Из-за них не видна менее плотная часть инородного тела. Видно повреждение внутренней стенки орбиты, взаимоотношение инородного тела с орбитальными структурами и наличие содержимого в решетчатом лабиринте

Fig. 3. CT of the orbit shows a contrasting image of a foreign body (its metallic part), with pronounced artifacts that make difficult to analyze images. Because of them, the less dense part of the foreign body is not visible. Damage to the inner wall of the orbit, the relationship of the foreign body with the orbital structures and the presence of contents in the lattice maze are visible

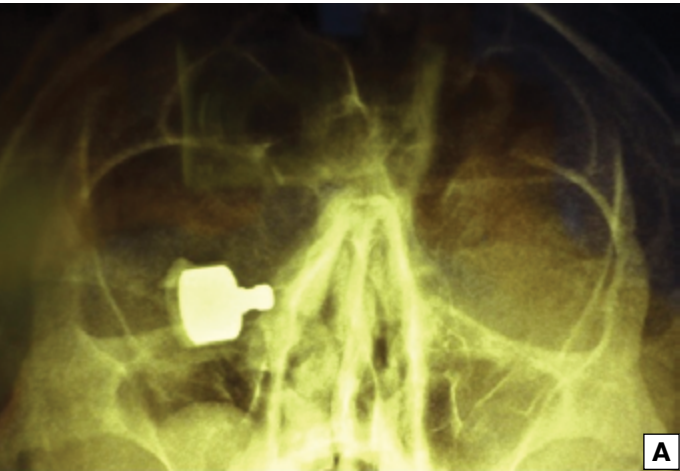


Рис. 1. Рентгенограмма пациента, гигантское инородное тело орбиты в виде цилиндра с выступом. А — в прямой; Б — в боковой проекции. На обзорной рентгенограмме: металлическое инородное тело, прилегающее к внутренней стенке орбиты, признаки ее повреждения. Менее плотная часть инородного тела не видна

Fig. 1. X-ray of the patient, a giant foreign body of the orbit in the form of a cylinder with a protrusion. А — in a straight projection; Б — in a lateral projection. On the survey X-ray: a metallic foreign body adjacent to the inner wall of the orbit is visible with signs of its damage. The less dense part of the foreign body is not visible



Рис. 4. Внешний вид удаленной пули (от травматического пистолета)
Fig. 4. The appearance of the removed bullet (from the traumatic pistol)



Рис. 5. Внешний вид пациента через 6 мес
Fig. 5. The appearance of the patient in a 6 months

лечение (в/м цефтриаксон 1,0 г в течение 5 дней, инстилля-ции 0,5% раствора левофлоксацина в правый глаз 4 раза в сутки 10 дней).

При выписке через 5 дней: OD — анофтальм, не-большой отек век, полость протезирована, промыта — чистая, швы чистые. OS — без патологии. Vis OS = 1,0; ВГД OS = 15,0 мм рт. ст.

После выписки пациент продолжил лечение и на-блюдение по месту жительства. Через 6 мес пациент был осмотрен в динамике: OD — анофтальм, полость чистая, культя малого объема, экстраокулярные мышцы (ЭОМ) дифференцируются в правильной проекции, полость про-тезирована, протез стоит ровно с западением в орбиту до 2 мм, имеется незначительная подвижность глазного протеза (рис. 5). OS — спокоен, без патологии.

От предложенной отсроченной пластики опорно-дви-гательной культы пациент воздержался, мотивируя это тем, что он вполне доволен результатом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трудности определения размеров и локализации ИТ, несмотря на выполненные до операции рентгенологическое и КТ-исследование, мы объяснили тем, что данное ИТ вы-полнено из материалов, которые по-разному пропускают рентгеновские лучи.

Мы в этом убедились, выполнив рентгенограмму уда-ленного ИТ, на которой четко видны все его части (рис. 6). Для анализа сложившейся ситуации была проведена серия рентгенологических исследований. Мы изучили удаленную пулю в препарате (скелетированный череп) в той же лока-лизации, в которой она располагалась у пациента. При этом использовали различные режимы (рис. 7). На режиме 75 kV практически не дифференцируется неметаллическая часть пули. На режиме 45 kV в полости решетчатых ячеек слабо

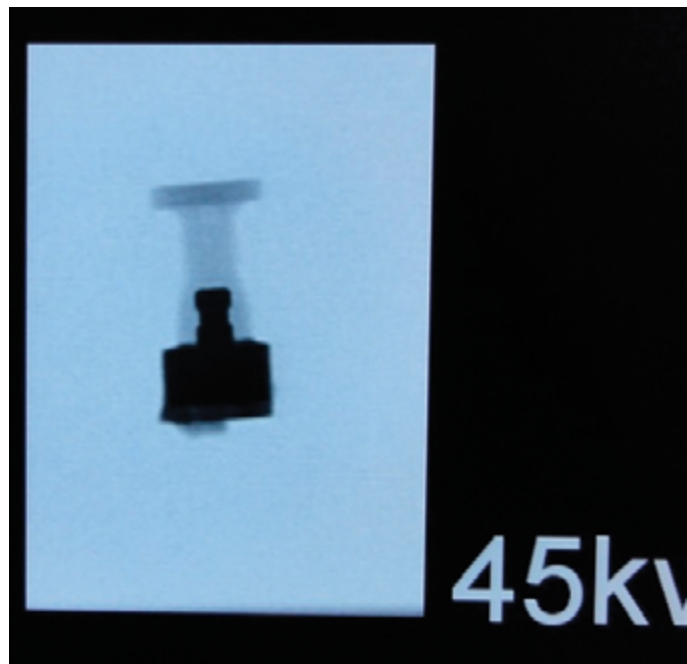


Рис. 6. Рентгенологическая картина пули. Обзорная рентгено-грамма извлеченного из орбиты инородного тела, выполненная на «мягких» режимах (45 kV). Четко видны части инородного тела, выполненные из различных материалов

Fig. 6. X-ray picture of the bullet. An overview X-ray of a foreign body extracted from orbit, performed in “soft” modes (45 kV). The parts of the foreign body made of various materials are clearly visible

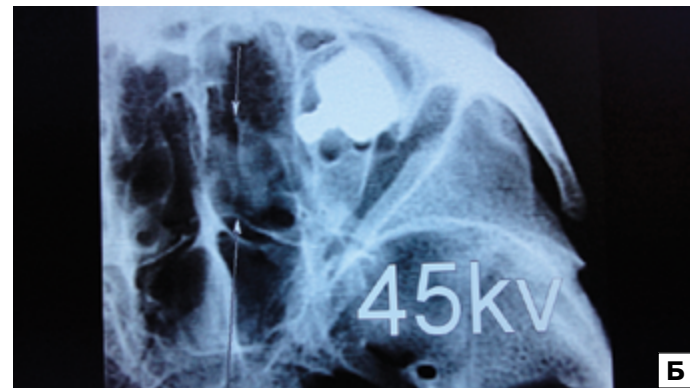
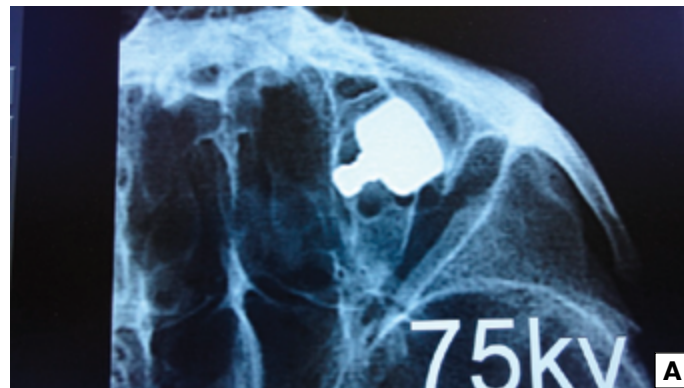


Рис. 7. Рентгенологическое исследование удаленной пули в препарате (скелетированный череп) в той же локализации, что и у пациен-та. А — снимок выполнен с напряжением 75 kV. Изображение получилось очень контрастным («жестким»), без детального изображения структур. Б — съемка выполнена на средних режимах с напряжением 45 kV, на снимке выражена градация серого. Стрелками показано инородное тело в полости носа

Fig. 7. X-ray examination of the removed bullet in the specimen (skeletonized skull) in the same location as in the patient orbit. A — the roentgenogram was taken with a voltage of 75 kV. The image turned out to be very contrasting (“hard”), without a detailed image of the structures. B — the roentgenogram was performed in medium modes with a voltage of 45 kV, the grayscale is pronounced in the picture. The arrows show a foreign body in the nasal cavity

контрастируется вторая часть пули из плотной резины. При этом следует учитывать, что исследование выполнено на ске-летированной модели черепа, у реального пациента картина будет менее четкой, и слабоконтрастная часть не будет видна за счет наложения теней от окружающих мягких тканей и формирования суммарного эффекта.

ИТ могут быть рентгеноконтрастными, тогда они хорошо видны на обзорных рентгенограммах, и неконт-растными (не дающими изображений на рентгенограмме). При выполнении рентгенограмм для исключения ИТ в орбите важно выполнять исследования центральным лу-чом, полипозиционно, что дает возможность исключить суммационный эффект, оценить форму и размер ИТ. Рент-геновские снимки необходимо выполнять на оптимальных режимах, когда выражена градация серого на изображении. Значительная контрастность снимков затрудняет их интер-претацию. При обнаружении на рентгенограмме ИТ в орбите важно оценить состояние прилегающих костных стенок и околоносовых пазух. Их повреждение может быть косвен-ным признаком проникновения невидимой части ИТ за пределы орбиты. Для выявления неметаллических ИТ более информативна КТ орбит [17–19]. Кроме факта наличия ИТ в орбите, можно оценить состояние ЭОМ, зрительного нерва, оболочек глаза, стенок орбит, околоносовых пазух. Следует учитывать и тот факт, что на КТ плотные металлические ИТ дают значительные артефакты, которые очень мешают анализу изображения (см. рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наличии ИТ орбиты, особенно крупных размеров, для получения наиболее полной картины и более четкого изображения важна полипозиционность рентгенограмм и выбор оптимального режима съемки. Более четкое изобра-жение ИТ получено на рентгенограммах, выполненных на средних режимах, так как на них наибольшая градация серого на изображениях. Исходя из такой дифференцированной диагностики, следует планировать тактику хирургического лечения при удалении гигантских ИТ орбиты.

Литература/References

1. Поляк Б.Л. Военно-полевая офтальмология. Ленинград. Медгиз, 1957. [Polyak B.L. Military field ophthalmology. Leningrad; Medgiz, 1957 (In Russ.).]
2. Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Ф. Современная офтальмотравматология. Москва: Издательство «Медицина», 2007. [Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.F. Modern ophthalmotraumatology. Moscow: Meditsina publishers, 2007 (In Russ.).]
3. Даниличев В.Ф., Шишкин М.М. Современная тактика хирургического лечения огнестрельных повреждений глаз. *Военно-медицинский журнал*. 1997; 318 (5): 22–6. [Danilichev V.F., Shishkin M.M. Modern tactics of surgical treatment of combat gunshot eye injuries. *Military Medical Journal*. 1997; 318 (5): 22–6 (In Russ.).]
4. Даниличев В.Ф. Современные боевые огнестрельные ранения глаз: лекция для слушателей 1-го и 6-го факультетов. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; Ленинград: ВМА, 1991. [Danilichev V.F. Modern combat gunshot wounds of the eyes: A lecture for listeners of the 1st and 6th faculties. S. M. Kirov Military Medical Academy. VMA; 1991 (In Russ.).]
5. Попов В.Е., Май Р.Б., Манжос П.И. Проникающее краниоорби-тальное оружейное ранение у девочки 12 лет. *Нейрохирургия и нев-рология детского возраста*. 2018; 57 (3): 53–9. [Popov V.E., Mai R.B., Manzhos P.I. A penetrating cranio-orbital gunshot wound in a 12-year-old girl. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detского возраста*. 2018; 57 (3): 53–9 (In Russ.).]
6. Гундорова Р.А., Катаев М.Г., Быков В.П. и др. Ранения глаз резиновыми пулями. *Клиническая офтальмология*. 2008. 9 (3): 98–101. [Gundorova R.A., Kataev M.G., Bykov V.P., et al. Eye injuring by rubber bullets. *Clinical ophthalmology*. 2008. 9 (3): 98–101 (In Russ.).]
7. Lavy T, Asleh SA. Ocular rubber bullet injuries. *Eye (Lond)*. 2003; 17 (7): 821–4. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700447>
8. Нероев В.В., Гундорова Р.А. Диагностика и удаление инородных тел. Анализ разработок института за 40 лет. *Офтальмология* 2010; 7 (2): 7–10. [Neroev V.V., Gundorova R.A. Diagnostics and removal of foreign bodies. Analysis of the Institute's developments for 40 years. *Ophthalmology*. 2010; 7 (2): 7–10 (In Russ.).]
9. Нероев В.В., Быков В.П., Катаев М.Г. и др. Некоторые аспекты клиники и лечения современных пулевых ранений органа зрения *Медицина ка-тастроф*. 2014; 88 (4): 33–5. [Neroev V.V., Bykov V.P., Kataev M.G., et al. Some aspects of the clinic and treatment of modern bullet wounds of the organ of vision. *Medicine of catastrophes*. 2014; 88 (4): 33–5 (In Russ.).]
10. Нероев В.В., Гундорова Р.А., Кваша О.И., Аль-Даравиш Д. Пулевые ранения глаза и орбиты в мирное время. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Neroev V.V., Gundorova R.A., Kvasha O.I., Al-Darwish D. Bullet wounds to the eye and orbit in peacetime. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (In Russ.).]
11. Михайлова Е.А., Николаенко В.П. Гигантское инородное тело глазницы и верхнечелюстной пазухи. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 4 (1): 78–81. [Mikhailova E.A., Nikolaenko V.P. A giant foreign body of the orbit and maxillary sinus. *Ophthalmologicheskie ведомosti*. 2013; 4 (1): 78–81 (In Russ.).]
12. Касаткина О.М., Николаенко В.П., Касымов Ф.О., Панова Т.Ю. Про-никающее ранение черепа с гигантским инородным телом орбиты.

- Офтальмологические ведомости*. 2016; 9 (1): 77–82. [Kasatkina O.M., Nikolaenko V.P., Kasymov F.O., Panova T.Y. Penetrating cranial injury with giant intraorbital foreign body. *Oftalmologicheskie ведомosti*. 2016; 9 (1): 77–82 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV9177-82
13. Филатова И.А. Гигантское инородное тело орбиты. Клинический случай. *Офтальмологические ведомости*. 2023; 16 (1): 91–8. [Filatova I.A. Giant foreign body of the orbit. A clinical case. *Oftalmologicheskie ведомosti*. 2023; 16 (1): 91–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/OV109283>
 14. Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Степаныц А.Б., Пудов В.И. Комплексная диагностика осколочных травм глаза и орбиты. *Вестник офтальмологии*. 2008; 124 (6): 17–21. [Korotkikh S.A., Bobykin E.V., Stepanyants A.B., Pudov V.I. Complex diagnostics of fragment injuries of the eye and orbit. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124 (6): 17–21 (In Russ.)].
 15. Fulcher TP, McNab AA, Dullivan TJ. Clinical features and management of intraorbital foreign bodies. *Ophthalmology*. 2002; 109 (3): 494–500. doi: 10.1007/s00330-001-1167-3
 16. Chen J, Shen T, Wu Y. Clinical characteristics and surgical treatment of intraorbital foreign bodies in a territorial eye center. *J Craniofac Surg*. 2015; 26 (6): 486–9. doi: 10.1097/SCS.0000000000001973
 17. Гундорова Р.А., Бровкина А.Ф., Багатурия Т.Г., Вальский В.В., Быков В.П. Диагностическое значение компьютерной томографии при посттравматической хирургии осложненных ранений глаз. *Вестник офтальмологии*. 1986; 102 (6): 45–7. [Gundorova R.A., Brovkina A.F., Bagaturia T.G., Val'sky V.V., Bykov V.P. Diagnostic value of computed tomography in the posttraumatic surgery of complicated eye injuries. *Vestnik oftal'mologii*. 1986; 102 (6): 45–7 (In Russ.)].
 18. Степаныц А.Б. Возможности магнитно-резонансной и компьютерной томографии в диагностике повреждений органа зрения. *Вестник офтальмологии*. 2006; 122 (4): 46–9. [Stepanyants A.B. The possibilities of magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnosis of damage to the visual organ. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 122 (4): 46–9 (In Russ.)].
 19. Давыдов Д.В., Серова Н.С., Павлова О.Ю. Прогнозирование риска развития посттравматического энофтальма на основании расчетов объемов орбит по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 11 (3): 26–33. [Davydov D.V., Serova N.S., Pavlova O.Y. Forecasting the risk of developing posttraumatic enophthalmos on the basis of calculations of orbital volumes according to multispiral computed tomography. *Oftal'mologicheskie ведомosti*. 2018; 11 (3): 26–33 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV11326-33

Вклад авторов в работу: И.А. Филатова — обследование и лечение пациента, выполнение оперативного вмешательства, написание статьи, анализ полученных данных; А.П. Тишкова — выполнение и анализ рентгенологических и КТ-исследований.

Authors' contribution: I.A. Filatova — examination and treatment of the patient, performing surgery, data analyzing, writing of the article; A.P. Tishkova — performing and analyzing X-ray and CT studies.

Поступила: 12.12.2023. Переработана: 12.01.2024. Принята к печати: 14.01.2024
Originally received: 12.12.2023. Final revision: 12.01.2024. Accepted: 14.01.2024

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

Антонина Петровна Тишкова — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики и лучевой терапии

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

Helmholtz National Medical Research Center, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia

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

Antonina P. Tishkova — radiologist at the department of x-ray diagnostics and radiotherapy

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



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-101-106>

Офтальмологические опасения при самопроизвольных родах

В.С. Акопян, Н.С. Семенова, А.А. Кравченко✉

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, д. 1, Ленинские горы, Москва, 119991, Россия

Самопроизвольные роды — естественный процесс. И все же некоторые патологические состояния могут привести к опасным последствиям для здоровья матери и ребенка даже в процессе физиологических родов. В таком случае имеются показания к оперативному родоразрешению, которое может сопровождаться рядом осложнений. В соответствии с клиническими рекомендациями РФ «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» 2021 г. с офтальмологической стороны не существует абсолютных показаний к оперативному родоразрешению. Тем не менее некоторые специалисты настоятельно рекомендуют кесарево сечение при определенных состояниях органа зрения. Данный обзор посвящен оценке обоснованности опасений акушеров-гинекологов в отношении некоторых распространенных глазных заболеваний при самопроизвольных родах.

Ключевые слова: самопроизвольные роды; ретинопатия Вальсальвы; миопия; диабетическая ретинопатия; глаукома; заболевания роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Акопян В.С., Семенова Н.С., Кравченко А.А. Офтальмологические опасения при самопроизвольных родах. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4):101-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-101-106>

Ophthalmological concerns in spontaneous delivery

Vladimir S. Akopyan, Natalia S. Semenova, Anna A. Kravchenko✉

Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory St., Moscow, 119991, Russia
annakravchenko29@rambler.ru

Spontaneous delivery is a natural process. But some pathological conditions can lead to dangerous consequences for the health of the mother and child in the process of physiological childbirth. In this case, there are indications for operative delivery, which may be accompanied by a number of complications. In accordance with the clinical guidelines of the Russian Federation in 2021, there are no absolute indications for operative delivery from the ophthalmological side. At the same time, some experts strongly recommend cesarean section for certain ophthalmic conditions. The objective of this review was to consider the validity of the concerns of obstetricians and gynecologists regarding some common diseases of the eye during spontaneous delivery.

Keywords: spontaneous delivery; valsalva retinopathy; myopia; diabetic retinopathy; glaucoma; corneal 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: Akopyan V.S., Semenova N.S., Kravchenko A.A. Ophthalmological concerns in spontaneous delivery. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 101-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-101-106>

Самопроизвольные роды — естественный процесс. И все же некоторые патологические состояния могут привести к опасным последствиям для здоровья матери и ребенка даже в процессе физиологических родов. В таком случае имеются показания к оперативному родоразрешению, которое может сопровождаться рядом осложнений. В соответствии с клиническими рекомендациями РФ «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» 2021 г. с офтальмологической стороны не существует абсолютных показаний к оперативному родоразрешению. Тем не менее некоторые специалисты настоятельно рекомендуют кесарево сечение (КС) при определенных состояниях органа зрения.

Маневр Вальсальвы: офтальмологические проявления. Второй (потужной) период самопроизвольных родов осуществляется произвольными сокращениями диафрагмы и мышц передней брюшной стенки, необходимыми для изгнания плода. Манипуляция иногда может происходить одновременно с маневром Вальсальвы, при котором выдох затруднен из-за произвольного закрытия голосовой щели. Именно этот период вынуждает некоторых специалистов с настороженностью относиться к здоровью будущей матери, имеющей некоторые офтальмологические заболевания. Однако прежде всего стоит разобраться в физиологических и патофизиологических процессах потужного периода и их влиянии на орган зрения.

Напряжение, вызванное закрытием голосовой щели на выдохе, провоцирует повышение давления в легочной артерии, из-за чего происходит отток крови из крупных и легочных вен, что повышает внутригрудное и внутрибрюшное давления [1]. Повышенное внутригрудное давление создает условия для снижения ударного объема и венозного возврата крови, а также способствует незначительному повышению давления в спинномозговой жидкости [2]. Некоторые исследования показали, что в процессе маневра Вальсальвы происходит сужение поперечного диаметра верхней полой вены [3, 4]. Зафиксировано также повышение яремного венозного давления, отмечается ретроградный отток в яремных венах вследствие несостоятельности клапанов [5]. Незначительное повышение давления в спинномозговой жидкости, нарушение венозного оттока от сосудов головы и шеи, а также отсутствие клапанов венозных синусов головного мозга могут приводить к повышению внутричерепного давления (ВЧД).

Физиологические изменения в системе органа зрения вследствие маневра Вальсальвы в настоящее время изучены не до конца. Ряд источников полагает, что повышение ВЧД приводит к повышению давления в эписклеральных венах глаза, что затрудняет отток внутриглазной жидкости и может вызвать рост внутриглазного давления (ВГД) [6, 7].

Говоря о патофизиологических процессах в глазу вследствие маневра, важно помнить о возможном субгидроидном кровоизлиянии из-за разрыва поверхностных перифовеальных капилляров вследствие нестабильного ВГД (рисунок) [1–10].

Развитие ретинопатии Вальсальвы во второй период родов описано в исключительных клинических случаях [10]. Согласно изученным литературным источникам, такое осложнение не является характерным. Тем не менее описанные ранее патофизиологические изменения, возникающие в потужной период, вызывают у некоторых специалистов беспокойство в отношении органа зрения при некоторых офтальмологических заболеваниях. В данном обзоре будут рассмотрены наиболее распространенные офтальмологические патологические состояния у беременных женщин

(миопия, диабетическая ретинопатия, глаукома, заболевания роговицы) как возможные факторы риска осложнений со стороны органа зрения во второй период родов.

Миопия. Миопия — одно из самых распространенных офтальмологических заболеваний. Согласно статистическим данным эпидемиологических исследований, в 2010 г. 1,9 млрд человек в мире имели миопию (27 % населения Земли), среди которых у 70 млн установлена миопия высокой степени. Ожидается, что к 2050 г. количество миопов возрастет до 52 %, у 10 % будет диагностирована высокая миопия [11]. При этом у 18–19 % беременных женщин имеется данная аномалия рефракции [12]. Такой эпидемиологический статус и тенденция к еще большему распространению заболевания свидетельствуют об актуальности цели обзора.

Уже долгое время существует стереотип о необходимости оперативного родоразрешения при наличии у беременной миопии высокой степени. В некоторых странах до 1990-х гг. миопия была преобладающим противопоказанием к самопроизвольным родам [7]. Ретроспективный анализ медицинских карт в одном из исследовательских центров Польши показывает, что в период с 2000 по 2008 г. 57 % рожениц было рекомендовано КС в связи с миопией высокой степени только на основании показателей рефракции [13].

Данный вид аметропии вызывает опасения у акушеров-гинекологов из-за риска развития регматогенной отслойки сетчатки (РОС) во второй период родов вследствие повышения ВГД [6, 7]. РОС происходит в результате проникновения разжиженного геля стекловидного тела через образовавшийся разрыв сетчатой оболочки и отделения ее от пигментного эпителия [14]. Одним из факторов риска такого состояния является миопическая болезнь, так как наличие периферической витреохориоретинальной дистрофии (ПВХРД) вследствие экстенсивного роста глаза создает условия для разрыва сетчатки [15]. В некоторых случаях в процессе беременности уменьшается ригидность склеры, что ухудшает кровоснабжение в задних отделах глаза. Это состояние часто коррелирует с высокой степенью миопии и может спровоцировать развитие различных форм ПВХРД (решетчатая дистрофия, инеvidная дистрофия и ретиношизис), что создает риск РОС. В современной литературе описаны офтальмологические осложнения (кровоизлияние в область макулы и снижение остроты зрения) при самопроизвольных родах у беременной женщины с лаковыми трещинами, также относящимися к миопической болезни [10].

В настоящее время нет доказательств повреждений сетчатки в процессе или после самопроизвольных родов у беременных с миопией любой степени без миопических осложнений. Согласно клиническим рекомендациям РФ 2021 г., только «осложненное течение миопии» может быть рассмотрено как причина для планового оперативного родоразрешения и требует консилиума с участием смежных специалистов для определения индивидуальной корректной тактики ведения родов [16]. В то же время в клинических рекомендациях других стран в целом не рассматривается вопрос о выборе метода родоразрешения у пациенток с миопией или миопической болезнью. В случае обнаружения ПВХРД рекомендована ограничительная лазерная коагуляция сетчатки (ОЛКС) вне зависимости от наличия беременности во избежание РОС.

Раннее выявление ПВХРД позволяет выполнить ОЛКС и далее провести роды через естественные родовые пути без последующих изменений на глазном дне [17]. В некоторых случаях у беременных женщин с миопией

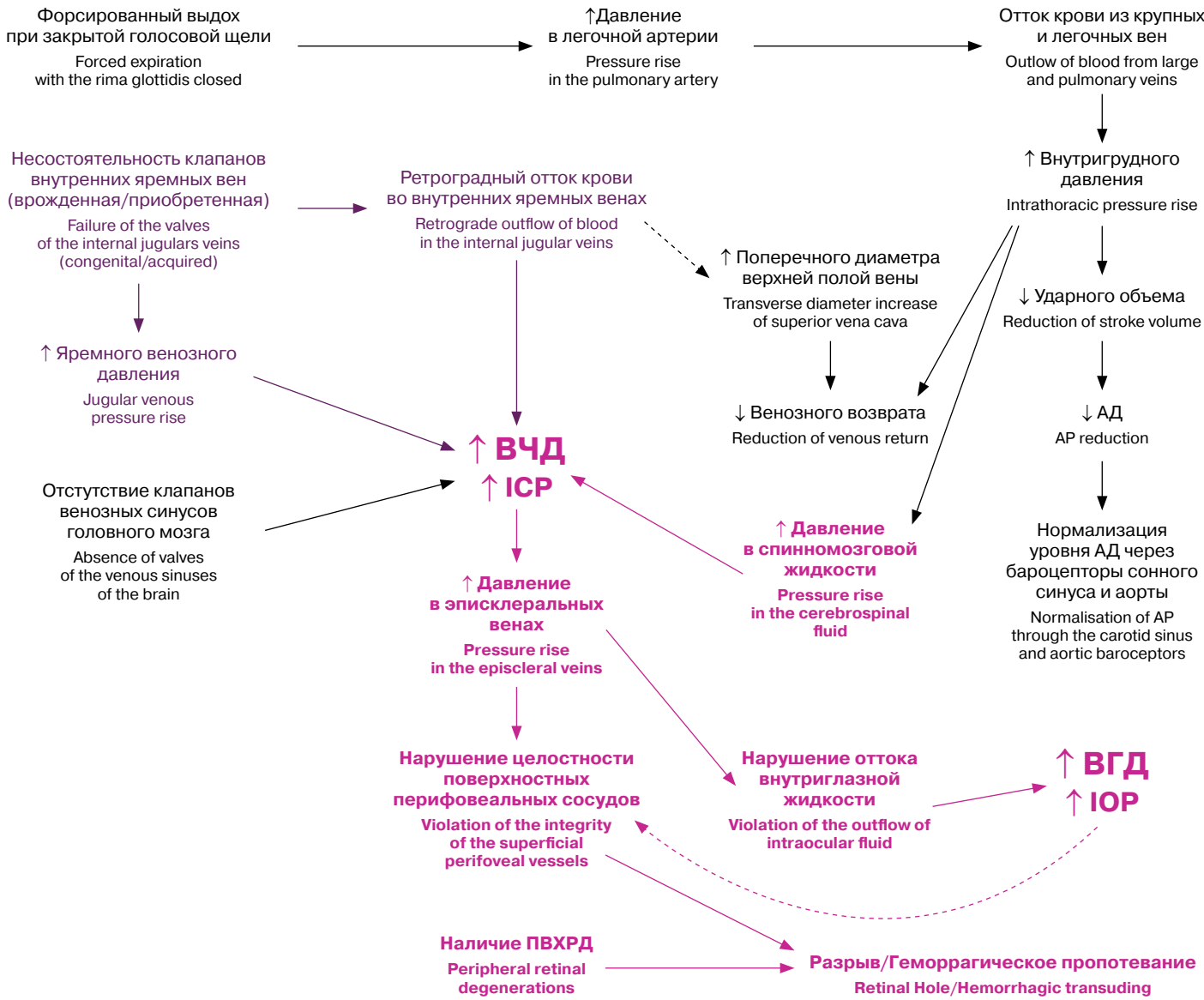


Рисунок. Физиологические и патофизиологические процессы при маневре Вальсальвы I и II фазы [1–10]. АД — артериальное давление; ВЧД — внутричерепное давление; ВГД — внутриглазное давление; ПВХРД — периферическая витреохориоретинальная дистрофия
Figure. Physiological and pathophysiological processes during the Valsalva maneuver of I and II phases [1–10]. AP — arterial pressure; ICP — intracranial pressure; IOP — intraocular pressure

и ПВХРД, неограниченной ОЛКС, есть возможность провести самопроизвольные роды. В своем исследовании J. Moneta-Wielgos и соавт. [18] продемонстрировали, что в группе пациенток с миопией слабой и средней степени с ПВХРД, не получавших ОЛКС, не было никаких осложнений со стороны органа зрения после физиологических родов.

В России рекомендовано направлять беременную пациентку на консультацию к врачу-терапевту и врачу-стоматологу при первом визите и в III триместре беременности, к врачу-офтальмологу при первом визите. При обнаружении у беременной дегенеративных изменений, отслойки или разрыва на периферии сетчатки следует проводить ОЛКС, что позволяет в дальнейшем провести самопроизвольные роды [18–20]. В других странах консультация офтальмолога не входит в перечень обязательных мероприятий ни в подготовительный период, ни во время беременности. Врач общей практики контролирует состояние беременной женщины в течение каждого триместра.

При выявлении острого состояния органа зрения тактика лечения будет определена уже совместно с врачом-офтальмологом [21, 22].

Таким образом, миопия любой степени не может быть показанием к исключению потужного периода в процессе самопроизвольных родов.

Диабетическая ретинопатия. Впервые выявленная диабетическая ретинопатия (ДР) наблюдается в 17 % случаев у пациентов моложе 30 лет с продолжительностью сахарного диабета (СД) менее 15 лет и в 98 % у пациентов с продолжительностью более 15 лет, по данным крупного эпидемиологического исследования ДР Висконсина (WESDR — Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) [23]. Эти данные свидетельствуют о высокой распространенности заболевания среди женщин фертильного возраста. Своевременный контроль останавливает прогрессирование ДР и снижает риск развития тяжелой непролиферативной и пролиферативной ДР [24]. Однако при отсутствии корректного лечения во II триместре бере-

менности могут прогрессировать сосудистые изменения сетчатки вследствие ряда патофизиологических процессов [25].

Во время беременности повышается экспрессия факторов роста IGF1 и VEGF, которые играют ключевую роль в патогенезе ДР. Некоторые исследования продемонстрировали высокий рост IGF1, несмотря на хороший гликемический контроль [26, 27]. При беременности также повышается продукция эстрогена и прогестерона, синтезируется плацентарный лактоген. Эти гормоны, в особенности плацентарный лактоген, способствуют неоваскуляризации при ДР [28].

В исследовании DIER (Diabetes in Early Pregnancy Study) 54,8 % женщин с непролиферативной ретинопатией средней и тяжелой степени продемонстрировали прогрессирование ДР, с легкой формой — 21,1 % [29]. Исследовательской группой по проблемам контроля СД и его осложнений зафиксирован случай образования новых патологических сосудов в процессе беременности у пациентки с пролиферативной ДР в анамнезе [30]. В то же время изменения на глазном дне, возникающие во время беременности, имеют тенденцию к регрессии после родов. Отмечено также снижение роста новообразованных сосудов при тяжелой пролиферативной ДР в постродовом периоде [31].

ДР вызывает опасения у некоторых офтальмологов из-за риска возможного кровоизлияния во второй период родов вследствие вышеописанных сосудистых изменений. И все же в литературе нами не обнаружены описания случаев, где усилия во второй период родов способствовали субгялоидному кровоизлиянию сетчатки у пациентов с ДР и СД I типа. Эту же мысль выражают национальные институты Великобритании и М. Feghali и соавт., утверждая, что ДР не является противопоказанием к самопроизвольным родам [32–34].

Таким образом, наличие у женщины СД и ДР требует усиленного внимания как акушера-гинеколога, ведущего беременность, так и врача-офтальмолога, но в то же время не является противопоказанием к самопроизвольным родам.

Глаукома. Женский пол и возраст более 40 лет являются одними из факторов риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [35, 36]. Верхняя граница репродуктивного возраста женщины достигает 45 лет [37, 38], а в соответствии с клиническими рекомендациями РФ возраст более 40 лет не является показанием к КС [16].

Глаукома способна манифестировать и до 40 лет (юношеская глаукома). Она может встречаться от 1:10 000 до 1:68 000 случаев в зависимости от этнической при-

надлежности [39]. В одном исследовании, проведенном в Японии, распространенность ПОУГ с изменениями полей зрения и зрительного нерва наблюдалась в 0,48, 0,42 и 0,73 % случаев у женщин в группах 15–24, 25–34, 35–40 лет соответственно [40].

В процессе беременности отмечено снижение ВГД [41, 42]. Предположительно это можно объяснить гормональными изменениями: увеличенный уровень прогестерона и релаксина способствует оттоку внутриглазной жидкости [43]. У беременных женщин с глаукомой чаще всего не происходит изменений ВГД. По данным ретроспективного исследования S. Grauer и соавт. [44], у 57 % беременных женщин с глаукомой в анамнезе не отмечалось повышения ВГД и изменений полей зрения.

Главным опасением акушеров-гинекологов является возможное резкое повышение ВГД во второй период родов, связанное с маневром Вальсальвы [45, 46]. Тем не менее статистических значимых изменений ВГД во время естественного родового процесса не выявлено [47]. Можно заключить, что глаукома у беременных женщин не влияет на выбор тактики родоразрешения. Вопрос о способе родоразрешения при проведенной незадолго до предполагаемой даты родов операции установления шунта или трабекулэктомии решается индивидуально [48].

Важно подчеркнуть, что в настоящее время в соответствии с классификацией препаратов FDA (Food and Drug Administration) все доступные антиглаукомные лекарственные средства не относятся к категории А, т. е. существует вероятность их токсического действия на плод. Ввиду снижения оттока внутриглазной жидкости в период беременности рекомендовано временное прекращение местной антиглаукомной медикаментозной терапии. Однако если перерыв в терапии невозможен, в разные trimestры беременности и в период лактации разрешено применение тех препаратов, которые минимально влияют на плод (таблица). Минимизация системного всасывания глазных капель путем закрытия отверстия слезного канала нижнего века, селективная лазерная трабекулопластика или применение представленных в таблице препаратов позволяют контролировать течение глаукомы в процессе беременности и провести самопроизвольные роды [49–51].

Заболевания роговицы. Некоторые специалисты остерегаются перфорации истонченной роговицы вследствие повышения ВГД во второй период родов у беременных с кератоконусом в анамнезе. В литературе описано крайне мало случаев прогрессирования истончения роговицы

у пациенток с кератоконусом в процессе беременности и родов [52]. Более того, необходимо учитывать, что в период беременности увеличивается толщина роговицы за счет высокого уровня эстрогена, который способствует образованию гиалуроновой кислоты [53–55]. В некоторых клинических случаях отмечена перфорация роговицы у пациенток, ранее переживших сквозную кератопластику в середине беременности [56].

Не менее интересующим будущих матерей вопросом является целесообразность проведения лазерной коррекции зрения во время беременности. Большинство офтальмологов настоятельно рекомендуют воздержаться от операции до рождения ребенка. Измененная толщина роговицы вследствие повышения эстрогена не позволяет должным образом просчитать объем кератомилеза. Лазерная коррекция, проведенная до беременности, не является противопоказанием к самопроизвольным родам [57].

Таким образом, заболевания роговицы рассматриваются в качестве противопоказаний к самопроизвольным родам. Толщина роговицы имеет тенденцию к восстановлению до своих первоначальных значений после рождения ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы позволяет заключить, что со стороны органа зрения аргументированных и обоснованных абсолютных показаний для проведения оперативного родоразрешения нет. Беременной женщине с имеющимися глазами заболеваниями крайне важно провести офтальмологическое обследование с осмотром глазного дна до беременности и повторять его каждый триместр. Полноценное офтальмологическое обследование позволит своевременно предпринять соответствующие меры и без опасений провести дальнейшее самопроизвольное родоразрешение.

Литература/References

1. Srivastav S, Jamil RT, Zeltser R. Valsalva Maneuver. 2022 Oct 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
2. Prabhakar H, Bithal PK, Suri A, Rath GP, Dash HH. Intracranial pressure changes during Valsalva manoeuvre in patients undergoing a neuroendoscopic procedure. *Minim Invasive Neurosurg.* 2007 Apr; 50 (2): 98–101. doi: 10.1055/s-2007-982505
3. Amelard R, Robertson AD, Patterson CA, et al. Optical hemodynamic imaging of jugular venous dynamics during altered central venous pressure. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2021 Aug; 68 (8): 2582–91. doi: 10.1109/TBME.2021.3069133
4. Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet.* 1998 Aug 1; 352 (9125): 397–9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01442-1
5. Chung CP, Hsu HY, Chao AC, et al. Flow volume in the jugular vein and related hemodynamics in the branches of the jugular vein. *Ultrasound Med Biol.* 2007 Apr; 33 (4): 500–5. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.10.009
6. Karska-Basta I, Tarasiewicz M, Kubicka-Trzaska A, Miniewicz J, Romanowska-Dixon B. Ciężce cesarskie a zaburzenia związane z narządem wzroku [Cesarean section and eye disorders]. *Ginekol Pol.* 2016; 87 (3): 217–21 (in Polish). doi: 10.17772/gp/61752
7. Sapula-Grabowska M, Ciszewska J, Brydak-Godowska J, et al. Delivery in myopic women: A comparison of mode of delivery in years 1990, 2000, and 2010. *Med Sci Monit.* 2019 Oct 14; 25: 7715–9. doi: 10.12659/MSM.916479
8. Pilas-Pomykalska M, Czajkowski J, Oszukowski P. Zmiany w narządzie wzroku w przebiegu ciąży [Ocular changes during pregnancy]. *Ginekol Pol.* 2005 Aug; 76 (8): 655–60 (In Polish).
9. Simakurthy S, Tripathy K. Valsalva Retinopathy. 2021 Aug 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
10. Bitton K, Bacquet JL, Amoroso F, et al. Immediate post partum macular subretinal bleeding in a highly myopic patient: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2021 Jan 21; 21 (1): 54. doi: 10.1186/s12886-021-01814-9
11. Mehta Neesurg, Wen Angie. Myopia: A global epidemic. *Retina Today,* September 2019. Available at: www. retinatoday.com/articles/2019-sept/myopia-a-globalepidemic.
12. Гуляева Л.С., Винтерштейн М.В. Ведение беременности и родов у жен-

- щин с миопией. *Медицинский журнал.* 2018; 1: 67–9. [Gulyaeva L.S., Winterstein M.V. The course of pregnancy and delivery in myopic women. *Medical journal.* 2018; 1: 67–9 (In Russ.)]. https://medmag.bsmu.by/vypuski/2018-1/vedenie-beremennosti-i-rodov-u-zhenshchin-s-miopiey/
13. Socha MW, Piotrowiak I, Jagielska I, et al. Retrospektywna analiza patolog i narz du wzroku i czestości cięć cesarskich ze wskazan okulistycznych w latach 2000–2008 w materiale własnym [Retrospective analysis of ocular disorders and frequency of cesarean sections for ocular indications in 2000–2008-our own experience]. *Ginekol Pol.* 2010 Mar; 81 (3): 188–91 (In Polish).
 14. Kuhn F, Aylward B. Rhegmatogenous retinal detachment: a reappraisal of its pathophysiology and treatment. *Ophthalmic Res.* 2014; 51 (1): 15–31. doi: 10.1159/000355077
 15. Blair K, Czyz CN. Retinal detachment. 2022 Jan 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
 16. Клинические рекомендации. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. 2021–2022–2023 (18.12.2023). Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines. Singleton birth, delivery by cesarean section (In Russ.)]. https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/0b90f5bc-55de-491e-a3a6-dd51aa6a1e8d/
 17. Moneta-Wielgos J, Brydak-Godowska J, Golebiewska J, Lipa M, Rekas M. The assessment of retina in pregnant women with myopia. *Neuro Endocrinol Lett.* 2018 Oct; 39 (4): 321–4. PMID: 30531707.
 18. Moneta-Wielgos J, Lipa M, Brydak-Godowska J, Rekas M, Wielgos M. Ophthalmological and obstetric management in pregnant women with retinal disorders. *Ginekol Pol.* 2019; 90 (5): 285–8. doi: 10.5603/GP.a2019.0046
 19. Ophthalmology-Obstetrics Consensus of Polish Society of Ophthalmology. 2014; 10: 06
 20. Milazzo S, Mikou R, Berthout A, Bremond-Gignac D. Comprendre les troubles de la réfraction et les problèmes oculomoteurs pendant la grossesse [Understanding refraction disorders and oculomotor problems during pregnancy]. *J Fr Ophtalmol.* 2010 May; 33 (5): 368–71 (In French). doi: 10.1016/j.jfo.2010.03.001
 21. Sackey J, Blazey-Vartin D. The preconception office visit. In: Wilins-Haug L. (Ed.). UpToDate. 2020. Available at: https://www.uptodate.com/contents/the-preconception-office-visit
 22. Lockwood C, Magriples U. Prenatal care: Second and third trimesters. In: Berghella V. (Ed.), UpToDate. 2020. Available at: https://www.uptodate.com/contents/prenatal-care-second-and-third-trimesters
 23. Evidence-based eye care. Kertes PJ, Johnson TM., eds. Second edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN: 978-1-4511-7638-432.
 24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30; 329 (14): 977–86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
 25. Rosenb B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Apr; 166 (4): 1214–8. doi: 10.1016/s0002-9378(11)90608-5
 26. Lauszus FF, Klebe JG, Bek T, Flyvbjerg A. Increased serum IGF-I during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2003 Mar; 52 (3): 852–6. doi: 10.2337/diabetes.52.3.852
 27. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1990 Jan; 13 (1): 34–40. doi: 10.2337/diacare.13.1.34
 28. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond).* 2020 Jun; 34 (Suppl 1): 1–51. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6
 29. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care.* 1995 May; 18 (5): 631–7. doi: 10.2337/diacare.18.5.631
 30. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care.* 2000 Aug; 23 (8): 1084–91. doi: 10.2337/diacare.23.8.1084
 31. Mallika P, Tan A, S A, et al. Diabetic retinopathy and the effect of pregnancy. *Malays Fam Physician.* 2010 Apr 30; 5 (1): 2–5. PMID: 25606177.
 32. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 16. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555331/
 33. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Feb. PMID: 25950069.
 34. Feghali M, Khoury JC, Shveiky D, Miodovnik M. Association of vaginal delivery efforts with retinal disease in women with type I diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jan; 25 (1): 27–31. doi: 10.3109/14767058.2012.626924
 35. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends

- in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan; 100 (1): 86–93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223
36. Schuster AK, Wagner FM, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Risk factors for open-angle glaucoma and recommendations for glaucoma screening. *Ophthalmologe*. 2021 Jul; 118(Suppl 2): 145–52. doi: 10.1007/s00347-021-01378-5
 37. Dietl A, Cupisti S, Beckmann MW, Schwab M, Zollner U. Pregnancy and obstetrical outcomes in women over 40 years of age. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Aug; 75 (8): 827–32. doi: 10.1055/s-0035-1546109
 38. Cohen W. Does maternal age affect pregnancy outcome? *BJOG*. 2014 Feb; 121 (3): 252–4. doi: 10.1111/1471-0528.12563
 39. Marx-Gross S, Laubert-Reh D, Schneider A, et al. The prevalence of glaucoma in young people. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mar 24; 114 (12): 204–10. doi: 10.3238/arztebl.2017.0204
 40. Yoshida M, Okada E, Mizuki N, et al. Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60,000 asymptomatic Japanese subjects. *J Clin Epidemiol*. 2001 Nov; 54 (11): 1151–8. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00388-2
 41. Tolunay HE, Özcan SC, Şükür YE, et al. Changes of intraocular pressure in different trimesters of pregnancy among Syrian refugees in Turkey: A cross-sectional study. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016 Jun; 13 (2): 67–70. doi: 10.4274/tjod.40221
 42. Qureshi IA. Intraocular pressure and pregnancy: a comparison between normal and ocular hypertensive subjects. *Arch Med Res*. 1997 Autumn; 28 (3): 397–400. PMID: 9291638.
 43. Paterson GD, Miller SJ. Hormonal influence in simple glaucoma. A preliminary report. *Br J Ophthalmol*. 1963 Mar; 47 (3): 129–37. doi: 10.1136/bjo.47.3.129
 44. Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT, et al. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol*. 2006 Aug; 124 (8): 1089–94. doi: 10.1001/archophth.124.8.1089
 45. Danishevski K, McKee M, Sassi F, Maltcev V. The decision to perform Caesarean section in Russia. *Int J Qual Health Care*. 2008 Apr; 20 (2): 88–94. doi: 10.1093/intqhc/mzm070
 46. Papamichael E, Aylward GW, Regan L. Obstetric opinions regarding the method of delivery in women that have had surgery for retinal detachment. *JRSM Short Rep*. 2011 Mar 31; 2 (4): 24. doi: 10.1258/shorts.2011.010107
 47. Meshi A, Armarnik S, Mimouni M, et al. The effect of labor on the intraocular pressure in healthy women. *J Glaucoma*. 2017 Jan; 26 (1): 59–64. doi: 10.1097/IJG.0000000000000559
 48. Strelow B, Fleischman D. Glaucoma in pregnancy: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020 Mar; 31 (2): 114–22. doi: 10.1097/ICU.0000000000000641
 49. Flach AJ. The importance of eyelid closure and nasolacrimal occlusion following the ocular instillation of topical glaucoma medications, and the need for the universal inclusion of one of these techniques in all patient treatments and clinical studies. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008; 106: 138–45; discussion 145–8.
 50. Belkin A, Chen T, DeOliveria AR, et al. American Glaucoma Society and the Canadian Glaucoma Society. A practical guide to the pregnant and breastfeeding patient with glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020 Mar-Apr; 3 (2): 79–89. doi: 10.1016/j.ogla.2019.12.004
 51. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная». 2020–2021–2022 (18.12.2023). Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines “Primary open-angle glaucoma”. 2020–2021–2022 (12/18/2023). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)]. http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf
 52. Bilgihan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea*. 2011 Sep; 30 (9): 991–4. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182068ade
 53. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol*. 1988 Jan-Feb; 32 (4): 219–38. doi: 10.1016/0039-6257(88)90172-5
 54. Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. *Cornea*. 2005 Nov; 24 (8): 1004–9. doi: 10.1097/01.ico.0000160973.04072.a5
 55. Bujor IA, Iancu RC, Istrate SL, Ungureanu E, Iancu G. Corneal biomechanical changes in third trimester of pregnancy. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 10; 57 (6): 600. doi: 10.3390/medicina57060600
 56. Oh JY, Kim MK, Park JS, Wee WR. Spontaneous corneal melting during pregnancy: a case report. *Cases J*. 2009 May 26; 2: 7444. doi: 10.1186/1757-1626-2-7444
 57. Kanellopoulos AJ, Vingopoulos F. Does pregnancy affect refractive and corneal stability or corneal epithelial remodeling after myopic LASIK? *J Refract Surg*. 2020 Feb 1; 36 (2): 118–22. doi: 10.3928/1081597X-20200115-01

Вклад авторов в работу: В.С. Акопян — руководство написанием статьи, редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; Н.С. Семенова — концепция обзора, редактирование статьи; А.А. Кравченко — концепция обзора, изучение источников литературы, написание статьи.

Author's contribution: V.S. Akopyan — supervision of writing the article, editing, final preparation of the article for publication; N.S. Semenova — review concept, editing of the article; A.A. Kravchenko — review concept, study of literature sources, writing of the article.

Поступила: 22.11.2023. Переработана: 18.12.2023. Принята к печати: 20.12.2023

Originally received: 22.11.2023. Final revision: 18.12.2023. Accepted: 20.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, д. 1, Ленинские горы, Москва, 119991, Россия.

Владимир Сергеевич Акопян — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0003-0481-3642

Наталья Сергеевна Семенова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0002-7928-5410

Анна Александровна Кравченко — аспирант кафедры офтальмологии

Для контактов: Анна Александровна Кравченко,
annakravchenko29@rambler.ru

Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory St., Moscow, 119991, Russia

Vladimir S. Akopyan — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0003-0481-3642

Natalia S. Semenova — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0002-7928-5410

Anna A. Kravchenko — PhD student, chair of ophthalmology

For contacts: Anna A. Kravchenko,
annakravchenko29@rambler.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-107-110>

Микробиота глазной поверхности при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз

М.М. Бикбов¹, О.И. Оренбуркина², А.Э. Бабушкин¹ ✉

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, 450075, Россия

В обзорной статье представлены современные данные о микробиоте (МБТ) глазной поверхности (ГП) при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз. Сапрофитная МБТ повышает устойчивость ГП к патогенным бактериям. Комменсальные микроорганизмы регулируют метаболизм хозяина, развитие иммунной системы и защиту хозяина от инвазии патогенов. Между тем ГП может изменяться в зависимости от различных факторов внешней среды и процессов в организме человека, в частности при его заболеваниях, в том числе офтальмологических. Повреждение эпителия роговицы и конъюнктивы (например, вследствие сухости, использования контактных линз, антибиотиков и т. п.) может привести к увеличению числа бактерий на ГП и нарушению защитной, смазывающей эпителий пленки, содержащей противомикробные соединения. В последние годы в ряде работ показана связь изменения состава глазной МБТ с некоторыми инфекционно-воспалительными офтальмологическими заболеваниями. В частности, выяснилось, что факторы, влияющие на образование слезной жидкости, могут изменять МБТ поверхности глаза, а при ухудшении ее состава вызывать сухость ГП. Увеличение количества патогенных микроорганизмов (особенно грамотрицательных) при ношении контактных линз может привести к изменению МБТ и развитию кератита. При воспалительных заболеваниях глаз значительно чаще (в 94 % случаев) выделяется грамположительная микрофлора, из которой наиболее часто регистрируются коагулазонегативные стафилококки. При глазных бактериальных инфекциях также нередко встречается условно-патогенная микрофлора (до 44,5 %). По всей видимости, МБТ кишечника играет весьма значительную роль в развитии некоторых заболеваний глаз воспалительного характера (например, при переднем и заднем увеите).

Ключевые слова: микробиота; микрофлора; глазная поверхность; инфекционно-воспалительные заболевания глаз

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет-2030).

Для цитирования: Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э. Микробиота глазной поверхности при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 107-110. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-107-110>

Microbiota of the ocular surface in infectious/ inflammatory eye diseases

Mukharram M. Bikbov¹, Olga I. Orenburkina², Aleksandr E. Babushkin¹ ✉

¹ Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

² Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, 67, Bldg. 1, Richard Sorge St., Ufa, 450075, Russia
virologicdep@mail.ru

The review article presents current data on the microbiota (MBT) of the ocular surface in infectious and inflammatory eye diseases. Saprophytic MBT increases the resistance of the ocular surface to pathogenic bacteria. Commensal microorganisms regulate host metabolism, immune system development, and defense of the host against pathogen invasion. Meanwhile, ocular surfaces can change due to various environmental factors, processes in the human body, and in particular, due to ophthalmological diseases. Damaged epithelium of the cornea and conjunctiva (e. g. caused by dryness, the use of contact lenses, antibiotics, etc.) can lead to an increase in the number of bacteria on the ocular surface and disruption of the protective film containing antimicrobial compounds that lubricates the epithelium. In recent years, a connection has been shown between changes in the composition of the ocular MBT and a number of infectious and inflammatory ophthalmological diseases. In particular, it turned out that factors influencing the formation of tear fluid can change the MBT of the ocular surface, and when its composition deteriorates, ocular surface may become dry. An increase in the number of pathogenic microorganisms when wearing contact lenses, especially gram-negative ones, can lead to changes in the MBT and the development of keratitis. In inflammatory eye diseases, gram-positive microflora is most often isolated (in 94% of cases), of which coagulase negative staphylococci are most often recorded. In bacterial eye infections. conditionally pathogenic microflora often occurs (44.5%). Apparently, intestinal MBT plays a very significant role in the development of some inflammatory eye diseases such as anterior and posterior uveitis.

Keywords: microbiota; microflora; ocular surface; infectious and inflammatory eye diseases

Conflicts of interests: there is no conflict of interests.

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

Acknowledgement. This work was supported by the Bashkir State medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

For citation: Bikbov M.M., Orenburkina O.I., Babushkin A.E. Microbiota of the ocular surface in infectious/inflammatory eye diseases. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4):107-10 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-107-110>

Как известно, на глазной поверхности (ГП) могут находиться потенциально патогенные бактерии. При этом клетки эпителия ГП имеют возможность избирательно реагировать на патогенные микроорганизмы посредством продукции провоспалительных цитокинов и не давать воспалительный ответ на непатогенные бактерии благодаря особому иммунному статусу эпителия ГП, который поддерживает ее заселение облигатной микробиотой (МБТ). Термин «МБТ глаза» относится ко всем типам комменсальных и патогенных микроорганизмов, присутствующих на поверхности или внутри глаза [1]. Доказано, что сапрофитная МБТ повышает устойчивость ГП к патогенным бактериям. Другими словами, комменсальные микроорганизмы регулируют метаболизм хозяина, развитие иммунной системы и защиту хозяина от инвазии патогенов. Между тем последняя может изменяться при меняющихся, нередко довольно радикально, факторах внешней среды, различных процессах в организме человека, в частности при его заболеваниях, в том числе офтальмологических.

Повреждение эпителия роговицы и конъюнктивы, например вследствие синдрома сухого глаза (ССГ), использования контактных линз, антибиотиков и пр., может привести к увеличению числа бактерий на окулярной поверхности и нарушению (с уменьшением числа бокаловидных клеток, которые продуцируют муцины) защитной, смазывающей эпителий, пленки, содержащей противомикробные соединения, такие как лизоцим, лактоферрин, IgA и др. Вследствие этого нарушается также и врожденная

иммунная система, что способствует патогенам вызывать воспаление ГП [2, 3]. Это, в частности, подтвердили экспериментальные исследования, которые показали, что нормальная МБТ имеет защитный иммунный статус для предотвращения распространения патогенных микробов [4], а ее изменения могут привести к восприимчивости к инфекциям (например, вызванными *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa*) и могут быть связаны с глазными заболеваниями [5].

Следует сразу отметить, что исследования МБТ нормальной ГП с помощью традиционных культуральных методов (бактериологического посева на питательные среды) выявили рост микроорганизмов лишь в половине случаев, а исследуемые образцы содержали *Staphylococcus* (тип *Firmicutes*), *Cornyebacteria* и *Propionibacteria* (тип *Actinobacteria*). Современные исследования МБТ ГП проводились с помощью 16S-секвенирования и выявили значительно более разнообразную микрофлору, а также определенный круг бактерий, которые обнаруживались в большом количестве у всех обследованных лиц. В это «ядро» МБТ входят *Pseudomonas*, *Bradyrhizobium*, *Acinetobacter* и *Brevundimonas* типа *Proteobacteria*, видов *Propionibacterium* и *Corynebacterium*, относящихся к типу *Actinobacteria*, и бактерий видов *Staphylococcus* и *Streptococcus* типа *Firmicutes* [5–8].

В последние годы показана связь изменения количественного и качественного состава МБТ глаз с рядом офтальмологических заболеваний, в том числе инфекционно-воспалительных. Так, исследования некоторых авторов [9]

свидетельствуют о том, что при заболеваниях глаз указанной категории значительно чаще (в 94 % случаев) выделяется грамположительная микрофлора, из которой наиболее часто регистрируются коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis* и *S. saprophyticus*, которые раньше считались непатогенными, а сейчас рассматриваются как возможная причина развития воспалительной офтальмопатологии, например конъюнктивитов). Культуральные методы изучения здоровой ГП показывают, что ее микрофлора в целом соответствует таковой на коже [10]. Следует отметить, что микрофлора кожи (а микробы, обнаруженные на коже век, считаются частью кожной МБТ) тоже в большом количестве представлена стафилококками, которые могут попадать на ГП и нередко являться причиной воспалительных заболеваний глаз, в частности конъюнктивитов [11].

Установлено, что у пациентов с блефаритом отмечается повышенное содержание *Enhydrobacter* (тип *Proteobacteria*), *Staphylococcus aureus* (тип *Firmicutes*) и снижение *Propionibacterium*. У пациентов с трахомой (инфекционный агент — *Chlamydia trachomatis*) зафиксировано уменьшенное бактериальное разнообразие на фоне повышенного содержания *Corynebacterium* и *Streptococcus* [5–7].

В другом исследовании, касающемся кератоконъюнктивитов [12], чаще всего выявлялись *Candida sp.*, *Saccharomuces spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Propionibacterium granulosum*. В ходе этих исследований из посевов, взятых с конъюнктивальной полости пациентов с воспалительными заболеваниями глаз (при бактериальных инфекциях), нередко (44,5 %) выявлялась условно-патогенная микрофлора (эпидермальный стафилококк, вульгарный протей и др.) [13]. Это означает, что выявлению такой микрофлоры, которая при определенных условиях тоже может стать причиной инфекционно-воспалительной офтальмопатологии (например, с возбудителем в виде *S. epidermidis*, реже *S. aureus*), следует также придавать значение.

Выяснилось также, что факторы, влияющие на образование слезной жидкости, могут изменять МБТ окулярной поверхности [2, 3]. В частности, показано, что при ухудшении состава МБТ возникает сухость ГП, а при ее нормализации значительно улучшается состояние, т. е. уменьшаются клинические симптомы ССГ [14]. Это наглядно указывает на их тесную связь и возможность моделирования данной офтальмопатологии.

Увеличение количества патогенных микроорганизмов при ношении контактных линз, в частности грамотрицательных *Serratia marcescens* и *Haemophilus influenzae*, может привести к изменению МБТ и развитию кератита, а активное и длительное системное использование антибиотиков-макролидов — к существенному повышению грамположительных бактерий (преимущественно *Staphylococcus epidermidis*) и развитию антибиотикорезистентности после применения некоторых фторхинолонов, особенно последнего поколения [15, 16].

У пациентов с эндогенными увеитами в слезной жидкости преимущественно выявляли *Staphylococcus*, а из них чаще всего *S. cohnii*. В сравнении с коагулазоотрицательными стафилококками *S. aureus* в большей мере обладал вирулентностью, и его присутствие в слезной жидкости авторы считают фактором риска развития эндогенных увеитов при наличии хронических заболеваний полости рта и ЛОР-органов [17].

Существуют экспериментально-клинические данные [18, 19], которые говорят о связи изменений МБТ кишечника с развитием как переднего (с повышенным содержанием *Paraprevotella*), так и заднего увеита. Это про-

исходит из-за существенного снижения комменсалов в кишечнике и иммунотопического статуса глаза, вследствие чего развивается указанная патология, сопровождающаяся повышением *Fusobacterium* и *Enterobacteriaceae* [20–23]. Считается, что дисбактериоз может влиять на патогенез аутоиммунного увеита по следующим направлениям: способствует нарушению кишечного барьера (что ведет к значительному снижению числа полезных противовоспалительных метаболитов), антигенной мимикрии и нарушению иммунного гомеостаза кишечника [24].

По всей видимости, МБТ кишечника играет весьма значительную роль в развитии заболеваний глаз воспалительного характера [23]. Во всяком случае приведенные данные позволяют думать об этом. Например, у пациентов с кератитами отмечено явное повышение кишечных *Proteobacteria* и *Firmicutes* в сравнении с контролем, т. е. при отсутствии указанной офтальмопатологии [23, 25].

Можно ли использовать изменения МБТ кишечника на почве дисбактериоза для прогноза возникновения тех или иных воспалительных заболеваний глаз (т. е. как биомаркера для диагностики), а также в качестве потенциальной цели для лечения, покажет, конечно, время. Но реальные предпосылки к тому, чтобы с помощью коррективки диеты, активного применения про-, мегабиотиков и др. регулировать состав МБТ, в настоящее время, безусловно, имеются [26].

До сих пор считалось, что внутриглазная среда здоровых людей стерильна. Однако исследование Y. Deng и соавт. [27] показало, что внутриглазная МБТ существует, причем не только у людей, но и у подопытных животных (крыс, кроликов, обезьян и др.). Секвенирование анаэробных культур этих образцов выявило несколько бактериальных сообществ, включая *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis*. В целом же метагеномный анализ выявил 134 вида бактерий, из которых наиболее распространен *P. acnes*. Единичные данные также свидетельствуют о существовании МБТ не только внутри глаза, но и мозга [28, 29].

Таким образом, необходимы дальнейшее изучение МБТ глаз для понимания роли микроорганизмов в норме и патологии. В частности, пока не ясно, является изменение МБТ ГП причиной или следствием нарушений поверхности глаза. Каким образом МБТ ГП (в том числе, возможно, и внутриглазная) и иммунная система взаимодействуют, приводя к инфекционно-воспалительным заболеваниям глаз, в частности к увеиту, какую роль в этом играет кишечная МБТ, ответственны ли комменсальные микроорганизмы за прогрессирование заболевания? Все эти вопросы важны для расширения наших знаний об иммунной системе и инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз [30]. Можно думать, что дальнейшие исследования МБТ глаза в этом направлении позволят открыть новые пути профилактики и лечения офтальмологических заболеваний.

Литература/References

1. Ueta M, Kinoshita S. Innate immunity of the ocular surface. *Brain Res Bull.* 2010 Feb 15; 81 (3–3): 219–28. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.10.001
2. Lee SH, Jung JY, Kim JC. Comparative ocular microbial communities in humans with and without blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Aug 15; 53 (9): 5585–93. doi: 10.1167/iovs.12-9922
3. Graham JE, Moore JE, Jiru X, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Dec; 48 (12): 5616–23. doi:10.1167/iovs.07-0588
4. Lu LJ, Liu J. Human microbiota and ophthalmic disease. *Yale J Biol Med.* 2016 Sep 30; 89 (3): 325–30. eCollection 2016 Sep.
5. Cavuoto KM, Banerjee S, Miller D, Galor A. Composition and comparison of the ocular surface microbiome in infants and older children. *Translational Vision Science & Technology.* 2018 Nov 30; 7 (6): 16. doi: 10.1167/tvst.7.6.16

6. Ozkan J, Willcox MD. The ocular microbiome: molecular characterization of a unique and low microbial environment. *Current Eye Research*. 2019 Jul; 44 (7): 685–94. doi: 10.1080/02713683.2019.1570526
7. Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA, et al. Current evidence on the ocular surface microbiota and related diseases. *Microorganisms*. 2020 Jul 13; 8 (7): 1033. doi: 10.3390/microorganisms8071033
8. Peter VG, Morandi SC, Herzog EL, Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC. Investigating the ocular surface microbiome: What can it tell us? *Review Clin Ophthalmol*. 2023 Jan 19; 17: 259–71. doi: 10.2147/OPTH.S359304
9. Боровских Е.В., Борова И.М., Егоров В.В. Микробный спектр и чувствительность к антибиотикам микрофлоры, встречающейся у больных с воспалительными заболеваниями глаз. *Офтальмологические ведомости*. 2014; 1: 13–7. [Borovskikh Ye.V., Borobova I.M., Yegorov V.V. Microbial spectrum and microflora antibiotic sensitivity in patients with inflammatory eye diseases. *Ophthalmology reports*. 2014; 1: 13–7 (In Russ.)]. doi.org/10.17816/OV2014113-18
10. Аветисов С.Э., Абрамова Н.Д., Гоголева Н.Е. и соавт. Рациональная стратегия изучения микробиома глазной поверхности пользователей жестких контактных линз методом метабаркодирования по гену *16s pPHK*. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (3): 3–9. [Avetisov S.E., Abramova N.D., Mitichkina T.S., et al. Rational strategy for studying microbiome of the ocular surface of people using hard contact lenses by method of *16s RRNA* gene metabarcoding. *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (3): 3–9 (In Russ, In Eng.)]. doi: 10.17116/oftalma20201360313
11. Колесова Т.С. Изучение кокковой и другой условно-патогенной микрофлоры глаз у пациентов с конъюнктивитом и катарактой. *Science Time*. 2016; 4 (28): 417–20. [Kolesova T.S. Study of coccal and other opportunistic microflora of the eyes in patients with conjunctivitis and cataracts. *Science Time*. 2016; 4 (28): 417–20 (In Russ.)].
12. Кудрявцева Ю.В., Демакова Л.В., Подыниного В.В., Леванова О.Г., Митина А.С. Микрофлора конъюнктивальной полости у пациентов в норме и при некоторых воспалительных заболеваниях переднего отрезка глаза в Кировской области. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17 (2): 326–30. [Kudryavtseva Yu.V., Demakova L.V., Podyninogina V.V., Levanova O.G., Mitina A.S. Microflora of the conjunctival cavity in healthy subjects and in patients with some inflammatory diseases of the anterior eye segment in Kirov region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021; 17 (2): 326–30 (In Russ.)].
13. Букаева Г.Т. Состав микрофлоры конъюнктивальной полости у больных воспалительными заболеваниями переднего отрезка глаз. *Наука и здравоохранение*. 2013; 6: 1–3. [Bukaeva G.T. Microflora composition of conjunctive sac in patients with inflammatory diseases of anterior eye segment. *Science & Healthcare*. 2013; 6: 1–3 (In Russ.)].
14. Zaheer M, Wang C, Bian F, et al. Protective role of commensal bacteria in Sjögren Syndrome. *J Autoimmun*. 2018 Sep; 93: 45–56. doi: 10.1016/j.jaut.2018.06.004
15. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics. *Ophthalmol*. 2013 May; 120 (5): 937–41. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.11.005
16. Yin VT, Weisbrod DJ, Eng KT, et al. Antibiotic resistance of ocular surface flora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Apr; 131 (4): 456–61. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2379
17. Конькова А.Ю., Горюхи Э.С., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Видовой состав микробиоты и биологические свойства доминантных видов бактерий в слезной жидкости у пациентов с эндогенными увеитами. *Офтальмология*. 2021; 18 (4): 908–13. [Konkova A.Yu., Horowitz E.S., Gavrilova T.V., Cheresheva M.V. Species composition of microbiota and biological properties of dominant bacterial species in tear fluid in patients with endogenous uveitis. *Ophthalmology*. 2021; 18 (4): 908–13 (In Russ.)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-908-913
18. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One*. 2014 Aug 20; 9 (8): e105684. doi: 10.1371/journal.pone.0105684
19. Gill T, Asquith M, Brooks SR, Rosenbaum JT, Colbert RA. Effects of HLA-B27 on gut microbiota in experimental spondyloarthritis implicate an ecological model of dysbiosis. *Arthritis Rheum*. 2018 Apr; 70 (4): 555–65. doi: 10.1002/art.40405
20. Horai R, Zarate-Blades CR, Dillenburg-Pilla P, et al. Microbiota-dependent activation of an autoreactive T cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site. *Immunity*. 2015 Aug 18; 43 (2): 343–53. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.014
21. Zárate-Blades CR, Horai R, Mattapallil MJ, et al. Gut microbiota as a source of a surrogate antigen that triggers autoimmunity in an immune privileged site. *Gut Microb*. 2017 Jan 2; 8 (1): 59–66. doi: 10.1080/19490976.2016.1273996
22. Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 May; 29 (3): 261–6. doi: 10.1097/ICU.0000000000000465
23. Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Dec; 14 (12): 704–13.
24. Fu X, Chen Y, Chen D. The role of gut microbiome in autoimmune uveitis. *Ophthalmic Res*. 2021; 64: 168–77. doi: 10.1159/000507775
25. Chakravarthy SK, Jayasudha R, Ranjith K, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal keratitis patients. *PLoS One*. 2018 Jun 22; 13 (6): e0199640.
26. Napolitano P, Filippelli M, Davinelli S, et al. Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview. *Ann Med*. 2021 Dec; 53 (1): 750–61. doi: 10.1080/07853890.2021.1925150
27. Deng Y, Ge X, Li Y, et al. Identification of an intraocular microbiota. *Cell Discovery*. 2021; 7: 13. doi: 10.1038/s41421-021-00249-8
28. Branton WG, Ellestad KK, Maingat F, et al. Brain microbial populations in HIV/AIDS: α -proteobacteria predominate independent of host immune status. *PLoS One*. 2013; 8:e54673. doi: 10.1371/journal.pone.0054673
29. Link CD. Is there a brain microbiome? *Neurosci Insights*. 2021; 16: 26331055211018709.
30. Li JJ, Yi S, Wei L. Ocular microbiota and intraocular inflammation. *Front Immunol*. 2020 Dec 23; 11: 609765. doi: 10.3389/fimmu.2020.609765

Вклад авторов в работу: М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина — концепция и дизайн исследования, консультирование и редактирование статьи; А.Э. Бабушкин — написание и редактирование текста статьи.

Author contributions: M.M. Bikbov, O.I. Orenburkina — review concept and design, consulting and editing of the article; A.E. Babushkin — writing and editing of the article.

Поступила: 28.02.2024. Переработана: 01.03.2024. Принята к печати: 02.03.2024

Originally received: 28.02.2024. Final revision: 01.03.2024. Accepted: 02.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Мухаррам Мухтарамович Бикбов — д-р мед. наук, директор, ORCID 0000-0002-0569-1264

Александр Эдуардович Бабушкин — д-р мед. наук, заведующий отделом организации научных исследований и разработок, ORCID 0000-0001-6700-0812

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, 450075, Россия

Ольга Ивановна Оренбуркина — д-р мед. наук, директор, ORCID 0000-0001-6815-8208

Для контактов: Александр Эдуардович Бабушкин, virologicdep@mail.ru

Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Mukharrem M. Bikbov — Dr. of Med. Sci., professor, director, ORCID 0000-0002-0569-1264

Aleksandr E. Babushkin — Dr. of Med. Sci., head of the department of research and development organization, ORCID 0000-0001-6700-0812

Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, 67, Bldg 1, Richard Sorge St., Ufa, 450075, Russia

Olga I. Orenburkina — Dr. of Med. Sci., director, ORCID 0000-0001-6815-8208

For contacts: Aleksandr E. Babushkin, virologicdep@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-111-115>



Возможности использования микроимпульсной циклофотокоагуляции в лечении различных типов глаукомы. Часть 1: механизмы гипотензивного эффекта, современный протокол процедуры

О.В. Ермакова, Е.А. Рагозина ✉

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирский филиал, ул. Колхидская, д. 10, Новосибирск, 630096, Россия

Микроимпульсная циклофотокоагуляция (МЦФК) относится к вмешательствам, снижающим внутриглазное давление путем воздействия на цилиарное тело, при этом термин «коагуляция» в названии не отражает сути процедуры, а унаследован от предшествующего варианта с использованием непрерывного лазерного излучения. В отличие от других методов воздействия на цилиарное тело, МЦФК считается наиболее щадящим и безопасным методом ввиду особенностей режима действия лазера и отсутствия коагулятивного эффекта. В первой части нашего обзора мы хотели бы осветить историю, механизмы действия и протокол проведения МЦФК.

Ключевые слова: микроимпульсная циклофотокоагуляция; первичная открытоугольная глаукома; врожденная глаукома; внутриглазное давление

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ермакова О.В., Рагозина Е.А. Возможности использования микроимпульсной циклофотокоагуляции в лечении различных типов глаукомы. Часть 1: механизмы гипотензивного эффекта, современный протокол процедуры. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4):111-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-111-115>

Micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of primary open-angle glaucoma and congenital glaucoma. Part 1: hypotensive effect mechanisms, modern procedure protocol

Olga. V. Ermakova, Ekaterina A. Ragozina ✉

S. Fedorov Eye Microsurgery Center, Novosibirsk Branch, 10, Kolkhidskaya St., Novosibirsk, 630096, Russia
ragozina.ek@gmail.com

Micropulse cyclophotocoagulation (MP-CPC) refers to interventions that reduce intraocular pressure by laser exposure on the ciliary body, while the term “coagulation” in its name does not reflect the essence of the procedure, but is inherited from the previous continuous laser version. Unlike other methods that target ciliary body, MP-CPC is considered the safest procedure due to its special laser action mode and the absence of a coagulative effect. In the first part of our review, we would like to focus on the history, mechanisms of action and procedure protocol of micropulse cyclophotocoagulation.

Keywords: micropulse cyclophotocoagulation; primary open-angle glaucoma; congenital glaucoma; intraocular pressure

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Ermakova O.V., Ragozina E.A. Micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of primary open-angle glaucoma and congenital glaucoma. Part 1: hypotensive effect mechanisms, modern procedure protocol. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 111-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-111-115>

В настоящее время глаукома — хроническая прогрессирующая оптиконейропатия — остается одной из лидирующих причин необратимой слепоты во всем мире. Глобальная распространенность глаукомы среди населения в возрасте 40—80 лет составляет 3,54%. В 2013 г. число людей с глаукомой этой возрастной группы во всем мире оценивалось в 64,3 млн человек, в 2020 г. — 76,0 млн. Предполагается, что к 2040 г. число людей с данным заболеванием достигнет 111,8 млн человек [1].

Единственным доказанным способом замедления прогрессирования глаукомы является снижение внутриглазного давления (ВГД). Для этого в клинической практике существует три основных направления: медикаментозная терапия, лазерное лечение и хирургические антиглаукомные операции.

Попытки воздействия на цилиарное тело (ЦТ) с целью уменьшения продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) предпринимались с 1920-х гг. Первыми циклодеструктивными вмешательствами были хирургическое иссечение ЦТ и проникающая циклодиатермия. Оба метода были технически сложными и небезопасными, поэтому применялись исключительно в глазах с рефрактерной глаукомой и низким прогнозом по зрению. В дальнейшем в клиническую практику вошли циклокриодеструкция и ультразвуковая циклодеструкция, однако большое количество осложнений после данных процедур требовало дальнейшего поиска более безопасных методов [2].

В 1972 г. Н. Beckman и его коллеги [3] представили лазерный метод циклофотокоагуляции (ЦФК). С годами лазерная ЦФК стала основным видом циклодеструктивной операции, постепенно вытеснив другие методы циклодеструкции.

Предшественником микроимпульсной ЦФК (МЦФК) является непрерывно-волновая диод-лазерная транссклеральная ЦФК (ТСЦФК), которую с появлением МЦФК стали называть классической, или традиционной. Данная методика заключается в использовании диодного лазера с длиной волны 810 нм. Лазерное излучение, проходя через склеру, поглощается меланином в пигментированных клетках эпителия ЦТ. Это приводит к деструкции клеток, нарушению васкуляризации ЦТ, к его коагуляционному некрозу, необратимому разрушению и дисфункции, тем самым снижается скорость продукции ВГЖ [4].

Несмотря на свою доказанную гипотензивную эффективность, этот метод доставляет чрезмерное количество энергии к окружающим тканям, вызывая значительные повреждения ЦТ. В связи с тяжелыми осложнениями, такими как стойкая гипотония, выраженное внутриглазное воспаление, гифема, снижение остроты зрения (ОЗ) и субатрофия глазного яблока, использование непрерывной ЦФК ограничивается далеко зашедшей рефрактерной глаукомой с остаточными зрительными функциями либо терминальной глаукомой, сопровождающейся болевым синдромом [5].

Чтобы улучшить профиль безопасности ТСЦФК, данную методику стали применять, используя микроимпульс-

ный режим, который представляет собой серию коротких импульсов лазерной энергии (он-цикл), разделенных паузами (off-цикл). Циклическое применение лазера позволяет накапливать энергию в пигментированных тканях, в конечном итоге достигая порога коагуляции. Во время цикла off не пигментированные прилегающие ткани, успевают «охладиться», что теоретически предотвращает коагуляцию и сводит к минимуму повреждение этих тканей [6].

Таким образом, процедура МЦФК является более щадящим и безопасным методом, что делает возможным ее применение не только на поздних, но и на ранних стадиях глаукомы, в том числе до проведения хирургического вмешательства [7].

Микроимпульсный режим поддерживается такими приборами, как G6 Glaucoma Laser System (IRIDEX, США), IQ 810 Laser System (IRIDEX, США), Supra 810 Laser System (Франция), «Алод-Алком» (Россия) и др.

Механизм действия МЦФК. Механизм действия МЦФК на сегодняшний день остается не до конца изученным, данные исследований неоднозначны. Решение вопроса о возможном механизме действия данного метода лечения связано с наблюдением макроскопических и микроскопических изменений, происходящих в тканях под воздействием лазерного излучения. Невозможность проведения подобных исследований у человека *in vivo* предполагает использование кадаверных глаз либо экспериментальных исследований с участием лабораторных животных.

Существует несколько гипотез, объясняющих механизм действия МЦФК, а именно снижение продукции ВГЖ, увеличение увеосклерального оттока и пилокарпиноподобное действие [8].

Предполагается, что снижение продукции ВГЖ при МЦФК по механизму действия похоже на таковой при классической ТСЦФК, но, в отличие от него, МЦФК вызывает лишь подпороговое повреждение клеток пигментированного и не пигментированного 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 перегрева не пигментированного эпителия и цилиарной стромы. Следовательно, отсутствуют какие-либо макроскопические изменения [9, 10].

Эти данные противоречат результатам К. Moussa и соавт. [8], которые сравнивали гистологические изменения, наблюдаемые при классической ТСЦФК и МЦФК в кадаверных глазах. При использовании микроимпульсного режима наблюдали коагуляцию коллагена и деструкцию стромы ЦТ. При повторном воздействии МЦФК наблюдалось также отделение пигментного эпителия от стромы.

Хотя традиционно считается, что излучение диодного лазера с длиной волны 810 нм поглощается в основном пигментированным эпителием ЦТ [11], в исследовании Т. Tsujisawa и соавт. [12] не выявлено морфологических изменений пигментированных эпителиальных клеток

ЦТ под воздействием МЦФК с использованием различных параметров. По мнению авторов, уменьшение продукции ВГЖ связано с повреждением митохондрий в не пигментированных эпителиальных клетках цилиарных отростков, а также с разрушением базальных инвагинаций *pars plicata* ЦТ.

Ј. Maslin и соавт. в исследованиях на кадаверных глазах наблюдали группирование и вымывание пигмента из эпителиальных клеток ЦТ [13].

В 90-е гг. на основе данных гистологических исследований была выдвинута гипотеза о том, что классическая ТСЦФК увеличивает интенсивность увеосклерального оттока ВГЖ. Предполагается, что данный механизм действия сохраняется и при лазерном воздействии в микроимпульсном режиме за счет ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, что, однако, трудно проверить на практике [14, 15].

Не существует прямого метода измерения увеосклерального оттока, поэтому используются либо косвенные методы его оценки, либо методы математического расчета, данные которых плохо согласуются друг с другом [16].

В 2018 г. R. Baras и соавт. [17] в небольшой выборке пациентов (22 глаза) измеряли толщину хориоидеи с помощью оптической когерентной томографии. Было обнаружено, что у пациентов, имевших гипотензивный эффект после МЦФК, толщина хориоидеи через 6 мес в среднем увеличилась на 16 мкм: с 369 мкм в начале исследования до 385 мкм после лазерного воздействия. У пациентов, у которых ВГД не было снижено, не наблюдалось также и изменения толщины сосудистой оболочки. Однако авторы отмечают, что полученные данные не являются убедительным доказательством увеличения увеосклерального оттока.

Наибольшей объективностью характеризуется исследование увеосклерального оттока с помощью меченых молекул — трейсеров. Этот способ считается наиболее точным, но, поскольку он инвазивен и требует гистологического анализа, он, как правило, не подходит для использования у людей [18].

С помощью данного метода Н. Nemoto и соавт. выявили после МЦФК у кроликов значительное увеличение увеосклерального оттока. Авторы использовали в качестве трейсера флуоресцинированный декстран и методом иммуофлуоресценции подтвердили, что МЦФК активирует увеосклеральный отток у кроликов. В отсутствие микроимпульсного лазерного воздействия сигналы трейсера наблюдали только в трабекулярной сети и не обнаружили их в тканях по ходу увеосклерального тракта [19].

Наконец, одна из гипотез о механизме действия МЦФК предполагает воздействие лазерного излучения на продольные волокна ЦТ, что приводит к его сокращению и вызывает смещение склеральной шпоры, вследствие чего трабекулярная сеть растягивается, изменяется ее конфигурация и увеличивается отток через трабекулярный путь. Данный эффект аналогичен механизму действия пилокарпина в снижении ВГД. Продемонстрировано, что этот эффект зависит от энергии, а это означает, что чем выше приложенная энергия, тем слабее восстановление сокращенной цилиарной мышцы, что приводит к более устойчивому пилокарпиноподобному эффекту [20, 21].

Протокол МЦФК. Процедуру принято относить к вмешательствам с высоким профилем безопасности и эффективности. Как упоминалось ранее, осложнения при проведении МЦФК возникают гораздо реже, чем при проведении классической ТСЦФК, но ввиду использования данного метода у пациентов с сохранными зрительными функциями даже нечастые нежелательные явления имеют большую клиническую значимость.

По данным разных исследований, наиболее частым осложнением МЦФК является воспалительная реакция разной интенсивности в передней камере. Легкую степень воспаления, разрешающуюся в течение нескольких недель, наблюдают у 0—65% пациентов при одних и тех же параметрах лазерного воздействия [22, 23].

К другим осложнениям относят снижение остроты зрения (до 17%), гипотонию (до 18%), гифему (до 17,5%), реактивную гипертензию (до 11%), макулярный отек (до 5%), отек роговицы (до 5,3%), субатрофию глазного яблока (до 2,5%), а также эрозию роговицы и отслойку сосудистой оболочки. По имеющимся данным, встречаемость данных осложнений низкая при использовании адекватных параметров лазерного воздействия, кроме того, имеется некоторое количество работ, в которых авторы сообщают об отсутствии каких-либо осложнений у всех наблюдаемых пациентов [7, 10, 20, 24].

Авторы заявляют о высокой эффективности МЦФК: среднее снижение ВГД составляет от 27,3 до 59,9% [25, 26]. Особый интерес представляет сохранность гипотензивного эффекта МЦФК в исследованиях с длительным периодом наблюдения. Так, М. Aquino и соавт. [6] сообщают о сохранении ВГД в пределах 6—21 мм рт. ст. у 75% пациентов через 12 мес и у 52% пациентов через 18 мес после лазерного вмешательства.

Считается, что безопасность и эффективность МЦФК напрямую связана с выбором параметров лазерного воздействия. По мнению одних авторов, высокие уровни лазерной энергии опасны в отношении послеоперационных осложнений, по мнению других авторов, еще существует потенциал безопасного повышения уровня лазерной энергии. Дискутируется также оптимальное суммарное время воздействия лазера. Таким образом, на сегодняшний день продолжается поиск оптимальных параметров лазерного воздействия.

В 2018 г. F. Sanchez и соавт. [20], столкнувшись с трудностью сравнительного анализа эффективности и безопасности МЦФК в различных исследованиях в связи с вариабельностью временных и мощностных характеристик лазерного воздействия, попытались проанализировать и стандартизировать параметры проведения процедуры. На основании данного анализа выделено три уровня суммарного энергетического воздействия: высокий (суммарная энергия — 200—225 Дж), средний (112—140 Дж) и низкий (< 100 Дж). Для расчета суммарного энергетического воздействия предложена следующая формула (рис. 1).

Авторы считают, что использование параметров средней группы наиболее оптимально в отношении снижения ВГД и рисков послеоперационных осложнений [20].

Поиск оптимальных настроек продолжается до сих пор. Многие исследователи считают возможным безопасное использование суммарной энергии более 112—140 Дж.

Так, Т. Grippo и соавт. [27] пришли к выводу, что такой параметр, как «плотность потока» (рис. 2), который включает в себя скорость продвижения наконечника, показал более

$$E = P \times t \times ON \text{ cycle}$$

Рис. 1. Формула расчета суммарной энергии. E — суммарная энергия (Дж), P — мощность (Вт), t — длительность воздействия (с), ON cycle — цикл включения (например, 31,3%)

Fig. 1. Total energy calculation formula. E — total energy in Joules (J), P — power in Watts (W), t — total treatment duration in seconds (s), ON cycle (31.3% for example)

тесную связь с эффективностью снижения ВГД, чем параметр «общая энергия».

В 2022 г. были опубликованы данные консенсуса по МЦФК, в котором преимущественно обсуждались оптимальные параметры лазерной энергии. Предложен следующий протокол лечения: мощность — 2500 мВт, рабочий цикл — 31,3% и 4 цикла сканирования со скоростью 20 с на каждое полушарие.

В данных консенсуса также присутствуют рекомендации относительно показаний для МЦФК, в которые вошли 4 группы пациентов.

1. Пациенты, не являющиеся кандидатами на фистулизирующую хирургию глаукомы или отказывающиеся от нее. Например, пациенты с рубцами конъюнктивы, пациенты, имеющие повышенный риск хирургических осложнений (применение антикоагулянтов, афакия), пациенты с высокой вероятностью потери зрения во время хирургической операции или после нее, а также в случае невозможности частых послеоперационных визитов.

2. Пациенты, перенесшие ранее хирургическое вмешательство по поводу глаукомы с субоптимальным контролем ВГД и/или желанием использовать меньшее количество гипотензивных капель.

3. Пациенты с неконтролируемым ВГД.

4. Пациенты со стабильным течением глаукомы, получающие максимально переносимую лекарственную терапию с желанием уменьшить количество препаратов [28].

Кроме параметров энергии, исследователи также изучают другие возможные модификации проведения МЦФК, например в 2022 г. в Journal Glaucoma опубликована статья, авторы которой предлагают новый способ перемещения зонда при проведении МЦФК — Zig Zag mode (аппликации наносятся по зигзагообразной траектории, пересекающей линию, проходящую в 3 мм от лимба параллельно ему, чтобы покрыть наибольшую область проекции ЦТ (рис. 3) [29].

На эффективность лазерного воздействия может оказывать влияние выбор наконечника для световода. Например, компания IRIDEX к сегодняшнему дню выпустила два вида наконечников для проведения МЦФК: первая версия имеет округлый кончик, а вторая доработанная версия — вогнутый.

Во втором случае форма наконечника повторяет форму глазного яблока, что позволяет производить более адресную доставку лазерного луча, в свою очередь при использовании первого наконечника возможно слишком переднее воздействие (за счет неконтролируемого наклона), которое может осложниться расширением зрачка и воспалительной реакцией. Первый наконечник имеет выступ, концентрирующий лазерный луч, второй — гладкую поверхность, таким образом при установке одних и тех же параметров лазерного воздействия в первом случае наблюдается доставка большей дозы лазерной энергии, а во втором — доставка равномерная и более деликатная.

Эффективность МЦФК с использованием новой версии наконечника показана в нескольких исследованиях [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день механизмы действия МЦФК остаются не до конца изученными. В данном контексте актуальна разработка достоверных алгоритмов изучения увеосклерального оттока. Кроме того, продолжают поиски оптимального протокола проведения лазерного вмешательства с целью минимизации количества и тяжести осложнений одновременно с достижением максимального гипотензивного эффекта.

$$F = \frac{P \times t}{S}$$

Рис. 2. Формула расчета плотности потока. F — плотность потока (Дж/см²), P — мощность (Вт), t — длительность воздействия (с), S — площадь рабочей поверхности наконечника (см²)

Fig. 2. Flow density calculation formula. F — flow density (J/cm²), P — power (W), t — total treatment duration (s), S — area of the working surface of the tip (cm²)

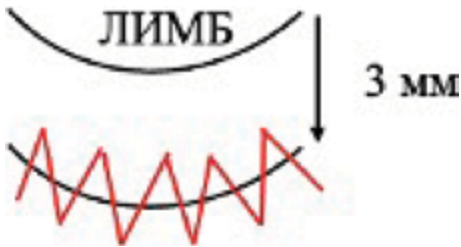


Рис. 3. Способ перемещения зонда при проведении МЦФК — Zig Zag mode

Fig. 3. Zig Zag application pattern for Micro-Pulse cyclophotocoagulation

Литература/References

1. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Dastiridou AI, Katsanos A, Denis P, et al. Cyclodestructive procedures in glaucoma: A review of current and emerging options. *Adv Ther*. 2018; 35 (12): 2103–27. doi: 10.1007/s12325-018-0837-3
3. Beckman H, Kinoshita A, Rota AN, Sugar HS. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972 Mar-Apr; 76 (2): 423–36. PMID: 4677450.
4. Souissi S, Le Mer Y, Metge F, et al. An update on continuous-wave cyclophotocoagulation (CW-CPC) and micropulse transscleral laser treatment (MP-TLT) for adult and paediatric refractory glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99 (5): e621–e653. doi: 10.1111/aos.14661
5. Michelessi M, Bicket AK, Lindsley K. Cyclodestructive procedures for non-refractory glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4 (4): CD009313. doi: 10.1002/14651858
6. 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; 43 (1): 40–6. doi: 10.1111/ceo.12360
7. 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. doi: 10.1097/IJG.0000000000000934
8. Moussa K, Feinstein M, Pekmezci M, et al. Histologic changes following continuous wave and micropulse transscleral cyclophotocoagulation: A randomized comparative study. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9 (5): 22. doi: 10.1167/tvst.9.5.22
9. Ma A, Yu SWY, Wong JKW. Micropulse laser for the treatment of glaucoma: A literature review. *Surv Ophthalmol*. 2019; 64 (4): 486–97. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.01.001
10. Dastiridou AI, Katsanos A, Denis P, et al. Cyclodestructive procedures in glaucoma: a review of current and emerging options. *Adv Ther*. 2018; 35 (12): 2103–27. doi: 10.1007/s12325-018-0837-3
11. Abdelmassih Y, Tomey K, Khoueir Z. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation. *J Curr Glaucoma Pract*. 2021; 15 (1): 1–7. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1298
12. Tsujisawa T, Ishikawa H, Uga S, et al. Morphological changes and potential mechanisms of intraocular pressure reduction after micropulse transscleral cyclophotocoagulation in rabbits. *Ophthalmic Res*. 2022; 65 (5): 595–602. doi: 10.1159/000510596
13. Maslin JS, Chen PP, Sinard J, Nguyen AT, Noecker R. Histopathologic changes in cadaver eyes after micropulse and continuous wave transscleral

cyclophotocoagulation. *Can J Ophthalmol*. 2020; 55 (4): 330–35. doi: 10.1016/j.cjco.2020.03.010

14. 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
15. Schubert HD, Agarwala A, Arbizo V. Changes in aqueous outflow after in vitro neodymium: yttrium aluminium garnet laser cyclophotocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 Sep; 31 (9): 1834–8. PMID: 2211029.
16. Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humour outflow: A review. *Exp Eye Res*. 2017; 158: 94–111. doi: 10.1016/j.exer.2016.01.017
17. Barac R, Vuzitas M, Balta F. Choroidal thickness increase after micropulse transscleral cyclophotocoagulation. *Rom J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun; 62 (2): 144–8. PMID: 30206558.
18. Lindsey JD, Weinreb RN. Identification of the mouse uveoscleral outflow pathway using fluorescent dextran. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Jul; 43 (7): 2201–5. PMID: 12091417.
19. 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; 63 (6): 3.
20. Sanchez FG, Peirano-Bonomi JC, Grippo T.M. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: a hypothesis for the ideal parameters. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol J*. 2018 Fall; 7 (3): 94–100. PMID: 30386797.
21. Johnstone MA, Song S, Padilla S, et al. Microscope real-time video (MRTV), high-resolution OCT (HR-OCT) & histopathology (HP) to assess how transcleral 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://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2745987
22. Lee JH, Shi Y, Amoozgar B, et al. Outcome of micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2017; 26 (10): 936–39. doi: 10.1097/IJG.0000000000000757
23. Sarrafpour S, Saleh D, Ayoub S, Radcliffe NM. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: A look at long-term effectiveness and

Вклад авторов в работу: О.В. Ермакова, Е.А. Рагозина — концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста.

Authors' contribution: O.V. Ermakova, E.A. Ragozina — concept and design of the review, literature data collection and analysis, writing and editing of the review.

Поступила: 27.09.2023. Переработана: 30.10.2023. Принята к печати: 31.10.2023

Originally received: 27.09.2023. Final revision: 30.10.2023. Accepted: 31.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАНМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирский филиал, ул. Колхидская, д. 10, Новосибирск, 630096, Россия

Ольга Викторовна Ермакова — канд. мед. наук, заведующая 2-м офтальмологическим отделением

Екатерина Александровна Рагозина — врач-офтальмолог

Для контактов: Екатерина Александровна Рагозина, ragozina.ek@gmail.com

outcomes. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019; 2 (3): 167–71. doi: 10.1016/j.ogla.2019.02.002

24. 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.). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111
25. Yelenskiy A, Gillette TB, Arosemena A, et al. Patient outcomes following micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation: intermediate-term results. *J Glaucoma*. 2018; 27 (10): 920–5. doi:10.1097/IJG.0000000000001023
26. Emanuel ME, Grover DS, Fellman RL, et al. Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2017; 26 (8): 726–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000715
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; 15: 2411–19. doi: 10.2147/OPTH.S313875
28. Grippo TM, de Crom RMPC, Giovengo M, et al. Evidence-based consensus guidelines series for Micro-Pulse transscleral laser therapy: Dosimetry and patient selection. *Clin Ophthalmol*. 2022; 16: 1837–46. doi: 10.2147/OPTH.S365647
29. Sami A, Aboulnasr TT, El-Shahed AF. Efficacy of a novel Zig Zag application pattern for Micro-Pulse trans-scleral cyclo-photocoagulation for the management of glaucoma. *J Glaucoma*. 2023; 32 (5): 382–88. doi: 10.1097/IJG.0000000000002095
30. Balendiran V, Landreneau J, An J. MicroPulse transscleral laser therapy dosimetry utilizing the revised P3 delivery device: A randomized controlled trial. *Ophthalmol Glaucoma*. 2022; Sep 28: S2589-4196(22)00189-2. doi: 10.1016/j.ogla.2022.09.004
31. Akiyama T, Fujishiro T, Sugimoto K, et al. Short-term outcomes of micropulse transscleral laser therapy using the revised delivery probe in refractory glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2022; 66 (6): 549–58. doi: 10.1007/s10384-022-00938-9

S. Fedorov Eye Microsurgery Center, Novosibirsk Branch, 10, Kolkhidskaya St., Novosibirsk, 630096, Russia

Olga V. Ermakova — Cand. of Med. Sci., head of 2nd ophthalmology department

Ekaterina A. Ragozina — ophthalmologist

For contacts: Ekaterina A. Ragozina, ragozina.ek@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-116-120>



Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы.

Часть 1. Морфология рубцового процесса

Н.С. Измайлова, С.Ю. Петров✉, А.Д. Дзевисова

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

Глаукома является актуальной проблемой офтальмологии и ведущей причиной слепоты в мире. Доказанным условием предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии является снижение внутриглазного давления. Терапию начинают с местных гипотензивных препаратов, при их недостаточной эффективности проводят лазерное лечение или прибегают к хирургии. Однако проведение гипотензивного вмешательства не гарантирует достижения стойкого гипотензивного эффекта. Заживление ран является сложным физиологическим динамическим процессом, который необходим для поддержания гомеостаза в организме. В этом процессе выделяют три связанные между собой фазы: воспаление, фиброплазию и ремодуляцию (созревание) рубца. В обзоре представлены различные клеточные механизмы, участвующие в регуляции данных процессов и способствующие избыточному рубцеванию. Современные знания о ключевых факторах патоморфологических процессов, происходящих в области фильтрационной зоны, призваны стимулировать разработку новых методов пролонгации действия фильтрующей хирургии.

Ключевые слова: глаукома; избыточное рубцевание; морфология; факторы риска

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Измайлова Н.С., Петров С.Ю., Дзевисова А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 1. Морфология рубцового процесса. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 116–20. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-116-120>

Wound healing in glaucoma surgery.

Part 1. Wound healing morphology

Natalia S. Izmailova, Sergey Yu. Petrov✉, Angela D. Dzebisova

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

Glaucoma is a leading cause of blindness in the world. A proven condition for preventing the progression of glaucomatous optic neuropathy is to reduce intraocular pressure. Therapy begins with local hypotensive drugs; if they are ineffective, laser treatment or surgery is used. However, hypotensive intervention does not guarantee a stable hypotensive effect. Wound healing is a complex physiological dynamic process that is necessary to maintain homeostasis in the body. This process includes three interrelated phases: inflammation, fibroplasia, and remodulation (maturation) of the scar. The review presents various cellular mechanisms involved in the regulation of these processes and factors that contribute to excessive scarring. The review presents various cellular mechanisms involved in the regulation of these processes and contributing to excessive scarring. Current knowledge about the key factors of pathomorphological processes occurring in the filtration zone is intended to stimulate the development of new methods for prolonging the effect of filtering surgery.

Keywords: glaucoma; wound healing; morphology, risk factors

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: Izmailova N.S., Petrov S.Yu., Dzebisova A.D. Wound healing in glaucoma surgery. Part 1. Wound healing morphology. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4):116-20 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-116-120>

На сегодняшний день глаукома является актуальной проблемой офтальмологии. Отсутствие выраженных жалоб, несвоевременная диагностика, а также сложности выбора тактики лечения позволяют говорить о глаукоме как о социально значимом заболевании [1, 2]. Число больных глаукомой в мире в настоящее время составляет около 65 млн [3]. По прогнозам количество пациентов к 2040 г. может вырасти до 111,8 млн [4]. В Российской Федерации в 2022 г. было зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой. Глаукома является второй по значимости причиной слепоты в мире [3].

Доказанным условием предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии является снижение внутриглазного давления. Согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная» (утверждены Минздравом РФ 16.02.2021), лечение начинают с местной гипотензивной терапии, при ее недостаточной эффективности проводят лазерные вмешательства или прибегают к хирургии.

Современное хирургическое лечение включает операции фистулизирующего, непроникающего и дренажного типа. В то же время проведение гипотензивного вмешательства не гарантирует достижения стойкого гипотензивного эффекта [5], что обусловлено образованием соединительной ткани в зоне антиглаукомной операции и, как следствие, избыточным рубцеванием путей оттока внутриглазной жидкости [6–9].

Процесс ранозаживления происходит практически во всех тканях после воздействия любого деструктивного раздражителя. Так, последовательность морфологических процессов, которые следуют за инфарктом миокарда, схожа с таковой после травмы спинного мозга, ожога или огнестрельного ранения, несмотря на различные типы повреждения и пораженные органы [10]. Аналогичным образом образование рубцов, возникающее во время заживления ран, приводит к аналогичной дисфункции тканей, где бы оно ни происходило. В случае инфаркта миокарда образование рубцовой ткани приводит к застойной сердечной недостаточности и/или аритмии. Считается, что цирроз печени и некоторые формы фиброза легких являются результатом фиброзной реакции на так называемое токсинопосредованное повреждение, даже несмотря на то, что печень является одним из немногих органов человеческого тела, который может регенерировать до 70 % без образования рубцов [11]. Ведущая гипотеза проявления регенеративной способности лишь в некоторых случаях заключается в том, что иммунная система участвует в переключении между регенерацией и фиброзным заживлением, поскольку эмбрионы человека, заживающие без образования рубцов, имеют незрелую иммунную систему [12].

Развитие фиброза вместо процессов регенерации считается в мире значимым фактором в системе общественного здравоохранения вследствие высокого экономического ущерба от заболеваний, вызванных фиброзом [13]. Дисфункциональное заживление часто приводит к пожизненной инвалидности, имеющей значительные экономические последствия [14]. Таким образом, если фиброзные процессы заживления можно будет трансформировать в регенеративные, при которых восстанавливаются исходные ткани, это в значительной степени улучшит здоровье человека.

Морфология рубцового процесса. Изучение процессов заживления различных структур глазного яблока ведется с момента основания Института глазных болезней им. Гельмгольца. Изучение динамики развития и конечного исхода ранения глаза позволило Э.Ф. Левковой уточнить патогенез

фиброзных изменений в роговице и склере. В монографии «Раневой процесс в глазу» автор отмечает, что при ранении наружных оболочек глаза нередко наблюдается избыточный рост и гиперпродукция регенерирующей ткани [15]. Это проблема остается актуальной и на сегодняшний день. Непосредственным травмирующим агентом в случае антиглаукомной операции является само хирургическое вмешательство, запускающее каскад иммунологических реакций. Контроль за заживлением после хирургической операции является ключевым фактором сохранения оттока внутриглазной жидкости и функционирования фильтрационной подушки.

Процесс заживления ран является сложным физиологическим динамическим процессом, который необходим для поддержания гомеостаза в организме (рисунок) [16, 17].

Конечным результатом неосложненного заживления раны является образование нежного рубца и частичное/полное восстановление анатомической структуры ткани и функции органа [18].

W. Stadelmann и соавт. [19] выделяют в процессе заживления раны три связанные между собой фазы, затрагивающие все группы тканей хирургической зоны (конъюнктивы, субконъюнктивы, тенонова капсула и склера): воспаление, пролиферацию и реэпителизацию, ремодуляцию рубца.

1. Фаза воспаления. Воспаление считается локальной физиологической защитной реакцией организма на повреждение. После действия повреждающего агента в первые минуты после травмы в рану начинают поступать нейтрофилы и моноциты. Максимальная концентрация нейтрофилов в субконъюнктиве достигается на второй день [20–21]. Нейтрофилы фагоцитируют инфицирующие рану бактерии и за счет переработки экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) очищают зону повреждения. Активированные нейтрофилы высвобождают протеолитические ферменты (коллагеназу и эластазу), которые способствуют их проникновению в базальную мембрану эндотелия. Макрофаги в зоне повреждения появляются из локальных запасов и дифференцируются из циркулирующих в крови моноцитов. Накопление моноцитов стимулируется наличием моноцитарных хемотактантов, таких как фрагменты коллагена и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [22]. Циркулирующие в крови моноциты, поступая в рану, связываются с ЭЦМ. Макрофаги, участвуя в фагоцитозе, проводят санацию раны и вырабатывают ряд растворимых факторов, необходимых для формирования новой ткани, что важно для перехода раневого процесса от стадии воспаления к регенерации/пролиферации. Тканевые макрофаги являются источником провоспалительных факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и TGF- β . Макрофаги играют роль в физиологическом процессе заживления раны посредством изменения цитокинового профиля и взаимодействия с лимфоцитами и фибробластами. В обескровленных макрофагами ранах наблюдается задержка в формировании и снижение общего количества грануляционной ткани [23], поскольку именно макрофаги обеспечивают активацию фибробластов [24, 25].

2. Проллиферативная фаза, включающая реэпителизацию. В исходе пролиферативной фазы происходит реэпителизация и формирование грануляционной ткани. Гипотензивное вмешательство завершают герметизацией конъюнктивального разреза, и заживление происходит первичным натяжением. В течение первых часов после действия повреждающего агента начинается реэпителизация

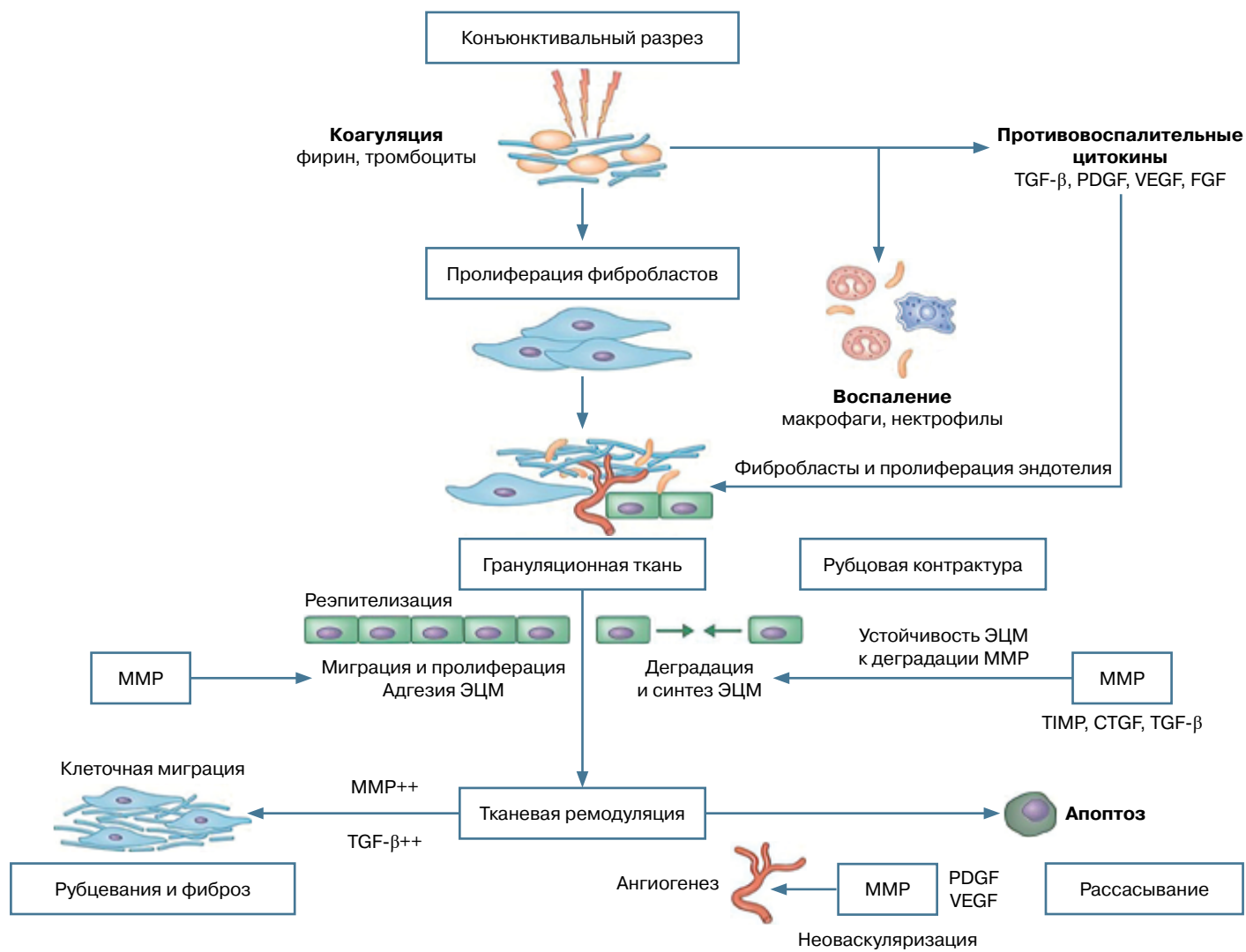


Рисунок. Схема рубцовых процессов конъюнктивной раны по T. Shaarawy [17]
Figure. Schematic pathways involved in conjunctival wound healing by T. Shaarawy [17]

раны, при этом через ее края мигрируют эпителиальные клетки. Эпителий конъюнктивы дифференцируется в более подвижный фенотип с утратой полудесмосом, которые связывают эпидермис с базальной мембраной [26], нарушается экспрессия интегринов [27], происходит образование и сборка внутриклеточных гладкомышечных α -актиновых филаментов [28]. Через 1–2 дня в области краев раны запускается пролиферация эпителиальных клеток. Тромбоциты, поврежденные клетки и макрофаги высвобождают факторы роста, которые инициируют формирование грануляционной ткани. Новый матрикс состоит из рыхлой соединительной ткани, фибробластов, новообразованных кровеносных сосудов и макрофагов. Фибробласты облегчают миграцию клеток и их пролиферацию, способствуя ремоделированию ЭЦМ. Макрофаги, в свою очередь, секретируют цитокины, которые индуцируют фиброплазию и ангиогенез, обеспечивая клеточный метаболизм кислородом и питательными веществами за счет образования новых кровеносных сосудов. К проангиогенным факторам относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и основной фактор роста фибробластов, которые продуцируют макрофаги и тромбоциты. N. Nissen показал, что антитела, блокирующие эти факторы роста, практически полностью подавляют процессы ангиогенеза в ране [29].

Фиброплазия — процесс замещения ЭЦМ фибробластами, мигрирующими в рану. Фиброплазия запускают факторы роста, такие как TGF- β и тромбоцитарный фактор роста, которые стимулируют образование ЭЦМ, пролиферацию фибробластов и дифференцировку фибробластов в миофибробласты. V. Moulin и соавт. [30] показали зависимость фиброплазии именно от присутствия фибробластов, а не миофибробластов. Миофибробласты способствуют закрытию раны благодаря смыканию ее краев и формированию ЭЦМ. Миграция фибробластов в рану обусловлена хемотаксисом в направлении растворимых факторов, механизмами контактного ориентирования, миграцией по неоднородностям матрикса, на которых они оседают, и так называемым гаплотаксисом — движением клеток по градиенту поверхностных молекул адгезии. Эти процессы иллюстрируют взаимосвязь ЭЦМ и фибробластов, так как последние синтезируют и осуществляют ремоделирование ЭЦМ, регулирующего подвижность фибробластов. Миграция фибробластов в фибриновый сгусток и сквозь него невозможна без деградации ЭЦМ. При миграции фибробластов через интерфейс фибронектина между ним и подлежащим субстратом формируется тракция, из-за чего рана стягивается. Этот процесс облегчается благодаря высвобождению матриксных металлопротеиназ (ММР) [31].

ММР катализируют деградацию ЭЦМ, создавая тем самым коридор для миграции фибробластов. Работу ММР подавляют их тканевые ингибиторы (ТИМР). Соотношение ММР и ТИМР определяет баланс между разрушением тканей и синтезом ЭЦМ. TGF- β и IL-4, синтезируемые тучными клетками, стимулируют выработку коллагена [32]. D. Desjardins и соавт. [33], M. Miller и соавт. [34] на экспериментальных моделях хирургии глаукомы показали, что коллаген является основным компонентом раневого матрикса.

3. Фаза ремоделирования. Стадия образования матрикса и ремоделирования является завершающим этапом заживления раны. По времени она совпадает с формированием грануляционной ткани, но, в отличие от формирования грануляций, продолжается в течение месяцев после появления раны. Она характеризуется ремоделированием матрикса, дифференцировкой клеток, их созреванием и апоптозом. В процессе ремоделирования раны фибробласты начинают дифференцироваться в миофибробласты.

Согласно A. Desmouliere и соавт., после заживления раны и восстановления нормальной тканевой структуры количество фибробластов и миофибробластов уменьшается за счет активации механизмов апоптоза [35, 36].

Большую роль в процессе регулирования ранозаживления играют цитокины, факторы роста и протеазы, в том числе TGF- β [37]. R. Tripathi и соавт. [38] отметили существенное повышение TGF- β во влаге передней камеры при глаукоме. Также важную роль в рубцевании играет фактор роста соединительной ткани (CTGF) и VEGF [39–43].

Изучение цитокинового профиля также играет немаловажную роль. Его исследование во влаге передней камеры позволило установить роль воспаления в патогенезе глаукомы. Так, J. Chua и соавт. [44] выявили признаки хронического провоспалительного процесса с повышением интерлейкинов-1, -2, -6, -10 и -12, а также интерферонов- α и - γ при разных формах глаукомы. Отечественные авторы установили, что риск избыточного рубцевания может быть связан со скоростью стабилизации IL-17 после хирургического вмешательства, однако его концентрация сама по себе не оказывает существенного влияния на рубцевание [45]. L. Malvitte и соавт. [46] показали возможность влияния на цитокиновый профиль глаза местной гипотензивной терапии, выявив повышение уровня провоспалительных цитокинов в слезной пленке у пациентов, получавших длительное местное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование новых путей оттока в ходе операции сопровождается процессами активной репарации поврежденной зоны, свойственными физиологической реакции организма на хирургическую травму, однако такие проявления приводят к снижению гипотензивного эффекта в отдаленном периоде. Знание современных аспектов патоморфологических процессов, происходящих в области фильтрационной зоны, призвано стимулировать разработку новых методов пролонгации действия фильтрующей хирургии.

Литература/References

- Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
- Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей

- первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.).]
- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
- Sotimelin AE, Ramulu PY. Measuring disability in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (11): 939–9. doi:10.1097/IJG.0000000000001068
- Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23 (2): 96–104. doi:10.1097/ICU.0b013e32834ff1e7
- Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Колбенов И.О., Петрова Ю.В. Влияние различных консервантов на состояние роговицы при инстиляции аналогов простагландин. *Национальный журнал Глаукома*. 2015; 14 (3): 49–57. [Kamenskikh T.G., Veselova E.V., Kolbenov I.O., Petrova Yu.V. Effect of different preservatives on the cornea during instillation of prostaglandin analogues. *National journal Glaucoma*. 2015; 14 (3): 49–57 (In Russ.).]
- Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламашова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132 (3): 96–102. [Petrov S.Yu., Vosturkhin S.V., Aslamazova A.E., Sherstneva L.V. Modern methods of minimally invasive glaucoma surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 132 (3): 96–102 (In Russ.). doi.org/10.17116/oftalma2016132396-102
- Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Современная концепция избыточного рубцевания в хирургии глаукомы. *Офтальмология*. 2015; 12 (4): 9–17. [Petrov S.Yu., Safonova D.M. The modern concept of wound healing in glaucoma surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2015; 12 (4): 9–17 (In Russ.). doi.org/10.18008/1816-5095-2015-4-9-17
- Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С. Новые возможности профилактики избыточного рубцевания в хирургии глауком. *Офтальмология*. 2012; 9 (3): 36–40. [Slonimskiy A.Yu., Alekseyev I.B., Dolgiy S.S. New possibilities of excessive postoperative scarring prophylaxis by glaucoma surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2012; 9 (3): 36–40 (In Russ.).]
- Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008; 453 (7193): 314–321. doi:10.1038/nature07039
- Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. *Natl Vital Stat Rep*. 2003 Nov 7; 52 (9): 1–85. PMID: 14626726
- Mescher AL, Neff AW. Regenerative capacity and the developing immune system. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2005; 93: 39–66. doi:10.1007/b99966
- Klein L, O'Connor CM, Gattis WA, et al. Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations. *Am J Cardiol*. 2003; 91 (9A): 18F–40F. doi:10.1016/s0002-9149(02)03336-2
- Aarabi S, Longaker MT, Gurtner GC. Hypertrophic scar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. *PLoS Med*. 2007; 4 (9): e234. doi:10.1371/journal.pmed.0040234
- Левкоева Э.Ф. Раневой процесс в глазу. Акад. мед. наук СССР. Москва; 1951. [Levkoeva E.F. Wound process in the eye. USSR AMS. Moscow; 1951 (In Russ.).]
- Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol*. 2017; 60–61: 124–40. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.004
- Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. *Glaucoma*. Vol. 2: Surgical Management. Second edition. Elsevier; 2015.
- Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны. *Медицинские новости*. 2003; 6: 3–10. [Abaev Yu.K. Biology of acute and chronic wound healing. *Medical news*. 2003; 6: 3–10 (In Russ.).]
- Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *Am J Surg*. 1998; 176 (2A Suppl): 39S–47S. doi:10.1016/s0002-9610(98)00184-6
- Clark RA. Potential roles of fibronectin in cutaneous wound repair. *Arch Dermatol*. 1988 Feb; 124 (2): 201–6. PMID: 3124772
- Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA, Orengo-Nania S. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg*. 1993 Mar; 24 (3): 152–70. PMID: 8483566
- Postlethwaite AE, Kang AH. Collagen-and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. *J Exp Med*. 1976; 143 (6): 1299–307. doi:10.1084/jem.143.6.1299
- Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol*. 1975 Jan; 78 (1): 71–100. PMID: 1109560
- Barbul A, Regan MC. Immune involvement in wound healing. *Otolaryngol Clin North Am*. 1995 Oct; 28 (5): 955–68. PMID: 8559582
- Leibovich SJ, Ross R. A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am J Pathol*. 1976 Sep; 84 (3): 501–14. PMID: 961824

26. Sisto D, Vetrugno M, Trabucco T, et al. The role of antimetabolites in filtration surgery for neovascular glaucoma: intermediate-term follow-up. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85 (3): 267–71. doi:10.1111/j.1600-0420.2006.00810.x
27. Costa VP, Wilson RP, Moster MR, Schmidt CM, Gandham S. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg.* 1993 Jun; 24 (6): 389–94. PMID: 8336889.
28. Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116 (3): 314–26. doi:10.1016/s0002-9394(14)71349-2
29. Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, et al. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology.* 1991; 98 (7): 1053–60. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32177-8
30. Moulin V, Castilloux G, Auger FA, et al. Modulated response to cytokines of human wound healing myofibroblasts compared to dermal fibroblasts. *Exp Cell Res.* 1998 Jan 10; 238 (1): 283–93. doi: 10.1006/excr.1997.3827
31. Deryugina EI, Bourdon MA, Reisfeld RA, Strongin A. Remodeling of collagen matrix by human tumor cells requires activation and cell surface association of matrix metalloproteinase-2. *Cancer Res.* 1998 Aug 15; 58 (16): 3743–50. PMID: 9721888.
32. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell.* 1992; 69 (1): 11–25. doi:10.1016/0092-8674(92)90115-s
33. Desjardins DC, Parrish RK, 2nd, Folberg R, et al. Wound healing after filtering surgery in owl monkeys. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104 (12): 1835–9. doi:10.1001/archophth.1986.01050240109050
34. Miller MH, Grierson I, Unger WI, Hitchings RA. Wound healing in an animal model of glaucoma fistulizing surgery in the rabbit. *Ophthalmic Surg.* 1989 May; 20 (5): 350–7. PMID: 2726151.
35. Desmouliere A, Badid C, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. Apoptosis during wound healing, fibrocontractive diseases and vascular wall injury. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997; 29 (1): 19–30. doi: 10.1016/s1357-2725(96)00117-3
36. Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol.* 1995 Jan; 146 (1): 56–66. PMID: 7856739.
37. Critchlow MA, Bland YS, Ashhurst DE. The effect of exogenous transforming growth factor- β 2 on healing fractures in the rabbit. *Bone.* 1995; 16 (5): 521–7. doi:10.1016/8756-3282(95)00085-r
38. Tripathi R.C., Li J., Chan W.F., Tripathi B.J. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF- β 2. *Exp Eye Res.* 1994; 59 (6): 723–727. doi:10.1006/exer.1994.1158
39. Brigstock DR. The connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed (CCN) family. *Endocr Rev.* 1999; 20 (2): 189–206. doi: 10.1210/edrv.20.2.0360
40. Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF- β 2 action on fibroblasts. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8 (3): 171–9. doi: 10.1016/s1359-6101(97)00010-5
41. Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50 (11): 5217–5225. doi: 10.1167/iiov.08-2662
42. Moussad EE, Brigstock DR. Connective tissue growth factor: what's in a name? *Mol Genet Metab.* 2000; 71 (1–2): 276–92. doi: 10.1006/mgme.2000.3059
43. Wong J, Wang N, Miller JW, Schuman JS. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp Eye Res.* 1994; 58 (4): 439–51. doi: 10.1006/exer.1994.1037
44. Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis.* 2012; 18: 431–8. PMID: 22355254.
45. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме. *Глаукома.* 2009; 1: 23–5. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Interleukin-17 and its possible participation in reparative processes in glaucoma. *Glaucoma.* 2009; 1: 23–5 (In Russ.)].
46. Malvitte L, Montange T, Vejux A, et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91 (1): 29–32. doi: 10.1136/bjo.2006.101485

Вклад авторов в работу: Н.С. Измайлова — концепция публикации, написание статьи; С.Ю. Петров, А.Д. Дзевисова — анализ литературы, написание статьи.

Authors' contribution: N.S. Izmailova — concept of publication, writing of the article; S.Yu. Petrov, A.D. Dzebisova — literature analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 21.02.2024. Переработана: 29.03.2024. Принята к печати: 30.03.2024

Originally received: 21.02.2024. Final revision: 29.03.2024. Accepted: 30.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Наталья Сергеевна Измайлова — начальник отдела патологической анатомии и гистологии, ведущий научный сотрудник, врач-патологоанатом, ORCID 0000-0002-4713-5661

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

Ангела Давидовна Дзевисова — аспирант отдела глаукомы

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров, glaucomatosis@gmail.com

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

Natalia S. Izmailova — head of the department of pathological anatomy and histology, leading researcher, pathologist, ORCID 0000-0002-4713-5661

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

Angela D. Dzebisova — PhD student, glaucoma department

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-121-128>

Иммунологические и клинические особенности бактериальных увеитов

Е.А. Клещева^{1, 2} ✉, С.А. Кочергин^{1, 2}, Г.Ш. Аржиматова^{1, 2}, А.Е. Клещев¹, Н.В. Мельникова^{1, 2}, Е.В. Ширшова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

² Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ; 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Бактериальная инфекция — один из этиологических факторов воспаления сосудистой оболочки глаза. Бактериальные агенты, способные провоцировать развитие увеита, многочисленны и разнообразны (грамположительные и грамотрицательные, палочки, кокки и жгутиковые, аэробные и анаэробные). Важно отметить, что бактериальная инфекция может вызывать воспаление увеальной оболочки за счет нескольких патогенетических механизмов. Прямое воздействие микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности лишь одно из реализуемых патологических влияний. Патогенетические механизмы развития увеального воспаления до конца не ясны, однако в настоящее время ведущая роль отводится активации бактериальными антигенами toll-подобных и pod-подобных рецепторов с последующим запуском каскада реакций, приводящих к выработке провоспалительных цитокинов. Кроме того, в качестве важного фактора рассматривают аутоиммунные процессы, в результате которых развивается перекрестное реагирование на антигены бактерий и схожие с ними антигены сосудистой оболочки глаза. Особенности патогенеза обуславливают проявления клинической картины бактериального увеита, для которого характерен гранулематозный тип воспаления. Исключение составляют увеиты, развивающиеся вследствие преобладания аутоиммунного компонента в развитии заболевания, что определяет патоморфологически негранулематозный тип воспаления. В настоящем обзоре освещены иммунологические механизмы развития бактериальных увеитов, а также их патоморфологические и клинические особенности, подробно рассмотрен патогенез сифилитического, туберкулезного, постстрептококкового увеитов. Оценена роль современных лекарственных средств в лечении бактериального воспаления сосудистой оболочки глаза.

Ключевые слова: бактериальная инфекция; бактериальный увеит; toll-подобные рецепторы; pod-подобные рецепторы; туберкулез; сифилис; постстрептококковый синдром; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикостероиды; фторхинолоны

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Клещева Е.А., Кочергин С.А., Аржиматова Г.Ш., Клещев А.Е., Мельникова Н.В., Ширшова Е.В. Иммунологические и клинические особенности бактериальных увеитов. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4):121-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-121-128>

Immunologic and clinical features of bacterial uveitis

Elena A. Kleshcheva^{1, 2} ✉, Sergey A. Kochergin^{1, 2}, Gulzhiyan Sh. Arzhimatova^{1, 2}, Aleksandr E. Kleshchev¹, Natal'ya V. Mel'nikova^{1, 2}, Elena V. Shirshova²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

klelen@mail.ru

Bacterial infection is one of the etiologic factors of inflammation of the uvea. Bacterial agents capable of provoking the development of uveitis are numerous and diverse (Gram-positive and Gram-negative; bacilli, cocci, and flagellates; aerobic and anaerobic). It is important to note that bacterial infection can cause uveal inflammation through several pathogenetic pathways. Direct exposure to microorganisms and products of their vital activity is only one of the realized pathological influences. The pathogenetic mechanisms of uveal inflammation development are not completely clear, but the leading role is currently attributed to activation of Toll-like and Nod-like receptors by bacterial antigens with subsequent triggering of a cascade of reactions leading to the production of inflammatory cytokines. In addition, a significant role is given to autoimmune processes, as a result of which cross-reactivity to bacterial antigens and similar antigens of the ocular vasculature develops. The peculiarities of pathogenesis provide the peculiarities of the clinical picture of bacterial uveitis, which is characterized by granulomatous type of inflammation. The exception is uveitis developing due to the predominance of autoimmune component in the development of the disease, which determines pathomorphological nongranulomatous type of inflammation. In this review immunologic mechanisms of bacterial uveitis development are given, pathogenesis of syphilitic, tuberculous, post-streptococcal uveitis is considered in more detail. Pathomorphologic and clinical features of bacterial uveitis are described. The role of modern drugs in the treatment of bacterial inflammation of the ocular vasculature is evaluated.

Keywords: bacterial infection; bacterial uveitis; toll-like receptors; nod-like receptors; tuberculosis; syphilis; post-streptococcal syndrome; non-steroidal anti-inflammatory drugs; steroids; fluoroquinolones

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: Kleshcheva E.A., Kochergin S.A., Arzhimatova G.Sh., Kleshchev A.E., Mel'nikova N.V., Shirshova E.V. Immunologic and clinical features of bacterial uveitis. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 121-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-121-8>

Бактериальная инфекция — один из факторов, провоцирующих воспаление в сосудистой оболочке глаза при «устранении» защитных барьеров «глаз — кровь». Способы патологического воздействия бактерий на увеальные структуры разнообразны. Во-первых, непосредственное воздействие патогенных бактериальных агентов на ткани и клетки. Следует отметить, что провокаторами увеита могут быть не только целостные бактериальные клетки, но и отдельные антигеноносящие структуры (эндотоксины), возникающие при разрушении патогена вследствие воздействия на него антибактериальных препаратов или иммунной системы макроорганизма [1, 2]. Кроме того, бактериальные экзотоксины (более ядовитые в сравнении с эндотоксинами белковые вещества, вырабатываемые как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями) способны повреждать клетки глаза, в том числе сосудистой оболочки, путем повышения проницаемости клеточной стенки, блокады синтеза белка, нарушения контакта между клетками и т. д. [1–3]. К непосредственному воздействию бактерий на увеальную оболочку можно отнести цитотоксический эффект патологических иммунных комплексов, которые являются не чем иным, как комплексами «бактериальный антиген + моноклональное антитело». Данные структуры способны осаждаться в тканях человеческого организма с развитием сначала локального, а в последующем — генерализованного воспаления [1, 2].

Во-вторых, патологическое воздействие бактериальных агентов может происходить опосредованно, через активацию иммунной системы организма и ее неадекватное реагирование на собственные ткани [3, 4]. Данный вид патологического реагирования возникает вследствие формирования различных механизмов иммунного ответа. Так, например, увеит на фоне реактивного артрита развивается вследствие перекрестного реагирования (формирования антител) на триггеры кишечного воспаления (кишечные бактерии родов *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* и др.), антигены синовиальной оболочки и сосудистой оболочки глаза [3–6]. Представляют интерес клинические и экспериментальные данные о существенной роли именно грамотрицательных бактерий, обозначенных выше, в развитии бактериального увеита. J. Rosenbaum и соавт. в 1980 г. показали на животных моделях развитие острого эндотоксининдуцированного переднего увеита при введении липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий парентерально (внутривенно, интраперитонеально). Следует отметить, что существенного влияния на другие ткани животного эндотоксин не оказывал [7].

Другим примером является развитие увеита на фоне анкилозирующего спондилита, тесно сцепленного с антигеном гистосовместимости HLA-B27. Моноклональные антитела к HLA-B27 перекрестно реагируют с определенными грамотрицательными бактериальными организ-

мами, а моноклональные антитела к грамотрицательным бактериям в свою очередь могут перекрестно реагировать с HLA-B27 [8, 9]. Поскольку белки, кодируемые генами главного комплекса гистосовместимости, присутствуют во всех клетках человеческого организма, «под удар» попадают в том числе и структуры глаза, чаще всего сосудистая оболочка. Похожий механизм развития увеита наблюдают у пациентов с болезнью Бехчета, предположительным триггером которой является стрептококковая инфекция, а также с саркоидозом, в развитии которого, возможно, участвует микобактерия туберкулеза [10, 11].

Непосредственное первичное воздействие бактерий на сосудистую оболочку глаза приводит к активации неспецифического (врожденного) иммунитета путем связывания бактериальных антигенов с toll-подобными (TLR) и pod-подобными (NLR) рецепторами. TLR и NLR позволяют иммунной системе хозяина распознавать микроорганизмы и реагировать на них по «фирменному» пути, запуская самые ранние иммунные реакции, которые приводят к воспалению [11, 12]. Как TLR, так и NLR экспрессируются в глазу. TLR является трансмембранным рецептором (имеет в структуре внутриклеточный и внеклеточный участки) и распознает внеклеточные бактериальные антигены; NLR является цитоплазмным рецептором и воспринимает преимущественно антигены внутриклеточных бактерий [11, 13, 14].

Так, например, богатая сеть TLR4, экспрессированного на антигенпредставляющих клетках (миеломоноцитарного ряда), обнаружена в корне радужки, цилиарном теле, хориоиде в периваскулярных и субэпителиальных участках стромы. Предположительно такое расположение клеток TLR4+ является стратегически необходимым и оптимальным для обнаружения и реагирования как на кровяной, так и на внутриглазной липополисахарид клеточной стенки бактерии [11, 15, 16]. Однако эксперименты на животных показывают, что не у всех линий моделей развивается острый передний увеит в ответ на введение эндотоксина (липополисахарида). Известно, что у мышей линии C3H/HeJ не развивается увеит в ответ на его введение, тогда как их сородичи линии C3H/HeN подвержены тяжелой форме эндотоксининдуцированного увеита. Генетическая основа гипореактивности на липополисахарид у мышей линии C3H/HeJ идентифицирована как результат точечной мутации в кодирующей области гена *TLR4*, что приводит к функциональному нарушению сигнализации *TLR4* [17]. По-видимому, липополисахарид клеточной стенки бактерии и *TLR4* в некоторых случаях переднего бактериального увеита играют ключевую патогенетическую роль в развитии воспаления [11, 16, 17].

В свою очередь, экспрессию NLR обнаруживают как в переднем, так и заднем отделах глаза, в том числе в сосудистой оболочке. NLR помимо распознавания внутриклеточных антигенов также активируют комплекс NF-kB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), приводя к экспрессии провоспалительных и хемотаксических цитокинов [11, 13]. Известно, что NLR распознают мурамилдипептид на разрушенном пептидогликане клеточной стенки бактерий, что позволяет ему реагировать на антигены как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Однако, поскольку грамположительные бактерии содержат больше пептидогликана в клеточной стенке, более интенсивный иммунный ответ наблюдают при инфекции, вызванной бактериями Грам (+). NLR помимо антигенов клеточной стенки способны распознавать

бактериальные токсины и кристаллы, а также флагеллин (белок жгутиков) грамотрицательных бактерий, например таких как *Pseudomonas aeruginosa*. После активации антигенами бактерий NLR образуют большой мультибелковый комплекс (инфламмасому), который активирует каспазу-1 и формирует каскад реакций с участием провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-18 и IL-33, определяющих развитие воспаления [11, 13, 17]. D. Li и соавт. [17] обозначили решающую роль передачи сигнала к запуску провоспалительных реакций через NLR в развитии острого переднего увеита, показав при этом, однако, что данный путь иммунного реагирования не является значимым в формировании воспаления в хориоиде и пигментном эпителии сетчатки [14].

Примечательным является тот факт, что бактериальная инфекция способна вызывать воспаление в сосудистой оболочке глаза с одновременным использованием нескольких патогенетических путей, т. е. влиять на структуры увеальной оболочки как непосредственно, оказывая повреждающее действие на ткани, так и опосредованно, способствуя развитию патологической гиперактивности иммунной системы, приводящей к воспалению. Примером могут служить *Treponema pallidum* и *Mycobacterium tuberculosis*.

На первоначальном этапе *Treponema pallidum* размножается в месте внедрения в организм, а затем распространяется в отдаленные ткани посредством системы большого числа жгутиков. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие *Treponema pallidum* в глазу при исследовании водянистой влаги пациентов как на ранних, так и на поздних этапах заболевания [18, 19]. Лабораторные исследования проводились при помощи методов визуализации в темном поле, окрашивании серебряной пропиткой, иммунодетекции, а также посредством инокуляции лабораторных животных. Преодоление гематоофтальмического (переднекамерного и гематоретинального) барьера является неотъемлемым условием внедрения бактерии в структуры глаза [18–20]. В настоящее время предполагают наличие так называемой трансэндотелиальной миграции *Treponema pallidum*, однако в глазу данный путь распространения бактерии в настоящий момент пока не изучен. В эксперименте помеченные радиоактивной меткой трепонемы адгезируются из кровотока к клеткам эндотелия при помощи молекул клеточной адгезии [18–20]. Подобные молекулы экспрессируются в том числе и эндотелиальными клетками сосудистой оболочки глаза, что не исключает данный путь распространения инфекции в глазу.

В свою очередь *Mycobacterium tuberculosis* при попадании в организм человека инфицируют макрофаги, которые используют в том числе с транспортной целью. Макрофаги на своей поверхности содержат несколько рецепторов, которые туберкулезные бактерии используют для проникновения внутрь клетки¹. Возможным рецептором для *Mycobacterium tuberculosis* является рецептор из группы вышеописанных TLR, среди которых исследователи-иммунологи отмечают TLR2 как наиболее вероятный претендент на соединение с патогеном [21, 22]. Нарушение фагоцитирующих способностей макрофага происходит посредством блокировки фаголизосом, что не позволяет разрушить бактериальную клетку, находящуюся внутри макрофага. В последующем происходит активное размножение туберку-

¹ Хокканен В.М. Клинические проявления туберкулезных увеитов у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка: Международная научно-практическая конференция, Санкт-Петербург, 12–13 сентября 2022 года. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022: 82–87

лезной бактерии и гибель макрофага с выбросом большого количества патогена в окружающие ткани. Происходит быстрое инфицирование все новых и новых фагоцитов с дальнейшей продукцией провоспалительных белков (цитокин и хемокинов) и развитием воспаления. Вследствие действия хемокинов происходит активное привлечение в очаг воспаления лимфоцитов, эпителиальных и гигантских клеток, что приводит к формированию единичных или множественных гранул [11, 21].

Таким образом, патоморфологическим признаком сифилитического и туберкулезного воспаления является гранулематозный характер (за счет периваскулярной инфильтрации иммунокомпетентными клетками, сопровождающейся пролиферацией эндотелиальных клеток). Данный факт подтверждается обнаружением в энуклеированных глазах (пораженных сифилисом, туберкулезом) молекулярных структур с вышеописанным клеточным составом.

Клиническая картина бактериального увеита довольно разнообразна: у пациентов можно наблюдать развитие переднего, срединного и заднего увеитов. Иридоциклит

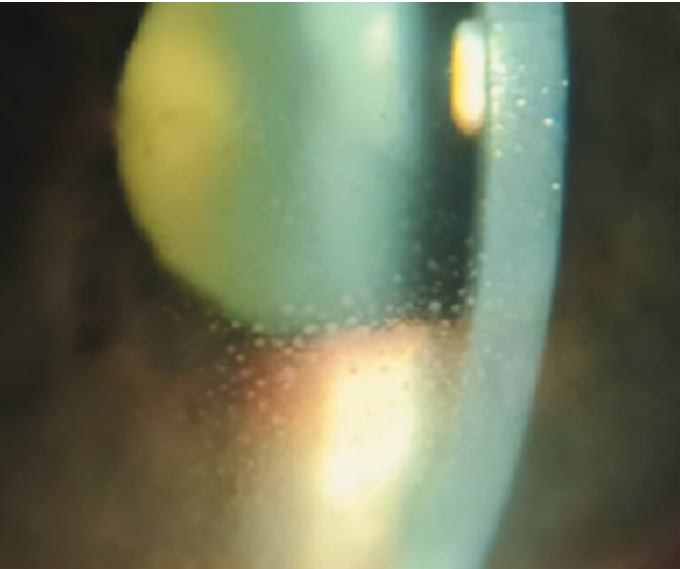


Рис. 1. Сальные преципитаты на эндотелии роговицы (линия Эрлиха — Тюрка) у пациента с туберкулезным иридоциклитом (гранулематозный увеит)
Fig. 1. Sebaceous precipitates on the corneal endothelium (Ehrlich — Türk line) in a patient with tuberculous iridocyclitis (granulomatous uveitis)

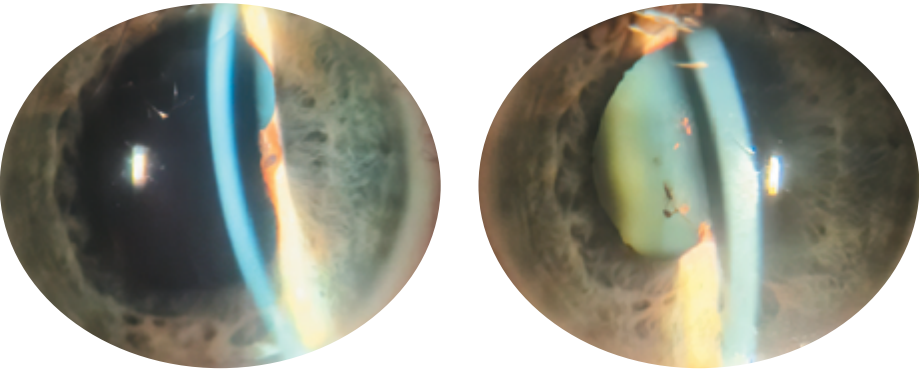


Рис. 2. Сформировавшиеся грубые задние синехии у ВИЧ-инфицированного пациента после перенесенного сифилитического иридоциклита
Fig. 2. Formed coarse posterior synechiae in an HIV-infected patient after syphilitic iridocyclitis

протекает с формированием крупных сальных преципитатов, грубых задних синехий, выраженным помутнением стекловидного тела (рис. 1, 2).

После появления антибактериальных препаратов (в том числе используемых в лечении сифилиса и туберкулеза) в настоящее время практически не встречается развитие крупных, видимых «глазом» гранул (например, сифилитических гумм радужки, или хориоидеи, или туберкулёмы). Нередко бактериальные передние и срединные увеиты осложняются хориоидитом, макулярным отеком, васкулитом сетчатки, оптическим невритом, и воспаление в глазу приобретает генерализованный характер [21–23]. Генерализация глазного воспаления возникает вследствие разных причин, к которым можно отнести сопутствующие инфекции (ВИЧ-инфекцию, герпес-вирусную инфекцию, вирусные гепатиты, туберкулез, сифилис), позднее выявление этиологии воспаления и, как следствие, позднее начало специфической терапии (рис. 3).

Здесь же следует обратить внимание на то, что, например, развитие изначально тяжелых форм туберкулезного воспаления сосудистой оболочки глаза (фокального, мультифокального и диссеминированного хориоретинитов) происходит в ассоциации с милиарным туберкулезом легких (рис. 4). В таких случаях инфекционный процесс в сосудистой оболочке глаза, связанный с *Mycobacterium tuberculosis*, является результатом непосредственного повреждающего действия микроба, что наблюдают при гематогенном распространении микобактерии из первичного очага инфекции, чаще легочной локализации. Необходимо заметить, что вовлечение сетчатки в воспаление и развитие хориоретинита обусловлено реакцией перекрестной гиперчувствительности иммунной системы к антигенам пигментного эпителия сетчатки [21, 23].

Воспалительное повреждение структур заднего отдела глаза, сопровождающееся отеком тканей вследствие ишемии, у пациентов с передним бактериальным увеитом предположительно связывают с проникновением патогена в кровяное русло сетчатки в результате нарушения гемоторетинального барьера и адгезии бактерий на эндотелии [21, 23]. Данное обстоятельство приводит к активации эндотелия вследствие экспрессии на его поверхности факторов адгезии лейкоцитов, провоспалительных цитокинов, приводящих через цепь иммунных реакций к клеточному повреждению.

Таким образом, бактериальный патоген воздействует на ткани глаза как непосредственно, так и опосредованно, запуская каскад фактически аутоиммунного воспаления.

Данный вид воспаления может быть обусловлен реакцией гиперчувствительности IV типа (замедленного типа), приводящей к специфической сенсibilизации организма в целом и тканей глаза в частности [24–26]. Развитие увеита у таких пациентов происходит вследствие воздействия пускового (провоцирующего) фактора (травма, переохлаждение, инфекционные заболевания, стресс и т. д.). В качестве примера в данном случае можно привести развитие увеита (как правило, двустороннего) на фоне тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Патогенез данного синдрома изучен недостаточно, однако считается, что возникает он в результате

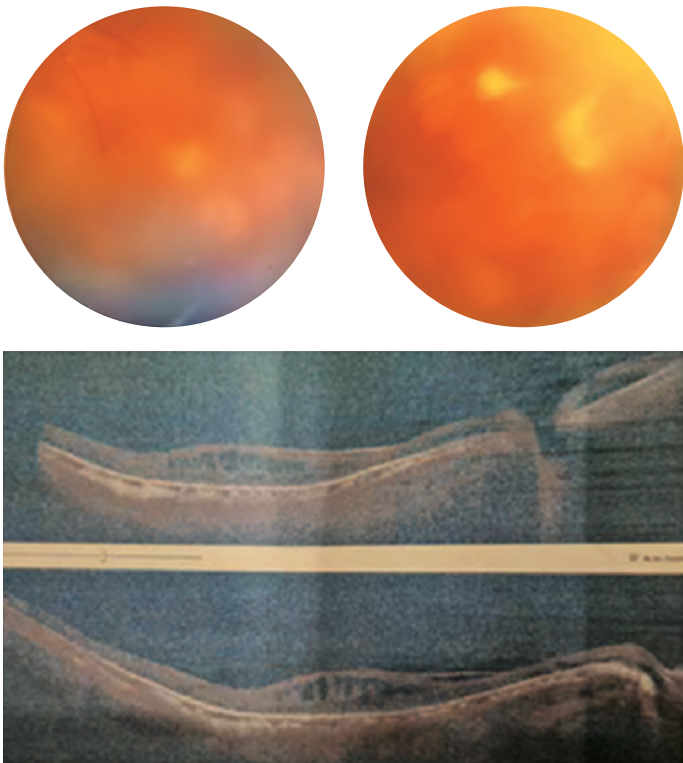


Рис. 3. Двусторонний сифилитический панувеит со «снежковидными» помутнениями стекловидного тела у ВИЧ-инфицированного пациента
Fig. 3. Bilateral syphilitic panuveitis with “snowball-shaped” vitreous opacities in an HIV-infected patient

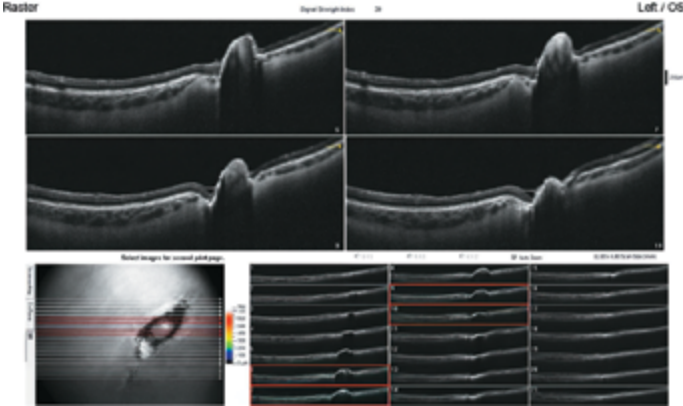


Рис. 4. Рубец после перенесенного фокального туберкулезного хориоретинита у пациентки с диссеминированным туберкулезом легких в анамнезе
Fig. 4. Scar after focal tuberculous chorioretinitis in a patient with a history of disseminated pulmonary tuberculosis

сочетания как минимум двух факторов: восприимчивости/предрасположенности хозяина и провоцирующих факторов окружающей среды. Одним из триггеров развития синдрома ТИН считают стрептококковую инфекцию [24, 25]. Преобладающую роль в патогенезе синдрома играют реакции гиперчувствительности замедленного типа, запускаемые стрептококковыми антигенами. Патогенез увеита и ТИН схож вследствие общей антигенности почечной и глазной тканей. Фактором предрасположенности к развитию увеита на фоне ТИН может быть носительство генов системы главного комплекса гистосовместимости

*HLA DRB1*01* и *HLA DQA1*01*, что позволяет отнести ТИН к аутоиммунному заболеванию с возможным провокатором его развития — стрептококком [24, 25].

Стрептококк обладает потенциальной иммуногенностью и играет роль причинного фактора в целом ряде иммуноопосредованных заболеваний. Механизмы развития таких болезней хорошо изучены и представляют собой перекрестную реактивность с тканями хозяина при ревматической болезни сердца, отложение иммунных комплексов при постстрептококковом гломерулонефрите. Эти заболевания нередко являются фоном для развития увеального воспаления. Крайне интересными являются данные лабораторной диагностики пациентов этой группы: значительное повышение титров антистрептолизина О в сыворотке крови и стрептококкположительные результаты микробиологического исследования посевов из носоглотки и ротоглотки [24, 25].

Кроме того, в периодической литературе можно встретить описание так называемого постстрептококкового синдрома. Постстрептококковый синдром — это системное аутоиммунное заболевание с поражением сердца, почек, кожи и глаза. Проявлениями синдрома могут быть ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и узловая эритема. Передний увеит при постстрептококковом синдроме встречается чаще, нежели задний и, в отличие от туберкулезного и сифилитического, патоморфологически является негранулематозным увеитом. Сообщения о васкулите сетчатки и папиллофлебите в качестве проявления постстрептококкового синдрома редки. Развивается данный синдром после перенесенных фарингита, тонзиллита или ангины. Временной промежуток между острыми проявлениями стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей и развитием симптомокомплекса «постстрептококковый синдром» составляет от 10 дней до нескольких месяцев [24, 25].

В последнее время трудно говорить о специфичности клинической картины бактериального увеита. Возможными причинами «схожести» симптомов увеального воспаления различной этиологии могут быть, во-первых, мутации бактерий и вирусов, провоцирующих патологический процесс, что в свою очередь оказывает влияние на течение и характер заболевания. Во-вторых, широкое использование в популяции антибактериальных препаратов, что приводит к развитию резистентности бактерий к проводимой антибиотикотерапии и переходу заболевания в хроническое, затяжное течение. И наконец, следует отметить, что развитие увеита может быть спровоцировано одновременно несколькими факторами — как инфекционными, так и неинфекционными.

Клиническая картина переднего увеита в основном представлена хроническим гранулематозным воспалением, в случае с туберкулезным или сифилитическим увеитом — плохо поддающимся лечению при использовании классической терапевтической схемы (глюкокортикостероид + антибиотик + нестероидный противовоспалительный препарат + мидриатик). Однако в некоторых случаях воспаление может носить негранулематозный характер, например, как было указано выше, при развитии постстрептококкового увеита, что, по-видимому, связано с запуском аутоиммунного повреждения сосудистой оболочки глаза. Можно предположить, что развитие гранулематозного или негранулематозного увеита на фоне бактериальной инфекции связано с интенсивностью аутоиммунных реакций, являющихся звеном патогенеза увеального воспаления любой этиологии. Возможно, в случае преобладания

аутоиммунного компонента в патогенезе бактериального увеита (как в случае постстрептококкового синдрома) клиническая картина представлена негранулематозным воспалением, и наоборот, непосредственное воздействие антигенов бактерий на сосудистую оболочку глаза приводит к формированию гранулём.

Учитывая сложный, многокомпонентный патогенез развития бактериального увеита, вовлечение в некоторых случаях в патологический процесс всех структур сосудистой оболочки глаза (например, вовлечение заднего отдела глаза в воспаление при передних увеитах), в терапии заболевания следует использовать комплексный подход: применение антибактериальных, противовоспалительных, иммуномодулирующих лекарственных средств как местно, так и системно, исходя из клинической картины воспаления. Кроме того, важную роль в выборе антибактериального препарата должна играть лабораторная диагностика, позволяющая выявить этиологическую составляющую заболевания.

Ключевыми лекарственными препаратами в лечении увеита любой этиологии, в том числе и бактериальной, являются противовоспалительные средства: глюкокортикоиды (ГКС), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подавляющие синтез простагландинов на разных этапах их формирования: ГКС — на этапе синтеза арахидоновой кислоты посредством ингибирования фосфолипазы-А₂, НПВП — на этапе синтеза циклооксигеназ [27]. Ввиду того факта, что одну из ключевых ролей в развитии бактериального воспаления в глазу, как было отмечено выше, играют TLR, в частности TLR4, в результате активации которых бактериальными антигенами происходит синтез в том числе и простагландинов, использование ГКС и НПВП в схеме терапии пациентов с бактериальными увеитами является неоспоримой необходимостью. В зависимости от тяжести воспалительного процесса препараты данных групп назначают или только в виде местных инстилляций, или — в тяжелых случаях — в таблетированном виде / в виде инъекций. В качестве местного НПВП в лечении увеита на сегодняшний день наиболее предпочтительным является бромфенак (Броксинак®, SENTISS). Препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет подавления активности не только простагландинов, но и ряда других провоспалительных цитокинов (сосудистого эндотелиального ростового фактора, моноцитарного хемотаксического протеина-1, тромбоцитарного ростового фактора-АА), что обеспечивает его высокую эффективность в лечении увеального воспаления [28, 29]. Кроме того, бромфенак обладает высокой биодоступностью и способностью проникать в ткани заднего отдела глаза при местном использовании в виде глазных капель. Обозначенный эффект является важным в случаях развития панuveита и осложнений переднего увеита (макулярного отека, кистозного макулярного отека, васкулита сосудов сетчатки) и позволяет использовать бромфенак при данной патологии в рамках комплексной терапии [28, 29].

Синергистами НПВП в лечении пациентов с увеитом являются ГКС. Совместное применение ГКС и НПВП усиливает противовоспалительное действие препаратов, что обеспечивает довольно мощный терапевтический эффект [30, 31]. В настоящее время наиболее часто в офтальмологической практике используются топические ГКС — дексаметазон и фторметолон. Выбор одного из этих препаратов зависит в том числе и от клинической картины увеита, а именно от уровня внутриглазного давления (ВГД). Зачастую инфекционные увеиты, в том числе и бактери-

альные, протекают с повышением ВГД, что ограничивает применение дексаметазона. Однако молекула фторметолон (Флоас-Т®, Флоас-Моно®, SENTISS) в значительно меньшей степени оказывает влияние на уровень ВГД, что позволяет делать данный препарат препаратом выбора в лечении увеита с офтальмогипертензией [32].

Этиотропная терапия в лечении увеитов является основополагающей. Установленная бактериальная этиология увеального воспаления является показанием для назначения антибактериального препарата (как топического, так и системного), выбор которого зависит от чувствительности выявленного патогена/патогенов к существующим противомикробным средствам. В настоящее время золотым стандартом антибактериальной терапии в офтальмологии являются препараты хинолонового ряда, демонстрирующие высокую активность в лечении широкого спектра бактериальной инфекции. Следует обратить внимание на тот факт, что глазные формы фторхинолонов II, III, IV поколений, имеющиеся в арсенале офтальмолога, до настоящего времени не выработали резистентности у бактериальных агентов [33, 34]. Кроме того, препараты данного ряда могут быть использованы в лечении увеитов туберкулезной этиологии, поскольку фторхинолоны входят в группу антибиотиков, используемых в схеме лечения туберкулеза различной локализации. Однако ряд хинолоновых препаратов обладают высоким цитотоксическим эффектом в отношении клеток конъюнктивы и роговицы. Препаратом с наименьшей цитотоксичностью и широким спектром действия является левофлоксацин (Сигницеф®, SENTISS). Клеточной мишенью левофлоксацина, как и других представителей фторхинолонов, является ДНК-гираза, подавление активности которой приводит к разрыву и лизированию ДНК бактерий, что дает бактерицидный эффект [34]. Важно отметить, что механизм действия фторхинолонов отличается от механизма действия других групп антибиотиков, и это позволяет эффективно использовать фторхинолоны для лечения инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами [33–35].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что механизм повреждающего воздействия бактерий чрезвычайно разнообразен и включает как непосредственное, так и опосредованное воздействие бактериального патогена на структуры сосудистой оболочки глаза. Патогенез бактериального увеита определяет клиническую картину гранулематозного воспаления. Однако в некоторых случаях в результате превалирования аутоиммунного компонента в патогенезе увеита, как в случае постстрептококкового синдрома, наблюдают негранулематозный тип воспаления, что следует учитывать в постановке предварительного диагноза и не исключать бактериальную инфекцию в качестве триггера воспаления. Необходимо обратить внимание на то, что не всегда представляется возможным выделить клинические особенности увеитов, вызванных определенными бактериями, из-за схожести механизмов бактериального повреждения сосудистой оболочки глаза. Однако в случаях гранулематозного увеита, плохо поддающегося классическому неспецифическому (неэтиотропному) лечению, с затяжным течением, склонного к рецидивированию, следует исключать бактериальную инфекцию как пусковой фактор развития воспаления. Игнорирование факта хронизации процесса, несмотря на проводимую классическую терапию, способно привести к развитию осложнений со стороны сетчатки и зрительного нерва и безвозвратной потере зрительных функций, как, например, в случаях сифилитического или туберкулезного увеита.

Литература/References

- Rosenbaum JT, Rosenzweig HL, Smith JR, Martin TM, Planck SR. Uveitis secondary to bacterial products. *Ophthalmic Res.* 2008; 40 (3–4): 165–8. doi: 10.1159/000119870
- Wildner G, Bansal R, Ayyadurai N, Thurau S, Basu S. Pathogenesis of bacterial uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023; 31 (7): 1396–404. doi: 10.1080/09273948.2022.2155842
- Kozhich AT, Chan CC, Gery I, Whitcup SM. Recurrent intraocular inflammation in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Jun; 41 (7): 1823–6. PMID: 10845604.
- Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29 (3): 261–6. doi: 10.1097/ICU.0000000000000465
- Rothova A, Hajjaj A, de Hoog J, et al. Uveitis causes according to immune status of patients. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97 (1): 53–9. doi: 10.1111/aos.13877
- Saari KM, Vilppula A, Lassus A, Leirisalo M, Saari R. Ocular inflammation in Reiter’s disease after Salmonella enteritis. *Am J Ophthalmol.* 1980; 90 (1): 63–8. doi: 10.1016/s0002-9394(14)75077-9
- Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, Egbert PR. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature.* 1980; 286 (5773): 611–3. doi: 10.1038/286611a0
- Ogasawara M, Kono DH, Yu DT. Mimicry of human histocompatibility HLA-B27 antigens by Klebsiella pneumoniae. *Infect Immun.* 1986; 51 (3): 901–8. doi: 10.1128/iai.51.3.901-908.1986
- Raybourne RB, Bunning VK, Williams KM. Reaction of anti-HLA-B monoclonal antibodies with envelope proteins of Shigella species. Evidence for molecular mimicry in the spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1988 May 15; 140 (10): 3489–95. PMID: 3283236.
- Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F. Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behcet’s disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against *Streptococcus Sanguinis* antigen. *J Invest Dermatol.* 2006; 126 (7): 1534–40. doi: 10.1038/sj.jid.5700203
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант; 2008. [Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg: Foliant; 2008 (In Russ.)].
- Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (1): 103–8. doi: 10.1136/bjo.2005.072686
- Davey MP, Martin TM, Planck SR, et al. Human endothelial cells express NOD2/CARD15 and increase IL-6 secretion in response to muramyl dipeptide. *Microvasc Res.* 2006; 71 (2): 103–7. doi: 10.1016/j.mvr.2005.11.010
- Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Иванова З.Г. и др. Характеристика экспрессии толл-рецепторов на клетках периферической крови при увеитах различного генеза. *Офтальмохирургия.* 2015; 4: 85–90. [Gavrilova N.A., Gadzhieva N.S., Ivanova Z.G., et al. Expression of Toll-like receptors on peripheral blood cells by uveitis of various genesis. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery.* 2015; 4: 85–90 (In Russ.)].
- Li D, Huang C, Han X, Sun J. Integrated transcriptome analysis of iris tissues in experimental autoimmune uveitis. *Front Genet.* 2022; 13: 867492. doi: 10.3389/fgene.2022.867492
- Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Recent advances in Toll-like receptors and anterior uveitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 40 (8): 821–8. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02797.x
- Li Q, Peng B, Whitcup SM, Jang SU, Chan CC. Endotoxin induced uveitis in the mouse: susceptibility and genetic control. *Exp Eye Res.* 1995; 61 (5): 629–32. doi: 10.1016/s0014-4835(05)80056-9

- Furtado JM, Simões M, Vasconcelos-Santos D, et al. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol.* 2022; 67 (2): 440–62. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.06.003
- Cunningham ET Jr, Eandi CM, Pichi F. Syphilitic uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22 (1): 2–3. doi: 10.3109/09273948.2014.883236
- Jumper JM, Randhawa S. Imaging syphilis uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2012; 52 (4): 121–9. doi: 10.1097/IIO.0b013e3182691388
- Устинова Е.И. Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания. Санкт-Петербург: Изд-во «Левша»; 2002. [Ustinova E.I. Tuberculosis of the eye and similar diseases. St. Petersburg: Levsha; 2002 (In Russ.)].
- Cunningham ET Jr, Rathinam SR, Albini TA, Chee SP, Zierhut M. Tuberculous uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23 (1): 2–6. doi: 10.3109/09273948.2014.1004016
- Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты: руководство для врачей. Москва: Мед. информ. Агентство; 2014. [Panova I.E., Drozdova E.A. Uveitis: a guide for physicians. Moscow: Med. inform. Agentstvo; 2014 (In Russ.)].
- Medina CA, Fajardo A, Calderon A, Aracena M. Post-Streptococcal Uveitis: Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27 (7): 1086–9. doi: 10.1080/09273948.2018.1501493
- Leiba H, Barash J, Pollack A. Poststreptococcal uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126 (2): 317–8. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00159-7
- Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа: ГУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» АН РБ, ГУП РБ «Уфимский полиграфкомбинат», 2008. [Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Mal’khanov V.B. Cytokines in clinical ophthalmology. Ufa; 2008 (In Russ.)].
- Kikuchi Y, Sugano E, Yuki S, et al. SIG-1451, a novel, non-steroidal anti-inflammatory compound, attenuates light-induced photoreceptor degeneration by affecting the inflammatory process. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8802. https://doi.org/10.3390/ijms23158802
- Saade JS, Istambouli R, AbdulAal M, Antonios R, Hamam RN. Bromfenac 0.09 % for the Treatment of macular edema secondary to noninfectious Uveitis. *Middle East African Journal of Ophthalmology.* 2021; 28 (2): 98–103. doi: 10.4103/meajo.meajo_134_21
- Matsumura T, Iwasaki K, Arimura S, et al. Topical bromfenac reduces multiple inflammatory cytokines in the aqueous humour of pseudophakic patients. *Scientific Reports.* 2021; 11 (1): 6018. doi: 10.1038/s41598-021-85495-w
- Loza E. Systematic review: is there contraindication to the concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and steroids? *Reumatol Clin.* 2008; 4 (6): 220–7. doi: 10.1016/S1699-258X(08)75542-6
- Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. Хирургия катаракты: клинико-фармакологические подходы. Москва: Офтальмология, 2015. [Malyugin B.E., Shpak A.A., Morozova T.A. Cataract surgery: clinical and pharmacological approaches. Moscow: Oftalmologiya, 2015 (In Russ.)].
- Al Hanaineh AT, Hassanein DH, Abdelbaky SH, El Zawahry OM. Steroid-induced ocular hypertension in the pediatric age group. *Eur J Ophthalmol.* 2018; 28 (4): 372–7. doi: 10.1177/1120672118757434
- Vialichka A, Biagi M, Meyer K, et al. Activity of Delafloxacin and Levofloxacin against Stenotrophomonas maltophilia at simulated plasma and intrapulmonary pH Values. *Microbiology Spectrum.* 2022; 10 (4): e0270521. doi: 10.1128/spectrum.02705-21
- Lopes LA, Veroneze I, Burgardt CI, Niebel Stier CJ. Prophylaxis with levofloxacin: impact on bacterial susceptibility and epidemiology in a hematopoietic stem cell transplant unit. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36 (1): 35–42. doi: 10.5581/1516-8484.20140011
- Tunitskaya VL, Khomutov AR, Kochetkov SN, Kotovskaya SK, Charushin VN. Inhibition of DNA gyrase by levofloxacin and related fluorine-containing heterocyclic compounds. *Acta Naturae.* 2011; 3 (4): 94–9.

Вклад авторов в работу: Е.А. Клещева — концепция обзора, редактирование и финальная подготовка статьи к публикации; С.А. Кочергин, Г.Ш. Аржиматова — концепция обзора, изучение источников литературы, написание статьи; А.Е. Клещев, Н.В. Мельникова, Е.В. Ширшова — сбор и обработка данных литературы.

Author's contribution: E.A. Kleshcheva — review concept, editing and final preparation of the article for publication; S.A. Kochergin, G.Sh. Arzhimatova — review concept, study of literature sources, writing of the article; A.E. Kleshchev, N.V. Melnikova, E.V. Shirshova — collection and processing of literature data.

Поступила: 05.09.2024. Переработана: 07.10.2024. Принята к печати: 08.10.2024

Originally received: 05.09.2024. Final revision: 07.10.2024. Accepted: 08.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

² Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ; 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Елена Александровна Клещева — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0002-1392-3432

Сергей Александрович Кочергин — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0002-8913-822X

Гулзхиан Шевкетовна Аржиматова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹, руководитель центра², ORCID 0000-0001-9080-3170

Александр Евгеньевич Клещев — ординатор кафедры офтальмологии¹, ORCID 0009-0008-8420-732X

Наталья Владимировна Мельникова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-3917-0691

Елена Васильевна Ширшова — заведующая офтальмологическим отделением № 64²

Для контактов: Елена Александровна Клещева,
klelen@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Elena A. Kleshcheva — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0002-1392-3432

Sergey A. Kochergin — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0002-8913-822X

Gulzhiyan Sh. Arzhimatova — Cand. of Med. Sci., head², ORCID 0000-0001-9080-3170
Aleksandr E. Kleshchev — resident, chair of ophthalmology¹, ORCID 0009-0008-8420-732X

Natal'ya V. Mel'nikova — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-3917-0691

Elena V. Shirshova — head of the 64th ophthalmology department²

For contacts: Elena A. Kleshcheva,
klelen@mail.ru

Значение реактивации латентных вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний глаз и развитии поздних постувеальных осложнений

Г.И. Кричевская , Е.С. Сорожкина, Н.В. Балацкая, Л.А. Ковалева, Г.А. Давыдова

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

Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2) вызывают широко распространенные пожизненные инфекции. Эти особенности ВПГ-инфекции (ВПГИ) связаны с наличием двух фаз инфекционного цикла: фазой литической инфекции, протекающей с образованием новых вирусных частиц, и фазой латентной инфекции, при которой ВПГ сохраняется в клетках в скрытом, малодоступном для иммунной системы виде. Литическая и латентная фазы ВПГИ отличаются формой вирусного генома, его локализацией, количеством активных вирусных генов и экспрессируемых вирусных продуктов. Литическая инфекция протекает в основном в эпителиальных клетках, а резервуар латентного вируса — ядра чувствительных нейронов ганглиев, иннервирующих место литической инфекции. В качестве экспериментального аналога латентной инфекции нейронов рассматривают «абортивную» инфекцию перевиваемых клеток *Hela*, при которой в ядрах выживших клеток геномы ВПГ-1 выявлялись в течение 5 нед, сохраняя способность реактивироваться и вызывать литическую инфекцию. Выявлена частая субклиническая реактивация ВПГ с выделением инфекционного вируса у перенесших герпетические заболевания и у практически здоровых людей с хронической ВПГИ. Рецидивы герпетического заболевания наступают значительно реже. Интеркуррентные заболевания — один из ведущих факторов реактивации латентного ВПГ. Реактивация ВПГ может спровоцировать обострение или развитие заболевания негерпетической этиологии, утяжелить и осложнить его течение. Включение в комплексную терапию таких пациентов специфических противовирусных средств сокращало сроки наступления ремиссии. Реактивация ВПГ — прогностически неблагоприятный фактор не только при активном заболевании глаз, но и при клинической ремиссии. По нашим данным, субклиническая реактивация ВПГ у пациентов с ремиссией увеита усиливала системную продукцию провоспалительных и ангиогенных хемокинов, способствовала хронизации вялотекущего воспалительного процесса и развитию поздних постувеальных осложнений. Актуальным остается вопрос о назначении таким пациентам специфической противогерпетической терапии. Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2) вызывают широко распространенные пожизненные инфекции. Эти особенности ВПГ-инфекции (ВПГИ) связаны с наличием двух фаз инфекционного цикла: фазой литической инфекции, протекающей с образованием новых вирусных частиц, и фазой латентной инфекции, при которой ВПГ сохраняется в клетках в скрытом, малодоступном для иммунной системы виде. Литическая и латентная фазы ВПГИ отличаются формой вирусного генома, его локализацией, количеством активных вирусных генов и экспрессируемых вирусных продуктов. Литическая инфекция протекает в основном в эпителиальных клетках, а резервуар латентного вируса — ядра чувствительных нейронов ганглиев, иннервирующих место литической инфекции. В качестве экспериментального аналога латентной инфекции нейронов рассматривают «абортивную» инфекцию перевиваемых клеток *Hela*, при которой в ядрах выживших клеток геномы ВПГ-1 выявлялись в течение 5 нед, сохраняя способность реактивироваться и вызывать литическую инфекцию. Выявлена частая субклиническая реактивация ВПГ с выделением инфекционного вируса у перенесших герпетические заболевания и у практически здоровых людей с хронической ВПГИ. Рецидивы герпетического заболевания наступают значительно реже. Интеркуррентные заболевания — один из ведущих факторов реактивации латентного ВПГ. Реактивация ВПГ может спровоцировать обострение или развитие заболевания негерпетической этиологии, утяжелить и осложнить его течение. Включение в комплексную терапию таких пациентов специфических противовирусных средств сокращало сроки наступления ремиссии. Реактивация ВПГ — прогностически неблагоприятный фактор не только при активном заболевании глаз, но и при клинической ремиссии. По нашим данным, субклиническая реактивация ВПГ у пациентов с ремиссией увеита усиливала системную продукцию провоспалительных и ангиогенных хемокинов, способствовала хронизации вялотекущего воспалительного процесса и развитию поздних постувеальных осложнений. Актуальным остается вопрос о назначении таким пациентам специфической противогерпетической терапии.

Ключевые слова: герпес-вирусы; литическая фаза; латентная фаза; субклиническая реактивация; воспалительные заболевания глаз

Конфликт интересов: отсутствует.
Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования: Кричевская Г.И., Сорожкина Е.С., Балацкая Н.В., Ковалева Л.А., Давыдова Г.А. Значение реактивации латентных вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний глаз и развитии поздних постувеальных осложнений. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 129–34. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-129-134>

The significance of reactivation of latent herpes simplex viruses type 1 and 2 in the etiopathogenesis of chronic inflammatory eye diseases and the development of late post-uveal complications

Galina I. Krichevskaya ✉, Ekaterina S. Sorozhkina, Natalia V. Balatskaya, Ludmila A. Kovaleva, Galina A. Davydova
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
gkri@yandex.ru

Herpes simplex viruses type 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2) cause widespread lifelong infections. These characteristics of herpes simplex virus infections (HSVI) are associated with the presence of two phases in the infectious cycle: the lytic infection phase, which involves the formation of new viral particles, and the latent infection phase, during which the HSV remains in cells in a hidden form that is less accessible to the immune system. The lytic and latent phases of HSVI differ in the form of the viral genome, its localization, number of active viral genes, and expressed viral products. Lytic infection primarily occurs in epithelial cells, while the reservoir of latent virus is the nuclei of sensory neurons of the ganglia innervating the site of lytic infection. “Abortive” infection of Hela transfected cells is considered as experimental analogue of latent neuron infection, in which HSV-1 genomes were detected in the nuclei of surviving cells for up to 5 weeks, retaining the ability to reactivate and induce lytic infection. Frequent subclinical reactivation of HSV with the release of infectious virus has been identified in individuals who have had herpes infections and in healthy people with chronic HSVI. Relapses of herpes disease occur much less frequently. Intercurrent diseases are one of the leading factors in the reactivation of latent HSV. Reactivation of HSV can trigger the exacerbation or development of non-herpetic diseases, complicating their course. Inclusion of specific antiviral agents in the complex therapy of such patients shortened the time till remission onset. HSV reactivation is a prognostically unfavorable factor not only in active eye disease but also in clinical remission. According to our data, subclinical HSV reactivation in patients with remission of uveitis increased the systemic production of pro-inflammatory and angiogenic chemokines, thus contributing to the chronicization of a low-grade inflammatory process and the development of late post-uveal complications. The question of prescribing specific antiviral therapy to such patients remains relevant.

Keywords: herpesviruses; lytic phase; latent phase; subclinical reactivation; inflammatory eye diseases

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Krichevskaya G.I., Sorozhkina E.S., Balatskaya N.V., Kovaleva L.A., Davydova G.A. The significance of reactivation of latent herpes simplex viruses type 1 and 2 in the etiopathogenesis of chronic inflammatory eye diseases and the development of late post-uveal complications. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 129–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-129-134>

Особенности инфекций, вызываемых вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПП-2). Большое семейство герпес-вирусов (*Herpesviridae*) включает вирусы, патогенные для человека и других представителей животного мира. Герпес-вирусы различаются между собой по биологическим свойствам и тканевому тропизму, на основании чего разделены на три подсемейства: альфа-, бета- и гамма [1, 2].

В настоящее время известны 9 типов вирусов герпеса, патогенных для человека (ВГЧ). Они вызывают распростра-

ненные в популяции пожизненные инфекции. Геном ВГЧ, как и всех герпес-вирусов, образован двухцепочечной ДНК, которая окружена белковой оболочкой — капсидом; ДНК и капсид образуют нуклеокапсид. Вокруг нуклеокапсида расположен аморфный белковый слой — тегумент. Зрелый вирион имеет внешнюю липидную оболочку с гликопротеиновыми шипами.

ВПГ-1 и ВПП-2 относятся к альфа-герпес-вирусам. У них отсутствует видовая специфичность, они хорошо

размножаются в разных типах клеток, имеют относительно короткий цикл репликации, приводящий к гибели инфицированной клетки [1, 2].

Для поддержания пожизненной персистенции в клетках хозяина ВГЧ выработали стратегию, основанную на смене двух фаз инфекционного цикла: фазы продуктивной (литической) репликации вируса и фазы латенции (дремлющей фазы). Эти фазы протекают в разных клетках и характеризуются принципиально отличающимися программами экспрессии вирусных генов [1–3].

Входные ворота и место первичной репликации ВПП-1 и ВПП-2 — эпителиальные клетки слизистых оболочек. Латентный вирус сохраняется преимущественно в ядрах чувствительных нейронов ганглиев, иннервирующих место продуктивной инфекции (для глаза преимущественно тройничный ганглий) [1–3].

После попадания на конъюнктиву ВПП-1, реже ВПП-2 активно размножаются в клетках эпителия (продуктивная фаза) с образованием новых инфекционных вирусных частиц (вирионы). Продуктивная фаза в большинстве случаев протекает бессимптомно, реже — с разными по тяжести клиническими проявлениями. Но при любом варианте продуктивной инфекции вирус распространяется на соседние здоровые клетки и выделяется во внешнюю среду, увеличивая число зараженных хозяев.

У иммунокомпетентных лиц продуктивная фаза быстро сменяется латентной. Нуклеокапсид проникает в окончания аксонов чувствительных нейронов, иннервирующих место продуктивной инфекции, и ретроградным путем достигает ядра этих нейронов. Для перехода в латентную фазу ДНК-геном, имеющий в фазе продуктивной инфекции линейную форму, трансформируется в кольцевую и в виде множественных копий кольцевых эписом сохраняется в ядрах чувствительных нейронов ганглия. В фазе латенции репликативные функции вируса подавлены, из-за чего инфекционный вирус невозможно обнаружить. Это обеспечивает ему уклонение от иммунной системы хозяина и пожизненное сохранение в клетках организма. Во время латентной фазы инфекционный вирус не продуцируется, вирусная транскрипция в основном направлена на латентно-ассоциированные транскрипты (LAT) и микроРНК, белки ВПП стандартными методами не обнаруживаются. Важная особенность латентной фазы состоит в том, что геном ВПП может находиться в клетках хозяина неопределенно длительный срок без образования новых инфекционных вирионов, при этом постоянно сохраняя способность перейти к фазе продуктивной репликации (реактивация). В результате ВПП получает возможность не только длительно персистировать в организме хозяина, но при периодической реактивации вызывать у некоторых людей рецидив заболевания и, выделяясь во внешнюю среду, увеличивать число инфицированных хозяев [4–6].

К реактивации ВПП приводит нарушение тонкого баланса между сдерживающими и активирующими вирус факторами, после чего вирус по аксонам нейронов антероградно распространяется к месту первичной репликации, где реализуется продуктивная фаза с образованием новых вирионов. Клиническая симптоматика при реактивации ВПП (от бессимптомной инфекции до тяжелого клинического заболевания) во многом зависит от вирусной нагрузки (количества инфекционных вирионов на клетку) [7].

Таким образом, литическая и латентная фазы ВПП-инфекции (ВППИ) отличаются формой вирусного генома (линейная — кольцевая), его локализацией (эпителиальные или другие ненейрональные клетки — нейроны чувстви-

тельных ганглиев), количеством активных вирусных генов и экспрессируемых вирусных продуктов [2].

В латентную фазу ВПП сохраняется в ядрах чувствительных нейронов ганглиев, иннервирующих регион первичной продуктивной инфекции, для глаза это тройничный ганглий, хотя указываются и другие ганглии, в частности ресничный. Предполагают, что с реактивацией латентного ВПП в нетрадиционных местах связано возникновение необычных для него заболеваний: паралич Белла, болезнь Меньера и острый некроз сетчатки [8].

При заражении ВПП-1 с высокой множественностью инфекции культуры клеток Hela (ненейрональных клеток) в некоторых из них развивалась «абортная» инфекция. Клетки с «абортивной» вирусной инфекцией — это клетки, выжившие после инфицирования вирусом, но не продуцирующие новые вирионы [9]. В ядрах этих клеток геномы ВПП-1 в состоянии покоя сохранялись по меньшей мере в течение 5 нед после заражения, не теряя способности реактивироваться с развитием продуктивной инфекции [9]. По мнению авторов, при заражении ненейрональных клеток, наряду с продуктивной инфекцией, развивается абортивная форма, аналогичная латентной инфекции в нейронах [9].

Абортивной формой ВППИ в ненейрональных клетках частично можно объяснить присутствие ДНК ВПП-1 в клетках роговицы как у пациентов, ранее перенесших герпетический кератит (ГК), так и у серопозитивных практически здоровых лиц. Частота выявления, по разным данным, варьирует у пациентов в начале клинической ремиссии ГК от 32% [10] до 86% [11]; у практически здоровых без указаний на офтальмогерпес в анамнезе — от 11% [11] до 17% [10]; в роговицах, полученных из банка доноров, — от 4% [10] до 6% [11] случаев. ДНК ВПП-1 обнаружена также почти в 9% склер, полученных из банка доноров [11]. S. Higaki и соавт. [12] представили доказательства латентной фазы инфекции трех роговиц, удаленных после перенесенного ранее ГК, выявив в эксплантатах из них только латентно-ассоциированный транскрипт ВПП-1.

Возможная роль ВПП-1, попавшего к реципиенту с донорскими тканями, обсуждается. ДНК ВПП-2 выявлялась в роговицах исключительно редко [10, 11].

Роль реактивации хронической ВППИ в этиопатогенезе воспалительных заболеваний глаз, методы выявления реактивации ВППИ. ВПП-1 и ВПП-2 склонны к реактивации под влиянием многочисленных экзо- и эндогенных факторов, среди которых наибольшее значение имеют неблагоприятные факторы окружающей среды, стрессы, травмы, включая хирургические, иммуносупрессия, как медикаментозная, так и обусловленная другими заболеваниями, и др., а также к спонтанной реактивации. Существует мнение, что спонтанная реактивация является нормой для ВППИ человека [13].

ВПП-1 и ВПП-2 в фазе продуктивной инфекции могут быть не только причиной болезни, но и триггером для возникновения или обострения заболеваний другой этиологии или фактором, осложняющим течение заболевания другого генеза [14].

Клинически диагностировать бессимптомно протекающую реактивацию ВПП невозможно, для этого предложен ряд лабораторных методов: выделение инфекционного вируса на биологических объектах, детекция генома вируса методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), обнаружение антигенов вируса иммунофлуоресцентным методом (ИФ), выявление в сыворотке крови серологических маркеров реактивации ВППИ — IgG-антител к предранним неструктурным белкам ВПП-1 и ВПП-2 в иммуноферментном анализе (ИФА) [14].

Выделение ВПГ — самый доказательный, но длительный и малочувствительный метод; ПЦР-РВ — высоко-чувствительный тест, однако он может обнаружить вирус, потерявший инфекционность. Выявление специфических IgG-антител к предданным белкам ВПГ-1 и ВПГ-2 имеет высокую чувствительность [14], но исследование только сыворотки крови не позволяет уточнить место реактивации вируса. Наличие этих антител во внутриглазных жидкостях и подтверждение их интраокулярной продукции (определение коэффициента Гольдмана — Уитмера) свидетельствует о внутриглазном синтезе противовирусных антител и активной герпетической офтальмоинфекции. Метод ИФ уступает ПЦР-РВ по чувствительности и специфичности и сейчас используется редко.

Влияние реактивации хронической ВПГИ на заболевания глаз в стадии активности. На разнообразную роль ВПГ-1 и ВПГ-2 в этиопатогенезе заболеваний глаз (этиологическую, триггерную иотячающую) указывают многие авторы [7, 15].

Активная ВПГИ связана в большинстве случаев не с первичным заражением, а с реактивацией латентного вируса, часто спровоцированной любым интеркуррентным заболеванием. Именно широким распространением и оппортунистическим характером ВПГИ объясняется важное участие ВПГ в патогенезе заболеваний глаз разного генеза. По нашим данным, уровень серопозитивности к ВПГ-1 и ВПГ-2 среди взрослых и детей с разной воспалительной патологией глаз существенно не отличается (89—99 и 88—97% соответственно, $p < 0,05$), однако реактивация ВПГ-1 встречается достоверно чаще, чем ВПГ-2 (53—62 и 7—27%, $p < 0,05$), за исключением врожденной патологии глаза [14].

Число пациентов с реактивацией преимущественно ВПГ-1 увеличивается в старших возрастных группах по сравнению с лицами до 40 лет, возможно из-за возрастного ослабления клеточного иммунитета [16].

У пациентов с воспалительной офтальмопатологией и наличием серологических маркеров реактивации ВПГ-1 и/или ВПГ-2 наблюдается, как правило, более тяжелое, плохо отвечающее на противовоспалительную терапию, осложненное течение заболевания глаз. Так, у большинства взрослых пациентов с ангиитами и тромбозами вен сетчатки на фоне реактивации ВПГ-1, реже ВПГ-2 фибринолитическая и дезагрегантная терапия была малоэффективной [15].

У детей с реактивацией ВПГИ эндогенные увеиты неясной этиологии отличались более тяжелым рецидивирующим характером, резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии, прогрессированием осложнений, чем у пациентов с латентной фазой ВПГИ [14, 17].

Показана эффективность включения в комплексную терапию таких пациентов специфических противовирусных средств (антивирусных нуклеозидных аналогов) [15, 17], что подтверждает роль реактивации хронической ВПГИ в патогенезе интраокулярного воспаления другого генеза.

Значение реактивации ВПГИ при воспалительных заболеваниях глаз в период клинической ремиссии. С внедрением высокочувствительной ПЦР-РВ стало очевидным, что как при экспериментальном ГК [18], так и у людей, перенесших генитальный герпес [19], эпизоды субклинической реактивации ВПГИ с выделением инфекционного вируса происходят значительно чаще клинических рецидивов заболевания. Длительность выделения вируса в каждом отдельном случае варьирует, но преобладают кратковременные, менее суток, эпизоды. Чем регулярнее берутся биоматериалы (ежедневно 2—3 раза в сутки) и дольше длится наблюдение (от месяца до года), тем чаще удастся обнаружить ВПГ-1 или ВПГ-2 в

мазках с конъюнктивы или слизиистой урогенитального тракта [19] не только у перенесших герпетические заболевания, но и у практически здоровых людей [19, 20].

Факторы, определяющие частоту реактивации и выделения вируса у отдельного человека, изучены недостаточно.

Многочисленные исследования на животных моделях выявили прямую связь между частотой реактивации и латентной вирусной нагрузкой в ганглии. Одна из гипотез предполагает, что количество копий генома ВПГ в отдельных латентноинфицированных нейронах регулируется вирусными генетическими факторами и может быть важным параметром для последующей индуцированной реактивации вируса *in vivo* [8].

Изучается также роль генетического полиморфизма и иммунного статуса пациента, в частности уровня CD8+ лимфоцитов, в патогенезе субклинической реактивации и клинических рецидивов офтальмо- и генитального герпеса [3, 21—23].

Таким образом, получены подтверждения частой субклинической реактивации ВПГ-1 и ВПГ-2, преимущественно кратковременной (до 12 ч), реже более длительной. На реактивацию и клинические проявления влияет количество вирионов в латентноинфицированном нейроне, особенности штамма вируса, генетический полиморфизм и количество CD-8+ лимфоцитов у пациента. Выделить ВПГ и особенно обнаружить ДНК в конъюнктивальных и генитальных мазках у пациентов с глазным и генитальным герпесом в анамнезе удается существенно чаще, чем диагностировать рецидивы заболевания. Развитие клинических симптомов связано с редко встречающейся при реактивации ВПГ высокой вирусной нагрузкой в очаге заболевания [19]. Причем как при экспериментальном ГК у кроликов [18], так и при эндогенных увеитах неясной этиологии у детей [17] рецидивы возникали не сразу, а спустя некоторое время после лабораторного подтверждения реактивации ВПГ-1.

Влияние субклинической реактивации ВПГ-1 на системную продукцию иммуномедиаторов, клинические особенности и поздние осложнения увеитов, ассоциированных с болезнью Бехчета. Частая, преимущественно бессимптомная реактивация ВПГ показывает, что клиническая ремиссия не всегда совпадает с латентной фазой герпетической инфекции.

По нашим данным, у детей с увеитами, ассоциированными с ювенильным хроническим артритом, в период реконвалесценции частота реактивации ВПГ снижалась в 6,5 раза по сравнению с периодом активного увеита (1/8 и 29/40 соответственно, $p < 0,05$). Однако при наступлении клинической ремиссии число пациентов с реактивацией ВПГ вновь возрастало. Не исключено, что этому среди прочих факторов способствовала отмена противовирусной терапии, назначаемой пациентам с серологическими маркерами реактивации ВПГ в активный период увеита.

Высокая частота реактивации ВПГ-1 отмечена у пациентов с увеитами, ассоциированными с болезнью Бехчета. IgG-антитела к предданным белкам, преимущественно ВПГ-1, выявлены у 25 (60,9%) пациентов из 41 с активным увеитом и у 40 (62,5%) из 64 с увеитом в стадии ремиссии [24].

У пациентов с ремиссией увеита и серологическими маркерами реактивации хронической ВПГИ-1 тяжелые осложнения, значительно снижающие зрительные функции (частичная атрофия зрительного нерва, эпилетинальный фиброз, атрофические изменения макулярной зоны, окклюзии сосудов), развивались достоверно чаще, чем у больных с хронической ВПГИ без маркеров реактивации. Мы полагаем, что длительно сохраняющаяся активность ВПГ-1 поддерживает вялотекущее воспаление, способствующее

развитию этих осложнений в условиях кажущегося клинического благополучия [24].

Проведенный анализ системной продукции 20 иммуномедиаторов различной биологической направленности в зависимости от активности ВПГ-1-инфекции подтвердил это предположение. На характер системного синтеза цитокинов влияла главным образом не активность увеита, а реактивация ВПГ-1. На фоне субклинической реактивации ВПГ-1 у пациентов с увеитом, активным или в ремиссии, повышалась концентрация в крови одних и тех же иммуномедиаторов, преимущественно провоспалительных и ангиогенных хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, IP-10, SDF-1 α), а также интерферона-гамма (IFN- γ), трансформирующих факторов роста бета (TGF- β 1 и TGF- β 2). Но у пациентов с ремиссией увеита отмечено повышение еще трех иммуномедиаторов: хемокинов GRO- α и Eotaxin, а также интерлейкина 18 (IL-18) [25]. Можно предположить, что усиленная продукция хемокинов, возможно направленная на ограничение активности ВПГИ, не в состоянии полностью подавить репликацию вируса [26].

Длительный провоспалительный иммунный ответ оказывается в определенной степени патогенным. Это согласуется с гипотезой, предложенной S. Zhu, A. Viejo-Borbolla [3], согласно которой персистирующий ВПГ индуцирует продукцию провоспалительных и ангиогенных цитокинов, играющих важную роль в генезе васкуляризации, рубцов роговицы, а также ассоциированных с ВПГ нейродегенеративных заболеваний.

Целесообразность проведения специфической противовирусной терапии пациентам с воспалительными заболеваниями глаз и наличием лабораторных маркеров реактивации ВПГ. Для лечения герпетических заболеваний широко используют лекарственные средства, ингибирующие синтез вирусной ДНК: ацикловир, валтрекс, фамвир. Вопрос о целесообразности назначения этих средств при активной воспалительной офтальмопатологии другой этиологии у пациентов с субклинической реактивацией ВПГ обсуждается давно и оценивается специалистами по-разному [27]. По данным ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца», включение в комплексную терапию таких пациентов препаратов ацикловира сокращает сроки выздоровления и способствует профилактике рецидивов [28].

Многие исследователи считают, что противовирусная специфическая терапия, особенно у пациентов с рецидивирующей офтальмопатологией, не должна прекращаться после наступления клинической ремиссии. Усиление системной продукции провоспалительных и ангиогенных иммуномедиаторов под влиянием субклинической реактивации ВПГ-1 у пациентов с клинической ремиссией увеита при болезни Бехчета, возникновение у них поздних ухудшающих зрительные функции осложнений, с нашей точки зрения, обосновывают включение противовирусных средств в комплексную терапию. До сих пор данный вопрос не имеет однозначного решения. Нет единого мнения о дозах и длительности назначения препаратов ацикловира. Возражения обосновывают растущим числом резистентных к препаратам ацикловира штаммов ВПГ, экономическими соображениями (необходимостью длительной терапии с использованием высоких доз препарата), относительной эффективностью такой терапии (сокращением частоты, но не полной профилактики рецидивов).

С другой стороны, анализ литературных и собственных данных позволяет рассматривать наличие субклинических маркеров реактивации ВПГ в период клинической ремиссии увеитов как триггерный фактор, запускающий и/или поддер-

живающий вялотекущий воспалительный процесс, в исходе которого формируются поздние осложнения с ухудшением зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двухфазный цикл ВПГИ включает продуктивную и латентную (скрытую) фазу. В продуктивную фазу вирус активно реплицируется с выделением во внешнюю среду и заражением новых хозяев. В латентную фазу геном ВПГ сохраняется в нейронах ганглиев в малодоступном иммунной системе виде. Смена этих фаз обеспечивает пожизненное сохранение вируса в организме инфицированного хозяина и его распространение в популяции. Отсутствие клинических симптомов и латентная фаза — понятия не равнозначные. Получены подтверждения частой субклинической реактивации ВПГ-1 и ВПГ-2, преимущественно кратковременной (до 12 ч), реже — более длительной, как у лиц с наличием герпес-вирусных заболеваний в анамнезе, так и у практически здоровых серопозитивных к ВПГ-1 и ВПГ-2 лиц. Развитие клинических симптомов зависит от многих факторов, в частности от штаммовых особенностей вируса, генетических особенностей хозяина, но больше всего от уровня вирусной нагрузки в очаге заболевания. По нашим данным, субклиническая реактивация ВПГ-1 у пациентов с клинической ремиссией увеитов стимулирует усиленную системную продукцию провоспалительных и ангиогенных иммуномедиаторов, по уровню и направленности сходную с наблюдаемой у пациентов с активными увеитами. Мы полагаем, что поздние осложнения, приводящие к значительному ухудшению зрительных функций у пациентов без клинических симптомов рецидива интраокулярного воспаления, обусловлены длительным вялотекущим интраокулярным воспалением. Полученные данные ставят вопрос о целесообразности проведения противовирусной специфической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз не только в активный период, но и в период клинической ремиссии при выявлении лабораторных маркеров реактивации ВПГ.

Литература/References

1. Куханова М.К., Коровина А.Н., Кочетков С.Н. Вирус простого герпеса: жизненный цикл и поиск ингибиторов. *Успехи биологической химии*. 2014; 54: 457—94. [Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N. Human herpes simplex virus: Life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry Moscow*. 2014; 79, 1635—52 (In Russ.).] <https://doi.org/10.1134/S0006297914130124>
2. Verzosa AL, McGeever LA, Bhark SJ, et al. Herpes Simplex Virus 1 infection of neuronal and non-neuronal cells elicits specific innate immune responses and immune evasion mechanisms. *Front Immunol*. 2021; 12: 644664. doi: 10.3389/fimmu.2021.644664
3. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021; 12 (1): 2670—702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373
4. Bloom DC, Giordani N, Kwiatkowski DL. Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1799 (3—4): 246—56. doi: 10.1016/j.bbarm. 2009.12.001
5. Wilson AC, Mohr I. A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons. *Trends Microbiol*. 2012; 20 (12): 604—11. doi: 10.1016/j.tim.2012.08.005
6. van Velzen M, Jing L, Osterhaus AD, et al. Local CD4 and CD8 T-cell reactivity to HSV-1 antigens documents broad viral protein expression and immune competence in latently infected human trigeminal ganglia. *PLoS Pathog*. 2013; 9 (8):e1003547. doi: 10.1371/journal.ppat.1003547
7. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation — viral strategies and host response. *J Oral Microbiol*. 2013; 5. doi: 10.3402/jom.v5i0.22766
8. Al-Dujaili LJ, Clerkin PP, Clement C, et al. Ocular herpes simplex virus: how are latency, reactivation, recurrent disease and therapy interrelated? *Future Microbiol*. 2011; 6 (8): 877—907. doi: 10.2217/fmb.11.73V
9. Cohen EM, Avital N, Shamay M, Kobiler O. Abortive herpes simplex virus infection of nonneuronal cells results in quiescent viral genomes that can reactivate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117 (1): 635—40. doi: 10.1073/pnas.1910537117
10. van Gelderen BE, Van der Lelij A, Treffers WF, van der Gaag R. Detection of herpes simplex virus type 1, 2 and varicella zoster virus DNA in recipient

- corneal buttons. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84 (11): 1238–43. doi: 10.1136/bjo.84.11.1238
11. Shimomura Y, Deai T, Fukuda M, et al. Corneal buttons obtained from patients with HSK harbor high copy numbers of the HSV genome. *Cornea*. 2007; 26 (2): 190–3. doi: 10.1097/ICO.0b013e31802eae66
 12. Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y. Virological and molecular biological evidence supporting herpes simplex virus type 1 corneal latency. *Jpn J Ophthalmol*. 2015; 59 (2): 131–4. doi: 10.1007/s10384-014-0369-6
 13. Singh N, Tschärke DC. Herpes Simplex Virus latency is noisier the closer we look. *J Virol*. 2020; 94 (4): e01701-19. doi: 10.1128/JVI.01701-19
 14. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А. и др. Реактивация персистентных герпес-вирусных инфекций как фактор патогенеза эндогенных увеитов у детей. *Вестник офтальмологии*. 2005; 2: 22–4. [Krichevskaya G.I., Andzhelov V.O., Katargina L.A., et al. Reactivation of persistent herpes virus infection as a factor of endogenous uveitis in children. *Vestnik oftal'mologii*. 2005; 121 (2): 22–4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2005>
 15. Нероев В.В., Танковский В.Э. Увеиты (основные симптомы, лечение). Москва: Триумф; 2018. [Neroev V.V., Tankovsky V.E. Uveitis. (Main symptoms and treatment). Moscow: Triumph; 2018 (In Russ.)].
 16. Касихина Е.И., Глазко И.И., Чекармаев А.С. Герпетическая инфекция: механизмы латентности и реактивации. Возможности управления. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 12 (1): 75–80. [Kasikhina E.I., Glazko I.I., Chekmarev A.S. Herpetic infection: mechanisms of latency and reactivation. Potential to control the infection. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014; 12 (1): 75–80 (In Russ.)].
 17. Сидорова Т.В., Лебедев В.В., Кричевская Г.И., Катаргина Л.А., Быковская Г.Н. Особенности патогенеза эндогенных увеитов у детей с хронической герпес-вирусной инфекцией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2003; 5 (12): 52–5. [Sidorova T.V., Lebedev V.V., Krichevskaya G.I., Katargina L.A., Bykovskaya G.N. Features of the pathogenesis of endogenous uveitis in children with chronic herpesvirus infection. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika*. 2003; 5 (12): 52–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2003-12-5>
 18. Perng GC, Osorio N, Jiang X, et al. Large amounts of reactivated virus in tears precedes recurrent herpes stromal keratitis in stressed rabbits latently infected with Herpes Simplex Virus. *Curr Eye Res*. 2016; 41 (3): 284–91. doi: 10.3109/02713683.2015.1020172
 19. Schiffer JT, Abu-Raddad L, Mark KE, et al. Frequent release of low amounts of herpes simplex virus from neurons: results of a mathematical model. *Sci Transl Med*. 2009; 1 (7): Tra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3000193
 20. Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED, et al. HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jan; 46 (1): 241–7. doi: 10.1167/iops.04-0614
 21. Amin I, Younas S, Afzal S, Shahid M, Idrees M. Herpes Simplex Virus Type 1 and host antiviral immune responses: An Update. *Viral Immunol*. 2019 Dec; 32 (10): 424–9. doi: 10.1089/vim.2019.0097
 22. Divito S, Cherpès TL, Hendricks RL. A triple entente: virus, neurons, and CD8+ T cells maintain HSV-1 latency. *Immunol Res*. 2006; 36 (1–3): 119–26. doi: 10.1385/IR.36:1:119
 23. Hoshino Y, Pesnicak L, Cohen JI, Straus SE. Rates of reactivation of latent herpes simplex virus from mouse trigeminal ganglia ex vivo correlate directly with viral load and inversely with number of infiltrating CD8+ T cells. *J Virol*. 2007 Aug; 81 (15): 8157–64. doi: 10.1128/JVI.00474-07
 24. Нероев В.В., Сорожкина Е.С., Кричевская Г.И. и др. Клинические особенности увеита при болезни Бехчета у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 58–65. [Neroev V.V., Sorozhkina E.S., Krichevskaya G.I., et al. Clinical features of Behcet's uveitis in patients with herpesvirus reactivation. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 58–65 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-58-65>
 25. Кричевская Г.И., Сорожкина Е.С., Балацкая Н.В. и др. Влияние реактивации вирусов герпеса человека на системную продукцию цитокинов у пациентов с болезнью Бехчета и увеитами. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (4): 767–74. [Krichevskaya G.I., Sorozhkina E.S., Balatskaya N.V., et al. Effect of Human Herpes Simplex Virus reactivation on systemic cytokine production in patients with Behcet's diseases and uveitis. *Medical immunology*. 2021; 23 (4): 767–74 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EON-2286>
 26. Shimomura Y. Herpes simplex virus latency, reactivation, and a new antiviral therapy for herpetic keratitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2008 Mar; 112 (3): 247–64; discussion 265. Japanese. PMID: 18411713.
 27. Valerio GS, Lin CC. Ocular manifestations of herpes simplex virus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Nov; 30 (6): 525–31. doi: 10.1097/ICU.0000000000000618
 28. Ковалева Л.А., Давыдова Г.А., Кричевская Г.И. и др. Способ определения показаний к проведению противовирусной терапии при передних неинфекционных увеитах, ассоциированных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Патент РФ N 2780543; 2022. [Kovaleva L.A., Davydova G.A., Krichevskaya G.I., et al. Method for determining indication for antiviral therapy for anterior noninfectious uveitis associated with immune-inflammatory rheumatoid diseases. Patent RF, N 2780543; 2022 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: Г.И. Кричевская — замысел и дизайн обзора, написание текста; Е.С. Сорожкина — сбор, обработка и анализ данных литературы; Н.В. Балацкая — редактирование текста обзора; Л.А. Ковалева, Г.А. Давыдова — сбор, анализ и интерпретация данных литературы.

Authors' contribution: G.I. Krichevskaya — concept and design of the study, writing of the article; E.S. Sorozhkina — literature data collection, processing and analysis; N.V. Balatskaya — editing of the article; L.A. Kovaleva, G.A. Davydova — literature data collection, analysis and interpretation.

Поступила: 24.11.2023. Переработана: 11.12.2023. Принята к печати: 14.12.2023
Originally received: 24.11.2023. Final revision: 11.12.2023. Accepted: 14.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Галина Исааковна Кричевская — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Екатерина Сергеевна Сорожкина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Людмила Анатольевна Ковалева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Галина Анатольевна Давыдова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки

Для контактов: Галина Исааковна Кричевская, gkri@yandex.ru

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

Galina I. Krichevskaya — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of immunology and virology

Ekaterina S. Sorozhkina — Cand. of Med. Sci., Senior researcher, department of immunology and virology

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of immunology and virology

Ludmila A. Kovaleva — Cand. of Med. Sci., researcher, department of infectious and allergic eye diseases

Galina A. Davydova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of retina and optic nerve pathology

For contacts: Galina I. Krichevskaya, gkri@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-135-140>

Нейровоспаление как фактор патогенеза глаукомной оптической нейропатии

Т.А. Павленко, С.Ю. Петров[✉], Е.Н. Иомдина

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

Современное представление о патогенезе нейродегенеративного процесса при глаукоме выделяет несколько ключевых факторов риска его развития: ишемию/гипоксию, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и нейровоспаление. Анализ исследований последних лет показывает, что при глаукомной оптической нейропатии, как и при других нейродегенеративных заболеваниях, в патологический процесс вовлекается иммунная система, при этом иммунорегуляция осуществляется преимущественно глиальными клетками сетчатки, микроглией, астроцитами, клетками Мюллера и системой комплемента. Хроническая активация глиальных клеток при глаукоме, вызванная повышенным внутриглазным давлением, может провоцировать провоспалительное состояние на уровне сетчатки, вызывая нарушение гематоретинального барьера и гибель ганглиозных клеток сетчатки. В обзоре представлены провоспалительные маркеры глаукомы, иммуномодулирующие и провоспалительные медиаторы, показана роль ряда металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, а также провоспалительных цитокинов в развитии глаукомы.

Ключевые слова: глаукома; оптическая нейропатия; окислительный стресс; иммунорегуляция; глиальные клетки сетчатки; провоспалительные маркеры

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Павленко Т.А., Петров С.Ю., Иомдина Е.Н. Нейровоспаление как фактор патогенеза глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 135-40. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-135-140>

Neuroinflammation as a factor of pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy

Tatyana A. Pavlenko, Sergey Yu. Petrov[✉], Elena N. Iomdina

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

The modern pathogenesis of the neurodegenerative process in glaucoma identifies several key risk factors for its development: ischemia/hypoxia, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation. An analysis of recent studies shows that in glaucomatous optic neuropathy, as in other neurodegenerative diseases, the immune system is involved in the pathological process, and immunoregulation is carried out mainly by retinal glial cells, microglia, astrocytes, Müller cells and the complement system. Chronic activation of glial cells caused by increased intraocular pressure in glaucoma can provoke a pro-inflammatory state at the retinal level, causing disruption of the blood-retinal barrier and death of retinal ganglion cells. The review presents pro-inflammatory markers of glaucoma, immunomodulatory and pro-inflammatory mediators, shows the role of a number of metalloproteinases and their tissue inhibitors, as well as pro-inflammatory cytokines in the development of glaucoma.

Keywords: glaucoma; optic neuropathy; oxidative stress; immunoregulation; retinal glial cells; pro-inflammatory markers

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: Pavlenko T.A., Petrov S.Yu., Iomdina E.N. Neuroinflammation as a factor of pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4):135-40 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-135-140>

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты в мире, а количество больных глаукомой в мире в настоящее время составляет около 65 млн [1]. По прогнозам к 2040 г. их число может вырасти до 111,8 млн [2]. В Российской Федерации в 2022 г. было зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой. Эти данные позволяют говорить о глаукоме как о социально значимом заболевании [3, 4].

В настоящее время глаукому определяют как группу полиэтиологических заболеваний, объединенных общими клиническими и морфофункциональными проявлениями. Основной причиной необратимой потери зрения при глаукоме является прогрессивная гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), приводящая к оптической нейропатии. В качестве ведущих факторов риска отмечают возраст, повышение внутриглазного давления (ВГД) и наследственность. В этиологии первичной глаукомы обычно выделяют механический и сосудистый механизмы. В механической теории ключевым фактором заболевания считается компрессия аксонов из-за повышенного ВГД, в то время как, согласно сосудистой теории, ведущая роль в патогенезе глаукомы принадлежит снижению глазного кровотока и перфузионного давления [5]. Патологические механизмы нейродегенерации, вызванной механическим и сосудистым факторами, включают ишемию, митохондриальную дисфункцию, хронический окислительный стресс, эксайтотоксичность, метаболический стресс, снижение уровня никотинамида, депривацию нейротрофинов и нейровоспаление [6, 7].

Принято считать, что с возрастом в структурах сетчатки усиливаются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, которые рассматриваются в качестве основных факторов риска развития глаукомной нейропатии [8]. По мнению Н. Ху и соавт. [9], окислительный стресс и перекисное окисление липидов являются ведущими причинами возрастного ретинального тканевого стресса, приводящего к активации так называемой локальной воспалительной реакции. Данная реакция считается своего рода тканевым адаптивным механизмом ответа на клеточный стресс и рассматривается как промежуточное состояние между нормой и воспалением [9]. Как известно, физиологический уровень воспаления необходим для поддержания гомеостаза ткани и восстановления ее функциональности, но при развитии длительного тканевого окислительного стресса воспаление может сыграть патологическую роль в развитии заболевания [10]. Так, избыточное воспаление может стимулировать в сетчатке экспрессию цитокинов, способствуя необратимому повреждению ГКС [11]. Схожее субклиническое воспаление при глаукоме неоднократно описано в тканях передней поверхности глаза и структурах передней камеры [12]. Показана также возможность системного взаимодействия медиаторов воспаления с экстраокулярными структурами (центральная нервная система, иммунная и сосудистая системы) [13]. Таким образом, понимание патологических тканевых провоспалительных процессов может быть значимо для совершенствования методов диагностики и терапии первичной глаукомы.

Глаукомная оптическая нейропатия характеризуется прогрессирующей потерей ГКС, истончением слоя нервных волокон сетчатки и расширением экскавации диска зрительного нерва (ДЗН). В 2011 г. G. Tezel [14] предположил, что кумулятивное увеличение стресса в течение длительного периода может привести к нарушению регуляции местного защитного иммунного ответа, опосредованного глиальными клетками и системой комплемента, что при-

водит к нейровоспалительному дегенеративному процессу, способствующему прогрессированию заболевания.

Регуляцию иммунного статуса сетчатки и зрительного нерва осуществляют не только клетки иммунной системы, но и клетки микроглии, астроциты и клетки Мюллера, большое влияние оказывает также система комплемента [7]. В норме при возрастных процессах эти элементы активируются в незначительной степени для элиминации поврежденных клеток и продуктов окислительного стресса путем воздействия на TLRs-рецепторы глиальных клеток с высвобождением факторов комплемента, цитокинов и факторов апоптоза [9]. Активация глиальных элементов считается адаптивной реакцией сетчатки на стрессовые стимулы, которая может трансформироваться в патологический процесс при хроническом стрессе [15]. При избыточной активации в ответ на длительное повреждение тканей клетки Мюллера и астроциты могут индуцировать явления нейродегенерации и препятствовать регенеративным процессам в сетчатке [16].

Глиальные клетки поддерживают гомеостаз сетчатки [7]. Микроглия обладает макрофагоподобными свойствами, осуществляющими фагоцитоз в слое ГКС, внутреннем и внешнем плексиформном ядерном слое. При активации микроглиальных клеток происходит их пролиферация, продукция антигенов, нейродеструктивных факторов, медиаторов воспаления (активные формы кислорода, цитокины, хемокины, простагландины, оксид азота и глутамат) [17]. Микроглиальные клетки являются основными источниками экспрессии генов комплемента сетчатки с возрастом [18]. Они также ответственны за синтез ряда нейротрофических факторов (BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3, и bFGF) [19]. Функции микроглии контролируются связью между нейронами, астроцитами и клетками Мюллера. Считается, что сбалансированная микроглиальная активация обратима и не вызывает дегенерации нейронов [17].

Избыточная активация микроглиальных клеток на ранней стадии глаукомы еще до клинической потери ГКС была выявлена в серии исследований экспериментальной глаукомы. Так, E. Johnson и соавт. [20] показали, что длительно повышенное ВГД активирует пролиферацию астроцитов и микроглиальных клеток с дальнейшим развитием повреждения зрительного нерва. A. Bosco и соавт. [21] описали активацию, кластеризацию и миграцию микроглиальных клеток на периферии сетчатки и в зоне ДЗН за несколько месяцев до выявления патологии нейронов. По данным A. Sapienza и соавт. [22], офтальмогипертензия приводит к активации тканевых макрофагов, астроглиозу сетчатки, макроглиозу и активации провоспалительных цитокинов (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли). Согласно J. Trumble и соавт. [23], ранними преддегенеративными глаукомными процессами являются митохондриально-метаболические изменения микроглиальных клеток в ДЗН. K. Oikawa и соавт. [24] показали экспрессию генов глиальных клеток зоны решетчатой пластинки на ранней стадии нейропатии. Следует отметить, что при поздней стадии глаукомы пролиферация микроглии менее выражена, что позволяет предположить ограничение данного процесса ранней стадией.

Клетки Мюллера являются наиболее распространенными глиальными клетками в сетчатке [25]. Они отвечают за гомеостатическую и метаболическую поддержку ГКС, включая выработку АТФ и антиоксидантов, метаболизм глюкозы и ионно-субстратный обмен [26]. Клетки Мюллера защищают нейроны посредством высвобождения нейротрофических факторов, поглощения и деградации глутамата и секреции антиоксиданта глутатиона [27].

Астроциты выстилают поры решетчатой пластинки и кровеносных сосудов, играя решающую роль в секреции молекул внеклеточного матрикса [28]. Они участвуют в поддержании гомеостаза, регулировании кровотока, рециркуляции нейромедиаторов, поддержании синапсов и нейрогенезе. Астроциты принимают участие в миелинизации, секретируя промиелинизирующие факторы, играя важную роль в передаче сигналов в зрительную кору [29]. Астроциты также продуцируют противовоспалительные цитокины и нейропротекторные факторы (BDNF), защищающие нервные клетки сетчатки [30], и являются основными производителями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в ответ на гипоксию, которая играет важную роль в васкуляризации сетчатки [31].

Прогрессирование глаукомной нейропатии характеризуется миграцией астроцитов к краю зрительного нерва с последующим астроглиозом и потерей аксонов путем каспазозависимого апоптоза ГКС [32]. M. Cooreg и соавт. [32] в эксперименте показали, что ремоделирование астроцитов предшествовало развитию аксонопатии зрительного нерва. Астроциты головки зрительного нерва в качестве раннего адаптивного ответа на стресс, связанный с повышением ВГД, организуются в виде связанной сети. При длительной офтальмогипертензии параллельная организация астроцитов нарушается, сопровождаясь дегенерацией аксонов [32]. Ремодуляция астроцитов, в свою очередь, сопровождается значительной потерей митохондрий и в настоящее время считается одним из основных индукторов прогрессирования глаукомы [33].

Микроглиальные реакции на тканевое повреждение изменяются при старении, и в пожилом возрасте микроглия теряет способность поддержки гомеостаза иммунной системы, что приводит к воспалительным изменениям [34]. В физиологических условиях эндогенные факторы подавляют воспаление и обеспечивают негативную обратную связь, которая отключает воспалительный ответ и предотвращает повреждение. D. Sun и соавт. [35] продемонстрировали, что небольшое повышение ВГД приводило к обратимой активации астроцитов у мышей. Напротив, в условиях длительного провоспалительного повреждения астроциты подвергались необратимому апоптозу с высвобождением провоспалительных цитокинов [36]. Предполагается, что длительное воздействие глаукомного стресса может сдвинуть физиологический баланс в сторону провоспалительного нейродегенеративного процесса [37]. Физиологическое состояние глиальных клеток зависит от стадии и тяжести заболевания, как это наблюдается при других нейродегенеративных патологиях [38].

Система комплемента (СК) — комплекс защитных белков, постоянно присутствующих в крови. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты от действия чужеродных агентов, участвующая в реализации иммунного ответа организма. СК играет значимую роль на различных стадиях глаукомы путем модуляции иммунного ответа, влияя на клеточную адгезию, хемотаксис, фагоцитоз и лизис клеток [39].

В рамках врожденного иммунного ответа СК неразрывно связана с процессом глиальной активации в патогенезе глаукоматозного повреждения сетчатки [40]. Повышенная экспрессия белка C1q (инициирующий белок СК) зарегистрирована в сетчатке в экспериментальных глаукомных моделях, а также в образцах сетчатки энуклеированных глаз пациентов с глаукомой [41]. Считается, что неконтролируемая активация комплемента при глаукоме способствует прогрессированию дегенеративного повреждения синапсов и аксонов ГКС. Повышенные уровни экспрессии C1q мо-

гут быть первоначально индуцированы повышенным ВГД до потери ГКС [41]. Кроме того, в сетчатке человека глаукоматозных доноров наблюдалась тенденция к снижению экспрессии фактора комплемента Н [42]. Такое изменение предполагает повышенную уязвимость ГКС к опосредованному комплементом лизису при глаукоме.

Системный клеточный иммунитет человека представляют моноциты, макрофаги, базофилы, нейтрофилы и эозинофилы. По данным ряда исследований, выраженные глиальные реакции приводят к расширенному иммунному ответу с инфильтрацией Т-лимфоцитов, способствующей прогрессирующему повреждению нервных волокон при глаукоме [7]. В этом контексте имеются данные о дисфункции гематоофтальмического барьера сетчатки при глаукоме, способствующей инфильтрации иммунных клеток, включая моноциты и лимфоциты [43]. Показано, что инфильтрация моноцитов коррелирует с манифестацией глаукомы в эксперименте [44]. Макрофагальная инфильтрация, повышенный уровень аутоантител IgG и инфильтрация Т- и В-лимфоцитов обнаружены в пучках аксонов ДЗН в энуклеированных глазах пациентов с глаукомой II и III стадии [45]. Возможно, активированные Т-лимфоциты могут обладать прямым цитотоксическим эффектом на ГКС и индуцировать их апоптоз.

Провоспалительные маркеры при глаукоме изучены достаточно хорошо. Активация глиальных клеток при глаукомной нейропатии и развивающаяся вследствие этого провоспалительная реакция сопровождаются повышенной экспрессией иммуномодулирующих (TGF-β₂, простагландин E2) и провоспалительных (TNF-α, NO-синтаза) медиаторов. Отмечена также экспрессия ряда матричных металлопротеиназ (ММП) — ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-14 и тканевых ингибиторов ММП (TIMP-1, TIMP-2). Повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 и интерферон-γ) в сетчатке пациентов с глаукомой описано O. Gramlich и соавт. [46]. G. Tezel [37] также отметил повышение уровня TNF-α и TNFR при глаукоме. В работе A. Шпака и соавт. [30] показано значительное снижение концентрации нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) на ранней стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и повышение на поздних стадиях.

BDNF способен образовывать стабильные комплексы с нативным и активированным мультифункциональным белком α2-макроглобулином (α2-МГ) в плазме, в связи с чем меняется биодоступность нейротрофического фактора [47]. Активированный протеазами или другими соединениями, α2-МГ связывает не только нейротрофические факторы, но и множество других соединений, включая цитокины, аполипопротеины, неправильно сформированные белки [48]. Известно, что α2-МГ является белком острой фазы воспаления, принимает участие во многих процессах, связанных с протеолизом, является ингибитором широкого спектра протеолитических ферментов, а также медиатором нейродегенеративных процессов [49]. В зависимости от ситуации и концентрации α2-МГ может проявлять как нейротоксическое, так и нейропротекторное свойство, в том числе в патогенезе оптической нейропатии при глаукоме [50]. Одним из механизмов нейротоксического действия α2-МГ может быть его способность подавлять активность фактора роста нервов (NGF) [51], ингибировать клиренс провоспалительных цитокинов, замедлять клиренс амилоидных белков, усиливать эксайтотоксичность NMDA-рецепторов [52]. В эксперименте установлено, что кратковременная офтальмогипертензия вызывает повышенную

экспрессию $\alpha 2$ -МГ в сетчатке глаза, при этом высокий уровень экспрессии белка сохраняется и после нормализации ВГД. При нейтрализации $\alpha 2$ -МГ антителами снижается гибель ГКС [52]. Выявлено повышение содержания $\alpha 2$ -МГ в водянистой влаге и слезной жидкости, а также в сыворотке крови больных ПОУГ, а при псевдоэксфолиативной глаукоме данный показатель не изменяется, что указывает на различие патомеханизмов, приводящих к этиологически разным видам глаукомы [53].

Принято считать, что дегенерация аксонов при глаукоме не ограничивается сетчаткой и головкой зрительного нерва, а распространяется через зрительный нерв в зрительные пути центральной нервной системы [54, 55]. Патологические изменения в экспрессии маркеров синаптической связи были обнаружены D. Lam и соавт. [56] в латеральном колленчатом ядре. Потеря нейронов в зрительной коре пациентов с глаукомой выявлена Y. Yucel и N. Gupta [54], которые, по данным посмертного гистопатологического анализа срезов головного мозга пациентов с прогрессирующей глаукомой, также показали более низкую плотность нейронов в латеральном колленчатом ядре.

Одним из ведущих факторов, влияющих на повреждение сетчатки при глаукоме, является *гипоксия*. Согласно сосудистой гипотезе, аксоны ГКС находятся в условиях кислородной недостаточности в результате нарушения локального кровотока [57]. По данным J. Flammeг и соавт. [5], нестабильный глазной кровоток, вызванный длительно повышенным ВГД, вместе с возможной сосудистой дисфункцией (пониженным перфузионным давлением, дефицитом ауторегуляции или вазоспазмом) может привести к повторной гипоперфузии и хроническому окислительному стрессу вследствие воспаления. Повышенная экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), обнаружена G. Tezel и соавт. [42] в посмертных сетчатках пациентов с глаукомой. Обнаружено также, что HIF-1 α индуцирует выработку VEGF и NOS, ответственных за нарушение гематоэнцефалического барьера при глаукоме. Другими сосудистыми факторами, связанными с ишемией и нарушением гематоэнцефалического барьера являются *эндотелины* (ЕТ). Так, ЕТ-1 является мощным вазоконстриктором, продуцируемым сосудистыми эндотелиальными клетками, микроглиальными клетками и макрофагами [57, 58]. У пациентов с глаукомой в плазме был обнаружен повышенный уровень ЕТ-1, что связывают с вазоконстрикцией, снижением глазного кровотока и гипоксией [59]. При ПОУГ и врожденной глаукоме обнаружено повышение содержания ЕТ-1 в слезной жидкости [60, 61].

Окислительный/оксидативный стресс также рассматривается как важный патогенный фактор при глаукоме. Он отражает дисбаланс между выработкой митохондриями активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, витамины и полифенолы), снижающейся с возрастом [62]. При повышении концентрации АФК развивается окислительный стресс с деструкцией липидных мембран, клеточных белков и нуклеиновых кислот (митохондриальная ДНК), приводя к апоптозу ГКС [63]. Показано, что увеличение содержания во внутриглазной и слезной жидкости связанных с окислительным стрессом и повышающих ВГД цитотоксических медиаторов PAF и 12,13-DiHOME, а также оксилипинов NODE/KODEs представляет собой часть патофизиологической картины ПОУГ [64].

Нейронные ретинальные процессы признаны одними из самых энергозатратных в организме, чем объясняется повышенная необходимость в митохондриальном аппарате.

Митохондриальная активность может быть нарушена под влиянием ишемии или окислительного стресса, связанного с длительной офтальмогипертензией, вследствие чего митохондрии выделяют активные формы кислорода и АТФ, которые в свою очередь запускают синтез провоспалительных цитокинов [65].

Тканевая ишемия также вызывает нарушение *глутаматного гомеостаза*, что инициирует гибель нейронов, содержащих рецепторы глутамата (NMDA) [6]. Активация NMDA-рецепторов на ГКС вызывает внутриклеточный приток кальция и генерацию свободных радикалов, что приводит к гибели клеток.

Одну из ключевых ролей в регуляции нейровоспаления играет *фактор некроза опухоли* TNF- α , обнаруженный в сетчатке и ДЗН пациентов с глаукомой [46]. Данный цитокин продуцируется микроглией, астроцитами и клетками Мюллера, активируясь при глаукоме в ответ на окислительный стресс. По данным M. Roh и соавт. [66], при экспериментальной глаукоме повышение ВГД приводило к резкому увеличению уровня TNF- α в ДЗН в течение нескольких дней. TNF- α влияет на выживаемость ГКС путем активации NO-синтазы и выработки оксида азота, компенсации митохондриальной дисфункции, модуляции NMDA-рецепторов, индукции мембранной экспрессии FAS-лиганда на микроглии сетчатки и макрофагах, воздействуя на ремоделирование тканей посредством синтеза и секреции матричных металлопротеиназ (ММП-9).

Имеются данные, свидетельствующие о тесной связи между воспалением и ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в ДЗН. Патологические состояния при глаукоме могут быть обусловлены реструктуризацией эластических и коллагеновых волокон в склере [67], а также утолщением соединительнотканых перегородок в решетчатой пластинке [28]. G. Рена и соавт. [68] выявили повышенную экспрессию эластина астроцитами в решетчатой пластинке в ответ на повышенное ВГД. ММП расщепляют компоненты ЭЦМ, включая коллаген (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), желатин (ММП-2, ММП-9) и протеогликаны (ММП-3, ММП-10 и ММП-11). В норме в астроцитах активность ММП низкая, в то время как при глаукоме активированные астроциты обеспечивают их повышенную продукцию [69]. Повышение экспрессии ММП усиливает расщепление эластина и коллагена. Провоспалительные цитокины (IL-1, ФНО- α , ТФР- β) могут влиять на выработку некоторых протеинов, снижать содержание гиалуроновой кислоты, а также выработку ММП (в частности, ММП-2, -3 и -9) в трабекулярной ткани, данные изменения ведут к накоплению экстрацеллюлярного материала, в связи с чем уменьшается легкость оттока и повышается ВГД [70, 71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез глаукомы включает сложные цепочки провоспалительных реакций на различных уровнях. Наличие субклинических провоспалительных процессов является необходимым ответом на различные стимулы для поддержания нормального состояния тканей глаза, однако их выраженность является непостоянной и усиливается с возрастом. При глаукоме происходит нарушение этих процессов, когда механический, сосудистый и окислительный стресс вызывает длительное нарушение ретинальной трофики, что приводит к хроническому воспалению, вызывая потерю ГКС. Оценка и контроль воспалительной реакции, регуляция нормального иммунного гомеостаза и нейровоспаления — перспективный подход к диагностике и терапии глаукомы.

Литература/References

- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 26–27. doi:10.1136/bjo.2005.081224
- Sotimehin AE, Ramulu PY. Measuring disability in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (11): 939–949. doi:10.1097/JG.0000000000001068
- Tham YC, Li X, Wong TY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
- Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.)].
- Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002; 21 (4): 359–93. doi:10.1016/s1350-9462(02)00008-3
- Harris A, Rechtman E, Siesky B, et al. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18 (3): 345–53. doi:10.1016/j.ohc.2005.04.001
- Jiang S, Kametani M, Chen DF. Adaptive immunity: New aspects of pathogenesis underlying neurodegeneration in glaucoma and optic neuropathy. *Front Immunol*. 2020; 11: 65. doi:10.3389/fimmu.2020.00065
- Sreekumar PG, Hinton DR, Kannan R. The emerging role of senescence in ocular disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 2583601. doi:10.1155/2020/2583601
- Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28 (5): 348–68. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.06.001
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 428–35. doi:10.1038/nature07201
- Chen M, Muckersie E, Forrester JV, Xu H. Immune activation in retinal aging: a gene expression study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51 (11): 5888–96. doi:10.1167/iovs.09-5103
- Baudouin C, Renard JP, Nordmann J.P, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 11:0. doi:10.5301/ejo.5000181
- Adornetto A, Russo R, Parisi V. Neuroinflammation as a target for glaucoma therapy. *Neural Regen Res*. 2019; 14 (3): 391–4. doi:10.4103/1673-5374.245465
- Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress. *Exp Eye Res*. 2011; 93 (2): 178–86. doi:10.1016/j.exer.2010.07.009
- Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev*. 2014; 94 (4): 1077–98. doi:10.1152/physrev.00041.2013
- Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci*. 2009; 32 (12): 638–47. doi:10.1016/j.tins.2009.08.002
- Nakamura Y. Regulating factors for microglial activation. *Biol Pharm Bull*. 2002; 25 (8): 945–53. doi:10.1248/bpb.25.945
- Luo C, Chen M, Xu H. Complement gene expression and regulation in mouse retina and retinal pigment epithelium/choroid. *Mol Vis*. 2011; 17: 1588–97. PMID: 21738388.
- Carwile ME, Culbert RB, Sturdivant RL, Kraft TW. Rod outer segment maintenance is enhanced in the presence of bFGF, CNTF and GDNF. *Exp Eye Res*. 1998; 66 (6): 791–805. doi:10.1006/exer.1998.0488
- Johnson EC, Jia L, Cepurna WO, Doser TA, Morrison JC. Global changes in optic nerve head gene expression after exposure to elevated intraocular pressure in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (7): 3161–77. doi:10.1167/iovs.06-1282
- Bosco A, Steele MR, Vetter ML. Early microglia activation in a mouse model of chronic glaucoma. *J Comp Neurol*. 2011; 519 (4): 599–620. doi:10.1002/cne.22516
- Sapienza A, Raveu AL, Reboussin E, et al. Bilateral neuroinflammatory processes in visual pathways induced by unilateral ocular hypertension in the rat. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 44. doi:10.1186/s12974-016-0509-7
- Tribble JR, Harder JM, Williams PA, John SWM. Ocular hypertension suppresses homeostatic gene expression in optic nerve head microglia of DBA/2 J mice. *Mol Brain*. 2020; 13 (1): 81. doi:10.1186/s13041-020-00603-7
- Oikawa K, Ver Hoeve JN, Teixeira LBC, et al. Sub-region-specific optic nerve head glial activation in glaucoma. *Mol Neurobiol*. 2020; 57 (6): 2620–38. doi:10.1007/s12035-020-01910-9
- Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Muller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006; 25 (4): 397–424. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.05.003

- Vohra R, Kolko M. Neuroprotection of the inner retina: Muller cells and lactate. *Neural Regen Res*. 2018; 13 (10): 1741–2. doi:10.4103/1673-5374.238612
- Toft-Kehler AK, Skytt DM, Svare A, et al. Mitochondrial function in Muller cells — Does it matter? *Mitochondrion*. 2017; 36: 43–51. doi:10.1016/j.mito.2017.02.002
- Schneider M, Fuchshofer R. The role of astrocytes in optic nerve head fibrosis in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2016; 142: 49–55. doi:10.1016/j.exer.2015.08.014
- Lundgaard I, Osorio MJ, Kress BT, Sanggaard S, Nedergaard M. White matter astrocytes in health and disease. *Neuroscience*. 2014; 276: 161–73. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.10.050
- Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI, Gulyaeva NV. Brain-Derived Neurotrophic Factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Curr Eye Res*. 2018; 43 (2): 224–31. doi:10.1080/02713683.2017.1396617
- Nutma E, van Gent D, Amor S, Peferoen LAN. Astrocyte and oligodendrocyte cross-talk in the central nervous system. *Cells*. 2020; 9 (3). doi:10.3390/cells9030600
- Cooper ML, Collyer JW, Calkins DJ. Astrocyte remodeling without gliosis precedes optic nerve axonopathy. *Acta Neuropathol Commun*. 2018; 6 (1): 38. doi:10.1186/s40478-018-0542-0
- Cooper ML, Crish SD, Inman DM, Horner PJ, Calkins DJ. Early astrocyte redistribution in the optic nerve precedes axonopathy in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Exp Eye Res*. 2016; 150: 22–33. doi:10.1016/j.exer.2015.11.016
- Chen M, Luo C, Zhao J, Devarajan G, Xu H. Immune regulation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res*. 2019; 69: 159–72. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.10.003
- Sun D, Qu J, Jakobs TC. Reversible reactivity by optic nerve astrocytes. *Glia*. 2013; 61 (8): 1218–35. doi:10.1002/glia.22507
- Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci*. 2012; 32 (18): 6391–410. doi:10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012
- Tezel G. Immune regulation toward immunomodulation for neuroprotection in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13 (1): 23–31. doi:10.1016/j.coph.2012.09.013
- Wei X, Cho KS, Thee EF, Jager MJ, Chen DF. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift. *J Neurosci Res*. 2019; 97 (1): 70–6. doi:10.1002/jnr.24256
- Xu H, Chen M. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases. *Eur J Pharmacol*. 2016; 787: 94–104. doi:10.1016/j.ejphar.2016.03.001
- Soto I, Howell GR. The complex role of neuroinflammation in glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 4 (8). doi:10.1101/cshperspect.a017269
- Williams PA, Tribble JR, Pepper KW, et al. Inhibition of the classical pathway of the complement cascade prevents early dendritic and synaptic degeneration in glaucoma. *Mol Neurodegener*. 2016; 11: 26. doi:10.1186/s13024-016-0091-6
- Tezel G, Yang X, Luo C, et al. Oxidative stress and the regulation of complement activation in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51 (10): 5071–82. doi:10.1167/iovs.10-5289
- Tezel G, Fourth APORICWG. The role of glia, mitochondria, and the immune system in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50 (3): 1001–12. doi:10.1167/iovs.08-2717
- Howell GR, Soto I, Zhu X, et al. Radiation treatment inhibits monocyte entry into the optic nerve head and prevents neuronal damage in a mouse model of glaucoma. *J Clin Invest*. 2012; 122 (4): 1246–61. doi:10.1172/JCI61135
- Margeta MA, Lad EM, Proia AD. CD163+ macrophages infiltrate axon bundles of postmortem optic nerves with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256 (12): 2449–56. doi:10.1007/s00417-018-4081-y
- Gramlich OW, Beck S, von Thun Und Hohenstein-Blaul N, et al. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57557. doi:10.1371/journal.pone.0057557
- Jourdi G, Boukhatem I, Barcelona PF, et al. Alpha-2-macroglobulin prevents platelet aggregation induced by brain-derived neurotrophic factor. *Biochem Pharmacol*. 2023; 215: 115701. doi:10.1016/j.bcp.2023.115701
- Rehman AA, Ahsan H, Khan FH. Alpha-2-Macroglobulin: a physiological guardian. *J Cell Physiol*. 2013; 228 (8): 1665–75. doi:10.1002/jcp.24266
- Rolle T, Ponzetto A, Malinverni L. The role of neuroinflammation in glaucoma: An update on molecular mechanisms and new therapeutic options. *Front Neurol*. 2020; 11: 612422. doi:10.3389/fneur.2020.612422
- Fabrizi C, Businaro R, Lauro GM, Fumagalli L. Role of alpha2-macroglobulin in regulating amyloid beta-protein neurotoxicity: protective or detrimental factor? *J Neurochem*. 2001; 78 (2): 406–12. doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00419.x
- Barcelona PF, Saragovi HU. A Pro-Nerve Growth Factor (proNGF) and NGF Binding Protein, alpha2-Macroglobulin, differentially regulates p75 and TrkA receptors and is relevant to neurodegeneration ex vivo and in vivo. *Mol Cell Biol*. 2015; 35 (19): 3396–408. doi:10.1128/MCB.00544-15

52. Shi Z, Rudzinski M, Meerovitch K., et al. Alpha2-macroglobulin is a mediator of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Biol Chem*. 2008; 283 (43): 29156–65. doi:10.1074/jbc.M802365200
53. Bai Y, Sivori D, Woo SB, et al. During glaucoma, alpha2-macroglobulin accumulates in aqueous humor and binds to nerve growth factor, neutralizing neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (8): 5260–5. doi:10.1167/iops.10-6691
54. Yucel Y, Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res*. 2008; 173: 465–78. doi:10.1016/S0079-6123(08)01132-1
55. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 May; 41 (6): 1370–9. PMID: 10798652.
56. Lam DY, Kaufman PL, Gabelt BT, To EC, Matsubara JA. Neurochemical correlates of cortical plasticity after unilateral elevated intraocular pressure in a primate model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (6): 2573–81. doi:10.1167/iops.02-0779
57. Chidlow G, Wood JPM, Casson RJ. Investigations into hypoxia and oxidative stress at the optic nerve head in a rat model of glaucoma. *Front Neurosci*. 2017; 11: 478. doi:10.3389/fnins.2017.00478
58. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2 (4): 879–89. doi:10.2147/oph.s3361
59. Li S, Zhang A, Cao W., Sun X. Elevated plasma endothelin-1 levels in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma: A meta-analysis. *J Ophthalmol*. 2016; 2678017. doi:10.1155/2016/2678017
60. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Арестова Н.Н. и др. Содержание эндотелина-1 в слезной жидкости детей с первичной врожденной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1): 36–40. [Katargina L.A., Chesnokova N.B., Arestova N.N., et al. Endothelin-1 level in the tear fluid of children with primary congenital glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (1): 36–40 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2023-16-1-36-40
61. Павленко Т.А., Ким А.Р., Курина А.Ю., и др. Эндотелины и дофамин в слезной жидкости в оценке нейроваскулярных нарушений при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (4): 41–6. [Pavlenko T.A., Kim A.R., Kurina A.Yu., et al. Endothelins and dopamine levels in tears for assessment of neurovascular disorders in glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2018; 134 (4): 41–6 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma201813404141
62. Pinazo-Duran MD, Gallego-Pinazo R, Garcia-Medina JJ, et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 637–52. doi:10.2147/CIA.S52662
63. Chrysostomou V, Rezaei F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13 (1): 12–5. doi:10.1016/j.coph.2012.09.008
64. Azbukina NV, Chistyakov DV, Goriainov SV, et al. Targeted lipidomic analysis of aqueous humor reveals signaling lipid-mediated pathways in primary open-angle glaucoma. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (7). doi:10.3390/biology10070658
65. Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol*. 2010; 40 (3): 616–9. doi:10.1002/eji.200940168
66. Roh M, Zhang Y, Murakami Y, et al. Etanercept, a widely used inhibitor of tumor necrosis factor- α (TNF- α), prevents retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40065. doi:10.1371/journal.pone.0040065
67. Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Арутюнян Л.Л. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8 (1): 50–8. [Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Arutunyan L.L., et al. A study of collagen and elastin structures of the sclera in glaucoma using nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology, a preliminary report. *Russian ophthalmological journal*. 2015; 8 (1): 50–8 (In Russ.)].
68. Pena JD, Agapova O, Gabelt BT, et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep; 42(10):2303-14. PMID: 11527944.
69. Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, Hernandez MR. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia*. 2001; 33 (3): 205–16. doi:10.1002/1098-1136(200103)33:3<205::aid-glia1019>3.0.co;2-d
70. Oh DJ, Kang MH, Ooi YH, et al. Overexpression of SPARC in human trabecular meshwork increases intraocular pressure and alters extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (5): 3309–19. doi:10.1167/iops.12-11362
71. Robertson JV, Siwakoti A, West-Mays JA. Altered expression of transforming growth factor beta 1 and matrix metalloproteinase-9 results in elevated intraocular pressure in mice. *Mol Vis*. 2013; 19: 684–95. PMID: 23559862

Вклад авторов в работу: Т.А. Павленко, Е.Н. Иомдина — концепция публикации, написание и редактирование статьи; С.Ю. Петров — анализ литературы, написание статьи.

Authors' contribution: T.A. Pavlenko, E.N. Iomdina — concept of publication, writing and editing of the article; S.Yu. Petrov — literature analysis, writing of the article.

Поступила: 11.03.2024. Переработана: 24.03.2024. Принята к печати: 25.03.2024

Originally received: 11.03.2024. Final revision: 24.03.2024. Accepted: 25.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0001-8143-3606

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров, glaucomatosis@gmail.com

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

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

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

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0001-8143-3606

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



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-141-147>

Латанопрост в терапии первичной открытоугольной глаукомы

С.Ю. Петров✉, О.И. Маркелова

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

Латанопрост, аналог простагландинов класса F2α, присутствует на рынке местных гипотензивных средств для терапии глаукомы и офтальмогипертензии почти 30 лет, являясь препаратом первого выбора благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости и минимальной дозировке. Препарат эффективен во всех возрастных группах и разрешен в педиатрической практике от 1 года. По данным многочисленных исследований, монотерапия латанопростом позволяет снижать офтальмотонус в среднем на 22–39 % от исходного уровня в течение нескольких лет, снижения гипотензивного эффекта со временем не отмечено. Латанопрост совместим со всеми другими группами антиглаукомных препаратов, демонстрирует аддитивный эффект.

Ключевые слова: глаукома; латанопрост; гипотензивная терапия; монотерапия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Петров С.Ю., Маркелова О.И. Латанопрост в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал; 2024; 17 (4): 141–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-141-147>

Latanoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma

Sergey Yu. Petrov✉, Oksana I. Markelova

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

Latanoprost, an analogue of class F2α prostaglandins, has been on the glaucoma hypotensive treatment market for almost 30 years, being the drug of first choice due to its high efficiency, good tolerability and minimal dosage. The drug is effective in all ages and is approved in pediatric practice from 1 year. According to numerous studies, latanoprost monotherapy can reduce IOP by an average of 22–39 % from the initial level over several years; a decrease in the hypotensive effect over time has not been noted. Latanoprost is compatible with all other groups of antiglaucoma drugs, demonstrating an additive effect.

Keywords: glaucoma; latanoprost; hypotensive treatment; monotherapy

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: Petrov S.Yu., Markelova O.I. Latanoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal; 2024; 17 (4): 141–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-141-147>

Простагландины (ПГ) относят к провоспалительным соединениям, образующимся в результате метаболизма арахидоновой кислоты под влиянием фермента цикло-оксигеназы [1]. Первые они были выделены из ткани простаты в 1935 г. [2]. Биохимически ПГ представляют семейство липидов, полученных из незаменимых жирных кислот и оказывающих широкий спектр воздействия на организм, включая сокращение и расслабление гладких мышц и регуляцию иммунного ответа [3, 4]. В настоящее время изучены пять основных классов ПГ: E2, F2, I2, D2 и тромбоксан A [5]. Каждый ПГ взаимодействует со специфическим рецептором на различных клеточных поверхностях: рецепторы DP1 и -2 (DP) — для ПГ D2, рецепторы EP1, -2, -3 и -4 — для ПГ E2, рецептор FP — для ПГ F2 и рецепторы TP — для тромбоксана A [6]. У человека FP-рецепторы обнаружены в эпителии роговицы и цилиарного тела, в циркулярной порции цилиарной мышцы, стромальных и гладкомышечных клетках радужки [7–9].

Активация FP-рецепторов приводит к увеличению внутриклеточной концентрации свободного кальция и модуляции ряда сигнальных каскадных процессов. Аналоги простагландинов (АПГ) класса F2 α снижают внутриглазное давление (ВГД) за счет увеличения увеосклерального оттока (УВО), активируя FP-рецепторы в цилиарной мышце, корне радужки и склере [10].

Механизм действия АПГ реализуется посредством изменения цитоскелета и ремоделирования внеклеточного матрикса между гладкомышечными волокнами цилиарной мышцы и их расслабления, за счет чего происходит увеличение увеосклерального пути оттока [11]. Некоторое улучшение оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) возможно также путем воздействия на FP-рецепторы трабекулярной сети [12].

Латанопрост, первый препарат группы АПГ, разрабатывался группой шведских ученых с 1980-х гг. [13]. Он представляет собой пролекарство в форме сложного изопропилового эфира — АПГ F2 α с высокой селективностью к FP-рецепторам [14]. В тканях роговицы, преимущественно в эпителии, латанопрост гидролизует до гидрофильной кислоты, которая поступает в переднюю камеру глаза [15, 16]. Как и его аналоги, латанопрост снижает ВГД за счет увеличения УВО, практически не влияя на традиционный трабекулярный путь оттока ВГЖ [13, 17–19]. Известно, что в норме в глазу человека отток ВГЖ осуществляется через трабекулярную сеть в шлеммов канал со скоростью 1,5–1,8 л/мин и через УВО (цилиарная мышца, супрахориоидальное пространство и склера) со скоростью от 0,2 до 0,5 л/мин [20, 21]. У здоровых добровольцев латанопрост продемонстрировал достоверное увеличение УВО с 0,39 до 0,871 л/мин спустя 8 дней инстилляций [19]. По данным N. Ziai и соавт. [22], увеличение оттока ВГЖ спустя 5 дней терапии составило 24–30 % как у 120 здоровых лиц, так и у 20 пациентов с глаукомой.

По данным исследования системной фармакокинетики, при местном применении препарата на здоровых добровольцах с помощью помеченного радиоактивным тритием латанопроста период полураспада составляет 17 мин [23]. При инстилляции препарата в концентрации 50 мг/мл его максимальная концентрация в плазме крови отмечена через 5 мин и составила 53 пг/мл (в 1 млрд раз меньше). Системная биодоступность латанопроста при местном применении составляет примерно 45 %, при этом 88 % меченого латанопроста выводится с мочой [23]. Пиковая концентрация меченого латанопроста в передней камере наблюдается через час после введения с периодом полувыведения из тканей глаза в 3–4 часа [14].

В 1996 г. латанопрост был одобрен для клинического применения при глаукоме и офтальмогипертензии в странах Европы и США и, благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости, а также удобной дозировке (один раз в день), стал препаратом первого выбора в местной гипотензивной терапии глаукомы и офтальмогипертензии во всем мире [24–26]. Первым зарегистрированным в мире АПГ стал препарат Ксалатан [27]. Согласно Глаукомным рекомендациям Американской Академии офтальмологии, «АПГ являются наиболее часто используемыми препаратами первой линии из-за их превосходной эффективности, дозирования один раз в день и благоприятного профиля безопасности» [28]. Этот же принцип изложен в Европейском руководстве по глаукоме: «ПГ стали терапией первого выбора во многом благодаря их эффективности, дозировке один раз в день и профилю безопасности» [27]. В российских клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытоугольная» в качестве препаратов первого выбора используются АПГ и все существующие на рынке группы местных гипотензивных средств, однако далее упоминается, что максимальной гипотензивной активностью обладают АПГ и простамины [29].

Процент назначений АПГ в разных странах варьирует, демонстрируя стабильный рост. Так в 2015 г. в Италии АПГ назначали в 28 % случаев, в Германии — в 29 %, в Испании — в 37 %, во Франции — в 41 %, в Великобритании — в 51 % [30]. Уже в 2017 г. доля назначения АПГ в Великобритании, по разным данным, достигала в ряде центров 70 % [31]. В России, по данным компании IMS Health, доля назначений латанопроста в 2024 г. достигла 19 %.

Гипотензивная эффективность. Наиболее эффективной дозой латанопроста при местном применении признана одна капля 0,005 % раствора латанопроста (около 1,5 мкг) один раз в день [32–34]. Максимальное снижение ВГД развивается через 8–12 ч после инстилляции, и считается, что утреннее измерение ВГД отражает пиковый эффект латанопроста при вечерних инстилляциях [35].

Доказано, что латанопрост эффективно снижает ВГД у пациентов различных возрастных групп. Средний возраст в исследованиях составил 56–70 лет, однако в ряде работ обследованы пациенты в возрасте от 18 лет, а также старше 70 [35–40]. Латанопрост — единственный АПГ, разрешенный к применению у детей старше 1 года.

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое тройное слепое мультицентровое исследование по изучению возможности замедления потери поля зрения на фоне медикаментозного снижения ВГД у 516 пациентов с впервые установленным диагнозом первичной открытоугольной глаукомы в течение 2-летнего периода наблюдения продемонстрировало достоверное замедление потери поля зрения на фоне применения ксалатана [41].

В различных клинических исследованиях эффективность монотерапии латанопростом сравнивали со всеми применяющимися в клинике местными препаратами для гипотензивной терапии глаукомы и офтальмогипертензии, включая тимолол, ингибиторы карбоангидразы, бримонидин, а также другие АПГ [39, 40, 42–53]. Среднее снижение офтальмотонуса в сроки от 1 до 12 мес составило 22–39 %. Высокая эффективность латанопроста отмечается вне зависимости от исходного ВГД: как в группе с исходным ВГД > 24 мм рт. ст., так и с исходным ВГД около 20–24 мм рт. ст. [54].

По данным A. Alm, J. Stjernschantz [42], в скандинавской популяции латанопрост был значительно эффектив-

нее в сравнении с тимололом, что также подтвердилось исследованиями в японской популяции и США [45, 48]. По данным этих исследований, исходное ВГД достоверно снижалось в среднем на 6,2–8,6 мм рт. ст. (27–35 %) при приеме латанопроста и на 4,4–8,3 мм рт. ст. (19–33 %) при приеме тимолола в течение 3–6 мес терапии. Продление исследований в сроки до 1–2 лет демонстрировало устойчивый долгосрочный гипотензивный эффект [45, 55–57]. Латанопрост по сравнению с тимололом доказанно оказывает более устойчивый 24-часовой эффект снижения ВГД, особенно в вечерние часы [58–60]. Среднее снижение ВГД было ниже на латанопросте, чем на тимололе, как в дневное, так и ночное время [59, 60]. По данным N. Orzalesi и соавт. [60], латанопрост демонстрировал более равномерный гипотензивный эффект в течение суток, чем тимолол, который снижал ВГД в большей степени в дневное время.

Латанопрост показал сопоставимую эффективность с биматопростом [16, 46, 47] и травопростом [49] и более высокую эффективность в сравнении с дорзоламидом [50] и бримонидином [36, 39, 40, 61]. Так, спустя 3 мес терапии у 52 % пациентов, получавших латанопрост, наблюдалось снижение ВГД на ≥ 30 % против 14 % на дорзоламиде [50].

Результаты двух 6-месячных исследований показали, что латанопрост снижает ВГД значительно сильнее, чем бримонидин [39, 61]. Эффективность латанопроста оставалась стабильной в течение всего дня: доля пациентов со средним снижением ВГД в 10:00 и 17:00 составила 43 % при применении латанопроста и 28 и 19 % при приеме бримонидина [39]. По данным метаанализа 9 сравнительных исследований, латанопрост превосходит бримонидин в эффективности снижения офтальмотонуса [62]. Гипотензивный эффект по сравнению с исходным уровнем ВГД выше при приеме латанопроста, чем при приеме бримонидина, через 3 мес (-8,4 и -6,5 мм рт. ст. соответственно) и через 6 мес (-8,0 и -6,2 мм рт. ст.) [62].

По данным утренней тонометрии латанопрост в целом оказался столь же эффективен, как и биматопрост [16, 46, 47]. Согласно H. DuVineg и соавт. [46] и S. Gandolfi и соавт. [47], биматопрост продемонстрировал более устойчивый, но статистически незначимый эффект в течение дня. По данным сравнительного исследования 232 пациентов, S. Gandolfi и соавт. [47] отметили, что биматопрост и латанопрост вызывали статистически одинаковое снижение ВГД в 8 ч утра в течение 3 мес терапии, однако средние значения ВГД в 12 и 16 ч были ниже в группе биматопроста (17,1 и 17,2 мм рт. ст.), чем в группе латанопроста (18,1 и 17,9 мм рт. ст.). Целевое ВГД ≤ 17 мм рт. ст., измеренное в 8 утра, чаще достигалось у пациентов, получавших биматопрост, чем латанопрост (53 % против 43 %) [63].

По данным 12-месячного исследования P. Netland и соавт. [49], гипотензивная эффективность латанопроста была аналогична травопросту в концентрациях 0,0015 и 0,004 %. Среднее ВГД в 8, 10 и 16 ч было одинаковым у пациентов, получавших латанопрост и травопрост. Процент пациентов со снижением ВГД на 30 % составил 49,6, 49,3 и 54,7 % для групп латанопроста и травопроста 0,0015 и 0,004 % соответственно [49].

Гипотензивную эффективность монотерапии латанопростом также сравнивали с эффективностью комбинированной терапии тимололом и дорзоламидом [37, 64–67]. У пациентов с недостаточной эффективностью тимолола переход на латанопрост был столь же эффективен для снижения суточного ВГД, как и добавление к схеме лечения дорзоламида [37, 64–67]. ВГД снижалось на 19–26 % у пациентов, получавших латанопрост, и на 17–21 % у паци-

ентов, получающих терапию тимололом и дорзоламидом. Переход на монотерапию латанопростом был почти так же эффективен, как добавление латанопроста к лечению тимололом [66]. Мультицентровое 6-месячное исследование пациентов с компенсированным на комбинированной терапии с тимололом офтальмотонусе показало, что переход на монотерапию латанопростом приводил к сохранению контроля ВГД [67, 68].

Переносимость. Регистрационные исследования III фазы продемонстрировали хорошую переносимость латанопроста при местном применении [34, 69]. В качестве наиболее часто встречающегося местного побочного явления отмечена конъюнктивальная гиперемия. Усиление пигментации радужки в сроки 3,0–4,5 мес зафиксировали у 3–10 % пациентов [34]. В отличие от тимолола, терапия латанопростом сопровождалась минимальными системными нежелательными явлениями [34]. В целом побочные эффекты, связанные с терапией латанопростом, выражены слабо и носили обратимый характер после прекращения лечения. В сравнительных исследованиях с другими АПГ сообщается о меньшей выраженности нежелательных явлений на фоне терапии латанопростом [44, 46, 52]. Так, по данным S. Gandolfi и соавт. [47], гиперемия конъюнктивы и усиление роста ресниц на фоне 3-месячной терапии биматопростом наблюдались у значимо большего числа пациентов, чем на латанопросте. Латанопрост также продемонстрировал меньшую выраженность таких системных явлений, как изменение вкуса и желудочно-кишечные расстройства в сравнении с дорзоламидом [50].

Конъюнктивальная гиперемия — частый побочный эффект местной терапии АПГ [70]. Она развивается в течение первых 2 дней после начала лечения латанопростом, уменьшается спустя 2–4 нед и у большинства пациентов протекает в легкой форме [34]. Частота гиперемии на фоне латанопроста аналогична таковой при применении биматопроста в течение 1 мес (14 % для обоих препаратов), но значительно ниже в 3-месячном исследовании (14 против 36 %) со слабой выраженностью у 95 % больных [46, 47]. По сравнению с травопростом при 12-месячной терапии частота конъюнктивальной гиперемии на фоне латанопроста была существенно меньше: 27,6 % против 49,5 % [49].

Усиление пигментации радужки, по данным P. Wistrand и соавт. [71], зарегистрировано у 5–25 % пациентов с глаукомой, инстиллирующих латанопрост. Данное явление обычно развивается в глазах так называемого смешанного цвета (сине-карие, зелено-коричневые, желто-коричневые и серо-карие), редко в голубых, зеленых, серых или карих глазах, и наблюдается уже через 3 мес после начала терапии [45, 70]. Невусы радужной оболочки в данный процесс не вовлекаются [70]. Патогенез гиперпигментации радужки предположительно может быть результатом стимулированного ПГ увеличения выработки меланина [71, 72]. После прекращения лечения латанопростом пигментация сохранялась у пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет [71].

Гипертрихоз и гиперпигментация век, преимущественно нижних, включая увеличение длины, количества, цвета и толщины ресниц, является известным побочным эффектом АПГ, послужившим развитием отдельных косметических форм [73]. По данным T. Demitsu и соавт. [74], гипертрихоз верхних и/или нижних век в азиатской популяции зарегистрирован у 77 %, а изменение цвета кожи век — у 40 % пациентов с глаукомой, получавших латанопрост в течение 4 мес. В 3-месячном исследовании S. Gandolfi и соавт. [47] в 3 раза чаще наблюдали рост ресниц у пациентов, получавших биматопрост, чем ла-

танопрост (12,6 % против 4,4 %). В 6-месячном исследовании А. Кампik и соавт. [39] о гипертрихозе сообщили 3,2 % пациентов, получавших латанопрост, и ни один из тех, кто получал бримонидин. В целом частота изменений ресниц у пациентов, получавших АПГ, отмечена у минимального числа пациентов на латанопросте (0 %) [74, 75], у 0,7–57,1 % на травопросте [50, 76], у 2,9–53,8 % при применении биматопроста [75, 76] и от 4 до 34 % при инстиляции тафлупроста [76, 77].

Усиление пигментации кожи век и периокулярной зоны на фоне применения АПГ, согласно одним авторам, проходит после отмены препарата, согласно другим, носит стабильный характер [78–81]. Как пигментация век, так и изменения ресниц связаны с продолжительностью лечения. Частота пигментации век колебалась от 1,5 до 2,9 % у пациентов, лечившихся менее 3 мес, и от 0 до 25,9 % у пациентов, принимавших АПГ более 3 мес [76]. Аналогичным образом частота роста ресниц колебалась от 0 до 33,8 % у пациентов, использовавших АПГ менее 3 мес, и от 0,7 до 77 % у пациентов, лечившихся более 3 мес [76].

Согласно немногочисленным исследованиям, терапия АПГ может уменьшить толщину центральной части роговицы, что может быть связано с усилением УВО [10, 82, 83].

На углубление складки верхнего века, впервые описанное в 2004 г. у пациентов, получавших АПГ (биматопрост), латанопрост оказывает незначительное влияние [84]. Частота данного побочного эффекта различается в зависимости от вида АПГ и связана с их способностью ингибировать орбитальный адипогенез [85]. Углубление складки верхнего века отмечено у 60, 50, 24 и 18 % пациентов, принимавших биматопрост, травопрост, латанопрост и тафлупрост соответственно [86, 87]. Описаны также другие симптомы так называемой простагландинассоциированной периорбитопатии: птоз, уменьшение объема орбитальных жировых отложений и энофтальм, чаще встречающиеся у пациентов, получавших биматопрост или травопрост, чем у пациентов, получавших латанопрост или тафлупрост [84, 88, 89].

Развитие кистозного макулярного отека (КМО) и рецидивирование увеита на фоне терапии АПГ является важным аспектом, ограничивающим их применение в терапии глаукомы и офтальмогипертензии. Ретроспективный анализ 1998 г. показал, что на фоне терапии латанопростом передний увеит отмечен у 6,4 % и КМО у 2,1 % пациентов соответственно [90]. Однако следует учесть, что во всех случаях развития КМО присутствовали потенциальные факторы риска: дефект задней капсулы хрусталика и/или макулопатия [90]. Описаны случаи КМО у пациентов с афакией и артификацией [91–93]. К факторам риска развития КМО также относят диабетическую ретинопатию, окклюзию вен сетчатки, эпиретинальную мембрану в анамнезе, а также осложненную интраокулярную хирургию (разрыв задней капсулы, выпадение стекловидного тела) [94]. Впрочем, данные обзора частоты выявления КМО на фоне местной терапии АПГ не подтвердили наличие значимой связи [95].

Частота рецидивирования переднего увеита у пациентов, применяющих латанопрост, также не высока — порядка 1 % и успешно купируется кортикостероидами [96]. Назначение АПГ пациентам с острым увеитом во время лечения может усугубить его течение и не приведет к снижению ВГД [96, 97]. В наблюдениях R. Wagwar и соавт. [90] и R. Fechtner и соавт. [98] отмечено развитие увеита после начала лечения латанопростом, который разрешился после прекращения лечения, но рецидивировал при повторном назначении.

Системные побочные эффекты, связанные с латанопростом, наблюдаются крайне редко, поскольку препарат и его метаболиты имеют относительно быстрый период полувыведения [99].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Латанопрост, АПГ класса F2 α , присутствует на рынке местных гипотензивных средств для терапии глаукомы и офтальмогипертензии почти 30 лет, являясь препаратом первого выбора благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости и минимальной дозировке. Оригинальный препарат Ксалатан доказал возможность замедлять прогрессирование глаукомной нейропатии по результатам мультицентрового исследования. Препарат эффективен во всех возрастных группах и разрешен в педиатрической практике от 1 года. По данным многочисленных исследований, монотерапия латанопростом позволяет снижать офтальмотонус в среднем на 22–39 % от исходного уровня в течение нескольких лет, ослабления гипотензивного эффекта со временем не отмечено. Латанопрост совместим со всеми другими группами антиглаукомных препаратов, демонстрирует аддитивный эффект.

Литература/References

- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol.* 2014; 61 (4): 639–49. PMID: 25343148.
- Euler V. Über die Spezifische Blutdrucksenkende Substanz des Menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. *Klin Wochenschr.* 1935; 14: 1182–3. <https://doi.org/10.1007/BF01778029>
- Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther.* 2004; 103 (2): 147–66. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.06.003
- Winkler NS, Fautsch MP. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014; 30 (2–3): 102–9. doi: 10.1089/jop.2013.0179
- Angeli A, Supuran CT. Prostaglandin receptor agonists as antiglaucoma agents (a patent review 2013–2018). *Expert Opin Ther Pat.* 2019; 29 (10): 793–803. doi: 10.1080/13543776.2019.1661992
- Aihara M. Prostanoid receptor agonists for glaucoma treatment. *Jpn J Ophthalmol.* 2021; 65 (5): 581–90. doi: 10.1007/s10384-021-00844-6
- Davis T.L., Sharif N.A. Quantitative autoradiographic visualization and pharmacology of FP-prostaglandin receptors in human eyes using the novel phosphor-imaging technology. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1999; 15 (4): 323–36. doi: 10.1089/jop.1999.15.323
- Schlotzer-Schrehardt U, Zenkel M, Nusing RM. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 May; 43 (5): 1475–87. PMID: 11980863.
- Sharif NA, Davis TL, Williams GW. [3H]AL-5848 ([3H]9beta-(+)-Fluprostenol). Carboxylic acid of travoprost (AL-6221), a novel FP prostaglandin to study the pharmacology and autoradiographic localization of the FP receptor. *J Pharm Pharmacol.* 1999; 51 (6): 685–94. doi: 10.1211/0022357991772989
- Park JH, Yoo C, Chung HW, Kim YY. Effect of prostaglandin analogues on anterior scleral thickness and corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 11098. doi: 10.1038/s41598-021-90696-4
- Tripathy K, Geetha R. Latanoprost: Treasure Island; 2022.
- Sharif NA, Kelly CR, Crider JY. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44 (2): 715–21. doi: 10.1167/iovs.02-0323
- Nilsson SF, Samuelsson M, Bill A, Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res.* 1989; 48 (5): 707–16. doi: 10.1016/0014-4835(89)90011-0
- Stjernschantz J, Selen G, Sjoquist B, Resul B. Preclinical pharmacology of latanoprost, a phenyl-substituted PGF2 alpha analogue. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.* 995; 23: 513–8. PMID: 7732899.
- Stjernschantz J., Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 1996; 7 (2): 11–7. doi: 10.1097/00055735-199604000-00003
- Walters TR, DuBiner HB, Carpenter SP, Khan B. VanDenburgh AM, Bimatoprost Circadian I.O.P.S.G. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month,

randomized, comparative clinical trial. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 Suppl 1: S26–35. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.017

- Gabelt BT, Kaufman PL. Prostaglandin F2 alpha increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res.* 1989; 49 (3): 389–402. doi: 10.1016/0014-4835(89)90049-3
- Giuffre G. The effects of prostaglandin F2 alpha in the human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1985; 222 (3): 139–41. doi: 10.1007/BF02173538
- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology.* 1993; 100 (9): 1297–304. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31484-3
- Bill A. Conventional and uveo-scleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (Macaca irus) at normal and high intraocular pressures. *Exp Eye Res.* 1966; 5 (1): 45–54. doi: 10.1016/s0014-4835(66)80019-2
- Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humor: physiology and pharmacology. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 312: 417–27
- Ziai N, Dolan JW, Kacere RD, Brubaker RF. The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111 (10): 1351–8. doi: 10.1001/archophth.1993.01090100059027
- Sjoquist B, Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1: S6–12. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00302-8
- Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96 (3): e277–e84. doi: 10.1111/aos.13568
- Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 129–40. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014; 311 (18): 1901–11. doi: 10.1001/jama.2014.3192
- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2020.
- Basic and Clinical Science Course. 10. Glaucoma. 2022.
- Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» 2020 (16.02.2021), утверждены Минздравом РФ. [Clinical Gidelines “Primary open angle glaucoma”. 2020 (16.02.2021), Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)].
- Natale RD. Trends and discrepancies in glaucoma medical therapy in Europe. *European Ophthalmic Review.* 2015; 9 (2): 130–1. doi: 10.17925/EOR.2015.09.02.130
- Fajgenbaum M, Ansari E. Prescribing trends in a glaucoma clinic and adherence to EGS guidelines: A retrospective, non-interventional, single-center UK study. *Adv Ther.* 2017; 34 (8): 2033–42. doi: 10.1007/s12325-017-0593-9
- Diestelhorst M, Krieglstein GK, Lusky M, Nagasubramanian S. Clinical dose-regimen studies with latanoprost, a new ocular hypotensive PGF2 alpha analogue. *Surv Ophthalmol.* 1997; 41 Suppl 2: S77–81. doi: 10.1016/s0039-6257(97)80011-2
- Fristrom B, Nilsson SE. Interaction of PhXA41, a new prostaglandin analogue, with pilocarpine. A study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111 (5): 662–5. doi: 10.1001/archophth.1993.01090050096037
- Patel SS, Spencer CM. Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging.* 1996; 9 (5): 363–78. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007
- Upjohn P. Xalatan (latanoprost ophthalmic solution): prescribing information. 2002.
- DuBiner HB, Mroz M, Shapiro AM, Dirks MS, Brimonidine vs. Latanoprost Study G. A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a three-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group trial. *Clin Ther.* 2001; 23 (12): 1969–83. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80150-8
- Emmerich KH. Comparison of latanoprost monotherapy to dorzolamide combined with timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. A 3-month randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000; 238 (1): 19–23. doi: 10.1007/s004170050003
- Jampel HD, Bacharach J, Sheu WP, et al. Randomized clinical trial of latanoprost and unoprostone in patients with elevated intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134 (6): 863–71. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01820-2
- Kampik A, Arias-Puente A, O’Brart DP, Vuori ML, European Latanoprost Study G. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study. *J Glaucoma.* 2002; 11 (2): 90–6. doi: 10.1097/00061198-200204000-00003

- Stewart WC, Day DG, Stewart JA, Schuhr J, Latham KE. The efficacy and safety of latanoprost 0.005 % once daily versus brimonidine 0.2 % twice daily in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131 (5): 631–5. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00902-8
- Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385 (9975): 1295–304. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5
- 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: 10.1016/s0161-6420(95)30798-1
- Aquino MV, Chew PT, Aung T, Rojanapongpun P, Group E.S. Intraocular pressure-reducing effects and safety of latanoprost versus timolol in patients with chronic angle-closure glaucoma. *Ophthalmology.* 2004; 111 (3): 427–34. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.06.007
- Aung T, Chew PT, Yip CC, et al. A randomized double-masked crossover study comparing latanoprost 0.005 % with unoprostone 0.12 % in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131 (5): 636–42. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00943-0
- Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology.* 1996; 103 (11): 1916–24. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30407-7
- DuBiner H, Cooke D, Dirks M, et al. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4: S353–60. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00212-0
- Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, Chen K, VanDenburgh AM, Bimatoprost Study G. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther.* 2001; 18 (3): 110–21. doi: 10.1007/BF02850299
- Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, Azuma I, Araie M. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12-week study. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114 (8): 929–32. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140137004
- Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132 (4): 472–84. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01177-1
- O’Donoghue EP. A comparison of latanoprost and dorzolamide in patients with glaucoma and ocular hypertension: a 3 month, randomised study. Ireland Latanoprost Study Group. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84 (6): 579–82. doi: 10.1136/bjo.84.6.579
- Saito M, Takano R, Shirato S. Effects of latanoprost and unoprostone when used alone or in combination for open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132 (4): 485–9. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01096-0
- Susanna R Jr, Giampani J Jr, Borges AS, Vessani RM, Jordao M.L. A double-masked, randomized clinical trial comparing latanoprost with unoprostone in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2001; 108 (2): 259–63. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00495-4
- Watson P, Stjernschantz J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. *Ophthalmology.* 1996; 103 (1): 126–37. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30750-1
- Denis P, Baudouin C, Bron A, et al. First-line latanoprost therapy in ocular hypertension or open-angle glaucoma patients: a 3-month efficacy analysis stratified by initial intraocular pressure. *BMC Ophthalmol.* 2010; 10: 4. doi: 10.1186/1471-2415-10-4
- Alm A, Widengard I. Latanoprost: experience of 2-year treatment in Scandinavia. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78 (1): 71–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078001071.x
- Suzuki M, Mishima HK, Masuda K, et al. Efficacy and safety of latanoprost eye drops for glaucoma treatment: a 1-year study in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2000; 44 (1): 33–8. doi: 10.1016/s0021-5155(99)00147-1
- Watson PG. Latanoprost. Two years’ experience of its use in the United Kingdom. Latanoprost Study Group. *Ophthalmology.* 1998; 105 (1): 82–7. doi: 10.1016/s0161-6420(98)91372-0
- Konstas AG, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins AC, Stewart WC. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128 (1): 15–20. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00073-2
- Larsson LI. Intraocular pressure over 24 hours after repeated administration of latanoprost 0.005 % or timolol gel-forming solution 0.5 % in patients with ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2001; 108 (8): 1439–44. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00605-4
- Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma

or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41 (9): 2566–73. PMID: 10937568.

61. Camras CB, Sheu WP, United States Latanoprost-Brimonidine Study G. Latanoprost or brimonidine as treatment for elevated intraocular pressure: multicenter trial in the United States. *J Glaucoma.* 2005; 14 (2): 161–7. doi: 10.1097/01.jig.0000151881.99607.4e

62. Einarson TR, Kulin NA, Tingey D, Iskedjian M. Meta-analysis of the effect of latanoprost and brimonidine on intraocular pressure in the treatment of glaucoma. *Clin Ther.* 2000; 22 (12): 1502–15. doi: 10.1016/s0149-2918(00)83048-9

63. Lumigan. EMEA Scientific Discussion Document (CPMP/and ocular hypertension patients uncontrolled on β -blockers: 3819/02) [online]. Available from URL:<http://tolerance and peak intraocular pressure lowering. Alphagen/www.emea.eu.int> [Accessed 2003 Mar 19].

64. Garcia Sanchez J, The Spanish Latanoprost Study Group A. Efficacy and side effects of latanoprost monotherapy compared to adding dorzolamide to timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension — A three-month randomised study. *Eur J Ophthalmol.* 2000; 10 (3): 198–204. doi: 10.5301/EJO.2008.5687

65. Honrubia FM, Larsson LI, Spiegel D, European latanoprost study G. A comparison of the effects on intraocular pressure of latanoprost 0.005 % and the fixed combination of dorzolamide 2 % and timolol 0.5 % in patients with open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002; 80 (6): 635–41. doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800615.x

66. Italian Multicentric Open Randomized Study under the aegis of A.I.S.G.F.R., Official R. Hypotensive efficacy in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: latanoprost in monotherapy vs timolol and dorzolamide in association. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000; 232: 49–50. doi: 10.1111/j.1600-0420.2000.tb01102.x

67. Polo V, Larrosa JM, Gomez ML, Pablo L, Honrubia FM. Latanoprost versus combined therapy with timolol plus dorzolamide: IOP-lowering effect in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79 (1): 6–9. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.079001006.x

68. Pillunat LE, Larsson LI, European, Canadian Latanoprost Study G. Intraocular pressure after replacement of current dual therapy with latanoprost monotherapy in patients with open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87 (12): 1492–6. doi: 10.1136/bjo.87.12.1492

69. Alm A, Camras CB, Watson PG. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol.* 1997; 41 Suppl 2: S105-10. doi: 10.1016/s0039-6257(97)80016-1

70. Susanna R Jr, Medeiros FA. The pros and cons of different prostanoids in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001; 12 (2): 149–56. doi: 10.1097/00055735-200104000-00012

71. Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol.* 1997; 41 Suppl 2 (S129–38). doi: 10.1016/s0039-6257(97)80020-3

72. Grierson I, Lee WR, Albert DM. The fine structure of an iridectomy specimen from a patient with latanoprost-induced eye color change. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117 (3): 394–6. doi: 10.1001/archophth.117.3.394

73. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124 (4): 544–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70870-0

74. Demitsu T, Manabe M, Harima N, et al. Hypertrichosis induced by latanoprost. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44 (4): 721–3. doi: 10.1067/mjd.2001.111625

75. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135 (5): 688–703. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00098-9

76. Inoue K, Shiokawa M, Higa R, et al. Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs. *Eye (Lond).* 2012; 26 (11): 1465–72. doi: 10.1038/eye.2012.195

77. Oddone F, Scorgia V, Iester M, et al. Treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension with the fixed-dose combination of preservative-free Tafluprost/Timolol: Clinical outcomes from ophthalmology clinics in Italy. *Clin Ophthalmol.* 2022; 16: 1707–19. doi: 10.2147/OPTH.S364880

78. Karslioglu MZ, Hosal MB, Tekeli O. Periocular changes in topical bimatoprost and latanoprost use. *Turk J Med Sci.* 2015; 45 (4): 925–30. PMID: 26422869.

79. Sharpe ED, Reynolds AC, Skuta GL, Jenkins JN, Stewart WC. The clinical impact and incidence of periocular pigmentation associated with either latanoprost or bimatoprost therapy. *Curr Eye Res.* 2007; 32 (12): 1037–43. doi: 10.1080/02713680701750625

80. Ung T, Currie ZI. Periocular changes following long-term administration of latanoprost 0.005 %. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2012; 28 (2): e42–4. doi: 10.1097/IOP.0b013e31821d86a5

81. Wand M, Ritch R, Isbey EK Jr, Zimmerman TJ. Latanoprost and periocular skin color changes. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119 (4): 614–5.

82. Hatanaka M, Vessani RM, Elias IR, Morita C, Susanna RJr. The effect of prostaglandin analogs and prostamide on central corneal thickness. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25 (1): 51–3. doi: 10.1089/jop.2007.0125

83. Schlote T, Tzamalīs A, Kynigopoulos M. Central corneal thickness during treatment with travoprost 0.004 % in glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25 (5): 459–62. doi: 10.1089/jop.2009.0007

84. Peplinski LS, Albiani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci.* 2004; 81 (8): 574–7. doi: 10.1097/01.opx.0000141791.16683.4a

85. Park J, Cho HK, Moon JI. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn J Ophthalmol.* 2011; 55 (1): 22–7. doi: 10.1007/s10384-010-0904-z

86. Inoue K, Shiokawa M, Wakakura M, Tomita G. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs. *J Glaucoma.* 2013; 22 (8): 626–31. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824d8d7c

87. Казанова С.Ю. Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике. *Российский офтальмологический журнал.* 2021; 14 (2): 85–9. [Kazanova S.Yu. Adverse effects of prostaglandin analogues used in ophthalmological practice. *Russian ophthalmological journal.* 2021; 14 (2): 85–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89>

88. Filippopoulos T, Paula JS, Torun N. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2008; 24 (4): 302–7. doi: 10.1097/IOP.0b013e31817d81df

89. Shah M, Lee G, Lefebvre DR, et al. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e61638. doi: 10.1371/journal.pone.006163890. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology.* 1998; 105 (2): 263–8. doi: 10.1016/s0161-6420(98)92977-3

91. Ayyala RS, Cruz DA, Margo CE, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126 (4): 602–4. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00127-5

92. Lima MC, Paranhos AJr, Salim S, et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma.* 2000; 9 (4): 317–21. doi: 10.1097/00061198-200008000-00006

93. Wand M, Gaudio AR, Shields MB. Latanoprost and cystoid macular edema in high-risk aphakic or pseudophakic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2001; 27 (9): 1397–401. doi: 10.1016/s0886-3350(01)00770-2

94. Hollo G, Aung T, Cantor LB, Aihara M. Cystoid macular edema related to cataract surgery and topical prostaglandin analogs: Mechanism, diagnosis, and management. *Surv Ophthalmol.* 2020; 65 (5): 496–512. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.02.004

95. Hu J, Vu JT, Hong B, Gottlieb C. Uveitis and cystoid macular oedema secondary to topical prostaglandin analogue use in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2020; 104 (8): 1040–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315280

96. Smith SL, Pruitt CA, Sine CS, Hudgins AC, Stewart WC. Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999; 77 (6): 668–72. doi: 10.1034/j.1600-0420.1999.770612.x

97. Sacca S, Pascotto A, Siniscalchi C, Rolando M. Ocular complications of latanoprost in uveitic glaucoma: three case reports. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2001; 17 (2): 107–13. doi: 10.1089/10807680151125393

98. Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, et al. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126 (1): 37–41. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00071-3

99. Hedner J, Everts B, Moller CS. Latanoprost and respiratory function in asthmatic patients: randomized, double-masked, placebo-controlled crossover evaluation. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117 (10): 1305–9. doi: 10.1001/archophth.117.10.1305

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров, О.И. Маркелова — концепция обзора, анализ литературы, написание статьи.
Authors’ contribution: S.Yu. Petrov, O.I. Markelova — concept of the review, literature analysis, writing of the article.

Поступила: 12.09.2024. Переработана: 26.09.2024. Принята к печати: 28.09.2024
Originally received: 12.09.2024. Final revision: 26.09.2024. Accepted: 28.09.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464
Оксана Игоревна Маркелова — аспирант, ORCID: 0000-0002-8090-6034

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464
Oksana I. Markelova — PhD student, ORCID 0000-0002-8090-6034
For contacts: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com



Памяти профессора Инны Петровны Хорошиловой- Масловой (1926–2024)

22 октября 2024 года ушла из жизни Инна Петровна Хорошилова-Маслова — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, ученый с мировым именем в области офтальмоморфологии.

Инна Петровна Хорошилова-Маслова родилась 16 июня 1926 года в Москве, в семье врачей. После окончания с отличием средней школы поступила в 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова.

В 1949 году поступила в аспирантуру в патогистологическое отделение Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, где под руководством профессора Эмилии Федоровны Левкоевой и основываясь на ее работах, выполнила и защитила кандидатскую диссертацию «Сравнительное клинико-анатомическое изучение различных методов первичной хирургической обработки глазных ран». Это было пионерское исследование, в котором впервые в России было обосновано и доказано преимущество послойного наложения швов при первичной хирургической обработке ранений глаза. После окончания аспирантуры в 1953 г. осталась работать в качестве научного сотрудника в отделе, который стал для нее вторым родным домом на все последующие годы.

В 1960 году директор Института А.В. Рославцев направил талантливую сотрудницу в Стокгольмский институт анатомии для освоения работы на электронном микроскопе. После смерти профессора Э.Ф. Левкоевой в 1965 г. И.П. Хорошилова стала руководителем отделения патологической анатомии и гистологии, которое возглавляла более 50 лет! За эти годы отделение стало Всесоюзным, а потом Всероссийским центром патогистологической диагностики глазных болезней.

В составе медицинских бригад Инна Петровна выезжала в различные регионы Советского Союза для ликвидации эпидемии трахомы. В 1975 г. И.П. Хорошилова-Маслова защитила докторскую диссертацию «Морфогенез и проблемы патогенеза паратрахомы, трахомы и аденовирусной инфекции конъюнктивы

(онтогенез возбудителя, морфология его цитопатогенного действия и иммунных реакций)». Ее научный и практический вклад в борьбу с трахомой был высоко оценен — она была награждена знаком «Отличник здравоохранения».

Разрабатывая теоретические основы офтальмологии, проф. И.П. Хорошилова-Маслова в сотрудничестве с клиницистами успешно решала проблемы, связанные с травматическими поражениями глаз, опухолевыми процессами глаза и орбиты, глаукомной нейрооптикопатией, пролиферативным синдромом, патологией сетчатки, в том числе при ее отслойке различного генеза.

Свой богатейший и уникальный опыт проф. И.П. Хорошилова-Маслова передавала молодому поколению офтальмологов, ежегодно проводя вместе со своими сотрудниками курсы по патологической анатомии глаза. Важным подспорьем в обучении являлся (и является) уникальный музей патолого-анатомических препаратов различных заболеваний глаза и орбиты, бережно сохраненный в отделе. А для иностранных учёных Инна Петровна проводила экскурсии в музей на английском языке.

И.П. Хорошилова-Маслова — автор более 400 научных статей, патентов на изобретения, методических рекомендаций, глав в монографиях, руководствах. Как ведущий специалист по патологической анатомии глаза, написала главу в многотомном Руководстве по патологической анатомии, а также раздел «Опухоли глаза и придатков» в двухтомном Руководстве для врачей «Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека».

Любовь к науке Инна Петровна сочетала с любовью к искусству. Она была знатоком и ценителем классической музыки, особенно оперы, и живописи. Интеллигентный человек с широчайшей эрудицией и глубиной знаний, в течение всей жизни преданный своему любимому делу, профессионал высочайшего класса, прекрасный учитель и человек, Инна Петровна навсегда сохранится в нашей благодарной памяти.

Администрация и коллектив ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России