

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

**РОЖ 2025
Том 18 № 1**

**ROJ 2025
Vol. 18 No. 1**



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 2025 Том 18 № 1

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2025 Vol. 18 No. 1

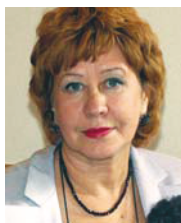
Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



Елена Наумовна 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 офтальмоэргномики ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2025

Периодичность издания 4 номера в год

Тираж 1000 экз. Свободная цена

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (категория К1)

Префикс DOI: 10.21516

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Журнал включен в международную базу цитирования SCOPUS

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Индекс подписки на сайте интернет-каталога Почты России ПК581, в каталоге Пресса РФ 71618

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

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

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

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

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

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

Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография ООО «Реальное Время»

Russian Ophthalmological Journal

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

POЖ 2025 Tom 18 № 1

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2025 Vol. 18 No. 1

Editor-in-Chief

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

Deputy Editors-in-Chief

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., Professor, Deputy Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., Professor, Principal Researcher, Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Executive Secretary

Olga V. Khranova — Chief Librarian, Medical Research Library, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Editorial Board

Sergei E. Avetisov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., Professor, Scientific Chief of State Research Institute of Eye Diseases, Head of Chair of Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

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

Ernest V. Boiko — Dr. of Med. Sci., Professor, Director of St. Petersburg Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russia

Alevtina F. Brovkina — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

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

Marina R. Guseva — Dr. of Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Helmut Sachs — P.D., Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany

Andrey V. Zolotarev — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Samara State Medical University, Director of the Department of Ophthalmology, Director of the Research Institute of Eye Diseases Samara State Medical University, Samara, Russia

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

Larisa K. Moshetova — Dr. of Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (RAS), president of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Frederik Raiskup — M.D., Ph.D., FEBO, Department of Ophthalmology, Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden, Germany

Alla A. Ryabtseva — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

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

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Paul T. Finger — Professor of Ophthalmology at the New York University School of Medicine and Director of Ocular Oncology, The New York Eye Cancer Center, New York, USA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

© Russian ophthalmological journal, 2025

Publication Frequency: 4 times a year

Circulation: 1000 copies

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

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

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

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

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

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

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

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

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

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

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

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

Information Support: www.organum-visus.ru

Printing Office: Real Time Ltd

ОГЛАВЛЕНИЕ

СТАТЬЯ НОМЕРА

- В.В. Нероев, Т.Н. Малишевская, С.М. Косакян, С.Ю. Петров, Е.К. Захарова*
Эпидемиологические показатели первичной закрытоугольной глаукомы в Российской Федерации7

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.А. Воложнев, А.Н. Куликов, А.Н. Бельских, Д.С. Мальцев, С.Е. Беднова*
Динамика остроты зрения, показателей оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии — ангиографии у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации при применении каскадной плазмифiltrации 17
- А.Б. Галимова, В.У. Галимова*
Анализ системных факторов риска ретинальных венозных окклюзий у пациентов молодого возраста 24
- Т.Н. Киселева, М.С. Зайцев, А.А. Зайцева, К.В. Луговкина*
Возможности ультразвукового исследования для оценки биометрических характеристик слезной железы в норме у лиц разного возраста 30
- В.В. Нероев, С.Ю. Петров, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, О.М. Калинина, С.М. Косакян, О.И. Маркелова*
Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дорзоламида в стартовой гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы 36
- Н.В. Нероева, В.Э. Танковский, С.И. Пономарева*
Инфекционный статус больных с болезнью Коатса 43
- В.П. Николаенко, Д.Ф. Белов*
Первый опыт применения фиксированной комбинации левофлоксацина и кеторолака в хирургии катаракты 48
- О.Г. Оганесян, П.М. Ашикова, А.В. Иванова, К.Б. Летникова, П.В. Макаров*
Трансплантация боуенового слоя в комплексном лечении эпителиально-стромальной дистрофии Reis — Bücklers и Thiel — Behnke 55
- Е.П. Тарутта, С.Э. Кондратова*
Объективная оценка параметров и устойчивости аккомодации на фоне оптической и оптико-фармакологической терапии прогрессирующей миопии у детей 61
- S. Ullah, M.F. Umer, S.P. Chandran*
Short-term effects of different wavelengths on axial length with induced optical defocus among emmetropes 68
- С.В. Янченко, А.В. Малышев, Ш.Ж. Тешаев, С.С. Давлатов, М.Ю. Одилов, Е.А. Харибова, Л.М. Петросян, Р.Р. Бобоева*
Оптимизация терапии сезонного поллинозного аллергического блефароконъюнктивита в условиях синдрома сухого глаза и дисфункции мейбомиевых желез 76

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Д.А. Вильмис, М.В. Степанова, Л.Ф. Сотникова*
Изучение гистопатологических изменений органа зрения у кошек как модели развития злокачественных новообразований 84
- Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова, К.В. Сироткина, М.С. Макаров, М.В. Сторожева, И.Н. Пономарев*
Регуляция активности коллагенолитических ферментов с помощью тромбоцитарных препаратов *in vitro* 92

ПРИГЛАШАЕМ К ОБСУЖДЕНИЮ

- Adel Ebraheem*
Photophobia or thermophobia in dry eye 100

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- П.Е. Арсеньев, Е.В. Орлов, А.А. Арсеньева, Ю.М. Пахомова*
Розацеа в офтальмологической и дерматовенерологической практике. Клинические случаи 104
- Д.С. Афанасьева*
Клинический случай пареза аккомодации на фоне приема психотропных препаратов 110
- М.М. Бикбов, А.Э. Бабушкин, Г.З. Исрафилова*
Гранулематоз Вегенера в офтальмологической практике. Клинический случай 114
- Е.В. Громакина, Н.В. Тюнина, Н.А. Гаранина, Г.Г. Басова*
Торпидное течение синдрома «uveitis — glaucoma — hyphema» 121

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- А.Е. Апрелев, С.В. Черкасов, А.Д. Чупров, В.Е. Апрелев, Е.Ю. Антохин, А.А. Апрелев*
Генетические факторы развития миопии 125
- А.М. Богатырев, Е.Е. Гришина, А.Р. Зарецкий, П.И. Семенихина*
Циркулирующая опухолевая ДНК. Современные представления о возможности использования при увеальной меланоме 131
- О.В. Ермакова, Е.А. Рагозина*
Возможности использования микроимпульсной циклофотокоагуляции в лечении различных типов глаукомы. Часть 2: применение микроимпульсной циклофотокоагуляции на разных стадиях глаукомы при сочетанной офтальмопатологии и при врожденной глаукоме 138
- Н.С. Измайлова, С.Ю. Петров, А.Д. Епхеева*
Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 2. Факторы риска 145
- И.Г. Овечкин, Д.А. Шавшина, Е.И. Беликова*
Диагностика и восстановительное лечение аккомодационной астенопии с позиции применяемых методов, эффективности и этапности: систематический обзор 150
- С.Ю. Петров, О.И. Маркелова*
Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола в терапии первичной открытоугольной глаукомы 157
- Н.Б. Чеснокова, Т.А. Павленко, О.В. Безнос*
Слезная жидкость — источник биомаркеров глаукомы .. 163

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- V.V. Neroev, T.N. Malishevskaya, S.Y. Petrov, S.M. Kosakyan, E.K. Zakharova*
Epidemiology of primary angle-closure glaucoma in the Russian Federation7

CLINICAL STUDIES

- A.A. Volozhev, A.N. Kulikov, A.N. Belskih, D.S. Maltsev, S.E. Bednova*
Dynamics of visual acuity, optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography indicators of patients with dry form of age-related macular degeneration using double filtration plasmapheresis 17
- A.B. Galimova, V.U. Galimova*
Analysis of systemic risk factors in young patients with retinal vein occlusion24
- T.N. Kiseleva, M.S. Zaitsev, A.A. Zaitseva, K.V. Lugovkina*
Possibilities of ultrasound examination for assessing biometric characteristics of the lacrimal gland in normal individuals of different ages.....30
- V.V. Neroev, S.Yu. Petrov, A.N. Zhuravleva, O.M. Filippova, O.M. Kalinina, S.M. Kosakyan, O.I. Markelova*
Efficiency and safety of the latanoprost and dorzolamide fixed combination in primary open-angle glaucoma initial hypotensive treatment.....36
- N.V. Neroeva, V.E. Tankovskiy, S.I. Ponomareva*
The infectious status of patients with Coats disease43
- V.P. Nikolaenko, D.F. Belov*
First experience with a fixed combination of levofloxacin and ketorolac in cataract surgery.....48
- O.G. Oganessian, P.M. Ashikova, A.V. Ivanova, K.B. Letnikova, P.V. Makarov*
Bowman layer onlay transplantation in the management of epithelial-stromal dystrophies of Reis — Bücklers and Thiel — Behnke55
- E.P. Tarutta, S.E. Kondratova*
Objective assessment of the parameters and stability of accommodation after optical and opto-pharmacological therapy of progressive myopia in children61
- S. Ullah, M.F. Umer, S.P. Chandran*
Short-term effects of different wavelengths on axial length with induced optical defocus among emmetropes68
- S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, S.J. Teshaev, S.S. Davlatov, M.Yu. Odilov, E.A. Haribova, L.M. Petrosyan, R.R. Boboeva*
Allergic seasonal blepharoconjunctivitis therapy optimization in conditions of dry eye and meibomian glands dysfunctions76
- ## EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES
- D.A. Vilms, M.V. Stepanova, L.F. Sotnikova*
Study of histopathological changes of cat's eyes as a model of malignant neoplasms development.....84

- E.V. Chentsova, N.V. Borovkova, K.V. Sirotkina, M.S. Makarov, M.V. Storozheva, I.N. Ponomarev*
Regulation of collagenolytic activity using platelet preparations *in vitro*.....92

INVITING DISCUSSIONS

- A. Ebraheem*
Photophobia or thermophobia in dry eye 100

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- P.E. Arsenyev, E.V. Orlov, A.A. Arsenyeva, Yu.M. Pakhomova*
Rosacea in ophthalmological and dermatovenerologic practice. Clinical cases..... 104
- D.S. Afanasyeva*
Clinical case of accommodative paresis while taking psychotropic drugs 110
- M.M. Bikbov, A.E. Babushkin, G.Z. Israfilova*
Wegener's granulomatosis in ophthalmic practice. Clinical case 114
- E.V. Gromakina, N.V. Tyunina, N.A. Garanina, G.G. Basova*
Torpid course of the "uveitis — glaucoma — hyphema" syndrome 121

REVIEWS

- A.E. Aprelev, S.V. Cherkasov, A.D. Chuprov, V.E. Aprelev, E.Y. Antokhin, A.A. Aprelev*
Genetic factors of myopia 125
- A.M. Bogatyrev, E.E. Grishina, A.R. Zaretsky, P.I. Semenikhina*
Circulating tumor DNA. Modern views about the possibility of use in uveal melanoma 131
- O.V. Ermakova, E.A. Ragozina*
Micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of various types of glaucoma. Part 2. MPCPC at different stages of glaucoma, in combined ophthalmopathology and in congenital glaucoma 138
- N.S. Izmailova, S.Yu. Petrov, A.D. Epkhieva*
Wound healing in glaucoma surgery. Part 2. Risk factors.... 145
- I.G. Ovechkin, D.A. Shavshina, E.I. Belikova*
Diagnostics and restorative treatment of accommodation asthenopia from the position of applied methods, effectiveness and staging: systematic review 150
- S.Yu. Petrov, O.I. Markelova*
Latanoprost/timolol fixed combination in the treatment of primary open-angle glaucoma 157
- N.B. Chesnokova, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos*
Tear fluid as a source of biomarkers for glaucoma 163

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-7-16>



Эпидемиологические особенности первичной закрытоугольной глаукомы в Российской Федерации

В.В. Нероев^{1,2}, Т.Н. Малишевская¹, С.Ю. Петров^{1✉}, С.М. Косакян¹, Е.К. Захарова³

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ГАУ РС (Я) Якутская республиканская офтальмологическая клиническая больница, ул. Свердлова, д. 15, Якутск, 677005, Россия

Цель работы — изучить эпидемиологические особенности первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) в субъектах РФ с учетом факторов риска развития заболевания в разных регионах страны. **Материал и методы.** Проведен анализ эпидемиологических показателей ПЗУГ в субъектах РФ: абсолютное количество пациентов, относительное количество в перерасчете на 100 тыс. населения региона, доля ПЗУГ в процентном отношении от всей глаукомы, социально-демографические особенности (пол, средний возраст дебюта заболевания), анатомические особенности строения глаза как фактор закрытия угла передней камеры, частота острого приступа глаукомы, а также принципы лечения ПЗУГ. **Результаты.** Абсолютное количество пациентов с ПЗУГ в исследуемых регионах РФ составляет 50 857 чел., относительное количество в перерасчете на 100 тыс. населения изучаемых субъектов — 33,7, доля ПЗУГ от всей глаукомы — 8,2 %. Анализ показателей в отдельных регионах РФ выявил наибольшее абсолютное число пациентов с ПЗУГ в Тюменской области (7 829 человек), Санкт-Петербурге (7 500), Калининградской области (6 117) и Республике Саха (Якутия) (5 562). Показатели относительного количества в перерасчете на 100 тыс. населения также выше в Республике Саха (Якутия) (759,3), Калининградской (738) и Тюменской областях (486,7). Доля ПЗУГ в процентном отношении от всей глаукомы наиболее высокая в Республике Саха (Якутия) (51,4 %) и Тюменской области (22 %). ПЗУГ преобладает у женщин (66,6 %), средний возраст дебюта заболевания составил 59,5 года. **Заключение.** Полученные результаты, соответствующие данным многочисленных международных исследований, позволяют оценить сложившуюся в стране ситуацию по ПЗУГ для своевременной профилактики, диагностики и лечения данного заболевания.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Косакян С.М., Захарова Е.К. Эпидемиологические особенности первичной закрытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 7-16. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-7-16>

Epidemiology of primary angle-closure glaucoma in the Russian Federation

Vladimir V. Neroev^{1,2}, Tatiana N. Malishevskaya¹, Sergey Yu. Petrov¹✉, Srbui M. Kosakyan¹, Ekaterina K. Zakharova³

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ State Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) Yakutsk Republic Ophthalmological Clinical Hospital, 15, Sverdlova St., Yakutsk, 677005, Russia
glaucomatosis@gmail.com

Purpose of the work: to study the epidemiological features of primary angle-closure glaucoma (PACG) in the constituent entities of the Russian Federation taking into account the risk factors for the development of the disease in different regions of the country. **Material and methods.** The analysis of the epidemiological indicators of PACG in the constituent entities of the Russian Federation was carried out: the absolute number of patients, the relative number per 100 thousands of the region's population, the share of PACG as a percentage of all glaucoma, socio-demographic characteristics (gender, average age of disease onset), anatomical features of the eye structure as a factor in the closure of the anterior chamber angle, the frequency of an acute attack of glaucoma, as well as the principles of PACG treatment. **Results.** The absolute number of patients with PACG in the studied regions of the Russian Federation is 50,857 people, the relative number per 100 thousands of the population of the studied entities is 33.7, the share of PACG in all glaucoma is 8.2 %. Analysis of the indicators in the regions of the Russian Federation revealed the highest absolute number of patients with PACG in the Tyumen Region (7,829 people), St. Petersburg (7,500), Kaliningrad Region (6,117) and the Sakha Republic (Yakutia) (5,562). The relative number indicators per 100 thousand population are also higher in the Sakha Republic (Yakutia) (759.3), Kaliningrad (738) and Tyumen Regions (486.7). The share of PACG as a percentage of all glaucoma is highest in the Sakha Republic (Yakutia) (51.4 %) and Tyumen Region (22 %). PACG prevails in women (66.6 %), the average age of disease onset was 59.5. **Conclusion.** The obtained results, consistent with the data of numerous international studies, allow us to assess the current situation with PACG in the country for timely prevention, diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: angle-closure glaucoma; epidemiology; disability; diagnostics; monitoring; clinical guidelines

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Malishevskaya T.N., Petrov S.Y., Kosakyan S.M., Zakharova E.K. Epidemiology of primary angle-closure glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 7-16 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-7-16>

Важным аспектом для прогнозирования течения глаукомы, а также своевременной диагностики и лечения является знание и изучение эпидемиологических особенностей заболевания. Показатели распространенности лучше изучены для первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), которая превалирует в мире и наиболее часто встречается у африканской и европеоидной рас [1, 2]. Первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) наблюдается в мире у 0,7 % людей старше 40 лет [2], реже всего встречается на Севере Америки (0,3 %) и является преобладающим типом глаукомы у азиатского населения (1,1 %) [3]. Больше чем три четверти (76,7 %) глобальных случаев ПЗУГ приходится на Азию [3–6]. По данным на 2013 г., в мире отмечено 20,2 млн чел. с ПЗУГ, большая часть которых (15,5 млн чел.) проживает в Азии, где ПЗУГ является основной причиной необратимой слепоты [3, 7]. В представленных популяционных исследованиях частота слепоты среди всех форм глаукомы значимо больше при ПЗУГ и достигает до 70 %, ПЗУГ имеет более тяжелое течение и у большинства пациентов (66–75 % случаев) протекает бессимптомно [5, 7–12].

Распространенность ПЗУГ в мире имеет значительные различия и зависит от этнических особенностей населения, самые высокие показатели отмечаются у инуитов (2,5–3,8 %) [13–14], китайцев (1,1–3,0 %) [6, 15, 16] и других азиатских популяций (0,6–2,5 %) [17–19];

более низкие показатели отмечены в популяциях африканского и европейского происхождения (0,0–0,7 %) [7, 20]. В некоторых азиатских странах количество ПЗУГ встречается с такой же частотой, что и ПОУГ [2, 20]. В Китае ПЗУГ является преобладающим подтипом глаукомы. Люди, проживающие на северо-востоке Китая, более склонны к ПЗУГ, чем люди в Восточном Китае, что можно объяснить географическими особенностями региона [6, 21]. Китайское этническое происхождение повышает риск закрытия угла передней камеры (УПК) по сравнению с малайцами и жителями Южной Индии [22].

Исследования показывают высокую частоту ПОУГ у городских жителей [7, 14, 23], тогда как в сельской местности превалирует ПЗУГ [3, 4, 6, 7, 14, 24]. Причины этого точно не известны, но могут быть частично связаны с более высокой распространенностью близорукости в городской среде [3, 4, 6, 25].

Частота острого закрытия угла (рассчитывается как 1 случай / 100 тыс. чел. в год для населения в возрасте 30 лет и старше) варьирует от 4,7 в Европе [26] до 15,5 у сингапурцев китайского происхождения [22]. Малайцы и индусы в Сингапуре имеют более низкие показатели острого приступа (6,0 и 6,3 соответственно), чем китайцы [22]. За последние несколько десятилетий отмечается снижение частоты острого закрытия угла на Тайване, что объясняется ростом хирургии

катаракты [7, 27]. Тем не менее хроническое течение ПЗУГ встречается чаще, особенно в Индии.

Мало изучены вопросы прогрессирования первичного закрытия угла (ПЗУ) до ПЗУГ [28, 29]. Популяционное исследование в Южной Индии сообщает о прогрессировании подозрения ПЗУ до ПЗУ в 22 % случаев, а ПЗУ до ПЗУГ — в 29 % за 5 лет. Исследования в монгольской популяции показали, что при глубине передней камеры (ГПК) более 2,53 мм в 20,4 % развивается ПЗУГ в течение 6 лет, у эскимосов — в 35 % через 10 лет [7].

Оценка распространенности ПЗУГ тесно связана с демографическими факторами риска закрытия УПК. Основные механизмы развития ПЗУГ дискуссионны, но, возможно, связаны с межрасовыми различиями в ГПК и особенностями анатомии угла [6, 22, 28–31]. Основными факторами являются пожилой возраст, женский пол и азиатское происхождение [5, 6, 15, 32]. Склонность женщин к ПЗУГ широко признана во многих исследованиях и может быть связана с этиологией заболевания, различиями между полами в биологических факторах и воздействием окружающей среды [5, 6, 15, 32]. С ПЗУГ тесно коррелируют также меньший размер передне-задней оси глаза, меньшая ГПК, большой передне-задний размер хрусталика, малый диаметр роговицы, гиперметропическая рефракция и переднее расположение цилиарного тела [33–35]. У женщин передние камеры мельче, чем у мужчин, а у пожилых людей мельче, чем у молодых [35]. Как правило, популяции с наиболее высокими показателями закрытия УПК имеют относительно мелкие передние камеры. Семейный анамнез в качестве фактора риска не является общепризнанным.

На сегодняшний день изучаются генетические особенности развития ПЗУГ, исследуется взаимосвязь между полиморфизмом генов и анатомическими особенностями строения глаза, повышающими риск развития ПЗУГ у азиатской расы [7–9, 36–38].

Таким образом, ПЗУГ имеет более серьезные прогностические последствия по сравнению с другими основными подтипами глаукомы.

К сожалению, в отчетных формах федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» нет данных по отдельным видам глаукомы. Автоматизированные системы сбора данных о пациентах — регистры глаукомных больных присутствуют лишь в отдельных субъектах Российской Федерации (Новосибирская область, Тюменская область, Республика Саха (Якутия)). Систематическая оценка распространенности ПЗУГ в РФ ранее не проводилась.

Учитывая высокую вероятность дальнейшего распространения ПЗУГ, положительную корреляцию с пожилым возрастом и другими важными факторами риска, медико-социальную значимость заболевания, приводящего к необратимой слепоте при несвоевременном оказании медицинской помощи, в том числе необходимость неотложной помощи при остром течении ПЗУГ, отсутствие статистических данных о заболеваемости и распространенности заболевания, актуальным считаем более детальное изучение эпидемиологии ПЗУГ на территории России с учетом этнических особенностей регионов. С этой целью нами был разработан опросник, позволяющий выяснить общую и первичную заболеваемость ПЗУГ за 2023 г., по данным отчетов главных внештатных офтальмологов субъектов РФ, а также получить экспертное мнение врачей-офтальмологов о факторах риска развития заболевания и тактике ведения ими пациентов.

ЦЕЛЬ исследования — изучить эпидемиологические особенности ПЗУГ в субъектах РФ с учетом факторов риска развития заболевания в разных регионах страны, что позволит более полноценно изучить сложившуюся ситуацию в стране по ПЗУГ для своевременной профилактики, диагностики и лечения данного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ некоторых эпидемиологических показателей, характеризующих распространенность ПЗУГ, по данным, представленным главными внештатными офтальмологами субъектов РФ.

Субъекты РФ (республики, края, области и города), участвовавшие в исследовании.

1. Центральный федеральный округ: Белгородская, Воронежская, Ивановская, Липецкая, Смоленская, Тамбовская, Тульская, Ярославская области, г. Москва.

2. Северо-Западный федеральный округ: Республика Коми, Архангельская область, Калининградская область, г. Санкт-Петербург.

3. Южный федеральный округ: Республика Крым, Краснодарский край, Волгоградская область.

4. Северо-Кавказский федеральный округ: Кабардино-Балкарская Республика.

5. Приволжский федеральный округ: Республика Марий Эл, Татарстан, Удмуртская Республика, Чувашская Республика, Кировская, Нижегородская и Оренбургская области.

6. Уральский федеральный округ: Курганская, Свердловская, Тюменская области, Ханты-Мансийский АО.

7. Сибирский федеральный округ: Республика Хакасия, Красноярский край, Новосибирская и Омская области.

8. Дальневосточный федеральный округ: Республика Саха (Якутия), Приморский край.

9. Донецкая Народная Республика.

При проведении анализа учитывались показатели заболеваемости и распространенности ПЗУГ (абсолютное количество пациентов, относительное количество в перерасчете на 100 тыс. населения региона, доля ПЗУГ в процентном отношении от всей глаукомы), социально-демографические особенности (пол, средний возраст дебюта заболевания), анатомические особенности строения глаза как фактор закрытия УПК, частота острого приступа глаукомы, а также принципы лечения ПЗУГ.

Проведение выездных мероприятий в прикрепленных субъектах ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца», изучение отдельных форм медицинской отчетности федерального статистического наблюдения, изучение структуры и показателей деятельности всех звеньев офтальмологической службы, ее профилактической составляющей, кадрового и материально-технического ресурсов, а также корректности ведения статистического учета и отчетности, непосредственное наблюдение за процессами деятельности медицинских организаций субъекта позволяют сделать вывод о соответствии оказываемой помощи в регионе актуализированным клиническим рекомендациям.

Для углубленного анализа был проведен опрос врачей-офтальмологов субъектов РФ. Всего в опросе участвовали 33 субъекта Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели заболеваемости. Показатели заболеваемости ПЗУГ среди взрослого населения (18 лет и старше) представлены в регионах, участвующих в исследовании. По результатам анализа абсолютное количество пациентов

ПЗУГ в этих регионах РФ составляет 50 857 чел., относительное количество в перерасчете на 100 тыс. населения из учаемых субъектов — 33,7, доля ПЗУГ среди всей глаукомы составила 8,2 %.

Распространенность ПЗУГ в субъектах РФ неоднородна, по данным литературы, это связано с неоднородностью этнического состава, проживающего на территории субъекта населения. Например, по результатам анализа переписи населения, проживающего на территории Республики

Саха (Якутия) за 2021 г., якуты составляют 49,9 %, русские — 37,8 %, эвенки — 2,2 %, украинцы — 2,2 %, эвены — 1,6 %, татары — 0,9 % и пр.

Анализ показателей в отдельных регионах РФ показал наибольшее абсолютное число пациентов с ПЗУГ в Тюменской области (7829 чел.), г. Санкт-Петербурге (7500), Калининградской области (6117) и Республика Саха (Якутия) (5562) (рис. 1). Показатели относительного количества в перерасчете на 100 тыс. населения также выше в Республике

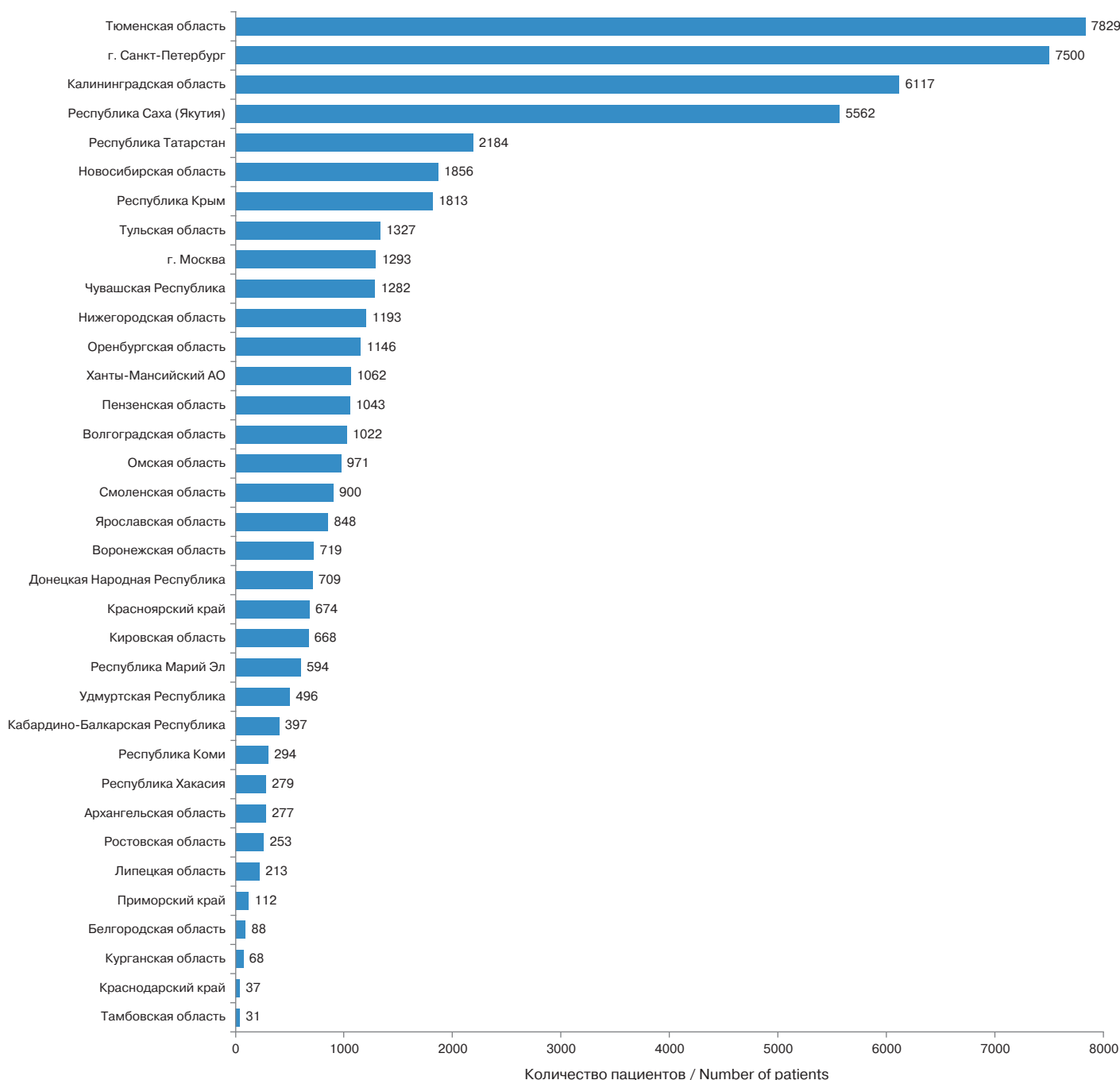


Рис. 1. Показатели заболеваемости (абсолютного количества пациентов) ПЗУГ в регионах Российской Федерации

Fig. 1. Incidence of PACG (absolute number of patients) in the regions of the Russian Federation. From bottom to top: Tambov Region, Krasnodar Region, Kurgan Region, Belgorod Region, Primorsky Region, Lipetsk Region, Rostov Region, Arkhangelsk Region, Republic of Khakassia, Komi Republic, Kabardino-Balkarian Republic, Udmurt Republic, Mari El Republic, Kirov Region, Krasnoyarsk Region, Donetsk People's Republic, Voronezh Region, Yaroslavl Region, Smolensk Region, Omsk Region, Volgograd Region, Penza Region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug, Orenburg Region, Nizhny Novgorod Region, Chuvashia Republic, Moscow, Tula Region, Republic of Crimea, Novosibirsk Region, Republic of Tatarstan, Sakha Republic (Yakutia), Kaliningrad Region, St. Petersburg, Tyumen Region

Саха (Якутия) (759,3), в Калининградской (738) и Тюменской областях (486,74) (рис. 2). Полученные данные требуют дальнейшего анализа и изучения, так как сложно объяснить высокую распространенность ПЗУГ в регионах с преобладанием европейского населения (Санкт-Петербург, Калининградская область), и напротив, регионы с наличием факторов риска закрытия УПК у населения имеют незначительное количество диагностированных случаев ПЗУГ (Республика Хакасия, Республика Марий Эл и другие). Возможно, высокая распространенность ПЗУГ в ряде субъектов связана с хорошей первичной диагностикой и учетом данного заболевания, а низкая — с несовершенством системы учета данной категории пациентов.

Доля ПЗУГ в процентном отношении от всей глаукомы наиболее высокая в Республике Саха (Якутия) (51,4 %), Тюменской области (22 %), а также на уровне от 10 до 17 % в Смоленской, Тульской, Омской областях, в Москве, Республике Крым, Кабардино-Балкарской и Чувашской республиках (рис. 3). С учетом наличия в Республике Якутия и Тюменской области автоматизированных систем учета пациентов с глаукомой полученные данные вполне объективны.

Социально-демографические особенности ПЗУГ в субъектах Российской Федерации. Согласно экспертному мнению врачей-офтальмологов, принявших участие в анкетировании, составлен портрет пациента с ПЗУГ в анализируемых субъектах (таблица).

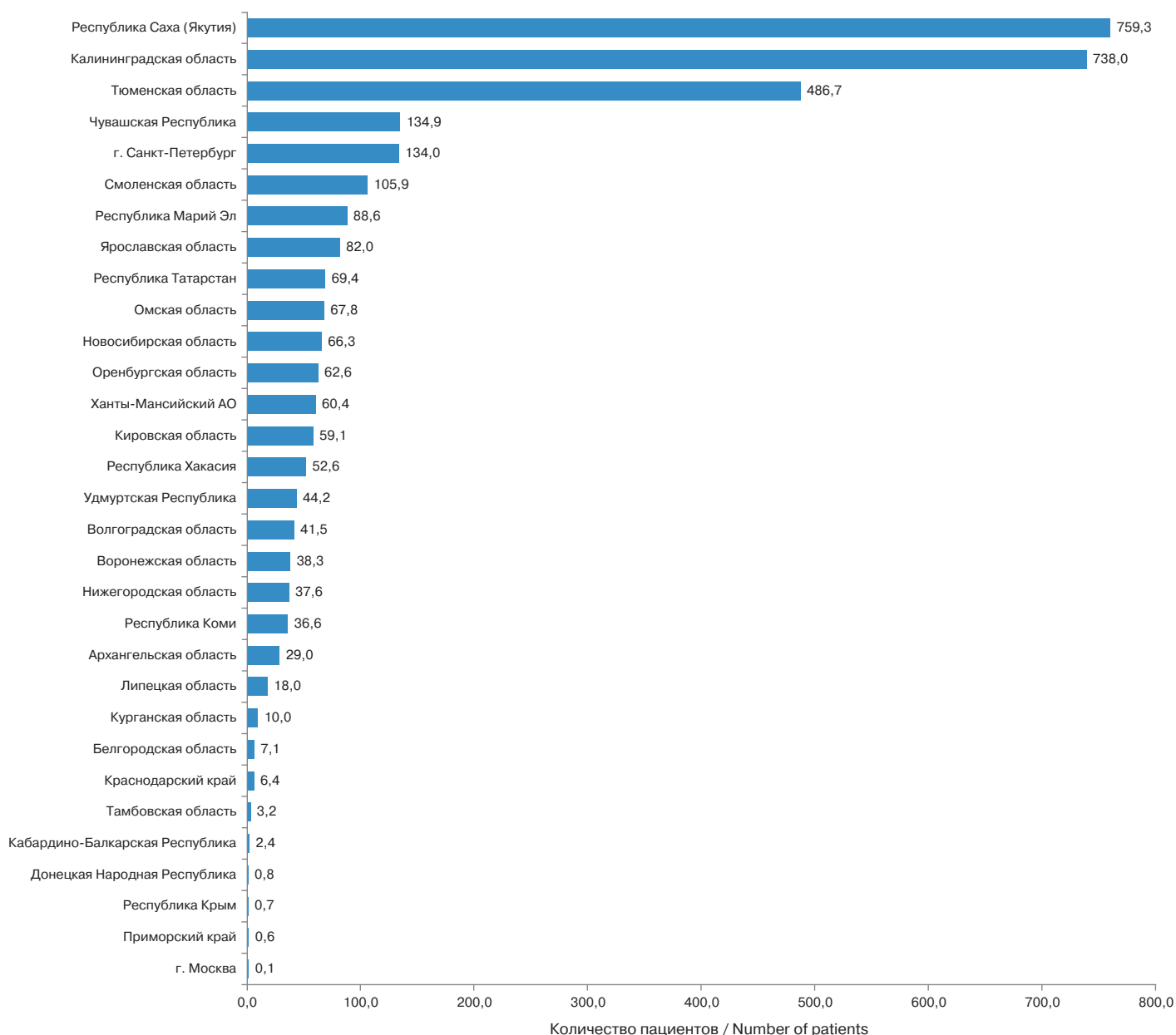


Рис. 2. Показатели заболеваемости (на 100 тыс. населения) в регионах Российской Федерации

Fig. 2. Incidence of PACG (100 thousand population) in the regions of the Russian Federation. From bottom to top: Moscow City, Primorsky Region, Republic of Crimea, Donetsk People's Republic, Kabardino-Balkarian Republic, Tambov Region, Krasnodar Region, Belgorod Region, Kurgan Region, Lipetsk Region, Arkhangelsk Region, Komi Republic, Nizhny Novgorod Region, Voronezh Region, Volgograd Region, Udmurt Republic, Republic of Khakassia, Kirov Region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug, Orenburg Region, Novosibirsk Region, Omsk Region, Republic of Tatarstan, Yaroslavl Region, Mari El Republic, Smolensk Region, Saint Petersburg, Chuvash Republic, Tyumen Region, Kaliningrad Region, Sakha Republic (Yakutia)

Как показал анализ экспертного мнения врачей-офтальмологов, ПЗУГ превалирует у женщин (66,6 % в среднем, по данным РФ), средний возраст дебюта заболевания составил 59,5 года (от 39 до 73 лет). Полученные результаты соответствуют данным многочисленных мировых исследований [3, 4, 11].

Анализируя этнический состав субъектов РФ, необходимо помнить, что очень часто анатомические особенности УПК, способствующие ПЗУ, могут встречаться у европеоидной расы, что требует дополнительного анализа и изучения.

Оценка анатомических особенностей глаза при ПЗУГ в разных регионах РФ, по данным анкетирования, согла-

суется с результатами мировых исследований и включает наличие у пациентов таких факторов риска, как меньший размер передне-задней оси глаза, меньшая ГПК, большой передне-задний размер хрусталика, меньший диаметр роговицы. Чаще из факторов риска отмечены меньший размер передне-задней оси глаза, большой передне-задний размер хрусталика и плоская радужка.

В среднем частота острого приступа ПЗУГ в РФ составила 19,5 %, что превышает данные мировых исследований в европеоидной и азиатской популяции [22, 26].

Анализ частоты острого приступа показал высокую долю в Республике Марий Эл (65 %), Приморском (48 %) и Красноярском крае (42 %), Удмуртской Республике,

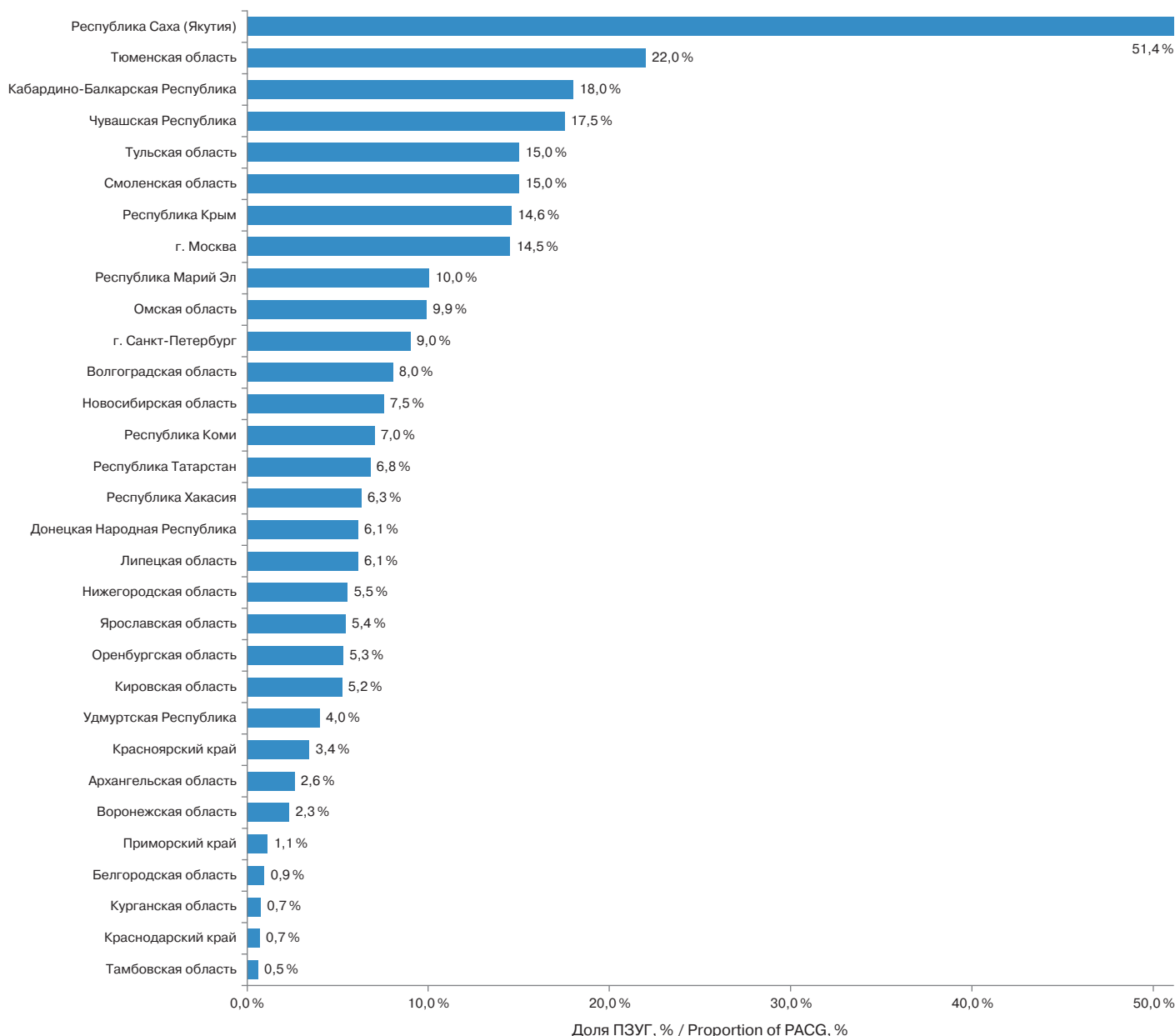


Рис. 3. Доля ПЗУГ в процентном отношении от всей глаукомы в регионах Российской Федерации, по оси абсцисс — доля ПЗУГ (%), по оси ординат — регионы

Fig. 3. Proportion of PACG among all glaucoma in the regions of the Russian Federation. From bottom to top: Tambov Region, Krasnodar Region, Kurgan Region, Belgorod Region, Primorsky Region, Voronezh Region, Arkhangelsk Region, Krasnoyarsk Region, Udmurt Republic, Kirov Region, Orenburg Region, Yaroslavl Region, Nizhny Novgorod Region, Lipetsk Region, Donetsk People's Republic, Republic of Khakassia, Republic of Tatarstan, Komi Republic, Novosibirsk Region, Volgograd Region, St. Petersburg, Omsk Region, Mari El Republic, Moscow, Republic of Crimea, Smolensk Region, Tula Region, Chuvash Republic, Kabardino-Balkarian Republic, Tyumen Region, Sakha Republic (Yakutia)

Таблица. Социально-демографические особенности в регионах РФ
Table. Social-demographic features of primary angle-closer glaucoma (PACG) in the regions of Russian Federation

Субъекты РФ Regions of Russian Federation	Социально-демографические особенности ПЗУГ Social-demographic features of PACG				
	Пол пациентов, % Patient gender, %		Средний возраст дебюта ПЗУГ, лет Average age of onset of PACG, years	Этнический состав пациентов, % Ethnic origin of patients, %	
	Мужчины Male	Женщины Female		Азиатское Asian	Европейское European
Белгородская область Belgorod Region	20	80	57	—	100
Воронежская область Voronezh Region	33,10	66,90	60,5	5,1	94,9
Липецкая область Lipetsk Region	46	54	73	0,4	99,6
Смоленская область Smolensk Region	45,2	54,8	60	—	100
Тамбовская область Tambov Region	22,6	77,4	—	—	—
Тульская область Tula Region	20	80	41	—	100
Ярославская область Yaroslavl Region	28	72	58	—	88
Москва Moscow	22,2	77,8	66	59,8	40,2
Республика Коми Komi Republic	11	89	68	—	—
Архангельская область Arkhangelsk Region	46,20	53,80	—	0,48	99,52
Калининградская область Kaliningrad Region	42,9	57,1	65	30	70
Санкт-Петербург St. Petersburg	39	61	39	16	74
Республика Крым Republic of Crimea	50,7	49,3	62	—	—
Краснодарский край Krasnodar Region	47	53	55	—	100
Волгоградская область Volgograd Region	46,8	53,2	65	3,7	96,3
Кабардино-Балкарская Республика Kabardino-Balkarian Republic	30	70	60	—	100
Республика Марий Эл Mari El Republic	46	54	55	60	40
Республика Татарстан Republic of Tatarstan	20,1	79,9	60,5	50	50
Удмуртская Республика Udmurt Republic	15	85	55	—	100
Чувашская Республика Chuvash Republic	35	65	66	3	97
Кировская область Kirov Region	25	75	65	2	98
Оренбургская область Orenburg Region	54	46	64,5	—	—
Курганская область Kurgan Region	26	74	52	68	32
Тюменская область Tyumen Region	34	66	52,7	78	22
Ханты-Мансийский АО Khanty-Mansiysk Region	29	71	54	51	49
Красноярский край Krasnoyarsk Region	19	81	63	51	49
Новосибирская область Novosibirsk Region	27,6	72,4	57,3	—	—
Омская область Omsk Region	23,2	76,8	67	—	—
Республика Саха (Якутия) Sakha Republic (Yakutia)	48	52	60	50,8	49,2
Приморский край Primorsky Region	38	62	63	—	—
Донецкая Народная Республика Donetsk People's Republic	44,08	55,92	65,5	—	100

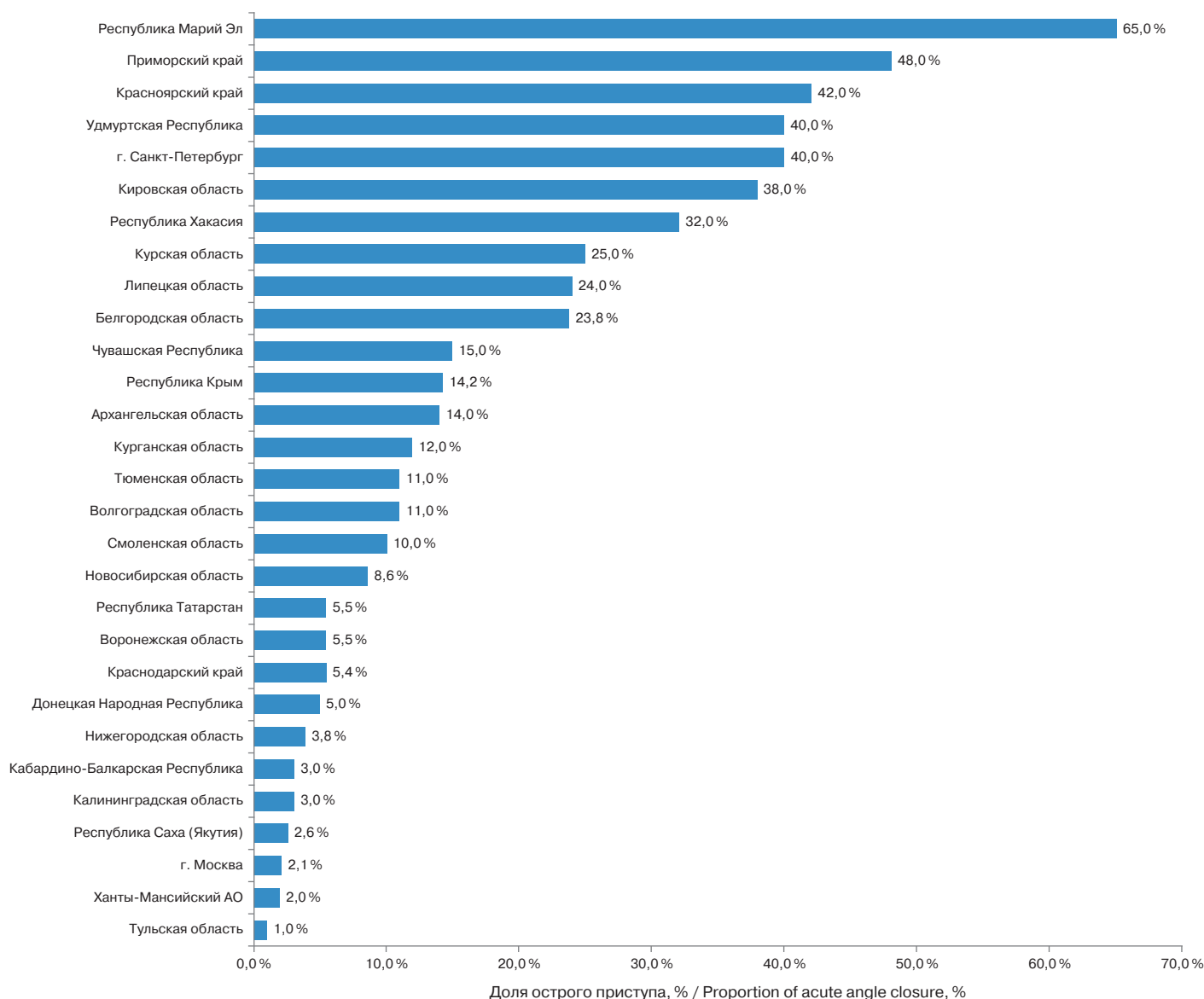


Рис. 4. Доля острого приступа от всех пациентов с ПЗУГ в процентном отношении в регионах Российской Федерации

Fig. 4. Proportion of acute angle closure among of all of patients with PACG in the regions of the Russian Federation. From bottom to top: Tula Region, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug, Moscow, Sakha Republic (Yakutia), Kaliningrad Region, Kabardino-Balkarian Republic, Nizhny Novgorod Region, Donetsk People's Republic, Krasnodar Region, Voronezh Region, Republic of Tatarstan, Novosibirsk Region, Smolensk Region, Volgograd Region, Tyumen Region, Kurgan Region, Arkhangelsk Region, Republic of Crimea, Chuvashia Republic, Belgorod Region, Lipetsk Region, Kursk Region, Republic of Khakassia, Kirov Region, St. Petersburg, Udmurt Republic, Krasnoyarsk Region, Primorsky Region, Mari El Republic

г. Санкт-Петербурге (40 %), Кировской области (38 %), Республике Хакасия (32 %) (рис. 4).

Обращает на себя внимание несоответствие данных по распространенности ПЗУГ и частоте острого приступа ПЗУГ в субъектах РФ (Республика Марий Эл, Красноярский край, Удмуртская Республика), что может свидетельствовать о недиагностируемых случаях ПЗУГ, которые без своевременного адекватного лечения приводят к острому закрытию УПК.

Анализ тактики лечения ПЗУГ в субъектах РФ, участвующих в опросе, показал соответствие оказываемой помощи пациентам с ПЗУГ актуализированным клиническим рекомендациям, включающим медикаментозное лечение, проведение лазерной иридэктомии, хирургическое лечение, в том числе антиглаукомные операции, факоэмульсификацию и комбинацию этих операций в зависимости от ситуации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом важности факторов риска развития ПЗУГ, географических факторов распространения, различных ее форм, которые требуют разную стратегию скрининга, профилактики и лечения, проведено исследование распространенности ПЗУГ на территории РФ и ее особенностей в разных регионах страны по данным экспертного мнения врачей-офтальмологов. В тех субъектах РФ, где есть автоматизированные системы учета глаукомных больных: Новосибирская область, Тюменская область, Республика Саха (Якутия), получены достоверные сведения о распространенности, демографических и анатомических особенностях закрытоугольной глаукомы в регионе, тактики ведения данной категории больных. Результаты исследования показали высокую долю ПЗУГ (8,2 %) и частоты острого приступа (19,5 %) на территории РФ. Данные о факторах риска развития ПЗУГ на территории РФ не отличаются от мировых. Лечение ПЗУГ

во всех регионах в целом проводится согласно клиническим рекомендациям. Обращает на себя внимание широкое применение холиномиметиков в отдельных регионах. Результаты исследования показали также некоторый дисбаланс высокой доли острого приступа при невысокой распространенности ПЗУГ в этнически предрасположенных к заболеванию регионах, что нуждается в дальнейшем изучении.

Литература/References

1. Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Филиппова О.М. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 7–12. [Neroev V.V., Mikhaylova L.A., Malishevskaya T.N., Petrov S.Yu., Filippova O.M. Glaucoma epidemiology in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (3): 7–12 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
3. 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
4. Chan EW, Li X, Tham YC, et al. Glaucoma in Asia: regional prevalence variations and future projections. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100 (1): 78–85. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306102
5. Cheng JW, Zong Y, Zeng YY, Wei RL. The prevalence of primary angle closure glaucoma in adult Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(7): e103222. doi: 10.1371/journal.pone.0103222
6. Song P, Wang J, Bucan K, Theodoratou E, Rudan I, Chan KY. National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: A systematic analysis. *J Glob Health*. 2017; 7 (2): 020705. doi: 10.7189/jogh.07.020705
7. Asia Pacific Glaucoma Guidelines: Kugler Publications; 2016
8. Бакунина Н.А., Сотникова Ю.П., Куроедов А.В., Газизова И.Р., Рожко Ю.И. Эпидемиология, классификация и генетика закрытоугольной глаукомы. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2021; 11 (4): 529–38. [Bakunina N., Sotnikova Yu., Kuroyedov A., Gazizova I., Razhko Yu. Epidemiology, classification and genetics of angle-closure glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2021; 11 (4): 529–38 (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2021.11.4.037
9. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. *Офтальмология*. 2013; 10 (3): 5–8. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Worldwide prevalence of primary glaucoma among different races and ethnicities. *Ophthalmology*. 2013; 10 (3): 5–8 (In Russ.)].
10. George R, Panda S, Vijaya L. Blindness in glaucoma: primary open-angle glaucoma versus primary angle-closure glaucoma — A meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2022; 36 (11): 2099–105. doi: 10.1038/s41433-021-01802-9
11. Lee J, Park JS, Jeong Y, et al. Prevalence ratio of primary angle-closure and primary open-angle glaucoma in Asian population: A meta-analysis and multiple meta-regression analysis. *Korean J Ophthalmol*. 2024; 38 (1): 42–50. doi: 10.3341/kjo.2023.0057
12. Weinreb RN, Friedman DS. WGA Consensus Series 3: Angle closure and angle closure glaucoma: Kugler Publications; 2006.
13. Foster PJ, Alsbirk PH, Baasanhu J, et al Anterior chamber depth in Mongolians: variation with age, sex, and method of measurement. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124 (1): 53–60. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71644-7
14. Vijaya L, George R, Arvind H, et al. Prevalence of primary angle-closure disease in an urban south Indian population and comparison with a rural population. The Chennai Glaucoma Study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (4): 655–60 e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.05.034
15. Cheng JW, Cheng SW, Ma XY, et al. The prevalence of primary glaucoma in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma*. 2013; 22 (4): 301–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824083ca
16. He M, Wang D, Zheng Y, et al. Heritability of anterior chamber depth as an intermediate phenotype of angle-closure in Chinese: the Guangzhou Twin Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49 (1): 81–6. doi: 10.1167/iows.07-1052
17. Bourne RR, Sukudom P, Foster PJ, et al. Prevalence of glaucoma in Thailand: a population based survey in Rom Klao District, Bangkok. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87 (9): 1069–74. doi: 10.1136/bjo.87.9.1069
18. Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R, et al. Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. *Ophthalmology*. 2003; 110 (8): 1484–90. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00564-5
19. Raychaudhuri A, Lahiri SK, Bandyopadhyay M, et al. A population based survey of the prevalence and types of glaucoma in rural West Bengal: the West Bengal Glaucoma Study. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89 (12): 1559–64. doi: 10.1136/bjo.2005.074948
20. Prum BE, Jr, Herndon LW, Jr, Moroi SE, et al. Primary Angle Closure Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 123 (1): P1–P40. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.049
21. Qu W, Li Y, Song W, et al. Prevalence and risk factors for angle-closure disease in a rural Northeast China population: a population-based survey in Bin County, Harbin. *Acta Ophthalmol*. 2011; 89 (6): e515–20. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02146.x
22. Wong TY, Foster PJ, Seah SK, Chew PT. Rates of hospital admissions for primary angle closure glaucoma among Chinese, Malays, and Indians in Singapore. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84 (9): 990–2. doi: 10.1136/bjo.84.9.990
23. Dandona L, Dandona R, Mandal P, et al. Angle-closure glaucoma in an urban population in southern India. The Andhra Pradesh eye disease study. *Ophthalmology*. 2000; 107 (9): 1710–6. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00274-8
24. Yamamoto T, Iwase A, Araie M, et al. The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology*. 2005; 112 (10): 1661–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.05.012
25. Gong P, Liang S, Carlton EJ, et al. Urbanisation and health in China. *Lancet*. 2012; 379 (9818): 843–52. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61878-3
26. Teikari J, Raivio I, Nurminen M. Incidence of acute glaucoma in Finland from 1973 to 1982. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987; 225 (5): 357–60. doi: 10.1007/BF02153405
27. Hu CC, Lin HC, Chen CS, Kuo N.W. Reduction in admissions of patients with acute primary angle closure occurring in conjunction with a rise in cataract surgery in Taiwan. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86 (4): 440–5. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01066.x
28. Курешева Н.И., Шарова Г.А. Первичный закрытый угол передней камеры: прогрессирование от подозрения до глаукомы. Часть 1. Частота и скорость перехода подозрения на первичный закрытый угол в истинно закрытый угол и первичную закрытоугольную глаукому. *Вестник офтальмологии*. 2022; 138 (4): 101–7. [Kuryseva N.I., Sharova G.A. Primary anterior chamber angle closure: progression from suspect to glaucoma. Part 1. Frequency and rate of transition from suspected primary angle closure to true angle closure and primary angle closure glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2022; 138 (4): 101–7 (In Russ.)]. doi.org/10.17116/oftalma2022138041101
29. Курешева Н.И., Шарова Г.А. Первичный закрытый угол передней камеры: прогрессирование от подозрения до глаукомы. Часть 2. Предикторы первичного закрытого угла. *Вестник офтальмологии*. 2022; 138 (4): 108–16. [Kuryseva N.I., Sharova G.A. Primary anterior chamber angle closure: progression from suspect to glaucoma. Part 2. Predictors of primary angle closure. *Vestnik Oftal'mologii*. 2022; 138 (4): 108–16 (In Russ.)]. doi.org/10.17116/oftalma2022138041108
30. Congdon NG, Foster PJ, Wamsley S, et al. Biometric gonioscopy and the effects of age, race, and sex on the anterior chamber angle. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86 (1): 18–22. doi: 10.1136/bjo.86.1.18
31. Leung CK, Palmiero PM, Weinreb RN, et al. Comparisons of anterior segment biometry between Chinese and Caucasians using anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (9): 1184–9. doi: 10.1136/bjo.2009.167296
32. Friedman DS, Gazzard G, Min CB, et al. Age and sex variation in angle findings among normal Chinese subjects: a comparison of UBM, Scheimpflug, and gonioscopic assessment of the anterior chamber angle. *J Glaucoma*. 2008; 17 (1): 5–10. doi: 10.1097/IJG.0b013e31806ab327
33. Нероев В.В., Захарова Е.К., Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М. Некоторые этнические особенности анатомо-топографических параметров структур глазного яблока у коренных жителей Республики Саха, больных глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 2: 52–7. [Neroev V.V., Zakharova E.K., Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M. Some ethnic features of the anatomical and topographic parameters of eye structures with glaucoma in indigenous residents of Sakha Republic. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 2: 52–7 (In Russ.)].
34. Devereux JG, Foster PJ, Baasanhu J, et al. Anterior chamber depth measurement as a screening tool for primary angle-closure glaucoma in an East Asian population. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118 (2): 257–63. doi: 10.1001/archoph.118.2.257
35. Foster PJ, Devereux JG, Alsbirk PH, et al. Detection of gonioscopically occludable angles and primary angle closure glaucoma by estimation of limbal chamber depth in Asians: modified grading scheme. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84 (2): 186–92. doi: 10.1136/bjo.84.2.186
36. Khor CC, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet*. 2016; 48 (5): 556–62. doi: 10.1038/ng.3540
37. Zeng K, Zhong B, Fang M, Shen XL, Huang LN. Common polymorphisms of the hOGG1, APE1 and XRCC1 genes correlate with the susceptibility and clinicopathological features of primary angle-closure glaucoma. *Biosci Rep*. 2017; 37 (3). doi: 10.1042/BSR20160644
38. Zhuang W, Wang S, Hao J, et al. Genotype-ocular biometry correlation analysis of eight primary angle closure glaucoma susceptibility loci in a cohort from Northern China. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206935. doi: 10.1371/journal.pone.0206935

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — разработка концепции исследования; Т.Н. Малишевская — разработка концепции, сбор и анализ данных, написание и редактирование статьи; С.Ю. Петров — сбор и анализ данных, редактирование статьи; С.М. Косакян — сбор и анализ данных, написание и редактирование статьи; Е.К. Захарова — сбор, анализ и обработка данных.

Authors' contribution: V.V. Neroev — development of the concept of the study; T.N. Malishevskaya — development of the concept, data collection and analysis, writing and editing of the article; S.Yu. Petrov — data collection and analysis, editing of the article; S.M. Kosakyan — data collection and analysis, writing and editing of the article; E.K. Zakharova — data collection and analysis.

Поступила: 29.10.2024. Переработана: 13.11.2024. Принята к печати: 15.11.2024
Originally received: 29.10.2024. Final revision: 13.11.2024. Accepted: 15.11.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней факультета дополнительного профессионального образования², ORCID 0000-0002-8480-0894

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

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

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения по лечению глаукомы¹, ORCID 0000-0002-6180-960X

ГАОУ РС (Я) Якутская республиканская офтальмологическая клиническая больница, ул. Свердлова, д. 15, Якутск, 677005, Россия

Екатерина Кимовна Захарова — канд. мед. наук, заведующая отделением, ORCID 0009-0004-9449-321x

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0002-8480-0894

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

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

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of glaucoma department¹, ORCID 0000-0002-6180-960X

State Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) Yakutsk Republic Ophthalmological Clinical Hospital, 15, Sverdlova St., Yakutsk, 677005, Russia

Ekaterina K. Zakharova — Cand. of Med. Sci., head of the ophthalmological department, ORCID 0009-0004-9449-321x

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-17-23>



Динамика остроты зрения, показателей оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии — ангиографии у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации при применении каскадной плазмифiltrации

А.А. Воложев✉, А.Н. Куликов, А.Н. Бельских, Д.С. Мальцев, С.Е. Беднова

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Цель работы — изучить структурно-функциональные изменения макулярной зоны у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации (сВМД) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), ОКТ-ангиографии (ОКТА) и визометрии после применения каскадной плазмифiltrации (КПФ). **Материал и методы.** Пациенты (63 чел., 94 глаза) с промежуточной стадией сВМД случайным образом были разделены на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 34 пациента (52 глаза), которым выполнялись 4 процедуры КПФ на аппарате OptoNova с использованием плазмифiltrатора Plasmflo и фракционатора Cascadeflo EC40 с периодичностью один раз в неделю в течение 1 мес. Во 2-ю группу (контрольную) вошли 29 пациентов (42 глаза), которые не получали какого-либо специфического лечения. Пациентам основной группы до курса КПФ, а также после него (через 1 мес от начала наблюдения), через 6 и 12 мес после лечения, наряду со стандартным офтальмологическим обследованием, проводились ОКТ и ОКТА. Пациентам контрольной группы аналогичное обследование также выполнялось в указанные сроки — через 1, 6, 12 мес от начала наблюдения. **Результаты.** По данным ОКТ, ОКТА и визометрии, у пациентов с сВМД на фоне применения КПФ наблюдается положительная динамика структурно-функциональных показателей макулярной сетчатки. При этом статистически значимая разница между двумя группами отмечается начиная с первого месяца и сохраняется на 12 мес наблюдения, что указывает на стабилизацию патологического процесса в течение указанного срока. **Заключение.** Данные ОКТ, ОКТА и визометрии демонстрируют улучшение структурно-функциональных показателей макулярной зоны у пациентов с сВМД после применения КПФ. Отмечается снижение риска прогрессирования заболевания до поздней стадии и стабилизация зрительных функций. В нашем исследовании положительное влияние эффектов КПФ сохранялось в течение 12 мес, однако, очевидно, позитивный результат процедуры имеет временный характер, что обосновывает необходимость дальнейших наблюдений для определения оптимальных сроков реализации повторных курсов.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; лечение сухой формы ВМД; каскадная плазмифiltrация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Воложев А.А., Куликов А.Н., Бельских А.Н., Мальцев Д.С., Беднова С.Е. Динамика остроты зрения, показателей оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии — ангиографии у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации при применении каскадной плазмифiltrации. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1):17-23. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-17-23>

Dynamics of visual acuity, optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography indicators of patients with dry form of age-related macular degeneration using double filtration plasmapheresis

Aleksandr A. Volozhev✉, Aleksey N. Kulikov, Andrey N. Belskih, Dmitrii S. Maltsev, Svetlana E. Bednova

S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia
aleksandr-volozh@mail.ru

Purpose: to study the structural and functional changes in the macular zone in patients with dry age-related macular degeneration (dAMD) according to optical coherence tomography (OCT), OCT angiography (OCTA) and visometry after the use of cascade plasma filtration. **Materials and methods.** A total of 63 patients (94 eyes) with intermediate-stage sAMD were randomly divided into two groups. Group 1 (main) included 34 patients (52 eyes) who underwent 4 cascade plasmafiltration (CPF) procedures on the OctoNova device using the Plasmaflo plasma filter and the Cascadeflo EC40 fractionator once a week for 1 month. Group 2 (control) included 29 patients (42 eyes) who did not receive any specific treatment. Patients of the main group underwent OCT and OCTA along with a standard ophthalmological examination before the CPF course, as well as after it (1 month from the start of observation), 6 and 12 months after treatment. Patients of the control group also underwent a similar examination at the specified times — 1, 6, 12 months from the start of follow-up. **Results.** According to OCT, OCTA and visometry data, positive dynamics of structural and functional indices of the macular retina are observed in patients with sAMD after CPF. At the same time, a statistically significant difference between the two groups is noted starting from the first month and persists for 12 months of follow-up, which indicates stabilization of the pathological process during the specified period. **Conclusion.** OCT, OCTA and visometry data demonstrate improvement of the structural and functional indices of the macular zone in patients with sAMD after the use of CPF. A decrease in the risk of disease progression to a late stage and stabilization of visual functions are noted. In our study, the positive effect of the CPF persisted for 12 months, however, obviously, the positive result of the procedure is temporary, which justifies the need for further observations to determine the optimal timing of repeated courses.

Keywords: age-related macular degeneration; treatment of dry AMD; double filtration plasmapheresis

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: Volozhev A.A., Kulikov A.N., Belskih A.N., Maltsev D.S., Bednova S.E. Dynamics of visual acuity, optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography indicators of patients with dry form of age-related macular degeneration using double filtration plasmapheresis. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 17–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-17-23>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание с преимущественным поражением хориокапилляров, мембраны Бруха, пигментного эпителия и фоторецепторных клеток центральной области глазного дна, которое является основной причиной потери центрального зрения у пациентов старшей возрастной группы [1]. Основным проявлением ВМД является повреждение пигментного эпителия с формированием друз. Впервые друзы сетчатки как «коллоидные тельца» при ВМД описал F. Donders в 1857 г. [2]. ВМД как нозологическая единица впервые описана J. Hutchinson в 1874 г. в виде «симметричного центрального хориоретинального заболевания, происходящего у пожилых лиц» [3]. Для описания центральной дистрофии сетчатки O. Naab в 1885 г. впервые применил термин «сенильная макулярная дегенерация» [4]. Позднее он опубликовал атлас по офтальмологии, в котором подробно описаны признаки ВМД [5]. В 1973 г. J. Gass описал ВМД как хроническое дистрофическое заболевание с преимущественным поражением хориокапиллярного слоя, мембраны Бруха и пигментного эпителия сетчатки с последующим вовлечением фоторецепторов [6].

На сегодняшний день ВМД является наиболее частой причиной прогрессирующего снижения зрения, ведуще-

го к потере трудоспособности у лиц пожилого возраста. По последним данным, в России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [7]. Распространенность ВМД среди населения в возрасте старше 65 лет составляет 15 %, а среди лиц старше 85 лет превышает 30 %. Проявления ВМД на парном глазу выявляются в течение 5 лет после первого глаза, что говорит о двустороннем течении патологических процессов [8]. В 2020 г. в мире насчитывалось около 200 млн человек с признаками ВМД [9]. При этом распространенность ВМД в общей популяции больше среди лиц европеоидной расы (12,3 %), чем у лиц азиатского (7,4 %) и африканского (7,5 %) происхождения. Значимого гендерного влияния на распространенность ВМД не выявлено [10].

Этиология и патогенез ВМД в настоящее время остаются до конца не раскрытыми и являются предметом дискуссий. Выделяют факторы риска развития ВМД (возраст, наследственность, образ жизни и т. д.), вызывающие нарушение обмена веществ, сдвиги гемореологических показателей и способствующие активации процессов друзогенеза, а в дальнейшем — неоваскуляризации. Иммуногистохимический анализ друз выявил множество иммуноассоциированных элементов и факторов воспаления, таких как С-реактивный

белок, иммуноглобулины, острофазовые молекулы системы комплемента [11]. Прогрессирование заболевания сопровождается увеличением размера и числа друз. Исходом сухой формы ВМД (сВМД) является географическая атрофия пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя в проекции зон распада крупных друз, сопровождающаяся потерей центрального зрения [12]. Таким образом, друзы являются не только важным диагностическим маркером заболевания, но и важным критерием прогноза, ответственным за зрительный исход. Контроль за динамикой прогрессирования друз может позволить за счет своевременного начала лечения изменить течение сВМД и повлиять на риски необратимого снижения центрального зрения.

Высокоэффективным методом, применяемым в нашей стране с целью коррекции острых и хронических метаболических нарушений, а также лечения хронического воспаления, является каскадная плазмифильтрация (КПФ). КПФ — высокотехнологичная процедура очищения крови, основанная на современных нано- и биотехнологиях, в ходе которой при помощи использования мембран с определенным размером и положением пор происходит избирательное удаление из крови пациента преимущественно патогенных компонентов. При этом практически все полезные и важные для организма компоненты возвращаются в кровоток. Кроме этого, процедуры КПФ обладают плейотропными эффектами: противовоспалительным (снижение С-реактивного белка — СРБ, фибриногена, ферритина, гомоцистеина), антитромботическим (снижение фактора Виллибранда, PAI-1, протромбинового индекса), ангиопротективным (снижение sE-, sP-, sL-селектина, sICAM), реокорректирующим (снижение вязкости крови и плазмы) [13]. Применение КПФ у пациентов с сВМД патогенетически аргументировано, но в доступной литературе корректный анализ эффективности и безопасности применения ее у пациентов с промежуточной стадией сВМД представлен единичными публикациями.

ЦЕЛЬ работы — изучить структурно-функциональные изменения макулярной зоны у пациентов с сВМД по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), ОКТ-ангиографии (ОКТА) и визометрии после применения КПФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В это проспективное рандомизированное контролируемое интервенционное исследование включено 63 последовательных пациента (94 глаза) с промежуточной стадией сВМД. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 34 пациента (52 глаза), которым выполнялась КПФ на аппарате OctoNova с использованием плазмифильтра Plasmaflo и фракционатора Cascadeflo EC40 с нерегулярным расположением пор размером 30 нм. Курс лечения включал 4 процедуры КПФ с периодичностью один раз в неделю в течение 1 мес (стандартный подход, реализуемый при лечении заболеваний со сходными с сВМД метаболическими и реологическими нарушениями). Объем перфузии при каждой процедуре составлял 1,0 объем циркулирующей плазмы. Во 2-ю группу (контрольную) вошли 29 пациентов (42 глаза), которые не получали какого-либо специфического лечения. Пациентам основной группы в сроки до курса КПФ, после курса КПФ (через 1 мес от начала наблюдения), через 6 и 12 мес, наряду со стандартным офтальмологическим обследованием, дополнительно проводилась ОКТ и ОКТА. Пациентам контрольной группы аналогичное обследование выполнялось в те же сроки — через 1, 6, 12 мес от начала наблюдения.

Критериями включения пациентов в исследование были

промежуточная стадия сВМД (AREDS 3) с наличием друз диаметром ≥ 125 мкм; прозрачные оптические среды глаза. Критериями исключения из исследования были: наличие в анамнезе офтальмологической патологии, влияющей на функцию сетчатки и зрительного нерва (амблиопия, закрытые и открытые травмы глаза, диабетическая ретинопатия, глаукома, отслойка сетчатки, посттромботическая ретинопатия и др.); изменение прозрачности оптических сред глаза в период наблюдения (понижение коэффициента прозрачности оптических сред на 1 единицу и более по данным исследования на приборе Tonoref II (Nidek, Япония); противопоказания к проведению КПФ; нежелание пациента продолжать участие в исследовании, неявка в срок на контрольное обследование.

Максимальную скорректированную остроту зрения (МКОЗ) исследовали по таблицам Головина — Сивцева, фиксируя результат в десятичном исчислении, и таблицам ETDRS, фиксируя количество распознанных знаков.

ОКТ и ОКТА выполняли с помощью томографа RTVue XR Avanti (Optovue Inc., США), применялись протоколы сканирования Angio Retina 6 mm и Retina Map. Для оценки структурно-анатомических изменений фиксировали высоту (в мкм) друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки (ДОПЭС) в максимальной точке, используя программное обеспечение прибора. Расчет площади ДОПЭС производили дополнительно при помощи программного пакета обработки изображений ImageJ (NIH, Bethesda, США). Для расчета использовалась структурная анфас-проекция $6,0 \times 6,0$ мм, полученная между двумя линиями сегментации мембраны Бруха в позиции 0 и 10 мкм. Через алгоритм Analyze > Set Scale выполнялся перевод значений из пикселей в мм. Исследуемый участок ДОПЭС на оптическом срезе выделялся с использованием функции графического редактора ImageJ «Freehand selection». Площадь ДОПЭС определяли, используя алгоритм Analyze > Measure (рис. 1).

Получаемые в результате исследований параметры заносили в электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft.Inc). Для оценки нормальности распределения использовали графические данные построения гистограммы и крите-

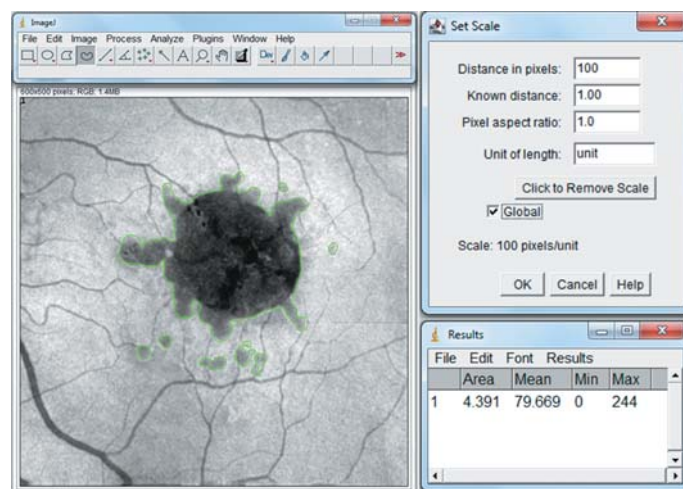


Рис. 1. Репрезентативный пример вычисления площади ДОПЭС у пациента с сВМД. Структурная En Face проекция скана протокола HD Angio Retina 6 mm

Fig. 1. Example of area drusenoid detachment of the retinal pigment epithelium (DDRPE) estimation in patients with dry AMD. Structural En Face scan of protocol HD Angio Retina 6 mm

рий Шапиро — Уилка при выборке менее 50 наблюдений, при большей выборке — критерий Колмогорова — Смирнова. Поскольку все показатели не соответствовали нормальному распределению, рассчитывали медиану и квартильный размах в виде $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения групп применяли U-критерий Манна — Уитни, для сравнения зависимых параметров внутри группы применяли критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики пациентов в начале исследования, представленные в таблице 1, не имели статистических различий.

Анализ динамики остроты зрения (табл. 2, рис. 2) показал, что в основной группе после курса КПФ (через 1 мес от начала наблюдения) на сроке 6 мес отмечается статистически значимое повышение МКОЗ (с 78,0 до 80,5 знака, $p = 0,04$) с сохранением значений до 12 мес, что мы трактовали как стабилизацию патологического процесса. В контрольной группе отмечалось достоверное снижение МКОЗ с 6 до 12 мес исследования включительно (с 79,0 до 77,0 зна-

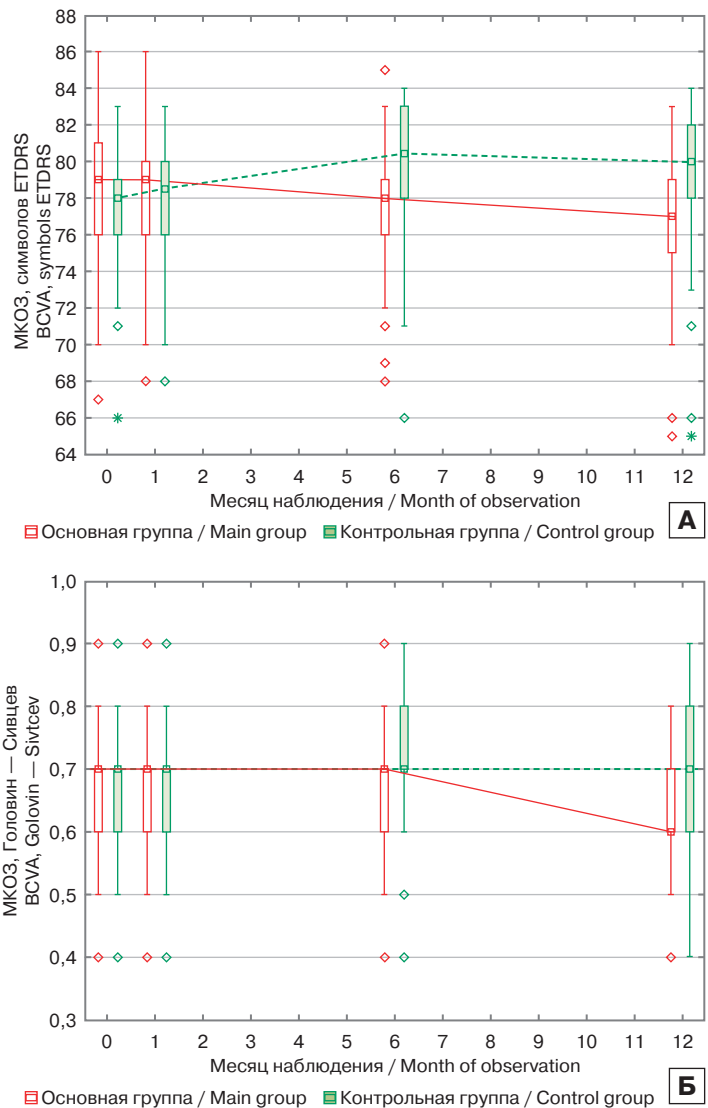


Рис. 2. Динамика остроты зрения в изучаемых группах. А — по таблице ETDRS. Б — по таблице Головина — Сивцева

Fig. 2. Visual acuity changes in study groups. А — accordingly ETDRS table. Б — according Golovin — Sivtsev table

Таблица 1. Исходные клинико-демографические параметры пациентов, включенных в исследование

Table 1. Baseline clinical and demographic parameters of patients included in the study

Параметр Parameters	Основная группа Main group n = 52	Группа контроля Control group n = 42	p
Пол, ж/м Gender, female/male	19/15	16/13	—
Возраст, лет Age, yrs	70,5 [63; 78]	71,5 [65; 77]	0,6
Срок наблюдения, мес Duration of following, months	12	12	—
Максимальная высота ДОПЭС, мкм Max height of DDRPE, μm	211,5 [168,0; 263,0]	195,0 [166,0; 220,0]	0,25
Площадь ДОПЭС, мм ² Area of DDRPE, mm ²	6,25 [3,7; 7,3]	5,7 [4,5; 6,8]	0,54
МКОЗ по таблице Головина — Сивцева BCVA, Golovin — Sivtsev table	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]	0,47
МКОЗ по таблице ETDRS BCVA, ETDRS table	78,0 [76,0; 79,0]	79,0 [76,0; 81,0]	0,43

Примечание. ДОПЭС — друзеноидная отслойка пигментного эпителия сетчатки, n — количество глаз.

Note. DDRPE — drusenoid detachment of the retinal pigment epithelium, n — number of eyes.

Таблица 2. Динамика остроты зрения в изучаемых группах

Table 2. Visual acuity changes in study groups

МКОЗ по таблице Головина — Сивцева BCVA, Golovin — Sivtsev table	Основная группа Main group n = 52	Группа контроля Control group n = 42	p
Начало наблюдения Onset of monitoring	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]	0,47
1 мес In 1 month	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]	0,67
6 мес In 6 months	0,7* [0,7; 0,8]	0,7 [0,6; 0,7]	0,10
12 мес In 12 months	0,7* [0,6; 0,8]	0,6* [0,6; 0,7]	0,08
Итоговая динамика, p Final change, p	0,04	< 0,01	—
МКОЗ по таблице ETDRS BCVA, ETDRS table	Основная группа Main group n = 52	Группа контроля Control group n = 42	p
Начало наблюдения Onset of monitoring	78,0 [76; 79]	79,0 [76; 81]	0,43
1 мес In 1 month	78,5 [76; 80]	79,0 [76; 80]	0,83
6 мес In 6 months	80,5* [78; 83]	78,0* [76; 79]	0,02
12 мес In 12 months	80,0* [78; 82]	77,0* [75; 79]	< 0,01
Итоговая динамика, p Final dynamic, p	< 0,01	< 0,01	—

Примечание. * — статистически значимое различие относительно начала наблюдения по критерию Уилкоксона, n — количество глаз.

Note. * — statistically significant difference relative to the initial level according to the Wilcoxon test, n — number of eyes.

Таблица 3. Динамика площади ДОПЭС в изучаемых группах
Table 3. DDRPE area changes in study groups

Площадь ДОПЭС, мм ² Area DDRPE, mm ²	Основная группа Main group n = 52	Группа контроля Control group n = 42	p
Начало наблюдения Onset of observation	6,25 [3,7; 7,3]	5,70 [4,5; 6,8]	0,54
1 мес In 1 month	4,15* [3,6; 6,7]	5,70 [4,5; 6,8]	0,28
6 мес In 6 months	3,70* [2,2; 4,8]	5,70 [4,5; 6,8]	< 0,01
12 мес In 12 months	3,70* [1,0; 4,3]	5,85 [4,4; 6,8]	< 0,01
Итоговая динамика, p Final dynamic, p	< 0,01	0,06	—

Примечание. ДОПЭС — друзеноидная ослойка пигментного эпителия сетчатки, * — статистически значимое различие относительно начала наблюдения по критерию Уилкоксона, n — количество глаз.
Note. DDRPE — drusenoid detachment of the retinal pigment epithelium, * — statistically significant difference relative to the initial level according to the Wilcoxon test, n — number of eyes.

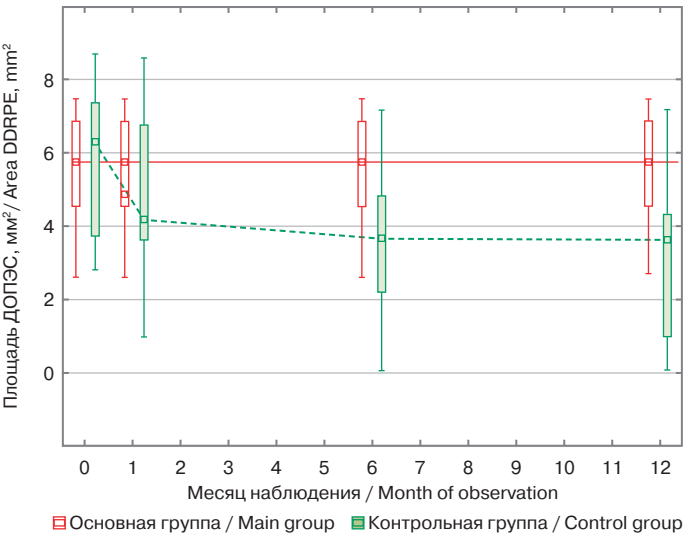


Рис. 3. Динамика площади ДОПЭС в изучаемых группах
Fig. 3. DDRPE area changes in study groups

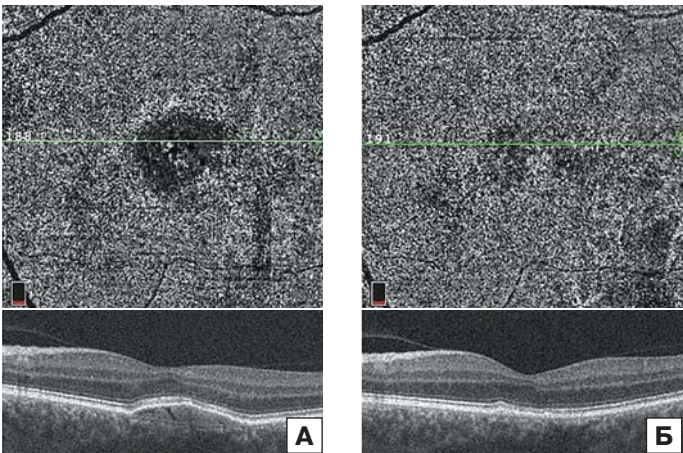


Рис. 5. Пример структурно-анатомических изменений при применении КПФ у пациентов с сВМД по данным ОКТ и ОКТА. А — начало наблюдения. Б — 1 мес. В — 6 мес. Г — 12 мес
Fig. 5. Example of structural and anatomical changes after DFPP using in patients with dAMD accordingly OCT and OCTA. A — onset of observation. Б — 1 month. В — 6 months. Г — 12 months

Таблица 4. Динамика высоты ДОПЭС в изучаемых группах
Table 4. DDRPE height changes in study groups

Максимальная высота ДОПЭС, мкм Height DDRPE, μ m	Основная группа Main group n = 52	Группа контроля Control group n = 42	p
Начало наблюдения Onset of observation	211,5 [168; 263]	195,0 [166; 220]	0,25
1 мес In 1 month	199,0* [163; 240]	194,5 [173; 225]	0,91
6 мес In 6 months	158,5* [88; 200]	195,0 [173; 226]	< 0,01
12 мес In 12 months	147,5* [20; 191]	195,5 [173; 224]	< 0,01
Итоговая динамика, p Final dynamic, p	< 0,01	0,12	—

Примечание. ДОПЭС — друзеноидная ослойка пигментного эпителия сетчатки, * — статистически значимое различие относительно начала наблюдения по критерию Уилкоксона, n — количество глаз.
Note. DDRPE — drusenoid detachment of the retinal pigment epithelium, * — statistically significant difference relative to the initial level according to the Wilcoxon test, n — number of eyes.

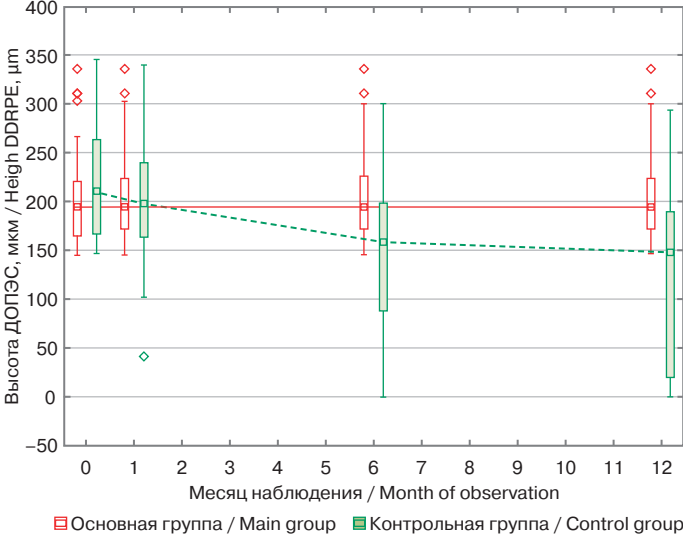
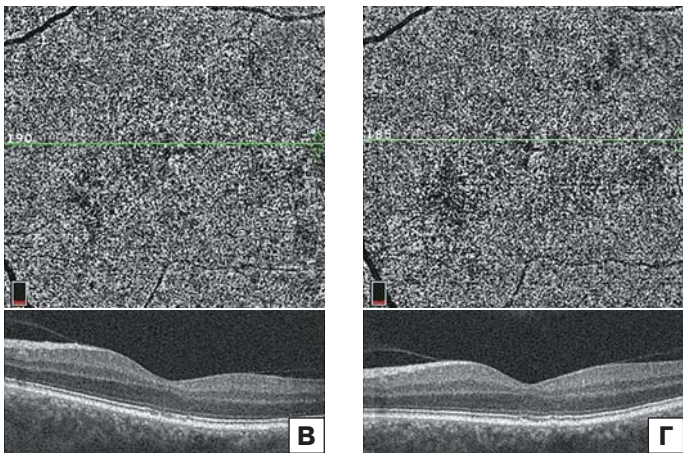


Рис. 4. Динамика высоты ДОПЭС в изучаемых группах
Fig. 4. DDRPE height changes in study groups



ка, $p < 0,01$). Данные изменения нашли подтверждение в достоверном различии показателей по ETDRS между основной и контрольной группами на 6 мес (80,5 и 78,0 знака, $p = 0,02$) и 12 мес (80,0 и 77,0 знака, $p < 0,01$) соответственно.

Сравнительная оценка динамики МКОЗ с помощью менее чувствительного метода исследования — по таблицам Головина — Сивцева — позволила выявить лишь понижение остроты зрения у пациентов контрольной группы по сравнению с основной через 12 мес наблюдения (0,6 и 0,7), но это различие не было статистически значимым ($p = 0,08$).

Анализ динамики структурно-анатомических изменений в исследуемых группах по данным ОКТ и ОКТА, представленным в таблицах 3 и 4, а также на рисунках 3–5, выявил, что в основной группе уже после курса КПФ (1 мес от начала наблюдения) отмечается статистически значимое снижение максимальной высоты (с 211,5 до 147,5 мкм, $p < 0,01$) и площади ДОПЭС (с 6,25 до 3,7 мм², $p < 0,01$) в течение всего срока наблюдения — 12 мес. В контрольной группе динамика максимальной высоты и площади ДОПЭС не имеет статистической значимости ($p > 0,05$). Данные изменения нашли подтверждение в статистически достоверном различии данных показателей между основной и контрольной группой на сроке 6 мес — 158,5 и 195,0 мкм ($p < 0,01$) по высоте отслойки и 3,70 и 5,70 мм² ($p < 0,01$) по площади отслойки и 12 мес — 147,5 и 195,5 ($p < 0,01$) по высоте отслойки и 3,70 и 5,85 мм² ($p < 0,01$) по площади отслойки соответственно. При этом у одного пациента контрольной группы отмечено прогрессирование ВМД с переходом во влажную форму и необходимостью проведения антиангиогенной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

ВМД — это хроническое заболевание полиэтиологической природы с прогрессирующим течением, приводящее к потере центрального зрения. По данным исследования AREDS2, 10-летний риск развития поздней стадии ВМД (категория 4) у пациентов с промежуточной стадией (категория 3) достигает 49 % [14]. Согласно клиническим рекомендациям, вектор лечения промежуточной стадии ВМД направлен на снижение риска прогрессирования заболевания до поздней стадии и стабилизацию зрительных функций. Рекомендован прием препаратов антиоксидантного действия (витаминно-минеральные комплексы), полиненасыщенных жирных кислот (коррекция липидного обмена). В нашей стране широко и с большим успехом с целью коррекции липидного обмена применяются процедуры экстракорпорального реоафереза (КПФ, гепарининдуцированная преципитация липопротеидов, липидная фильтрация, иммуносорбция липопротеидов). Контролируемые рандомизированные клинические исследования продемонстрировали безопасность и эффективность реоафереза для лечения пациентов с ВМД, особенно при сухой форме [15–17].

Процедуры экстракорпорального реоафереза обладают не только выраженным гиполипидемическим воздействием, но и рядом плейотропных эффектов [13]:

— снижением провоспалительных пептидов (в том числе цитокинов) и прокоагуляционных факторов, обеспечивающим тем самым ангиопротективное действие;

— улучшением вязкости цельной крови, стимулированием эндотелийопосредованной вазодилатации с положительным влиянием на гемореологическую картину, улучшением перфузии в микроциркуляторном русле.

Способность экстракорпорального реоафереза (в том числе КПФ) в короткие сроки вызывать выраженные положительные изменения в метаболическом, реологическом,

воспалительном, антиоксидантном профиле плазмы крови позволяет предположить, что его применение у пациентов с ВМД будет эффективным в большей или меньшей степени.

В нашем исследовании при комплексной оценке структурно-функциональных изменений центральной зоны глазного дна после применения каскадной плазмодифiltrации у пациентов с ВМД выявлена достоверная положительная динамика. Курс КПФ определил положительную тенденцию анатомических изменений макулярной зоны, выраженную в достоверном снижении высоты и площади ДОПЭС. При этом в зоне разрешения ДОПЭС основной группы не наблюдалось обширных очагов географической атрофии с сохранением сосудистой оболочки. В контрольной группе при относительной тенденции у некоторых пациентов к естественному разрешению ДОПЭС наблюдались неизбежные атрофические изменения пигментного и нейрорепаритивного сетчатки и собственно сосудистой оболочки. Кроме того, у некоторых пациентов контрольной группы отмечено повышение показателей высоты и площади ДОПЭС. У одного пациента выявлено прогрессирование ВМД с переходом во влажную форму и необходимостью проведения антиангиогенной терапии.

Структурно-анатомические изменения макулярной зоны определили изменения функциональных показателей. Так, в основной группе отмечается достоверное повышение остроты зрения, что топографически соответствует зонам разрешения ДОПЭС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом исследовании показано, что после КПФ у пациентов с ВМД наблюдается улучшение структурно-функциональных показателей макулярной зоны по данным ОКТ, ОКТА и визометрии. Отмечается снижение риска прогрессирования заболевания до поздней стадии и стабилизация зрительных функций. В нашем исследовании положительное влияние эффектов КПФ сохранялось в течение 12 мес, однако очевидно, что позитивный результат процедуры имеет временный характер, что обосновывает необходимость дальнейших наблюдений для определения оптимальных сроков реализации повторных курсов.

Литература/References

1. Измайлов А.С. Лечение «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2017; 1: 56–60. [Izmaylov A.S. Treatment of a “dry” form of age-related macular degeneration. *RMJ “Klinicheskaya oftalmologia”*. 2017; 1: 56–60 (In Russ.)]. doi: 10.21689/2311-7729-2017-1-1-56-60
2. Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1857; 3 (1): 139–65. <https://doi.org/10.1007/BF02720685>
3. Hutchinson J. Symmetrical central choroido-retinal disease occurring in senile persons. *The Royal London Ophthalmic Hospital records and journal of ophthalmic medicine and surgery*. 1874; 231–44.
4. Haab O. Erkrankungen der Macula Lutea. *Centralblatt für praktische Augenheilkunde*. 1885; 383–4.
5. Haab O. Atlas und Grundriss der Ophthalmoskopie und ophthalmoskopischen Diagnostik. Atlas and outline of ophthalmoscopy and ophthalmoscopic diagnostics. Lehmann: München, 1908. <https://wellcomecollection.org/works/vp57fvcq>
6. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1973 Sep; 90 (3): 206–17. doi: 10.1001/archoph.1973.01000050208006
7. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006; 122 (1): 209–14. [Liebman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Vestnik ofal'mologii*. 2006; 122 (1): 209–14 (In Russ.)].
8. Коняев Д.А., Попова Е.В., Титов А.А. и др. Распространенность заболеваний глаза у пожилых — глобальная проблема современности. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021; 65 (1): 62–8. [Konyayev D.A.,

- Popova E.V., Titov A.A., et al. The prevalence of eye diseases in the elderly population is a global problem of modernity. *Health care of the Russian Federation*. 2021; 65 (1): 62–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68>
9. Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Jul 20; 117 (29–30): 513–20. doi: 10.3238/arztebl.2020.0513
10. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb; 2 (2): e106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
11. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. 2021 May; 105 (3): 473–91. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003
12. De Jong PTVM. Elusive drusen and changing terminology of AMD. *Eye (Lond)*. 2018 May; 32(5): 904–14. doi: 10.1038/eye.2017.298
13. Мануилов А.С., Бардаков С.Н., Апчел А.В. и др. Опыт применения каскадной плазмодифльтрации в комбинированном лечении системной красной волчанки на фоне программного гемодиализа. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 20 (2): 115–9. [Manuilov A.S., Bardakov S.N., Apchel A.V., et al. The experience of using cascade plasmofiltration in combined treatment with systemic lupus erythematosus on the background of programmed hemodialysis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 20 (2): 115–9 (In Russ.). doi: 10.17816/brmma12278
14. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al; AREDS2 Research Group. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and ω -3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Jul 1; 140 (7): 692–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640
15. Brunner R, Widder RA, Walter P, et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration: a randomized trial. *Retina*. 2000; 20 (5): 483–91. doi: 10.1097/00006982-200009000-00009
16. Swartz M, Rabetoy G. Treatment of non-exudative age-related macular degeneration using membrane differential filtration apheresis [meeting abstract from the Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting. Fort Lauderdale, Florida, USA. May 9–14, 1999]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40: S319.
17. Klingel R, Fassbender C, Heibges A, et al. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. *Ther Apher Dial*. 2010 Jun; 14 (3): 276–86. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00807.x

Вклад авторов в работу: А.А. Воложев — сбор и анализ данных, написание статьи; А.Н. Куликов — концепция и дизайн исследования, заключительное редактирование статьи; А.Н. Бельских — критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; Д.С. Мальцев — математическое моделирование, техническое редактирование; С.Е. Беднова — техническое редактирование, оформление библиографии.

Authors' contribution: A.A. Volozhev — data collection and analysis, writing of the article; A.N. Kulikov — concept and design of the study, final editing of the article; A.N. Belskih — critical revision of the article for significant intellectual content; D.S. Maltsev — mathematical modelling, technical editing of the article; S.E. Bednova — technical editing of the article, references preparation.

Поступила: 12.01.2024. Переработана: 22.01.2024. Принята к печати: 23.01.2024
Originally received: 12.01.2024. Final revision: 22.01.2024. Accepted: 23.01.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Александр Аркадьевич Воложев — адъюнкт кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0001-5446-5063

Алексей Николаевич Куликов — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0002-5274-6993

Андрей Николаевич Бельских — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой нефрологии и эфферентной терапии, ORCID 0000-0002-0421-3797

Дмитрий Сергеевич Мальцев — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0001-6598-3982

Светлана Евгеньевна Беднова — врач клиники нефрологии и эфферентной терапии, ORCID 0009-0006-3960-7346

Для контактов: Александр Аркадьевич Воложев, aleksandr-volozh@mail.ru

S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia

Aleksandr A. Volozhev — adjunct of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0001-5446-5063

Aleksey N. Kulikov — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0002-5274-6993

Andrey N. Belskih — Dr. of Med. Sci., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of chair of nephrology and blood purification, ORCID 0000-0002-0421-3797

Dmitrii S. Maltsev — Dr. of Med. Sci., professor of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0001-6598-3982

Svetlana E. Bednova — researcher, chair of nephrology and blood purification, ORCID 0009-0006-3960-7346

For contacts: Aleksandr A. Volozhev, aleksandr-volozh@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-24-29>

Анализ системных факторов риска ретинальных венозных окклюзий у пациентов молодого возраста

А.Б. Галимова✉, В.У. Галимова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Всероссийский центр глазной и пластической хирургии), ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, Республика Башкортостан, 450075, Россия

Цель работы — анализ системных факторов риска ретинальных венозных окклюзий (РВО) у пациентов молодого возраста. **Материал и методы.** В проспективном исследовании серии случаев приняли участие 23 пациента с РВО в возрасте от 24 до 44 лет. Кроме стандартного офтальмологического обследования всем пациентам определяли уровень артериального давления и индекс массы тела, исследовали содержание глюкозы и общего холестерина в крови. **Результаты.** У подавляющего большинства пациентов диагностирована окклюзия центральной вены сетчатки (73,91%), в четверти случаев (26,09%) — окклюзия ветви центральной вены сетчатки. Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистой патологии установлены у 73,91% пациентов. Наиболее распространенными из них были избыточная масса тела / ожирение (60,27%) и гиперлипидемия (47,37%). Артериальная гипертензия, курение и комбинация гиперлипидемии с избыточной массой тела / ожирением выявлены у 34,78% пациентов. Гипергликемия натощак обнаружена в 9,5% случаев. Из шести пациентов, не имевших традиционных факторов риска, у четверых развитие РВО было ассоциировано с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Одна пациентка страдала наследственной формой тромбофилии (мутация Лейдена). **Заключение.** Развитие РВО у пациентов молодого возраста в 73,91% случаев ассоциировано с модифицируемыми факторами риска кардиоваскулярной патологии. Воздействие этих факторов и их комбинаций способствует повреждению сосудистой стенки, локальному нарушению гемодинамики и гиперкоагуляции, которые формируют триаду Вирхова, лежащую в основе патогенеза окклюзий вен сетчатки.

Ключевые слова: ретинальная венозная окклюзия; окклюзия центральной вены сетчатки; факторы риска; триада Вирхова; новая коронавирусная инфекция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Галимова А.Б., Галимова В.У. Анализ системных факторов риска ретинальных венозных окклюзий у пациентов молодого возраста. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 24-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-24-29>

Analysis of systemic risk factors in young patients with retinal vein occlusion

Aysylu B. Galimova✉, Venera U. Galimova

Bashkir State Medical University (Russian Centre for Eye and Plastic Surgery), 67, Bldg 1, Richard Sorge St., Ufa, Bashkortostan, 450075, Russia
aible@mail.ru

Purpose: to analyze systemic risk factors of retinal vein occlusion (RVO) in young patients. **Material and methods.** 23 patients with RVO aged 24–44 were enrolled in a prospective case series study. All patients underwent standard ophthalmological examination, blood pressure

measurement, body mass index calculation, fasting glucose and total cholesterol test. **Results.** Most patients (73.91%) were diagnosed with central RVO, others (26.09%) had branch RVO. Modifiable cardiovascular risk factors were identified in 73.91% of patients. The most prevalent risk factors were overweight/obesity (60.27%) and hyperlipidemia (47.37%). Arterial hypertension, smoking and a combination of hyperlipidemia and overweight/obesity were identified in 34.78% of patients. High fasting glucose level was detected in 9.5% of patients. In four cases out of six without traditional risk factors, RVO was associated with COVID-19. One patient suffered from hereditary thrombophilia (Leiden's mutation). **Conclusion.** RVO in young patients is associated with modifiable cardiovascular risk factors in 73.91% of cases. The impact of these risk factors and their combinations leads to vessels wall damage, local circulatory disturbance and hyperviscosity syndrome comprising a Virchow's triad that underlies the pathogenesis of RVO.

Keywords: retinal vein occlusion; central retinal vein occlusion; risk factors; Virchow's triad; COVID-19

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: Galimova A.B., Galimova V.U. Analysis of systemic risk factors in young patients with retinal vein occlusion. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 24-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-24-29>

Ретинальная венозная окклюзия (РВО) занимает второе место по распространенности среди сосудистых заболеваний сетчатки, уступая первенство лишь диабетической ретинопатии [1]. Принято считать, что окклюзия вен сетчатки чаще развивается у лиц пожилого возраста [1, 2]. Однако относительно недавнее исследование отечественных авторов продемонстрировало существенное увеличение доли лиц трудоспособного возраста (41–59 лет) в структуре заболеваемости РВО: с 25 до 39% [3]. Тенденция к омоложению РВО стала особенно заметной в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Многочисленные публикации свидетельствуют о том, что окклюзия вен сетчатки может стать одним из осложнений COVID-19 у молодых пациентов, не имеющих системных факторов риска сердечно-сосудистой патологии [4–6]. Указанная тенденция к росту заболеваемости и омоложению РВО обуславливает ее социально-экономическую значимость.

Патогенез РВО остается не до конца изученным. Согласно наиболее распространенной гипотезе, предполагаемой причиной окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) является ее механическое сдавление одноименной артерией на уровне решетчатой пластинки склеры [7]. В случае окклюзии ветви ЦВС нарушение кровотока происходит в области артериовенозного перекреста, где склеротически измененная артерия сдавливает подлежащую вену [8]. Вне зависимости от локализации зоны компрессии сужение просвета венозного сосуда способствует возникновению турбулентного тока крови с последующим повреждением эндотелия и формированием тромба [9].

Согласно триаде Вирхова, к первичным изменениям, приводящим к тромбообразованию, относится повреждение сосудистой стенки, нарушение кровотока (венозный стаз) и гиперкоагуляция [10]. Перечисленные изменения являются общей патофизиологической основой РВО и сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи окклюзии вен сетчатки нередко ассоциируют с традиционными факторами риска кардиоваскулярной патологии [1, 11]. Так, в многонациональном исследовании атеросклероза артериальная гипертензия и гиперлипидемия признаны независимыми факторами риска РВО у пациентов старшей возрастной группы [12]. Однако сведения об их роли в патогенезе венозных окклюзий у лиц молодого возраста малочисленны и не столь однозначны [13–16]. В то же время отмеченная тенденция к росту заболеваемости РВО среди молодых пациентов может быть следствием «омоложения» артериальной гипертензии (АГ) и гиперлипидемии [13]. Нельзя исключать роль и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: сахарного диабета, ожирения и курения.

В отсутствие традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ведущая роль в патогенезе РВО у лиц молодого возраста принадлежит тромбофилии [13, 16]. К другим вероятным причинам венозных окклюзий у молодых пациентов относят миелопролиферативные заболевания, системные коллагенозы и инфекционные заболевания, сопровождающиеся ретиноваскулитом [16, 17].

В связи с многогранностью и недостаточной изученностью патогенеза окклюзий вен сетчатки представляется актуальным исследовать распространенность и роль системных факторов риска в развитии РВО у лиц молодого возраста.

ЦЕЛЬ работы — анализ системных факторов риска РВО у пациентов молодого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании серии случаев приняли участие 23 пациента в возрасте от 24 до 44 лет, проходивших лечение по поводу РВО в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ВЦГПХ) с августа 2015 г. по ноябрь 2023 г. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст от 18 до 44 лет, что соответствует критериям молодого возраста по классификации ВОЗ; 2) наличие РВО длительно — не более 3 мес; 3) увеличение толщины сетчатки в центральной зоне за счет макулярного отека.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию (RC-5000, Tomey Co, Япония), периметрию по Гольдману, автотонометрию (Reichert 7, Reichert Inc., США), биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию и оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., США).

Флюоресцентную ангиографию (ФАГ) проводили при первичном осмотре пациентам с окклюзией ЦВС. Диагноз «ишемическая форма окклюзии ЦВС» устанавливали при наличии следующих признаков: дефект афферентной зрачковой реакции, острота зрения не выше 0,1, наличие множества глубоких, темных интратретиальных геморрагий и ватообразных очагов, суммарная площадь участков неперфузии по данным ФАГ более 10 площадей диска зрительного нерва [18].

Уровень артериального давления (АД) измеряли двукратно: утром в 9:00 и вечером в 18:00 на протяжении двух дней госпитализации. Все пациенты с уровнем систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. были осмотрены терапевтом.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали на основании данных о росте и массе тела, измеренных в

день госпитализации, по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

Забор венозной крови для лабораторных исследований проводили утром натощак на второй день госпитализации. Определяли уровень глюкозы и общего холестерина.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica v. 10.0. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Вариационные ряды с нормальным распределением описывали с помощью $M \pm Sd$, где M — средняя арифметическая величина, Sd — стандартное отклонение. Данные, распределение которых отличалось от нормального, представили в виде $Me [МКИ]$, где Me — медиана, $МКИ$ — межквартильный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый протокол включены данные 23 пациентов (16 мужчин и 7 женщин) с РВО. Медиана возраста участников исследования составила 39 лет [35,5; 41].

Диаграмма распределения пациентов по возрастным группам демонстрирует тенденцию к увеличению количества случаев венозных окклюзий с возрастом (рис. 1). Так, на момент развития заболевания 12 пациентов были моложе 40 лет, 11 пациентов находились в возрасте от 40 до 44 лет.

Медиана длительности заболевания к моменту обращения составила 1,5 нед [1; 2]. У подавляющего большинства (17 из 23) пациентов (73,91%) диагностирована окклюзия ЦВС, из них в 41,18% (7 из 17) случаев — ишемическая форма заболевания. У одной пациентки с выраженным спазмом центральной артерии сетчатки впоследствии развилась сочетанная окклюзия центральной артерии и вены сетчатки. Лишь в четверти случаев (26,09%) поводом к обращению стала окклюзия ветви ЦВС.

Среди установленных нами факторов риска сердечно-сосудистой патологии наиболее распространенными стали избыточная масса тела и ожирение, выявленные у 14 (60,8%) из 23 обследованных (рис. 2). Из них 9 (39,13%) пациентов имели избыточную массу тела ($ИМТ 25,0–29,9$), пятеро (21,74%) страдали ожирением ($ИМТ \geq 30,0$). При этом ожирение I степени ($ИМТ 30,0–34,9$) диагностировано у четырех пациентов. Один пациент страдал морбидным ожирением III степени ($ИМТ \geq 40,0$).

Вторым наиболее распространенным фактором риска стала гиперлипидемия, выявленная почти у половины (9 из 19) обследованных пациентов (47,37%). Средний уровень общего холестерина составил $5,33 \pm 1,36$ ммоль/л.

Диагноз АГ был установлен у 8 (34,78%) из 23 пациентов. В трех случаях АГ была выявлена впервые. Следует отметить, что 6 из 8 пациентов с АГ были госпитализированы по поводу окклюзии ЦВС, из них у четверых заболевание протекало в ишемической форме.

Гипергликемия натощак диагностирована у 2 (9,52%) из 21 обследованного пациента. Оба пациента были направлены на консультацию к эндокринологу.

Восемь (34,78%) из 23 опрошенных пациентов курили сигареты. Наиболее распространенной комбинацией факторов риска стала гиперлипидемия и избыточная масса тела / ожирение, выявленная у 8 (34,78%) пациентов. Сочетания

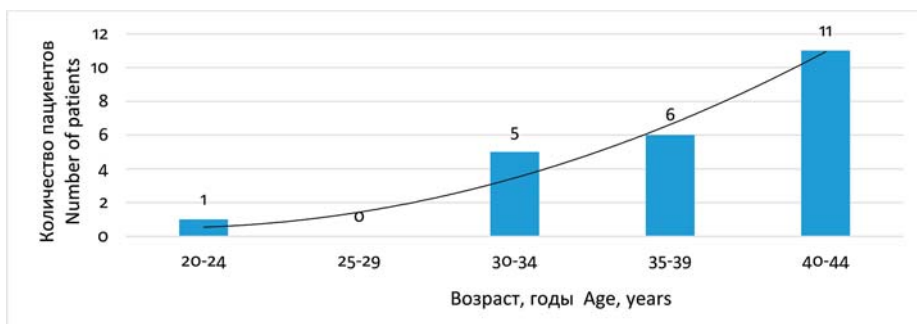


Рис. 1. Распределение пациентов с РВО по возрастным группам

Fig. 1. Patients distribution according to age groups

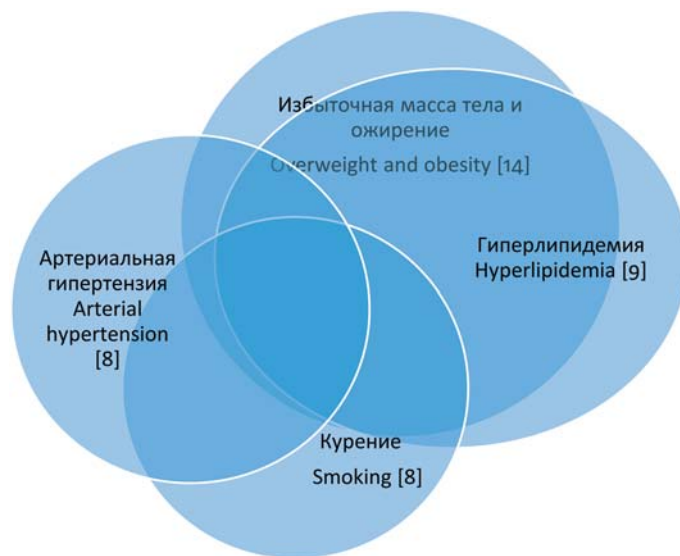


Рис. 2. Частота выявления отдельных факторов риска и их комбинаций среди пациентов с РВО молодого возраста

Fig. 2. Certain risk factors and their combination frequency in young patients with RVO

АГ с ожирением и АГ с курением встретились у 5 (21,74%) пациентов.

В целом не менее одного традиционного фактора риска сердечно-сосудистой патологии установлено у 17 (73,91%) из 23 человек. Из 6 оставшихся пациентов одна страдала наследственной формой тромбофилии (мутация Лейдена). В четырех других случаях окклюзия ЦВС развилась на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции. У одной из этих пациенток при углубленном обследовании была выявлена гипергомоцистеинемия и дефицит протеина S. В одном случае факторы риска выявить не удалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе патогенеза РВО лежит триада признаков, включающая повреждение сосудистой стенки, локальное нарушение гемодинамики и гиперкоагуляцию. Перечисленные изменения могут сформироваться под действием различных факторов риска или их комбинаций. К традиционным факторам риска раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний относят мужской пол, курение, АГ, сахарный диабет, дислипидемию и ожирение [19].

В исследованной нами группе количество мужчин (15) вдвое превышало количество женщин (7), что согласуется с данными A. Fong и H. Schatz [20], которые

отметили более высокую распространенность РВО среди молодых мужчин.

В целом не менее одного модифицируемого фактора риска выявлено у 73,91% пациентов, что заметно превышает литературные данные о распространенности системных факторов риска среди молодых пациентов с окклюзией ЦВС: от 40 до 55% [14, 20]. Различие в показателях может быть обусловлено включением в число изучаемых факторов курения и избыточной массы тела / ожирения.

Одним из наиболее распространенных факторов риска в исследуемой группе стала гиперлипидемия, обнаруженная у 47,37% пациентов. По данным литературы, распространенность гиперлипидемии среди пациентов с окклюзией ЦВС в возрасте до 50 лет варьирует от 5,6 до 35,0% [14–15, 21]. В то же время в исследовании наших коллег из Китая частота выявления гиперхолестеринемии среди пациентов с окклюзией ЦВС в возрасте до 40 лет достигла 65% [22]. Т. Chen и соавт. [16] показали, что распространенность гиперлипидемии среди молодых пациентов с окклюзией ЦВС значимо выше, чем среди здоровых лиц аналогичного возраста ($p < 0,001$). В ряде исследований установлена важная роль гиперлипидемии как фактора, предрасполагающего к развитию РВО у молодых пациентов [16, 21, 22]. В частности, гиперлипидемия может способствовать усиленному тромбообразованию за счет выработки бета-тромбоглобулина и фактора тромбоцитов IV [23]. Многофакторный анализ показал, что гиперлипидемия повышает риск развития окклюзии ЦВС у пациентов молодого возраста более чем в три раза [отношение шансов (ОШ) 3,60; 95% границы доверительного интервала (ДИ) 1,57–8,30; $p = 0,003$] [16].

РВО часто сопутствует недавно выявленная или неконтролируемая АГ. По данным литературы, распространенность АГ среди пациентов с РВО молодого возраста составляет от 23 до 49% [14, 15, 20, 24]. В нашем исследовании АГ диагностирована у 34,78% пациентов, в трети случаев заболевание выявлено впервые. АГ повышает риск развития окклюзии вен сетчатки в 3,5–4,5 раза [24, 25]. А при неконтролируемой АГ риск развития острой сосудистой катастрофы достигает 6,85 раза [2]. Длительно повышенный уровень АД приводит к повреждению и гипертрофическому ремоделированию стенки артериальных сосудов. Уплотненная ретинальная артерия оказывает механическое давление на подлежащую вену, что приводит к локальному нарушению кровотока в венозном сосуде с последующим формированием тромба [13]. Кроме того, АГ сопровождается повышением продукции эндотелина-1 и увеличением плотности эндотелиновых рецепторов, в том числе в ретинальных венах. Повышение концентрации эндотелина-1 может вызвать констрикцию ретинальных вен, что предрасполагает к развитию венозной окклюзии [26]. Интерес представляет тот факт, что из шести пациентов с окклюзией ЦВС, у которых была выявлена АГ, у четверых РВО протекала в ишемической форме. Ранее S. Naughe и соавт. [27] также заметили, что среди пациентов с окклюзией ЦВС артериальная гипертензия чаще встречается у лиц с ишемической формой заболевания. На наш взгляд, это свидетельствует о важной роли сосудистого спазма, вызванного повышением концентрации эндотелина-1 на фоне АГ, в патогенезе окклюзии ЦВС у пациентов молодого возраста.

Другим немаловажным фактором, ответственным за развитие хронического вазоспазма, является табакокурение. Кроме того, хроническая гипоксемия, развивающаяся при курении, сопровождается развитием дисфункции эндотелия, повышением агрегации тромбоцитов и нарушением процесса фибринолиза, что приводит к повышению вязкости крови

и может способствовать развитию РВО [28]. В исследуемой нами группе 8 (34,78%) пациентов курили сигареты, пятеро из них страдали АГ.

Еще одним важным фактором риска развития РВО является сахарный диабет. По данным литературы, распространенность сахарного диабета среди пациентов с РВО в возрасте до 40 лет составляет 10,5%, до 50 лет — 13–22% [14–16]. Длительное время роль сахарного диабета в качестве независимого фактора риска окклюзии вен сетчатки оставалась предметом научных дискуссий. В недавнем исследовании Y. Chang и соавт. [29] подтвердили, что сахарный диабет является независимым фактором, предрасполагающим к развитию РВО (ОШ: 1,76; 95%-ный ДИ: 1,61–1,93). Установлено, что вероятность развития РВО у пациентов с сахарным диабетом в 1,5–1,91 раза выше, чем в общей популяции [25, 29]. Полагают, что активация альтернативного (полиолового) пути утилизации глюкозы сопровождается накоплением в крови сорбитола, что приводит к повреждению эндотелия. Развивающаяся в дальнейшем дисфункция эндотелия создает условия для избыточной адгезии тромбоцитов и фибрина, повышая риск венозной окклюзии [30].

Сведения о частоте выявления избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с РВО и их возможном влиянии на развитие венозной окклюзии крайне малочисленны. По данным Д.Ю. Хохловой и Е.А. Дроздовой [31], распространенность избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с окклюзиями вен сетчатки в возрасте от 38 до 85 лет составила 53 и 38% соответственно. В нашем исследовании избыточная масса тела и ожирение выявлены у 39,13 и 21,74% пациентов в возрасте от 24 до 44 лет. Метаанализ 10 крупных популяционных исследований показал, что ожирение повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц в возрасте 20–39 лет в 1,43–1,49 раза [32]. Схожие результаты получили D. Paik и соавт. [33], которые установили, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск развития РВО в 1,31 (95%-ный ДИ: 1,29–1,33) и 1,44 раза (95%-ный ДИ: 1,39–1,49) соответственно. Однако самостоятельное значение этих факторов в патогенезе окклюзий вен сетчатки не столь велико. При исключении влияния АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета и курения отношение шансов развития РВО у пациентов с избыточной массой тела и ожирением составляет 1,2 [95%-ный ДИ: 1,18–1,22] и 1,25 [95%-ный ДИ: 1,20–1,29] соответственно [33]. Мы полагаем, что важную роль в патогенезе РВО у пациентов молодого возраста играет комбинация гиперлипидемии и избыточной массы тела / ожирения, выявленная у 34,78% пациентов из исследованной нами группы.

Окклюзия вен сетчатки может стать одним из сосудистых осложнений COVID-19, развивающимся в сроки от одной до 13 нед от начала заболевания [4–6, 34]. Особенностью РВО на фоне новой коронавирусной инфекции является развитие венозной окклюзии у молодых пациентов, не имеющих системных факторов риска кардиоваскулярной патологии [6]. Полагают, что ключевую роль в патогенезе окклюзии вен сетчатки на фоне COVID-19 играет окклюзирующий ретиноваскулит, вызванный специфическим вирусным или аутоиммунным повреждением эндотелия сосудов, и гиперкоагуляционный синдром, характерный для новой коронавирусной инфекции [6, 34, 35]. В исследованной нами группе у 6 пациентов развитие РВО было ассоциировано с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Четверо из них не имели системных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, двое других страдали АГ и ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ системных факторов риска РВО у пациентов в возрасте от 24 до 44 лет, что соответствует критериям молодого возраста по классификации ВОЗ. Установлено, что развитие РВО у молодых пациентов в 73,91% случаев ассоциировано с модифицируемыми факторами риска кардиоваскулярной патологии. Воздействие этих факторов и их комбинаций способствует повреждению сосудистой стенки, локальному нарушению гемодинамики и гиперкоагуляции. Перечисленные изменения формируют триаду Вирхова, лежащую в основе патогенезе РВО. Среди установленных нами факторов риска наиболее распространенной стала комбинация гиперлипидемии с избыточной массой тела или ожирением, выявленная у 34,78% пациентов. Указанная комбинация факторов может способствовать развитию венозной окклюзии за счет активации тромбоцитарного звена гемостаза. Другим важным механизмом развития РВО у лиц молодого возраста является сосудистый спазм, наблюдаемый у пациентов с АГ (34,78%) и курильщиков (34,78%). И наконец, повреждение и дисфункция эндотелия, развивающаяся при гипергликемии (9,5%) или на фоне хронической гипоксемии при табакокурении, создает условия для избыточной адгезии тромбоцитов и фибрина, повышая тем самым риск окклюзии вен сетчатки.

Из шести (26,09%) пациентов, не имевших традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии, одна страдала наследственной формой плазмокоагуляционной тромбофилии. В четырех других случаях развитие РВО было ассоциировано с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. У одного пациента факторы риска установить не удалось.

Литература/References

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 117: 313–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000; 98: 133–41; discussion 141–3. PMID: 11190017.
3. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Издательство: Н-Л — С-Петербург, 2010. [Tul'tseva S.N., Astakhov Yu.S. Retinal vein occlusions (etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment). Publisher: N-L — Saint-Petersburg, 2010 (In Russ.).]
4. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, et al. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020; 21: e927691. doi: 10.12659/AJCR.927691
5. Walinjar JA, Makhija SC, Sharma HR, et al. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68 (11): 2572–4. doi: 10.4103/ijo.IJO_2575_20
6. Ashkenazy N, Patel NA, Sridhar J, et al. Hemi- and central retinal vein occlusion associated with COVID-19 infection in young patients without known risk factors. *Ophthalmology Retina*. 2022; 6 (6): 520–30. https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.02.004
7. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, et al. Management of retinal vein occlusion — Consensus document. *Ophthalmologica*. 2011; 226: 4–28. doi: 10.1159/000327391
8. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch of Ophthalmol*. 1982 Jul; 100 (7): 1132–40. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040110020
9. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. *Int Ophthalmol Clin*. 2009; 49: 63–79. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181a8db88.
10. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *Journal of Ophthalmology*. 2014. article ID 724780. https://dx.doi.org/10.1155/2014/724780
11. Erfurth-Schmidt U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019; 242 (3): 123–62. doi: 10.1159/000502041

12. Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct; 49 (10): 4297–302. doi: 10.1167/iov.08-1826
13. Астахов Ю.С., Титаренко А.И., Тульцева С.Н. и др. Системные факторы риска окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24 (6): 666–73. [Astakhov Yu.S., Titarenko A.I., Tultseva S.N., et al. Systemic risk factors for retinal vein occlusion in young and middle-aged patients. *Arterial hypertension*. 2018; 24 (6): 666–73 (In Russ.).] https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-6-666-673
14. Wittström E. Central retinal vein occlusion in younger Swedish adults: Case reports and review of the literature. *Open Ophthalmol J*. 2017; 11: 89–102. doi: 10.2174/1874364101711010089
15. Rothman AL, Thomas AS, Khan K, Fekrat S. Central retinal vein occlusion in young individuals: a comparison of risk factors and clinical outcomes. *Retina*. 2019; 39 (10): 1917–24. doi: 10.1097/IAE.0000000000002278
16. Chen TY, Uppuluri A, Zarbin MA, Bhagat N. Risk factors for central retinal vein occlusion in young adults. *Eur J Ophthalmol*. 2021; 31 (5): 2546–55. doi: 10.1177/1120672120960333
17. Zhang XT, Zhong YF, Xue YQ, Li SQ, et al. Clinical features of central retinal vein occlusion in young patients. *Ophthalmol Ther*. 2022; 11: 1409–22. https://doi.org/10.1007/s40123-022-00534-7
18. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011; 118: 119–33. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.019
19. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*. 2018; 58 (10): 53–8. [Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., et al. Ischemic heart disease in subjects of young age: Current state of the problem: Prevalence and cardiovascular risk factors. *Kardiologiya*. 2018; 58 (10): 53–8 (In Russ.).] doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184
20. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol*. 1993 May-Jun; 37 (6): 393–417. doi: 10.1016/0039-6257(93)90138-w. Erratum in: *Surv Ophthalmol*. 1993 Jul-Aug; 38 (1): 88. PMID: 8516752.
21. Dodson PM, Kritzing EE. Underlying medical conditions in young patients and ethnic differences in retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK (1962)*. 1985; 104 (Pt 2): 114–9. PMID: 3857768.
22. Kuo JZ, Lai CC, Ong FS, et al. Central retinal vein occlusion in a young Chinese population: risk factors and associated morbidity and mortality. *Retina*. 2010; 30 (3): 479–84. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181b9b3a0
23. Dodson PM, Westwick J, Marks G, Kakkar VV, Galton DJ. beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67 (3): 143–6. doi: 10.1136/bjo.67.3.143
24. Di Capua M, Coppola A, Albinini R, Tufano A, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 30: 16–22. doi: 10.1007/s11239-009-0388-1
25. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126: 692–9. doi: 10.1001/archophth.126.5.692
26. Kida T, Flammer J, Oku H, Konieczka K, et al. Vasoactivity of retinal veins: a potential involvement of endothelin-1 (ET-1) in the pathogenesis of retinal vein occlusion (RVO). *Exp Eye Res*. 2018; 176: 207–9. https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.07.016
27. Hayreh SS, Zimmerman MB, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jan; 131 (1): 61–77. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00709-1
28. Явная И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012; 2: 136–9. [Yavnaya I.K. Smoking influence on cardiovascular system: microcirculatory tract and endothelium. *Dal'nevostochnyi meditsinskiy zhurnal*. 2012; 2: 136–9 (In Russ.).]
29. Chang YS, Ho CH, Chu CC, et al. Risk of retinal vein occlusion in patients with diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 171: 108607. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108607
30. Terasaki H, Ogura Y, Kitano S, et al. Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion. *Jpn J Ophthalmol*. 2018; 62 (1): 1–23. doi: 10.1007/s10384-017-0537-6
31. Хохлова Д.Ю., Дроздова Е.А. Анализ системных факторов риска у пациентов с окклюзией вен сетчатки. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9 (2): 144–7. [Khokhlova D.Yu., Drozdova E.A. Analysis of systemic risk factors in patients with retinal vein occlusion. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014; 9 (2): 144–7 (In Russ.).]
32. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018; 3 (4): 280–7. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0022

33. Paik DW, Han K, Kang SW, et al. Differential effect of obesity on the incidence of retinal vein occlusion with and without diabetes: a Korean nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 10512. doi: 10.1038/s41598-020-67375-x
34. Галимова А.Б. Клинический случай сочетанной окклюзии центральной артерии и вены сетчатки на фоне новой коронавирусной инфекции. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021; 16 (4): 36–9. [Galimova A.B. Clinical case of combined central retinal artery and central retinal vein occlusion in COVID-19. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2021; 16 (4): 36–9 (In Russ.)].
35. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: a novel entity. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68 (10): 2291–3. doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20

Вклад авторов в работу: А.Б. Галимова — сбор и анализ данных, написание статьи; В.У. Галимова — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи.

Authors' contribution: A.B. Galimova — data collection and analysis, writing of the article; V.U. Galimova — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 28.02.2024. Переработана: 11.03.2024. Принята к печати: 12.03.2024

Originally received: 28.02.2024. Final revision: 11.03.2024. Accepted: 12.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Всероссийский центр глазной и пластической хирургии), ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, Республика Башкортостан, 450075, Россия

Айсылу Булатовна Галимова — канд. мед. наук, заведующая отделением офтальмологии № 2, ORCID 0000-0001-7311-0954

Венера Узбековна Галимова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0002-1610-108X

Для контактов: Айсылу Булатовна Галимова,
aible@mail.ru

Bashkir State Medical University (Russian Centre for Eye and Plastic Surgery), 67, k1, Richard Sorge St., Ufa, Bashkortostan, 450075, Russia

Aysylu B. Galimova — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmological department # 2, ORCID 0000-0001-7311-0954

Venera U. Galimova — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0002-1610-108X

For contacts: Aysylu B. Galimova,
aible@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-30-35>



Возможности ультразвукового исследования для оценки биометрических характеристик слезной железы в норме у лиц разного возраста

Т.Н. Киселева, М.С. Зайцев✉, А.А. Зайцева, К.В. Луговкина

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

Цель работы — определить биометрические характеристики пальпебральной и орбитальной частей слезной железы (СЖ) в норме у лиц разного возраста. **Материал и методы.** Обследовано 120 здоровых лиц (240 глаз), в том числе 60 детей (1-я группа) и 60 взрослых (2-я группа). В зависимости от возраста обследуемые были разделены на подгруппы: 1А — 20 детей в возрасте от 1 до 7 лет, 1Б — 20 детей от 7 до 13 лет, 1В — 20 детей от 13 до 17 лет; 2А — 20 взрослых в возрасте от 18 до 40 лет, 2Б — 20 человек от 40 до 60 лет и 2В — 20 человек от 60 до 90 лет. Ультразвуковое исследование СЖ проводилось на многофункциональном приборе с использованием линейного датчика 11–18 МГц в режиме В-сканирования при средненизких значениях коэффициента усиления сигнала (GAIN). **Результаты.** Анализ биометрических показателей СЖ показал, что размеры пальпебральной и орбитальной частей СЖ зависят от возраста. Минимальные размеры СЖ отмечались у детей в 1А-подгруппе. Диаметр и толщина пальпебральной части составили $6,49 \pm 0,50$ и $2,20 \pm 0,13$ мм соответственно, в то время как размер орбитальной части — $9,50 \pm 0,44$ мм. У взрослых наименьшие значения биометрических показателей СЖ установлены во 2А-подгруппе, составившие $8,48 \pm 0,50$ и $2,2 \pm 0,1$ мм для пальпебральной части и $13,47 \pm 0,48$ мм для орбитальной части соответственно. В старшей возрастной подгруппе отмечены наибольшие значения параметров орбитальной части СЖ, средний размер которой составил $16,02 \pm 0,15$ мм. **Заключение.** Нормативные показатели размеров СЖ значительно отличаются у взрослых и детей, что необходимо учитывать при обследовании пациентов разного возраста с подозрением на патологические изменения СЖ. Выявленные в результате УЗИ биометрические характеристики СЖ у здоровых лиц могут быть использованы в качестве эхографических критериев для диагностики заболеваний СЖ.

Ключевые слова: слезная железа; пальпебральная часть; орбитальная часть; ультразвуковое исследование; биометрические параметры

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Зайцева А.А., Луговкина К.В. Возможности ультразвукового исследования для оценки биометрических характеристик слезной железы в норме у лиц разного возраста. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 30–5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-30-35>

Possibilities of ultrasound examination for assessing biometric characteristics of the lacrimal gland in normal individuals of different ages

Tatiana N. Kiseleva, Maxim S. Zaitsev✉, Alina A. Zaitseva, Ksenia V. Lugovkina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
zaicev1549@yandex.ru

*The purpose was to determine the biometric characteristics of the palpebral and orbital parts of the lacrimal gland (LG) in normal individuals of different ages. **Material and methods.** A total of 120 healthy individuals (240 eyes) were examined, including 60 children (group 1) and 60 adults (group 2). Depending on their age, the subjects were divided into subgroups: 1A — 20 children aged 1 to 7 years, 1B — 20 children aged 7 to 13 years, 1B — 20 children aged 13 to 17 years, 2A — 20 adults aged 18 to 40 years, 2B — 20 adults aged 40 to 60 years and 2B — 20 adults aged 60 to 90 years. Ultrasound examination (US) of the LG was performed on a multifunctional device using a linear 11–18 MHz sensor in the B-scan mode at medium-low values of the signal gain (GAIN). **Results.** Analysis of biometric parameters of the LG showed that the sizes of the palpebral and orbital parts of the LG depend on age. The minimum sizes of the LG were noted in children in subgroup 1A. The diameter and thickness of the palpebral part were 6.49 ± 0.50 mm and 2.20 ± 0.13 mm, respectively, while the size of the orbital part was 9.50 ± 0.44 mm. In adults, the lowest values of biometric parameters of the LG were established in subgroup 2A, amounting to 8.48 ± 0.50 mm and 2.2 ± 0.1 mm for the palpebral part and 13.47 ± 0.48 mm for the orbital part, respectively. In the older age subgroup, the highest values of the parameters of the LG orbital part were noted, the average size of which was 16.02 ± 0.15 mm. **Conclusion.** The normative parameters of LG sizes differ significantly in adults and children, which must be taken into account when examining patients of different ages with suspected pathological changes in the LG. The biometric characteristics of the LG revealed by ultrasound in healthy individuals can be used as echographic criteria for diagnosing LG diseases.*

Keywords: lacrimal gland; palpebral part; orbital part; ultrasound examination; biometric parameters

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: Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Zaitseva A.A., Lugovkina K.V. Possibilities of ultrasound examination for assessing biometric characteristics of the lacrimal gland in normal individuals of different ages. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 30-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-30-35>

В последнее время наблюдается значительное увеличение частоты заболеваний слезной железы (СЖ) [1–4]. Известно, что структурно-функциональное состояние СЖ находится в тесной взаимосвязи с другими органами и тканями организма. Поэтому считается, что патологические процессы в СЖ и некоторые заболевания организма имеют общие причины, в том числе генетически обусловленные [5, 6]. Патология СЖ может быть следствием аномалии ее развития, травмы, иметь воспалительную, опухолевую, а также инволюционную природу. Часто патологические процессы СЖ характеризуются схожей клинической картиной и приобретают хроническое течение с нарушением функции и гемодикуляции желез. С целью определения анатомо-топографических характеристик и структурных изменений СЖ применяют различные методы визуализации, включающие компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) [7, 8].

КТ и МРТ орбиты позволяют получить достаточный объем информации о положении СЖ, ее размерах, характере развивающейся патологии. Однако, несмотря на высокую информативность, оба метода имеют ряд ограничений и противопоказаний [9]. Кроме того, КТ и МРТ являются дорогостоящими методами исследования.

В последние годы стремительный прогресс в области ультразвуковой визуализации стал результатом не только непрерывного усовершенствования оборудования и появления новых технологий, но также следствием расширения диагностических возможностей исследования [4, 10, 11]. Благодаря внедрению multifunctional высокотехнологических сканеров в современную офтальмологическую практику появилась возможность более точной и объективной оценки состояния глазного яблока и орбитальных структур, в том числе СЖ [4].

В литературе имеются сведения о применении современных методов эхографии для исследования размеров СЖ в норме и при заболеваниях слезного аппарата. С.И. Харлап и соавт. [10] с помощью метода объемной эхографии представили биометрические параметры СЖ у взрослых здоровых

лиц в двух акустических проекциях: в горизонтальной (от 0,5 до 0,8 см) и вертикальной (от 1,0 до 1,8 см).

Другое исследование было посвящено определению средней площади акустического среза орбитальной части СЖ в кососагиттальной проекции по верхнелатеральному краю орбиты. В норме у молодых людей от 20 до 30 лет средняя площадь сечения СЖ составляла $71,5 \pm 23,8$ мм, а у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) соответствующего возраста этот показатель был достоверно выше — $92,9 \pm 29,9$ мм [12].

С.М. Аскерова и соавт. [13] выполнили сравнительную оценку биометрических параметров СЖ с пораженной и интактной (контралатеральной) стороны у пациентов в возрасте от 42 до 75 лет с облитерацией носослезного протока (6 человек), хроническим гнойным дакриоциститом (6 человек) и гидрпсом слезного мешка (4 человека). Выявлена вариабельность средних значений продольного (от 10,75 до 11,67 мм) и поперечного (от 6,75 до 8,0 мм) размеров СЖ на здоровой стороне у пациентов с заболеваниями слезоотводящего аппарата. Однако в работе не указано, какая часть СЖ подвергалась исследованию и в каком интервале находились нормативные параметры.

Анализ данных литературы показал, что полученные большинством авторов эхографические параметры СЖ значительно отличаются между собой и от результатов других инструментальных исследований, что свидетельствует об операторозависимости ультразвукового метода [14]. Поэтому в настоящее время продолжают оставаться дискуссионными вопросы техники исследования СЖ и использования ультразвуковых датчиков различной частоты для повышения информативности УЗИ. До сих пор отсутствуют сведения о биометрических показателях СЖ у детей и взрослых разных возрастных групп. Кроме того, не проводилась дифференцированная оценка биометрических параметров орбитальной и пальпебральной частей СЖ, что важно для определения области поражения и топографической оценки патологического процесса.

ЦЕЛЬЮ работы явилось исследование биометрических характеристик пальпебральной и орбитальной частей СЖ в норме у лиц разного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 здоровых лиц (240 глаз), из них 60 детей (1-я группа) и 60 взрослых (2-я группа). В зависимости от возраста все обследуемые были разделены на подгруппы. В 1А-подгруппу включено 20 детей в возрасте от 1 до 7 лет, в 1Б-подгруппу — 20 детей от 7 до 13 лет и в 1В-подгруппу — 20 детей от 13 до 17 лет. Во 2А-подгруппу вошли 20 взрослых в возрасте от 18 до 40 лет, во 2Б-группу — 20 человек от 40 до 60 лет и во 2В-группу — 20 человек от 60 до 90 лет. УЗИ проводилось на multifunctional приборе с использованием линейного датчика 11–18 МГц в режиме В-сканирования при средненизких значениях коэффициента усиления сигнала (GAIN).

Эхография СЖ осуществлялась по предложенной ранее нами методике исследования [15]. На первом этапе проводилось В-сканирование пальпебральной части СЖ. Для этого вначале ультразвуковой датчик устанавливали транспальпебрально в верхненаружном квадранте верхнего века в косопоперечном направлении так, чтобы плоскость сканирования проходила через середину брови и наружный край орбиты. Далее меняли положение датчика на 90° с ориентацией плоскости сканирования через внутренний угол орбиты и латеральный край брови. В ходе исследования оценивали структуру пальпебральной части СЖ и определяли ее размеры в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (диаметр и толщину).

На втором этапе осуществлялось УЗИ орбитальной части СЖ с определением ее диаметра. Для этого ультразву-

ковой датчик поступательным движением вверх подводили под верхнюю стенку орбиты в верхненаружном квадранте и выполняли сканирование в поперечной плоскости в В-режиме.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием стандартного пакета программы GraphPad Prism, версия 8.00 для Windows (GraphPad Software, Inc). Для определения распределения полученных данных использовался Shapiro — Wilk's тест. Межгрупповые различия множественных данных анализировали с применением однофакторного ANOVA-теста с поправкой Tukey. Для сравнения двух групп применяли t-критерий Стьюдента. Для оценки зависимостей изменения размеров СЖ от возраста применяли корреляционный Pearson-анализ. Результаты статистической обработки данных представлены в виде столбчатых диаграмм с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения или медианы с 95%-ным доверительным интервалом для нормально и ненормально распределенных данных соответственно. Результаты корреляционного анализа представлены диаграммами рассеяния с указанием Pearson-коэффициента r . Уровень достоверности данных установлен при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В норме у всех здоровых лиц пальпебральная часть СЖ визуализировалась на эхограмме в виде образования треугольной формы с четкими границами, средней эхогенности и однородной структуры, примыкающего к глазному яблоку в верхненаружном квадранте. Орбитальная часть СЖ на эхограмме определялась как образование округлой формы средней эхогенности с четкими контурами (рис. 1, А, Б).

Анализ биометрических показателей СЖ показал, что размеры пальпебральной и орбитальной частей СЖ зависят от возраста. Минимальные размеры СЖ отмечались у детей в 1А-подгруппе. Диаметр и толщина пальпебральной части составили $6,49 \pm 0,50$ и $2,20 \pm 0,13$ мм соответственно, в то время как размер орбитальной части — $9,50 \pm 0,44$ мм. Эти показатели оказались меньше на 13–20%, чем таковые у детей в 1Б- и 1В-подгруппах ($p < 0,001$) (табл. 1).

У взрослых лиц наименьшие значения биометрических показателей СЖ были установлены во 2А-подгруппе и составили $8,48 \pm 0,50$ и $2,2 \pm 0,1$ мм для пальпебральной части и $13,47 \pm 0,48$ мм для орбитальной части соответственно. Следует отметить, что достоверных различий между параметрами пальпебральной части в 2А- и 2Б-подгруппах не отмечалось. Однако в 2В-подгруппе у лиц в возрасте от 60 до 90 лет выявлено увеличение диаметра и толщины пальпебральной части СЖ на 9,0 и 6,6% соответственно по сравнению с данными параметрами в подгруппах 2А и 2Б. Кроме того, в старшей возрастной подгруппе выявлены наибольшие значения параметров орбитальной части СЖ, средний размер которой составил

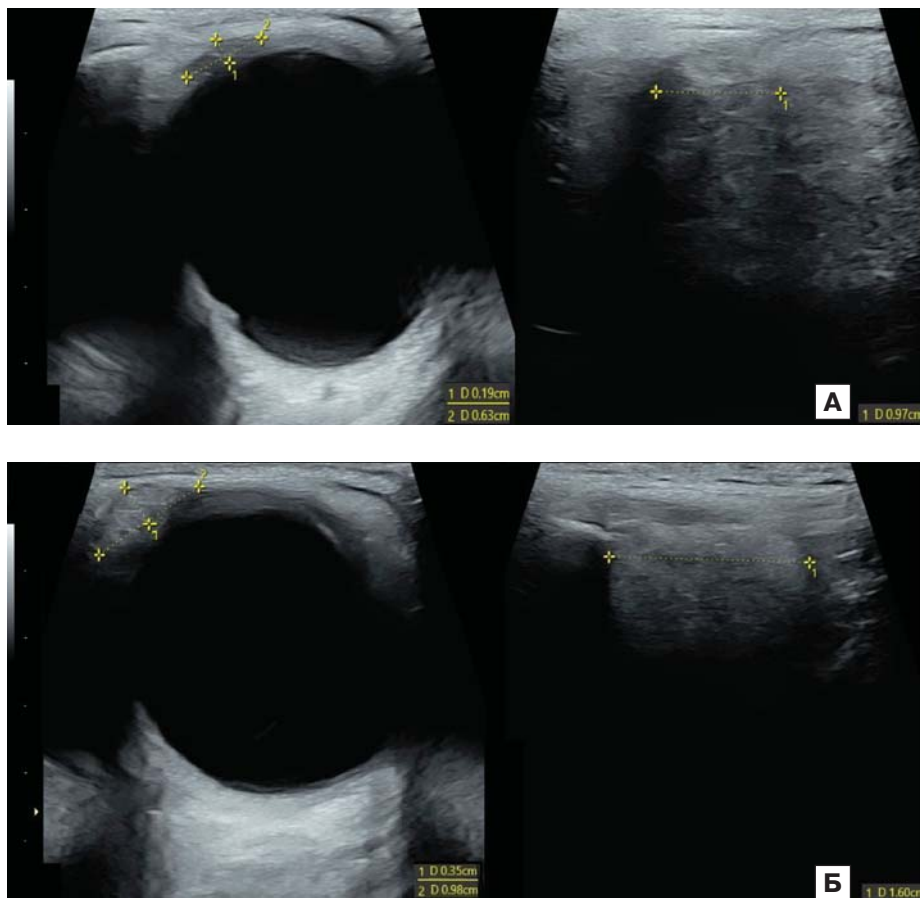


Рис. 1. Эхограмма слезной железы в норме. А — пальпебральная и орбитальная части СЖ ребенка 2 лет. Б — пальпебральная и орбитальная части пациента 80 лет

Fig. 1. Echogram of the normal lacrimal gland (LG). А — LG palpebral and orbital parts of 2 years old child. Б — LG palpebral and orbital parts of an 80 years old patient

16,02 ± 0,15 мм, что на 7,2 и 12,0% больше, чем в 2А- и 2Б-подгруппах соответственно (табл. 2).

Таким образом, с возрастом отмечается наибольшее увеличение поперечного размера (диаметра) орбитальной части и менее выраженное — диаметра пальпебральной части СЖ. Наименьшие значения диаметра пальпебральной части СЖ выявлены у детей в возрасте до 7 лет. Полученные в этой подгруппе биометрические показатели достоверно отличались от таковых в других подгруппах (p < 0,001) (рис. 2).

Толщина пальпебральной части СЖ у детей в возрасте от 1 до 7 лет достоверно не отличалась от биометрических параметров в других подгруппах детского возраста. Однако этот показатель оказался на 19% выше, чем у взрослых лиц в возрасте от 18 до 40 лет (p < 0,001) (рис. 3). У здоровых лиц в возрасте 40 лет и старше отмечалось преимущественное увеличение пальпебральной части СЖ по сравнению с подгруппой молодого возраста. В то же время можно отметить статистически значимое изменение орбитальной части во всех возрастных группах. Если ее средний диаметр в 1–7 лет достигает 9,50 ± 0,44 мм, то к 90 годам он увеличивается на 31% и в среднем составляет 16,02 ± 0,15 мм (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы показана информативность УЗИ в оценке состояния СЖ при различных заболеваниях органа зрения. Большинство иссле-

Таблица 1. Средние биометрические показатели слезной железы у детей (1-я группа)
Table 1. Mean biometric parameters of the lacrimal gland of healthy children (1st group)

Подгруппы Subgroups	Пальпебральная часть (диаметр) Palpebral part (diameter) M ± s [ДИ]	Пальпебральная часть (толщина) Palpebral part (thickness) M ± s [ДИ]	Орбитальная часть (диаметр) Orbital part (diameter) M ± s [ДИ]
1А (1–7 лет) 1А (1–7 yrs) n = 40	6,4 ± 0,5 [5,9–7,0]	2,20 ± 0,13 [1,9–2,3]	9,50 ± 0,44 [8,9–10,0]
1Б (7–13 лет) 1Б (7–13 yrs) n = 40	7,60 ± 0,45* [7,0–7,8]	2,34 ± 0,10* [2,3–2,5]	12,25 ± 0,45* [11,9–12,8]
1В (13–17 лет) 1В (13–17 yrs) n = 40	7,8 ± 0,3* [7,4–8,2]	2,36 ± 0,05* [2,3–2,5]	13,37 ± 0,15** [13,2–13,5]

Примечание. n — число глаз, * — p < 0,01, ** — p < 0,001 — достоверность различий относительно показателей в 1А-подгруппе.
Note. n — number of eyes, * — p < 0.01, ** — p < 0.001 — reliability of differences relative to parameters in 1A subgroup.

Таблица 2. Средние биометрические показатели слезной железы у взрослых здоровых лиц
Table 2. Mean biometric parameters of the lacrimal gland in healthy adults

Подгруппы Subgroups	Пальпебральная часть (диаметр) Palpebral part (diameter) M ± s [ДИ]	Пальпебральная часть (толщина) Palpebral part (thickness) M ± s [ДИ]	Орбитальная часть (диаметр) Orbital part (diameter) M ± s [ДИ]
2А (18–40 лет) 2А (18–40 yrs) n = 40	8,48 ± 0,40 [7,9–8,9]	3,2 ± 0,2 [2,8–3,5]	13,47 ± 0,48 [12,9–14,0]
2Б (40–60 лет) 2Б (40–60 yrs) n = 40	8,63 ± 0,25 [8,4–9,0]	3,50 ± 0,16 [3,3–3,7]	14,96 ± 0,45* [14,5–15,5]
2В (60–90 лет) 2В (60–90 yrs) n = 40	9,44 ± 0,44** [9,0–10,0]	3,9 ± 0,3* [3,4–4,2]	16,02 ± 0,15** [16,0–16,3]

Примечание. n — число глаз, * — p < 0,01, ** — p < 0,001 — достоверность различий относительно показателей во 2А-подгруппе.
Note. n — number of eyes, * — p < 0.01, ** — p < 0.001 — reliability of differences of parameters relative to the 2A subgroup.

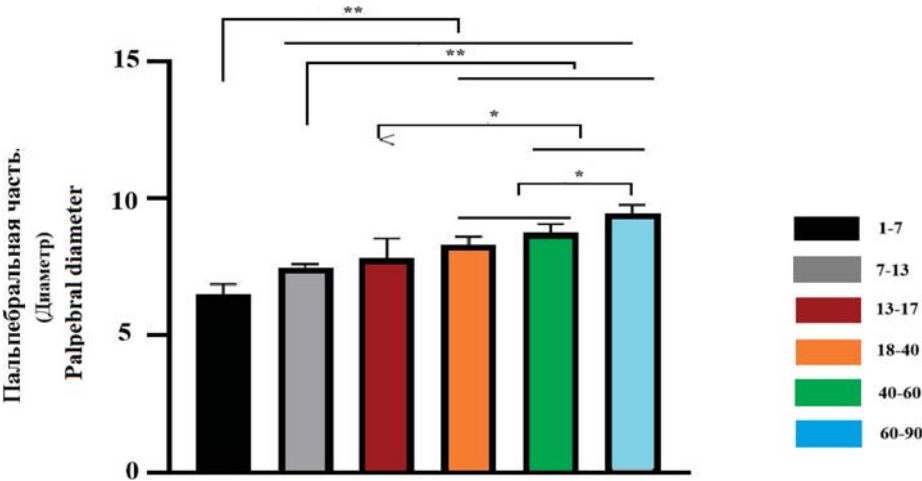


Рис. 2. Средние значения диаметра пальпебральной части СЖ в зависимости от возраста.
* — p < 0,01; ** — p < 0,001 — достоверность различий показателей в соответствующих группах
Fig. 2. Mean values of LG palpebral diameter as a function of age. * — p < 0.01; ** — p < 0.001 — reliability of differences of parameters in corresponding groups

дований посвящено использованию В-сканирования в диагностике и определении тактики лечения воспалительных и опухолевых процессов СЖ [1–4]. Безопасность, высокая воспроизводимость метода, отсутствие лучевой нагрузки и возможность многократного проведения исследования выводят ультразвуковую диагностику на лидирующие позиции в ранней диагностике поражений СЖ.

Первые работы, посвященные эхографии СЖ, были опубликованы в 70-е и 80-е гг. Авторы использовали методы А- и В-сканирования в качестве скрининговых и дополнительных к методам лучевой диагностики для определения эхографических признаков новообразований СЖ, включающих эхогенность (низкая, средняя, высокая), внутреннюю структуру патологического очага (однородная, неоднородная), наличие кист в толще образования и признаков интенсивности мерцания

акустического сигнала (наличие или отсутствие кровотока в области образования) [16, 17]. Однако в этих работах не проводилось измерение диаметра и толщины СЖ и их сравнительная оценка с нормативными параметрами. Кроме того, авторы указывали на схожесть эхографической картины неизменной железы и окружающих мягких тканей орбиты.

В дальнейшем появились работы, посвященные применению высокоинтенсивного диагностического ультразвука с помощью многофункциональных сканеров. Так, F. Giovagnorio и соавт. [18] впервые описали эхографические характеристики СЖ, в том числе состояние кровотока в слезной артерии при болезни Шегрена. Однако в работе отсутствуют сведения о размерах СЖ в норме и при данной патологии. В отечественных исследованиях показана информативность УЗИ с использованием многофункциональных ультразвуковых приборов, 3D-объемных и линейных датчиков для определения размеров СЖ в норме и при патологии у взрослых лиц [10, 11].

В отличие от предыдущих исследований, нами впервые проведена оценка биометрических параметров пальпебральной и орбитальной частей СЖ в норме у здоровых детей и взрослых лиц разного возраста. Дифференцированный подход к визуализации отдельных анатомических структур СЖ (пальпебральной и орбитальной частей) позволил установить увеличение с возрастом преимущественно ее орбитальной части, что имеет значение при выявлении патологического процесса на ранней стадии, как у взрослых пациентов, так и у детей.

Известно, что золотым стандартом для диагностики заболеваний орбиты, в том числе патологии СЖ, являются лучевые методы. Полученные нами средние биометрические параметры СЖ оказались сопоставимыми с результатами S. Nawaz и соавт. [3], которые определили средний диаметр орбитальной части СЖ ($15,46 \pm 1,97$ мм) с помощью КТ у 108 здоровых людей в возрасте от 30 до 60 лет. Аналогичные данные размеров СЖ (от 14,6 до 16,2 мм) получены K. Rana и соавт. [19] при проведении МРТ у 211 взрослых здоровых лиц. В работе V. Dalvi и соавт. [20] обследовано 512 здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет с помощью МРТ: средний диаметр пальпебральной доли составил $13,20 \pm 1,35$ мм, ее толщина — $3,50 \pm 0,99$ мм и средний диаметр орбитальной доли — $16,10 \pm 2,40$ мм, что согласуется с нашими результатами эхографии во 2-й группе.

В литературе имеются противоречивые сведения о размерах СЖ у лиц старшей возрастной группы. Так, D. Tamboli и соавт. [21] на основе ретроспективного анализа КТ 300 орбит у 282 здоровых лиц в возрасте от 18 до 92 лет выявили уменьшение диаметра СЖ у пожилых людей. Однако в данном исследовании отсутствовало распределение

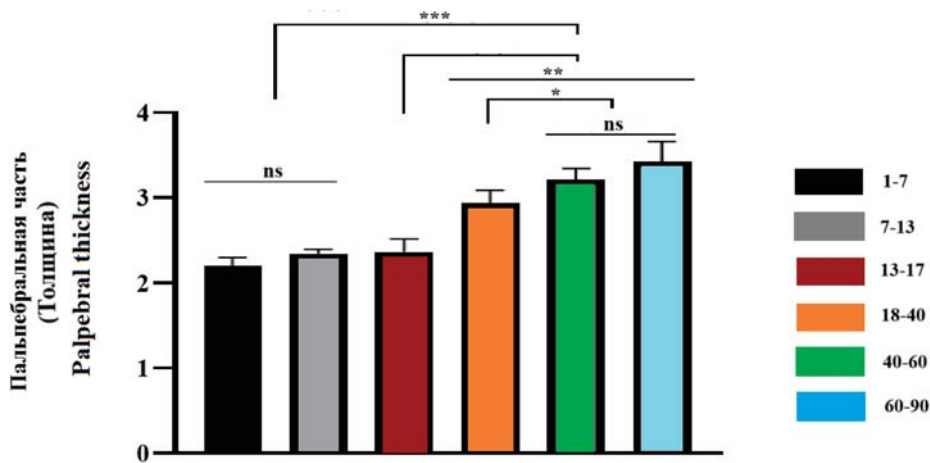


Рис. 3. Средние значения толщины пальпебральной части СЖ в зависимости от возраста. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,0001$ — достоверность различий показателей в соответствующих группах

Fig. 3. Mean values of the palpebral thickness of the LV as a function of age. * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$, *** — $p < 0.0001$ — reliability of differences of parameters in corresponding groups

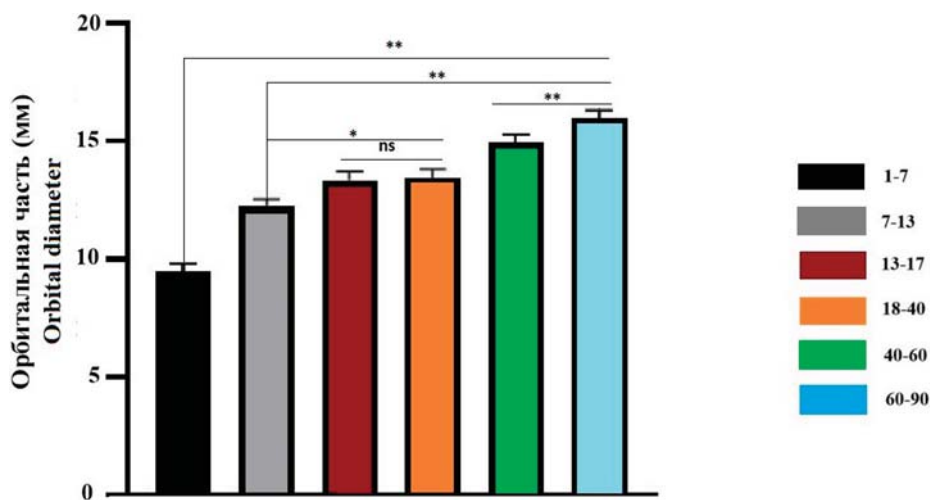


Рис. 4. Средние значения диаметра орбитальной части в зависимости от возраста. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — достоверность различий показателей в соответствующих группах

Fig. 4. Mean values of orbital diameter as a function of age. * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$ — reliability of differences of parameters in corresponding groups

обследуемых лиц на возрастные группы. По данным анализа патогистологического материала 81 донора в возрасте от 26 до 89 лет (в среднем $67,26 \pm 12,67$ года), K. Nat и соавт. [22] выявили возрастание доли соединительной и жировой ткани СЖ прямо пропорционально возрасту, снижение плотности ацинусов и, соответственно, увеличение ее размеров в пожилом возрасте.

Учитывая небольшое число публикаций по визуализации СЖ, считаем необходимым дальнейшее исследование ее анатомо-структурных характеристик с использованием УЗИ, как наиболее доступного и в то же время информативного метода на сегодняшний день. Благодаря сопоставимости результатов исследования СЖ с применением КТ, МРТ и УЗИ метод эхографии СЖ можно рекомендовать к широкому применению в клинической практике врача-офтальмолога. Для объективной интерпретации эхографического изображения СЖ необходимы сведения о биометрических параметрах пальпебральной и орбитальной долей в норме у здоровых лиц разного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗИ СЖ является доступным, неинвазивным и высокоинформативным методом ее исследования. Нормативные показатели размеров пальпебральной и орбитальной частей СЖ у детей значительно отличаются от таковых у взрослых, что необходимо учитывать при обследовании пациентов разного возраста с подозрением на патологические изменения СЖ. Выявленные в результате УЗИ биометрические и структурные характеристики СЖ у здоровых лиц могут быть использованы в качестве эхографических критериев для диагностики заболеваний СЖ.

Литература/References

1. Garg A, Zhang X. Lacrimal gland development: From signaling interactions to regenerative medicine. *Dev Dyn*. 2017; 246 (12): 970–80. doi: 10.1002/dvdy.24551
2. Andreoli MT, Aakalu V, Setabutr P. Epidemiological trends in malignant lacrimal gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152 (2): 279–83.
3. Nawaz S, Lal S, Butt R, et al. Computed tomography evaluation of normal lacrimal gland dimensions in the adult Pakistani population. *Cureus*. 2020; 24 (123): 7393. doi: 10.7759/cureus.7393
4. Нероев В.В., Киселева Т.Н., ред. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей. 1-е изд. Москва: ИКАР; 2019: 110–250. [Neroev V.B., Kiseleva T.N., eds. Ultrasound in Ophthalmology: A Guide for Physicians. Moscow: IKAR. 2019: 110–250 (In Russ.).]
5. Dartt D.A. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28 (3): 155–77. doi:10.1016/j.pretyres.2009.04.003
6. Andreoli MT, Aakalu V, Setabutr P. Epidemiological trends in malignant lacrimal gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Feb; 152 (2): 279–83. doi: 10.1177/0194599814556624
7. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2002: 177–204. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology. A guide for physicians. Publisher: Medicine; 2002: 177–204 (In Russ.).]
8. Копаева В.Г. Глазные болезни. Основы офтальмологии: учебник. Москва: Медицина; 2012: 53–78. [Kopaeva V.G. Eye diseases. Fundamentals of ophthalmology: textbook Moscow: Medicine; 2012: 53–78 (In Russ.).]
9. Любавская В., Бельдовская Н.Ю., Новиков С.А. и др. Лучевые методы диагностики патологии слезоотводящих путей. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 10 (3): 35–45. [Lyubavskaya V., Beldovskaya N.Yu., Novikov S.A. et al. Radiation methods for diagnosing the pathology of the lacrimal ducts. *Ophthalmological Bulletins*. 2017; 10: 3: 35–45 (In Russ.).] doi: 10.17816/OV10335-45
10. Харлап С.И., Насникова И.Ю., Маркосян А.Г. и др. Особенности строения слезной железы в норме и при патологии по результатам пространственного ультразвукового цифрового исследования. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127: 4: 16–24. [Kharlap S.I., Nasnikova I.Yu., Markosyan A.G., et al. Structural features of the lacrimal gland in normal and pathological conditions according to the results of spatial ultrasound digital examination. *Vestnik oftal'mologii*. 2011; 127: 4: 16–24 (In Russ.).]
11. Эксаренко О.В., Харлап С.И., Сафонова Т.Н. и др. Изменения слезной железы при саркоидозе по результатам пространственного ультразвукового цифрового исследования. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129: 1: 10–5. [Eksarenko O.V., Kharlap S.I., Safonova T.N., et al. Changes in the lacrimal gland in sarcoidosis according to the results of spatial ultrasound digital examination. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 129: 1: 10–5 (In Russ.).]
12. Каракозов А.Н., Белямова А.Ф. Некоторые особенности изменений слезной железы у пациентов с синдромом сухого глаза при ультразвуковой диагностике. *Русский медицинский журнал*. 2017; 18 (3): 141–5. [Karakozov A.N., Belyamova A.F. Some features of lacrimal gland changes in patients with dry eye syndrome in ultrasonic diagnostics. *Russian medical journal*. 2017; 18 (3): 141–5 (In Russ.).]
13. Аскерова С.М., Смысленкова М.В., Асланов С.Д. Клинико-эхографическая диагностика слезной системы при патологии слезоотводящих путей. *Офтальмохирургия*. 2017; (1): 34–9. [Askeroeva S.M., Smyslenova M.V., Aslanov S.D. Clinical and echographic diagnostics of the lacrimal system in pathology of the lacrimal ducts. *Ophthalmosurgery*. 2017; (1): 34–9 (In Russ.).]
14. Запужалов И.В., Кривошеина О.И., Фетисов А.А. Офтальмология. Патология придаточного аппарата глазного яблока: учебное пособие. Издательство: Томск, СибГМУ; 2013. [Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I., Fetisov A.A. Pathology of the appendage apparatus of the eyeball: textbook. Publisher: Tomsk, SibGMU; 2013 (In Russ.).]
15. Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Зайцев М.С. Способ ультразвукового исследования слезной железы. Патент РФ № 2759385. 2021. [Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Zaitsev M.S. The method of ultrasound examination of the lacrimal gland. Patent RF # 2759385. 2021 (In Russ.).]
16. Ossoinig K. Die Ultraschalldiagnostik in der Augenheilkunde. *Wien Med Wochenschr*. 1968; 118 (16): 362–7.
17. Byrne S.F. Standardized echography of the eye and orbit. *Neuroradiology*. 1986; 28: 5–6: 618–40. doi: 10.1007/BF00344110
18. Giovagnorio F, Pace F, Giorgi A. Sonography of lacrimal glands in Sjögren syndrome. *J Ultrasound Med*. 2000; 19: 8: 505–9. doi: 10.7863/jum.2000.19.8.505
19. Rana K, Juniati V, Patel S. Normative lacrimal gland dimensions by magnetic resonance imaging in an Australian cohort. *Orbit*. 2023; 42 (2): 157–60. https://doi.org/10.1080/01676830.2022.2055085
20. Dalvi VN, Ambhore A, Dhok AP, et al. Normal dimensions of the lacrimal gland on magnetic resonance imaging in Indian adult population: a retrospective study. *Pan Afr Med J*. 2023; 31 (45): 71. doi: 10.11604/pamj.2023.45.71.38213
21. Tamboli DA, Harris MA, Hogg JP, et al. Computed tomography dimensions of the lacrimal gland in normal Caucasian orbits. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2011; 27 (6): 453–6. doi: 10.1097/IOP.0b013e31821e9f5d
22. Hat K, Kaštelan S, Planinić A et al. Pathohistological features of the aging human lacrimal gland. *Croat Med J*. 2023; 64 (5): 307–19. doi: 10.3325/cmj.2023.64.307

Вклад авторов в работу: Т.Н. Киселева — разработка концепции и дизайна исследования; М.С. Зайцев — сбор и анализ данных, написание статьи; А.А. Зайцева — сбор данных, написание статьи; К.В. Луговкина — сбор данных, финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: T.N. Kiseleva — development of the concept and design of the study; M.S. Zaitsev — data collection and analysis, writing of the article; A.A. Zaitseva — data collection, writing of the article; K.V. Lugovkina — data collection, final preparation of the article for publication.

Поступила: 21.05.2024. Переработана: 11.06.2024. Принята к печати: 12.06.2024
Originally received: 21.05.2024. Final revision: 11.06.2024. Accepted: 12.06.2024

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 Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

Максим Сергеевич Зайцев — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований, ORCID 0000-0002-4135-1128

Алина Андреевна Зайцева — врач-офтальмолог взрослого консультативного поликлинического отделения

Ксения Вадимовна Луговкина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

Для контактов: Максим Сергеевич Зайцев, zaicev1549@yandex.ru

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

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound department

Maxim S. Zaitsev — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound department, ORCID 0000-0002-4135-1128

Alina A. Zaitseva — ophthalmologist of the adult out-patient department

Ksenia V. Lugovkina — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound department

For contacts: Maxim S. Zaitsev, zaicev1549@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-36-42>



Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дорзоламида в стартовой гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы

В.В. Нероев^{1,2}, С.Ю. Петров¹✉, А.Н. Журавлева¹, О.М. Филиппова¹,
О.М. Калинина¹, С.М. Косакян¹, О.И. Маркелова¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — исследование эффективности и безопасности применения оригинального комбинированного лекарственного препарата Дорзопрост в стартовой терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). **Материал и методы.** Наблюдательное исследование включало 30 пациентов (33 глаза) с ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий с некомпенсированным офтальмотонусом без гипотензивной терапии. На скрининговом визите пациентам назначали препарат Дорзопрост в виде инстилляций однократно вечером. Конечными точками являлись значения внутриглазного давления (ВГД), остроты зрения, периметрических индексов (MD, PSD), толщины слоя нервных волокон сетчатки, минимальной ширины нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон сетчатки в макуле, а также регистрация нежелательных явлений. Период наблюдения составил 12 нед. ВГД измеряли в сроки 1, 4 и 12 нед. **Результаты.** Через 1 нед отмечалось статистически значимое снижение ВГД, которое сохранялось стабильным к 12-й неделе. Среднее снижение ВГД на фоне применения препарата Дорзопрост составило 33 %. Зарегистрирована положительная недостоверная динамика значений остроты зрения, показателей статической периметрии и оптической когерентной томографии. К концу срока наблюдения в 9 случаях отмечено появление конъюнктивальной гиперемии слабой степени без усиления выраженности признаков синдрома сухого глаза. **Заключение.** Препарат Дорзопрост обладает значимым гипотензивным эффектом при стартовой терапии, хорошим профилем безопасности и переносимости.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; гипотензивная терапия; латанопрост; дорзоламид; фиксированная комбинация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н., Филиппова О.М., Калинина О.М., Косакян С.М., Маркелова О.И. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дорзоламида в стартовой гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 36-42. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-36-42>

Efficiency and safety of the latanoprost and dorzolamide fixed combination in primary open-angle glaucoma initial hypotensive treatment

Vladimir V. Neroev^{1,2}, Sergey Yu. Petrov¹✉, Anastasia N. Zhuravleva¹, Olga M. Filippova¹, Olga M. Kalinina¹, Srbui M. Kosakyan¹, Oksana I. Markelova¹

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
glaucomatosis@gmail.com

Purpose: to study the efficacy and safety of latanoprost/dorzolamide fixed combination Dorzoprost in primary open-angle glaucoma (POAG) as initial hypotensive treatment. **Material and methods.** An observational study included 30 patients (33 eyes) with moderate and advanced POAG with elevated IOP without hypotensive treatment. At the screening Dorzoprost was prescribed as a single evening instillation. The endpoints were IOP, visual acuity, MD, PSD, retinal nerve fiber layer thickness, minimal width of the neuroretinal rim, macula retinal nerve fiber layer thickness, and adverse events. The observation period was 12 weeks. IOP was measured at 1, 4 and 12 weeks. **Results.** After 1 week, there was a statistically significant decrease in IOP, which remained stable at 12 weeks. The average IOP decrease was 33%. Positive insufficient dynamics of visual acuity, static perimetry and optical coherence tomography parameters was registered. By the end of the observation period, in 9 cases, the appearance of mild conjunctival hyperemia was noted without an increase in the severity of signs of the “dry eye” syndrome. **Conclusion.** Dorzoprost demonstrated a significant hypotensive effect during initial therapy, a good safety and tolerability profile.

Keywords: primary open-angle glaucoma; hypotensive treatment; latanoprost; dorzolamide; fixed combination

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Filippova O.M., Kalinina O.M., Kosakyan S.M., Markelova O.I. Efficiency and safety of the latanoprost and dorzolamide fixed combination in primary open-angle glaucoma initial hypotensive treatment. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 36-42 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-36-42>

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

Глаукому классифицируют в зависимости от возраста манифестации (врожденная/приобретенная), анатомии угла передней камеры (открытоугольная/закрытоугольная), уровня офтальмотонуса (гипертензивная/нормотензивная), ее характера (первичная/вторичная) и других признаков [1–3]. Наиболее распространенной является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [6]. Прогнозируемое увеличение распространенности ПОУГ в мире оценивается с 76,0 млн, по данным на 2020 г., до 111,8 млн к 2040 г. [8]. Факторами риска ПОУГ являются возраст, повышенное внутриглазное давление (ВГД), этническая принадлежность, семейный анамнез и другие [1, 2].

Местная гипотензивная терапия остается предпочтительным стартовым лечением из-за благоприятного профиля риска и пользы [2]. Фармакотерапию глаукомы обычно начинают с одного гипотензивного препарата: часто в качестве

монотерапии первого выбора назначают аналоги простагландинов (АПГ) или β -блокаторы из-за их эффективного снижения ВГД [9–11]. Однако большая часть пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, имеет развитую или далеко зашедшую стадию заболевания, что требует более значимого снижения офтальмотонуса для стабилизации зрительных функций. Так, согласно Клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная», оптимальные значения верхней границы ВГД (Pт) на фоне лечения при развитой стадии глаукомы соответствуют 15–16 мм рт. ст., при далеко зашедшей — 12–14 мм рт. ст. [2]. Данные пациенты, как правило, нуждаются в назначении нескольких антиглаукомных препаратов с различными механизмами действия. Комбинация средств с взаимодополняющими механизмами действия может эффективнее снизить ВГД. Так, АПГ снижают ВГД за счет уменьшения сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ), в результате чего улучшается ее отток по увеосклеральному пути, тогда как β -блокаторы и ингибиторы карбоангидразы снижают продукцию водянистой влаги [11].

Увеличение числа закапываемых препаратов, как правило, сопровождается снижением приверженности лечению [11, 12]. Это объясняется тем, что пациенты с глаукомой, находясь преимущественно в преклонном возрасте, уже принимают определенное количество лекарственных средств для терапии общесоматических возрастных заболеваний, и добавление новых препаратов, инстилляций которых не приносят субъективного улучшения, снижают качество жизни. В таких случаях для пациентов с недостаточным кон-

тролем ВГД с помощью монотерапии рекомендуется не добавление еще 1–2 флаконов, а переключение на фиксированную комбинацию, содержащую два действующих вещества.

Именно упрощенный режим инстилляций является одним из неоспоримых преимуществ фиксированных комбинаций, что потенциально усиливает приверженность лечению. По данным F. Djafari и соавт. [13], при использовании меньшего количества препаратов приверженность лечению выше. S. Patel, G. Spaeth [14] установили, что при кратности инстилляций более 2 раз в день закапывания пропускались чаще, чем при кратности 1 или 2 раза в день. Выводы обсервационного исследования длительностью 6 мес, проводившегося S. Dunker и соавт. [15] в группе из 1052 пациентов, у которых терапию несколькими препаратами заменяли на лечение фиксированными комбинациями, свидетельствуют о том, что на этом фоне приверженность лечению повышалась. Пациенты указывали, что им стало проще находить время на закапывание капель, они были больше удовлетворены частотой инстилляций и испытывали меньше беспокойства в отношении побочных эффектов. Фиксированные комбинации переносятся лучше, чем гипотензивные монопрепараты. Так, при использовании фиксированных комбинаций с АПГ конъюнктивная инъекция возникает реже, чем на фоне монотерапии АПГ [16, 17].

Большая часть фиксированных комбинаций содержит в своем составе неселективный β -адреноблокатор тимолол. Однако будучи препаратом со значимым гипотензивным эффектом, тимолол обладает и рядом негативных аспектов [18]. Согласно инструкции по медицинскому применению тимолола малеата в лекарственной форме «капли глазные», в качестве системных побочных эффектов возможны сердечная недостаточность, брадикардия, АВ-блокада, артериальная гипотензия, головная боль, парестезии, тошнота, одышка, бронхоспазм, мышечная слабость, кожные аллергические реакции. К противопоказаниям к применению препарата относятся бронхиальная астма, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II и III степени без кардиостимулятора, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, синдром слабости синусового узла [19].

Известно, что у пациентов с ПОУГ старших возрастных групп наблюдается более высокий индекс коморбидности, чем у пациентов среднего возраста. Отмечена более частая встречаемость таких системных нозологий, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), дисциркуляторная энцефалопатия, заболевания щитовидной железы и пищеварительной системы. В соответствии с действующими рекомендациями при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССЗ), таких как ИБС и ХСН, пероральные β -блокаторы (карведилол, метопролол, бисопролол, бетаксолол, атенолол, небиволол и т. д.) являются первой линией терапии. Их принимают, согласно данным исследования ПРИМА, 78,7 % пациентов с ИБС [20]. Таким образом, пациенты с коморбидной патологией часто имеют ограничения или противопоказания к применению тимолола в качестве препарата для лечения глаукомы.

Долгое время из-за высокой местной гипотензивной эффективности тимолола и его низкой стоимости фиксированных комбинаций латанопроста и дорзоламида без β -блокаторов на рынке не было [21].

В апреле 2023 г. в Российской Федерации была зарегистрирована новая оригинальная фиксированная комбинация 2 % дорзоламида и 0,005 % латанопроста — препарат Дор-

зопрост, капли глазные («К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния). Согласно информации из Государственного реестра лекарственных средств, поставщиком субстанции дорзоламида является компания «Куриа Испания С.А.У.» (Испания), латанопроста — «Индустриале Кимика С.Р.Л.» (Италия). Дорзопрост не содержит в своем составе тимолол и консервант бензалкония хлорид, а напротив, включает увлажняющий компонент — гипромеллозу.

В качестве показания к применению препарата указано снижение повышенного ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией при недостаточной эффективности местных АПГ или ингибиторов карбоангидразы.

В настоящее время препарат не имеет аналогов на международном рынке и представляет интерес для практикующих офтальмологов в терапии глаукомных пациентов, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

В 2023 г. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ было проведено клиническое наблюдательное исследование эффективности дорзопроста у пациентов с ПОУГ с недостаточной эффективностью монотерапии латанопростом, продемонстрировавшее дополнительное снижение ВГД в среднем на 17 % от исходного значения при переключении с латанопроста на дорзопрост.

ЦЕЛЬЮ данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения комбинированного лекарственного препарата Дорзопрост у пациентов с ПОУГ в качестве стартовой терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдательное исследование проведено в период с мая по октябрь 2024 г. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ. В исследование было включено 30 пациентов, отвечающих следующим критериям: возраст от 50 лет; ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий с декомпенсированным офтальмотонусом без гипотензивной терапии; острота зрения не менее 0,6 с максимальной коррекцией. Критериями исключения являлись: острота зрения ниже 0,6 с максимальной коррекцией; наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и прочие ретинопатии); наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера; наличие в анамнезе кераторефракционных хирургических операций, препятствующих объективной тонометрии.

После скрининга пациентам, отвечающим критериям включения, назначали препарат Дорзопрост в виде инстилляций однократно вечером. Исследование состояло из 4 визитов: скрининговый и наблюдательные — спустя 1, 4 и 12 нед (± 3 дня).

Оценку эффективности осуществляли на основании анализа динамики ВГД, остроты зрения, периметрических индексов (стандартного отклонения, паттерна стандартного отклонения), средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, минимальной ширины нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон сетчатки в макуле, толщины слоя ганглиозных клеток в макуле, толщины внутреннего плексиформного слоя. До назначения лечения регистрировались значения всех параметров. Затем ВГД оценивали через 1, 4 и 12 нед; функциональные показатели — через 12 нед терапии.

Уровень офтальмотонуса фиксировали с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия). Остроту зрения оценивали стандартным методом с использованием проектора оптопиков и набора корректирующих линз. Стандартное отклонение светочув-

ствительности (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному тесту «30/2» (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия). По результатам проведения оптической когерентной томографии (прибор OCT Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу OpticDisc/OpticNerveHead определяли среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness) перипапиллярно, минимальную ширину нейроретинального пояса (MRW) и толщину слоя ганглиозных клеток в макуле (GCL).

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

Статистическая обработка. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных данных выборок использованы среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных использовали % и число наблюдений. Для порангового сравнения использовался t-критерий Стьюдента, значимыми различия в выборочных данных считались при уровне значимости меньше 5 % ($p < 0,05$). Статистический анализ выполнен в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование было включено 30 пациентов (33 глаза) обоих полов в возрасте от 50 лет (в среднем $72,4 \pm 4,1$ года) с ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий с декомпенсированным офтальмотонусом (табл. 1).

Динамика внутриглазного давления. На этапе скринингового обследования среднее значение офтальмотонуса до назначения дорзопроста составляло $26,8 \pm 1,9$ мм рт. ст. Чаще всего максимальное снижение ВГД наблюдалось в относительно раннем периоде, к 3–7-му дню. Впоследствии уровень офтальмотонуса стабилизи-

ровался с недостоверным, как правило, с повышением, выходом на гипотензивное плато. Результаты нашей работы также демонстрируют подобную тенденцию: спустя неделю ВГД достоверно снизилось на 8,9 мм рт. ст. (33 %) от исходного уровня ($p < 0,05$), составив 17,9 мм рт. ст. Далее к 4-й неделе — на 8,6 мм рт. ст. (32 %) ($p < 0,05$) и к 12-й неделе — на 8,7 мм рт. ст. (33 %) ($p < 0,05$). Таким образом, отдаленный гипотензивный эффект препарата Дорзопрост к концу наблюдения составил 33 % (табл. 2, рис. 1).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в исследуемой группе, $M \pm \sigma$
Table 1. Main initial indicators in the study group, $M \pm \sigma$

Метод диагностики Diagnostic method	Значение Value
Острота зрения Visual acuity	$0,79 \pm 0,2$
Тонометрия, мм рт. ст. Tonometry, mm Hg	$26,8 \pm 1,9$
Статическая периметрия Static perimetry	
стандартное отклонение, MD, дБ standard deviation, MD, dB	$-10,9 \pm 3,2$
паттерн станд. отклонения, PSD, дБ pattern std. deviation, PSD, dB	$9,5 \pm 2,8$
Оптическая когерентная томография Optical coherent tomography	
толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), мкм RNFL thickness, μm	$58,7 \pm 9,4$
минимальная ширина нейроретинального пояса, мкм minimum width of the neuroretinal rim, MRW, μm	$176,3 \pm 7,3$
толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле, мкм retinal nerve fiber layer, NFL, in the macula, μm	$14,5 \pm 1,7$

Таблица 2. Средние значения ВГД (мм рт. ст.) в разные сроки наблюдения
Table 2. Average IOP (mm Hg) values at different periods of observation

Скрининг, $M \pm \sigma$ Screening, $M \pm \sigma$	1 нед 1 week		4 нед 4 weeks		12 нед 12 weeks	
	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value
$26,8 \pm 1,9$	$17,9 \pm 2,1$	33 %	$18,2 \pm 2,2$	32 %	$18,1 \pm 2,3$	33 %

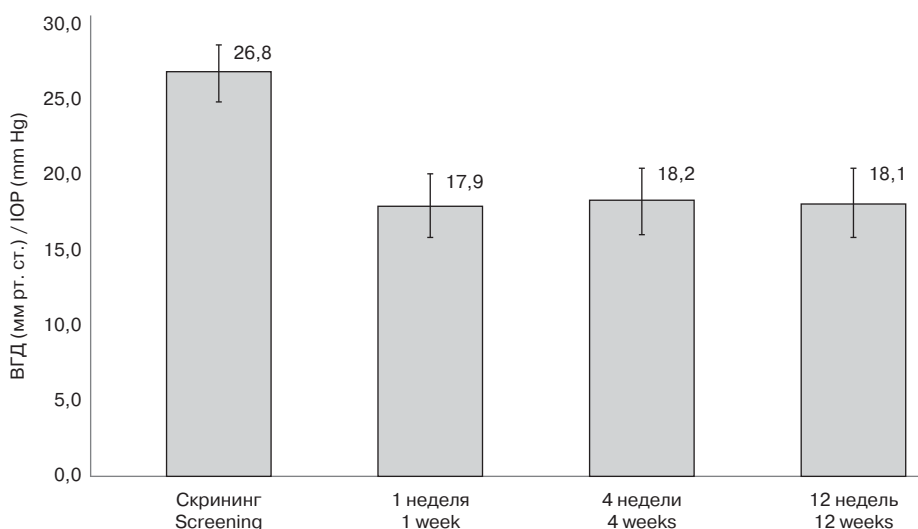


Рис. 1. Динамика снижения ВГД от момента скрининга до 1, 4 и 12-й недели ($M \pm \sigma$)
Fig. 1. IOP decrease from the moment of screening to 1, 4 and 12 weeks ($M \pm \sigma$)

Динамика остроты зрения. В исследуемой группе острота зрения, исходно составлявшая $0,79 \pm 0,20$, к концу наблюдения (12 нед) статистически значимо не изменилась и составила $0,81 \pm 0,20$. Принято считать, что оценка динамики остроты зрения в исследованиях гипотензивной терапии при глаукоме не показательна и достаточно субъективна, а разница не превышает сотых значений. Однако отсутствие отрицательной динамики остроты зрения в исследовании, включающем пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, при которой данный показатель может объективно снижаться, косвенно свидетельствует о нормализации офтальмотонуса (рис. 2).

Динамика значений периметрических индексов. К концу 12-й недели отмечено недостоверное улучшение средней величины показателя стандартного отклонения светочувствительности сетчатки: с $-10,9 \pm 3,2$ до $-9,7 \pm 2,7$ дБ (рис. 3).

Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения была аналогичной — снижение показателя PSD с $9,5 \pm 2,8$ до $9,1 \pm 2,2$ дБ (рис. 4). Положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена возможной реакцией ганглионарных клеток на некоторое снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом непрямой нейропротекции.

Динамика значений показателей оптической когерентной томографии. Через 12 нед в исследуемой группе зафиксирована слабopоложительная динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно): с $58,7 \pm 9,4$ до $59,3 \pm 9,1$ мкм (рис. 5).

К концу наблюдения была зарегистрирована слабopоложительная динамика минимальной ширины нейроретинального пояса: с $176,3 \pm 7,3$ до $179,2 \pm 8,5$ мкм (рис. 6).

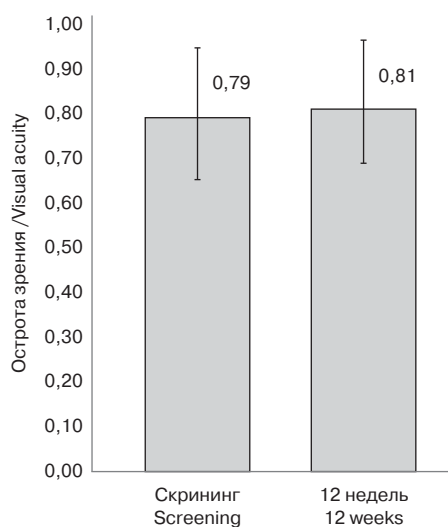


Рис. 2. Динамика остроты зрения
Fig. 2. Dynamics of visual acuity

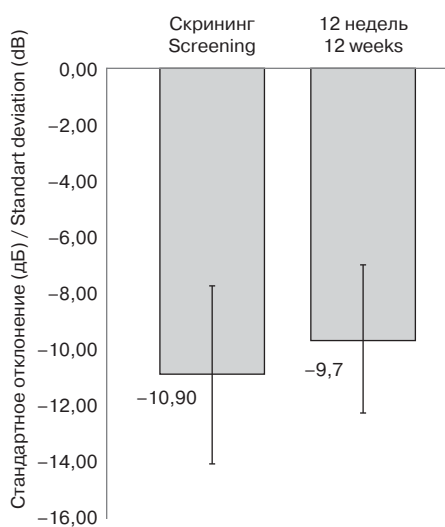


Рис. 3. Динамика средней величины стандартного отклонения (дБ)
Fig. 3. Dynamics of the average value of the standard deviation (dB)

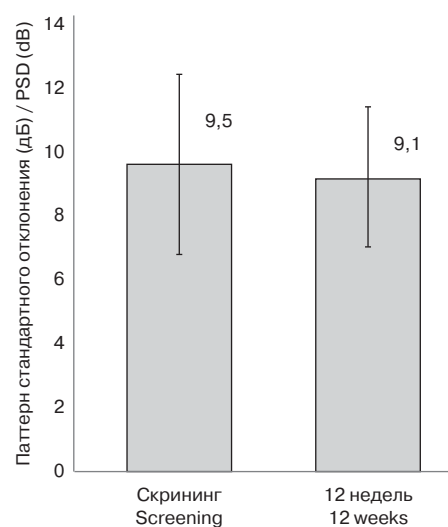


Рис. 4. Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения (дБ)
Fig. 4. Dynamics of the mean value of the pattern of standard deviation (dB)

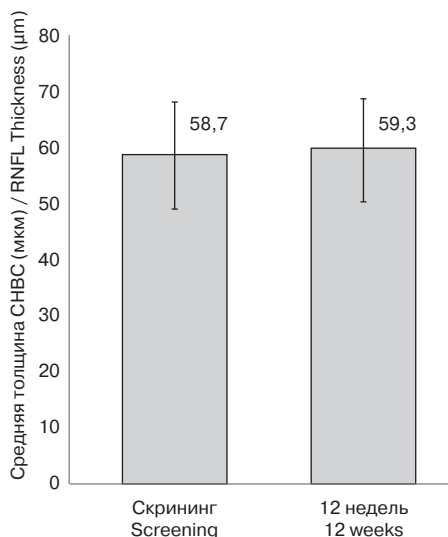


Рис. 5. Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), RNFL Thickness (мкм)
Fig. 5. Dynamics of the average thickness of the retinal nerve fiber layer (peripapillary), RNFL Thickness (μm)

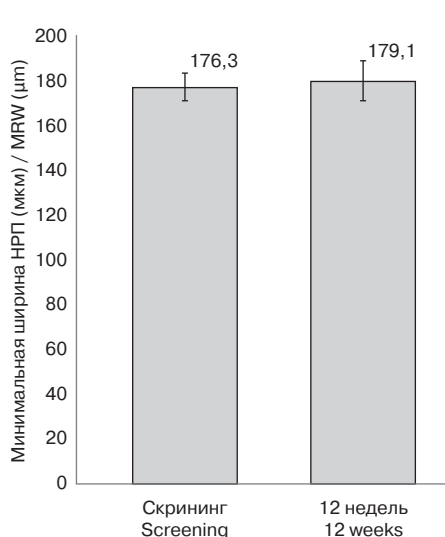


Рис. 6. Динамика минимальной ширины нейроретинального пояса, НРП (мкм)
Fig. 6. Dynamics of the minimum width of the neuroretinal rim, MRW (μm)

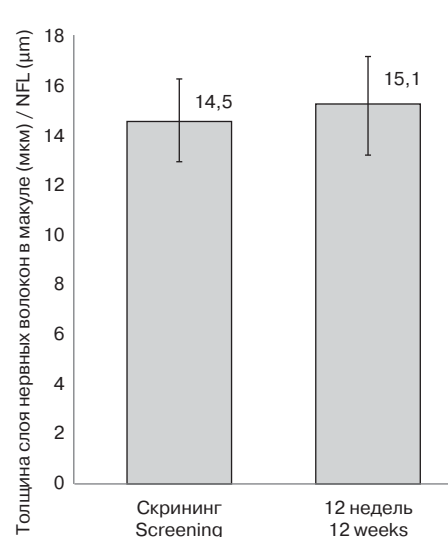


Рис. 7. Динамика толщины слоя нервных волокон в макуле, NFL (мкм)
Fig. 7. Dynamics of the retinal nerve fiber layer thickness in the macula, NFL (μm)

Толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле спустя 12 нед в обеих группах имела недостоверную тенденцию к увеличению: с $14,5 \pm 1,7$ до $15,1 \pm 2,0$ мкм (рис. 7).

Нежелательные явления. Исследуемый препарат Дорзопрост поставляется во флаконе Novelia®, что исключает контаминацию после вскрытия и позволяет избежать применения токсичного консерванта бензалкония хлорида. Клиническая апробация MDPF-флакона Novelia®, который, благодаря технологии PureFlow™, позволяет не только осуществлять ультратонкую фильтрацию, но и контролировать объем инстиллируемого препарата, не позволяя закапывать более одной капли за одну инстилляцию, была проведена компанией Nemea (Франция) в 2020 г. Поливиниловый спирт, входящий в состав Дорзопроста, прочно связывается со слезной пленкой, создавая ее утолщение, и способствует удержанию влаги. Считается, что, обладая свойствами муцина, он оказывает смазывающий эффект, снижая такие проявления сухого синдрома, как сухость и раздражение. Гипромеллоза также является протектором эпителия роговицы, оказывая смазывающее и смягчающее действие, обладает высокой вязкостью, что увеличивает продолжительность контакта раствора с роговицей.

Поскольку до назначения Дорзопроста пациенты не применяли местную гипотензивную терапию, то в процессе скринингового визита ни в одном случае не была отмечена конъюнктивальная гиперемия, однако 6 пациентов отмечали слабо выраженные признаки синдрома сухого глаза, такие как ощущение песка в глазах и повышенное слезотечение. Спустя неделю применения дорзопроста в 9 случаях обнаружена конъюнктивальная гиперемия слабой степени, характерная для АПГ. К концу наблюдения установлено снижение сосудистой реакции на латанопрост у 7 пациентов. Увеличения числа пациентов с синдромом сухого глаза не отмечено.

Полученные результаты позволяют характеризовать профиль безопасности исследуемого препарата как благоприятный за счет отсутствия консерванта и наличия в составе увлажняющего компонента, а однократное применение Дорзопроста вечером удобно для пациентов и повышает приверженность к соблюдению рекомендаций врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Исследуемый комбинированный лекарственный препарат Дорзопрост при стартовой терапии обеспечивает эффективное снижение ВГД в среднем на 33 % от исходного значения.

2. Препарат Дорзопрост характеризуется высоким профилем безопасности за счет отсутствия консерванта бензалкония хлорида и включения в состав увлажняющего компонента гипромеллозы, поэтому может быть рекомендован всем пациентам с ПОУГ и синдромом сухого глаза.

3. Отсутствие тимолола в составе дорзопроста дает возможность назначения коморбидным пациентам с такими заболеваниями, как ХОБЛ, СД 2-го типа, а также с сердечно-сосудистыми, особенно принимающим пероральные β-блокаторы.

Таким образом, новая оригинальная фиксированная комбинация дорзоламида и латанопроста (Дорзопрост) может быть обоснованно рекомендована в качестве стартовой терапии пациентам с ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий, а особенно с коморбидными заболеваниями (ССЗ, ХСН, ХОБЛ, СД 2-го типа) и синдромом сухого глаза, а также некомплаентным пациентам для удобного закапывания один раз в сутки.

Литература/References

1. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2020.
2. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» 2020 (16.02.2021), утверждены Минздравом РФ. [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma”. 2020 (16.02.2021), Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)].
3. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицина; 1995. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medicine; 1995 (In Russ.)].
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar; 90 (3): 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
5. Нероев В.В., Михайлова Л.А. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: GEOTAR-Media, 2018: 15–9. [Neroev V.V., Mikhaylova L.A. Ophthalmic morbidity in Russia. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. Ophthalmology. National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 15–9 (In Russ.)].
6. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. *Glaucoma*. 2017 Nov 11; 390 (10108): 2183–93. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1
7. World report on vision. World Health Organization. 2019 [29.02.2024]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blindness-and-visual-impairment/9789241516570-eng.pdf?sfvrsn=dd15adbb_3.
8. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
9. Hommer A, Hubatsch DA, Cano-Parra J. Safety and efficacy of adding fixed-combination Brinzolamide/Timolol Maleate to prostaglandin therapy for treatment of ocular hypertension or glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015; 2015: 131970. doi: 10.1155/2015/131970
10. Lanzl I, Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5 % in daily practice. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 291–8. doi: 10.2147/OPHTH.S16355
11. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging*. 2008; 25 (9): 729–59. doi: 10.2165/00002512-200825090-00002
12. Hollo G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Aug; 15 (12): 1737–47. doi: 10.1517/14656566.2014.936850
13. Djafari F, Lesk MR, Harasymowycz PJ, Desjardins D, Lachaine J. Determinants of adherence to glaucoma medical therapy in a long-term patient population. *J Glaucoma*. 2009 Mar; 18 (3): 238–43. doi: 10.1097/IJG.0b013e318181542
14. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1995 May-Jun; 26 (3): 233–6. PMID: 7651690.
15. Dunker S, Schmucker A, Maier H. Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study Group. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007 Mar-Apr; 24 (2): 376–86. doi: 10.1007/BF02849907
16. Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, et al. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2008 Apr-May; 17(3): 211–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181507313. Erratum in: *J Glaucoma*. 2010 Aug; 19 (6): 423.
17. Konstas AG, Hollo G, Mikropoulos D, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010 Feb; 94 (2): 209–13. doi: 10.1136/bjo.2008.155317
18. Журавлева А.Н., Зуева М.В., Шустов Е.Б. Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть I: сердечно-сосудистая патология. *Офтальмология*. 2020; 17 (3): 321–9. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Shustov E.B. Optimization of medicinal treatment of patients with glaucoma in combination with concurrent system pathology. Part 1: Cardiovascular pathology. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (3): 321–9 (In Russ.)]. doi:10.18008/1816-5095-2020-3-321-329
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Тимолол-СОЛОфарм. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e879f1bb-52a5-4917-9e11-2cb8cde1e56e (дата обращения: 19.08.2023). [Instruction for Timolol-SOLOpharm medical using (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e879f1bb-52a5-4917-9e11-2cb8cde1e56e (date of the application: 19.08.2023).
20. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицируемым высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический

этапы. *Кардиология*. 2008; 48 (12): 10–3. [The PRIMA study: trimetazidin in the treatment of patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. Epidemiological and clinical phases]. *Kardiologiya*. 2008; 48 (12): 10–3 (In Russ.)). PMID: 19076088.

21. Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther*. 2014 Dec; 31 (12): 1213–27. doi: 10.1007/s12325-014-0168-y

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — разработка концепции исследования; С.Ю. Петров — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; А.Н. Журавлева — проведение исследований, сбор и анализ данных, написание статьи; О.М. Филиппова — анализ данных, редактирование статьи; О.М. Калинина, С.М. Косакян, О.И. Маркелова — проведение исследований и сбор данных.

Authors' contribution: V.V. Neroev — development of the research concept; S.Yu. Petrov — study design, data analysis, writing of the article; A.N. Zhuravleva — conducting research, collecting and analyzing data, writing of the article; O.M. Filippova — data analysis, editing of the article; O.M. Kalinina, S.M. Kosakyan, O.I. Markelova — research and data collection.

Поступила: 14.11.2024. Переработана: 24.11.2024. Принята к печати: 25.11.2024
Originally received: 14.11.2024. Final revision: 24.11.2024. Accepted: 25.11.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней факультета дополнительного профессионального образования², ORCID 0000-0002-8480-0894

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

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-8381-2124

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

Ольга Михайловна Калинина — канд. мед. наук, заведующая отделением глаукомы¹

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0002-6180-960X

Оксана Игоревна Маркелова — аспирант¹, ORCID: 0000-0002-8090-6034

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0002-8480-0894

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

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-8381-2124

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

Olga M. Kalinina — Cand. of Med. Sci., head of glaucoma unit¹

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, glaucoma department¹, ORCID 0000-0002-6180-960X

Oksana I. Markelova — post-graduate student¹, ORCID 0000-0002-8090-6034

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-43-47>

Инфекционный статус пациентов с болезнью Коатса

Н.В. Нероева, В.Э. Танковский, С.И. Пономарева✉

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

Цель работы — изучить распространенность различных хронических инфекций, частоту их реактивации и ассоциации микроорганизмов у пациентов с болезнью Коатса. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 30 пациентов (36 глаз) в возрасте от 18 до 78 лет (в среднем $45,6 \pm 15,8$ года) с болезнью Коатса, находившихся на лечении в отделении патологии сетчатки и зрительного нерва НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в период с 2008 по 2023 г. Для оценки инфекционного статуса больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом ИФА-анализаторе «Лазурит» (США) с диагностическими тест-системами «Вектор-Бест» (Кольцово) определяли серологические маркеры офтальмотропных инфекций: антитела к герпес-вирусам — вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го типа (ВПГ 1), ВПГ 2-го типа (ВПГ 2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ), а также к токсоплазме гондии, токсокаре канис, хламидии трахоматис, хламидофиле пневмонии, микоплазме гоминис, уреаплазме уреалитикум. **Результаты.** Наиболее часто у пациентов с болезнью Коатса выявлялись серологические маркеры реактивации ВПГ 1 (в 64,7%). У большинства пациентов отмечено микстинфицирование с преобладанием 4 и более возбудителей офтальмотропных инфекций. Отмечается тенденция к преобладанию у мужчин маркеров реактивации ВПГ 1, а у женщин — ЦМВ. В ранние стадии заболевания реактивация вирусов группы герпеса (ВПГ 1, ВПГ 2, ЦМВ, ВЭБ) выявлена у 40% пациентов, а в поздние стадии — у 26,6%. **Заключение.** Особенности взаимодействия вируса с клетками хозяина, которые приводят к стимуляции синтеза VEGF-A по нескольким механизмам, в конечном итоге проявляются сосудистыми изменениями, которые характерны, возможно, и для болезни Коатса.

Ключевые слова: Коатс; болезнь Коатса; сосудистые заболевания сетчатки; офтальмотропные инфекции; вирус простого герпеса; эндотелиальный фактор роста сосудов

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Танковский В.Э., Пономарева С.И. Инфекционный статус пациентов с болезнью Коатса. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 43-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-43-47>

The infectious status of patients with Coats disease

Natalia V. Neroeva, Vladimir E. Tankovskiy, Saina I. Ponomareva✉

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

sainaponomareva@gmail.com

Purpose of this work is to study the prevalence of various chronic infections, the frequency of their reactivation and associations of microorganisms in patients with Coats' disease. **Material and methods.** A retrospective analysis of medical records of 30 patients (36 eyes) aged from 18 to 78 years (mean 45.6 ± 15.8 years) with Coats' disease, who were treated in the Department of Retinal and Optic Nerve Pathology of the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases in the period from 2008 to 2023. To assess the infectious status of patients by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method on the automatic ELISA analyzer "Lazurit" (USA) with the diagnostic test systems "Vector-Best" (Koltsovo) were determined serological markers of ophthalmotropic infections: antibodies to herpes viruses — herpes simplex virus (HSV) type 1 (HSV 1), HSV type 2 (HSV 2), cytomegalovirus (CMV), Epstein — Barr virus (EBV), as well as toxoplasma gondii, toxocara canis, chlamydia trachomatis, chlamydia pneumoniae, mycoplasma hominis, ureaplasma urealyticum.

Results. Serological markers of HSV 1 reactivation were most frequently detected in patients with Coats disease (64.7%). Most patients had mixed infection with a predominance of 4 or more ophthalmotropic infection pathogens. There is a tendency for markers of HSV type 1 reactivation to predominate in men and CMV in women. In the early stages of the disease, reactivation of herpes viruses (HSV 1, HSV 2, CMV, EBV) was detected in 40% of patients, and in the late stages in 26.6%. There are known features of the interaction of the virus with host cells, which lead to stimulation of VEGF-A synthesis by several mechanisms, which eventually manifests itself in the form of vascular abnormalities, which are characteristic, perhaps, of Coats disease. **Conclusion.** The features of the interaction of the virus with host cells, which lead to stimulation of VEGF-A synthesis by several mechanisms, ultimately manifest themselves in vascular changes, which are possibly characteristic of Coats disease.

Keywords: Coats; Coats disease; retinal vascular disease; eye infections; herpes simplex virus; vascular endothelial growth factor

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Neroeva N.V., Tankovskiy V.E., Ponomareva S.I. The infectious status of patients with Coats disease. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 43-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-43-47>

Болезнь Коатса (БК) — это ненаследственное заболевание глаз, проявляющееся в виде множественных телеангиэктазий сетчатки с массивной интравитреальной и субретинальной экссудацией [1]. В 85% случаев страдают мужчины [2]. Клинические проявления заболевания зависят от стадии процесса, начиная от бессимптомных периферических телеангиэктазий до полной экссудативной отслойки сетчатки с неблагоприятным зрительным прогнозом. Более 100 лет ведется изучение механизмов развития и этиологии БК, однако до настоящего времени причины заболевания не выявлены. Рассматривая возможные этиологические факторы, в 1908 г. G. Coats обсуждал сифилис, туберкулез и бактериальные метастазы, но отбросил их как крайне маловероятные причины. Исходя из предпосылки, что «наличие кристаллов холестерина в ткани следует рассматривать как диагностику предшествующего кровоизлияния», он пришел к выводу, что организация кровоизлияния, вероятно, была истинным объяснением субретинальной экссудации. Однако он признавал, что кровоизлияние вполне могло быть вторичным по отношению к какому-либо инфекционному процессу [3]. Т. Leber (1912) полагал, что хроническое воспаление является первопричиной БК, а сосудистые изменения всего лишь вторичны. Он выдвинул гипотезу, что под воздействием воспалительного процесса в сетчатке и хориоиде происходит пролиферация клеток пигментного эпителия, которые затем сами синтезируют холестерин либо, что более вероятно, фагоцитируют его из серозного экссудата и некротизированной ткани сетчатки, в которую они проникли. Эти клетки в конечном итоге дают начало фибробластам, которые инкапсулируют субретинальную массу [4]. Многие офтальмологи рассматривали токсоплазменную инфекцию как пусковой механизм, инициирующий первичную субретинальную экссудацию и последующую экссудативную отслойку сетчатки [5, 6]. Л.Е. Теплинская и соавт. [7] установили высокую частоту токсоплазмозно-туберкулезно-герпетической инфицированности у пациентов с наружным экссудативным ретинитом Коатса. На фоне противомикробного лечения в сочетании с лазерной коагуляцией был получен положительный эффект у 82% пациентов в виде дробления экссудата и частичной его резорбции, резорбции геморрагий, а также прилегания сетчатки. F. Ghassemi и соавт. обнаружили более высокий по сравнению с контрольной группой уровень антител класса IgG к цитомегаловирусу у 92% пациентов с БК, а также более агрессивное течение заболевания у пациентов в старшей возрастной группе с наличием антител класса IgG к вирусу простого герпеса [8, 9]. Несмотря на большое количество предпосылок развития инфекционной теории БК, выдвинутых авторитетными учеными XX века, в том числе и

самим Джорджем Коатсом, в настоящее время БК принято считать идиопатической.

ЦЕЛЬ работы — изучить распространенность различных хронических инфекций, частоту их реактивации и характерные ассоциации микроорганизмов у больных с БК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 30 пациентов (36 глаз) в возрасте от 18 до 78 лет (в среднем $45,6 \pm 15,79$ года), в том числе 11 (36,7%) мужчин и 19 (63,3%) женщин, с БК, находившихся на лечении в отделении патологии сетчатки и зрительного нерва НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в период с 2008 по 2023 г. Одностороннее поражение глаз отмечено у 24 (80%) пациентов, двустороннее — у 6 (20%). Диагноз установлен на основании клинических и инструментальных методов исследования: биомикроскопии, офтальмоскопии, флюоресцентной ангиографии (ФАГ), оптической когерентной томографии (ОКТ).

В зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 26 глаз с ранней стадией заболевания — с телеангиэктазиями и/или экссудатом, 2-я группа — 20 глаз с поздней стадией — с наличием ангиоматозного узла и/или экссудативной отслойкой сетчатки.

Для оценки инфекционного статуса больных определяли серологические маркеры хронической и активной инфекции — специфические антитела, относящиеся к разным классам иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). Сыворотку крови исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом ИФА-анализаторе «Лазурит» (США) с коммерческими диагностическими тест-системами «Вектор-Бест» (Кольцово). Определяли антитела к герпес-вирусам: вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го типа (ВПГ 1), ВПГ 2-го типа (ВПГ 2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ), а также к токсоплазме гондии, токсокаре канис, хламидии трахоматис, хламидофиле пневмонии, микоплазме гоминис, уреаплазме уреалитикум. По характеру серологического ответа устанавливали наличие и фазу инфекции (первичная, хроническая, реактивация хронической). Интерпретация результатов серологических исследований проводилась согласно рекомендациям производителя тест-систем.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Для определения количественных или неравномерно распределенных параметров использовался критерий Манна — Уитни. Для оценки взаимосвязи между качественной переменной и диагнозом

БК применяли точный критерий Фишера. Значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных серологических исследований показал, что подавляющее число пациентов — 86,7% были хронически инфицированы вирусами группы герпеса (ВПГ 1, ВПГ 2, ЦМВ, ВЭБ), что соответствует распространенности этих вирусов в популяции в целом [10]. Серологические маркеры первичной инфекции (IgM) не обнаружены ни в одном случае. IgG к ранним антигенам, указывающие на реактивацию герпес-вирусов, обнаружены у 20 (66,7%) пациентов. Наиболее часто выявлялись серологические маркеры реактивации ВПГ 1 (56,7%), ЦМВ (33,3%), редко — ВПГ 2 (6,7%) и ВЭБ (3,3%).

Хроническая инфицированность другими возбудителями выявлялась реже: токсоплазмой гондии — в 40%, микоплазмой гоминис — в 16,7%, хламидией трахоматис — в 16,7%, хламидофилой пневмонии — в 3,3%, уреоплазмой уреалитикум — в 13,3%, токсокарой канис — в 6,7%. Распространенность этих инфекций в целом отражает уровень инфицированности ими населения РФ [11, 12].

Моноинфицирование у обследованных больных не выявлено. Установлена смешанная хроническая инфицированность в различных сочетаниях: у 43,3% пациентов выявлена ассоциация 4 возбудителей, 36,7% — 3 возбудителей, 13,3% — 5 возбудителей, 6,7% — 6 возбудителей. Сочетание герпес-вирусной инфекции и инфицированности токсоплазмой отмечалось у 30% пациентов.

Сравнение инфицированности мужчин ($n = 11$) и женщин ($n = 19$) выявило маркеры реактивации ВПГ 1 у мужчин в 72,7% случаев, у женщин — в 47,4%, маркеры реактивации ВПГ 2 — у мужчин в 9%, женщин — в 5,2%, маркеры реактивации ЦМВ — у мужчин в 18,2%, женщин — в 42,1%, маркеры реактивации ВЭБ — у мужчин в 9%, у женщин не отмечено. Однако статистически значимой разницы в наличии маркеров реактивации к герпес-вирусам у мужчин и женщин не обнаружено ($p > 0,05$). Тем не менее мы можем отметить тенденцию в преобладании у мужчин маркеров реактивации ВПГ 1, а у женщин — ЦМВ.

Сравнение пациентов с односторонним и двусторонним поражением глаз показало, что реактивация ВПГ 1 при одностороннем поражении составляет 54,2%, при двустороннем — 66,7%, реактивация ВПГ 2 при одностороннем поражении — 8,3%, в то же время при двустороннем не выявлялась, реактивация ЦМВ при одностороннем поражении — 33,3%, при двустороннем также 33,3%, реактивация ВЭБ при одностороннем поражении — 0%, при двустороннем — 16,7%. Таким образом, при двустороннем поражении преобладает реактивация ВПГ 1.

Сравнение частоты реактивации ВПГ 1 у больных до 45 лет (15 человек) и старше 45 лет (15 человек) статистически значимой разницы не выявило ($p = 0,4$): 60,0 и 53,3% соответственно, что отмечалось и при сравнении реактивации ЦМВ и ВЭБ.

Оценка зависимости частоты выявления маркеров реактивации вирусов группы герпеса от стадии заболевания выявила, что в ранние стадии заболевания реактивация вирусов группы герпеса выявлена у 40% пациентов, а в поздние стадии — у 26,6%, причем преобладала реактивация ВПГ 1 (64,7%).

Преобладание маркеров реактивации ВПГ 1 в ранние стадии БК, возможно, не является случайным совпадением.

Как известно, существует два патологических процесса, лежащих в основе БК. Первый состоит в разрушении

гематоретинального барьера на эндотелиальном уровне, что вызывает ликедж плазмы в стенку сосуда с утолщением последней. Второй касается наличия аномальных перипитов и эндотелиальных клеток в сосудах сетчатки, которые впоследствии дегенерируют, вызывая аномальную сосудистую сеть и образование аневризм, а также наличия закупорки сосудов, приводящей к ишемии [13]. Потеря эндотелиальных клеток и перипитов из капилляров и расширенных телеангиэктатических артериол вызывает утечку богатого липидами экссудата в сетчатку, что в конечном итоге приводит к экссудативной отслойке сетчатки [13, 14].

Вызванные изменения ретинальных сосудов могут быть результатом действия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который не так давно был обнаружен в высоких концентрациях во внутриглазных средах у пациентов с БК [15].

Исследователями в области вирусологии были найдены доказательства опосредованного и прямого влияния ВПГ на выработку VEGF клетками хозяина. P. Biswas и соавт. [16] показали, что выработка VEGF после заражения ВПГ 1 является паракринным процессом, одним из факторов которого служит интерлейкин-6 (IL-6), вырабатываемый инфицированными вирусом клетками. IL-6 заставляет неинфицированные резидентные клетки и клетки воспаления продуцировать VEGF, что в свою очередь приводит к ангиогенезу, в данном случае роговицы. T. Wuest и соавт. [17] идентифицировали инфицированные ВПГ 1 клетки как доминирующий источник VEGF-A во время острой инфекции. Транскрипция VEGF-A активируется непосредственно фактором ранней транскрипции, кодируемым вирусом ВПГ 1: ICP4 (Infected Cell Protein 4). ICP4 связывается с проксимальным промотором человеческого VEGF-A и является достаточным для стимуляции транскрипции. Для активации транскрипции также требовались элементы cis GC-box, общие для промотора VEGF-A и ранних генов ВПГ 1. Они пришли к выводу, что неоваскуляризация, характерная для глазной инфекции, вызванная ВПГ 1, является прямым результатом действия основного регулятора транскрипции ICP4 и сходства между промотором VEGF-A и промоторами ранних генов ВПГ 1 [17]. Как известно, VEGF-A вырабатывается и в нормальных условиях, но не может вызывать ангиогенез из-за связывания с растворимой формой одного из его клеточных рецепторов. Исследования A. Suryawanshi и соавт. [18] показали, что ВПГ 1 не только усиливает экспрессию VEGF, но и нарушает баланс с его растворимым нейтрализующим рецептором (sVEGFR1), способствуя деградации sVEGFR1 с помощью ферментов металлопротеиназ (MMP-2, -7 и -9), которые продуцируются инфильтрирующими воспалительными клетками в результате инфекции. ВПГ 1 дополнительно использует факторы хозяина, такие как микроРНК-132 и цитокин интерлейкин-17A, чтобы нарушить баланс между VEGF и его нейтрализующим рецептором sVEGFR1 и сделать иммуно-привилегированную ткань роговицы доступной для воспалительных клеток и медиаторов, а также вызвать неоваскуляризацию [19, 20]. Описанные выше наблюдения исследовались на модели острой инфекции ВПГ 1, и остается пока непонятным, почему неоваскуляризация продолжает развиваться и после элиминации вируса из глаза. Этим вопросом занимались H. Gurung и соавт. [21]. Они выяснили, что фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), экспрессия которого также повышается после инфицирования ВПГ 1, поддерживает неоваскуляризацию роговицы, опосредованную через VEGF-A. S. Vinogres и соавт. [22] воспроизвели модель герпес-вирусного поражения сетчатки и выявили, что после внутриглазной инъекции вируса герпеса

в инфицированных глазах достоверно повышались уровни VEGF, трансформирующего фактора роста (TGFβ2), IL-6, экспрессия рецепторов VEGF — flk1, а в парных глазах (без инъекции вируса) был обнаружен VEGF еще до появления вирусных антигенов.

Исходя из вышеизложенного, развитие сосудистых изменений при БК, по крайней мере более чем у 64% пациентов, можно представить следующим образом.

Реактивация ВПГ 1 в сосудистой системе глаза приводит к синтезу IL-6 инфицированными клетками, который в свою очередь заставляет неинфицированные клетки вырабатывать VEGF-A. Наряду с этим, ранний антиген вируса (ICP4) воздействует на транскрипционные факторы клеток сосудов, что также приводит к повышению уровня VEGF-A. ВПГ 1 усиливает синтез металлопротеиназ, которые разрушают растворимые рецепторы sVEGFR1, что в конечном итоге приводит к накоплению VEGF-A. Высокие уровни VEGF-A в сосудистом русле и глазу проявляются повышенной проницаемостью, экссудацией, развитием сосудистых аномалий и неоваскуляризацией, т. е. теми клиническими изменениями, которые характерны для БК.

ВЫВОДЫ

1. При БК наиболее часто выявлялись серологические маркеры реактивации ВПГ 1.
2. У большинства пациентов отмечено микстинфицирование с преобладанием четырех и более возбудителей офтальмотропных инфекций.
3. Отмечается тенденция в преобладании у мужчин маркеров реактивации ВПГ 1, а у женщин — ЦМВ.
4. В ранние стадии заболевания реактивация вирусов группы герпеса (ВПГ 1, ВПГ 2, ЦМВ, ВЭБ) выявлена приблизительно у половины больных, а в поздние стадии только у ¼ пациентов, что, по нашему мнению, указывает на необходимость проведения противовирусной терапии преимущественно на ранних стадиях заболевания.
5. Для подтверждения представленной схемы развития ретинальных сосудистых изменений при БК требуются дальнейшие исследования.

Литература/References

1. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131 (5): 561–71. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00883-7
2. Morris B, Mulvihill A. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom I: epidemiology and clinical features at diagnosis. *Eye*. 2010; 24: 1797–801. doi: 10.1038/eye.2010.126
3. Coats G. Forms of retinal disease with massive exudation. *Roy London Ophthalmol Hosp Rep*. 1908; 17: 440–525.
4. Leber T. Verber ein durch yorkommen multipler miliaraneurisi men characterisierte form von retinal-degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1912; 81: 1–14.
5. François J, Rabaey M, Evens L, de Vos E. Etude histo-pathologique d'une rétinite de Coats probablement toxoplasmique [Histopathological study of a Coats retinitis probably toxoplasmic]. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1956; 111: 448–63.

6. Frezzotti R, Berengo A, Guerra R, Cavallini F. Toxoplasmic Coats' retinitis. A parasitologically proved case. *Am J Ophthalmol*. 1965 Jun; 59: 1099–102. PMID: 14292723.
7. Теплинская Л.Е., Калибердина А.Ф. Иммунопатогенетические, клинические особенности и лечение наружного экссудативного ретинита Коатса. *Вестник офтальмологии*. 2000; 116 (3): 28–31. [Teplinskaya L.E., Kaliberdina A.F. Immunopathogenetic, clinical features and treatment of external exudative Coats' retinitis. *Vestnik ofal'mologii*. 2000; 116 (3): 28–31 (In Russ.)].
8. Ghassemi F, Sabour S. Coats disease and cytomegalovirus infection. *Iran J Ophthalmol*. 2012; 24 (2): 75–78. Available from: http://irjo.org/browse.php?a_id=669&slc_lang=en&sid=1&ftxt=1
9. Ghassemi F, Shields CL, Mohebbi M, et al. Serum hypercoagulability states in Coats' disease. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 305–10. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S121375>
10. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Болезни герпес-вирусной группы. Элиста: АПП «Джангар»; 2005: 64. [Belozеров Е.С., Bulan'kov JuI. Diseases of the herpesvirus group. Elista: APP Dzhangar; 2005: 64 (In Russ.)].
11. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Москва: Медицина; 2003. [Drannik G.N. Klinicheskaja immunologija i allergologija. Moscow: Medicina; 2003 (In Russ.)].
12. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кувшинова И.Н. Токсоплазмоз: эпидемиология, диагностика и лечение. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015; 60 (5–6): 16–21. [Hrjanin A.A., Reshetnikov O.V., Kuvshinova I.N. Toxoplasmosis: epidemiology, diagnosis and treatment. *Antibiotiki i Khimioterapija*. 2015; 60 (5–6): 16–21 (In Russ.)]. <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/600/600>
13. Fernandes BF, Odashiro AN, Maloney S, et al. Clinical-histopathological correlation in a case of Coats' disease. *Diagn Pathol*. 2006 Aug 30; 1: 24. doi: 10.1186/1746-1596-1-24
14. Lim WK, Nussenblatt RB, Chan CC. Immunopathologic features of inflammatory coats disease. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123 (2): 279–81. doi: 10.1001/archoph.123.2.279
15. He YG, Wang H, Zhao B, et al. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248: 1519–21. doi: 10.1007/s00417-010-1366-1
16. Biswas P., Banerjee K., Kinchington P. Involvement of IL-6 in the paracrine production of VEGF in ocular HSV-1 infection. *Experimental Eye Research*. 2006; 82 (1): 46–54. doi.org/10.1016/j.exer.2005.05.001
17. Wuest T, Zheng M, Efsthathiou S, Halford WP, Carr DJ. The herpes simplex virus-1 transactivator infected cell protein-4 drives VEGF-A dependent neovascularization. *PLoS Pathogens*. 2011; 7(10):e1002278. doi: 10.1371/journal.ppat.1002278
18. Suryawanshi A, Mulik S, Sharma S, et al. Ocular neovascularization caused by herpes simplex virus type 1 infection results from breakdown of binding between vascular endothelial growth factor A and its soluble receptor. *J Immunol*. 2011; 186: 3653–65. doi: 10.4049/jimmunol.1003239
19. Suryawanshi A, Veiga-Parga T, Reddy PB, et al. IL-17A differentially regulates corneal vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and soluble VEGF receptor 1 expression and promotes corneal angiogenesis after herpes simplex virus infection. *J Immunol*. 2012 Apr 1; 188 (7): 3434–46. doi: 10.4049/jimmunol.1102602
20. Mulik S, Xu J, Reddy P, et al. Role of miR-132 in angiogenesis after ocular infection with herpes simplex virus. *Am J Pathol*. 2012; 181 (2): 525–34. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.04.014
21. Gurung H, Carr M, Bryant K, et al. Fibroblast growth factor-2 drives and maintains progressive corneal neovascularization following HSV-1 infection. *Mucosal Immunol*. 2018; 11 (1): 172–85. doi: 10.1038/mi.2017.26
22. Viores S, Derevanik N, Shi A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGFβ2), and interleukin-6 (IL-6) in experimental herpes virus retinopathy: association with inflammation and viral infection. *Histol Histopathol*. 2001; 16 (4): 1061–71. doi: 10.14670/HH-16.1061

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — руководитель проекта, разработка идеи и дизайна статьи; В.Э. Танковский — проведение инструментальных исследований, анализ и обработка результатов, научное редактирование статьи; С.И. Пономарева — сбор и анализ литературных источников, анализ и статистическая обработка данных, написание статьи.

Authors' contribution: N.V. Neroeva — project administration, design and concept of the study; V.E. Tankovskiy — clinical examinations, data collection and interpretation, editing of the article; S.I. Ponomareva — literature data collection and analysis, data collection and interpretation, writing of the article.

Поступила: 24.07.2024. Переработана: 21.08.2024. Принята к печати: 22.08.2024

Originally received: 24.07.2024. Final revision: 21.08.2024. Accepted: 22.08.2024

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 Владимировна Нероева — канд. мед. наук, руководитель отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-1038-2746

Владимир Эдуардович Танковский — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, доцент кафедры непрерывного медицинского образования

Саина Иннокентьевна Пономарева — клинический ординатор, ORCID 0000-0002-4608-0136

Для контактов: Саина Иннокентьевна Пономарева, sainaponomareva@gmail.com

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

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0003-1038-2746

Vladimir E. Tankovskiy — Dr. of Med. Sci., senior researcher of the department of pathology of the retina and optic nerve, associate professor of chair of continuing medical education

Saina I. Ponomareva — resident, ORCID 0000-0002-4608-0136

For contacts: Saina I. Ponomareva, sainaponomareva@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-48-54>



Первый опыт применения фиксированной комбинации левофлоксацина и кеторолака в хирургии катаракты

В.П. Николаенко^{1,2}, Д.Ф. Белов^{1,2}✉

¹ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Учебный пер., д. 5, Санкт-Петербург, 194354, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Россия

Цель работы — разработать алгоритм эффективного и безопасного применения фиксированной комбинации левофлоксацина и кеторолака (Сигницеф® Плюс) для профилактики инфекционных осложнений и чрезмерной воспалительной реакции после факоэмульсификации катаракты (ФЭК). **Материал и методы.** Исследуемую группу составили 449 пациентов (500 глаз), осмотренные на 6-е и 15-е сутки после неосложненной ФЭК сенильной катаракты. Профилактика инфекции и воспаления включала в себя четырехкратные инстилляци Сигницеф® Плюс на протяжении 5 сут и 0,1 % раствора фторметолона (Флоас Моно) — в течение 2 нед со дня операции. Первичная контрольная точка — доля пациентов с нулевой воспалительной реакцией со стороны переднего отрезка глаза, вторичные — встречаемость острого эндофтальмита, состояние глазной поверхности и переносимость препарата. **Результаты.** Среди пациентов исследуемой группы не отмечено ни одного случая развития острого иридоциклита или эндофтальмита. Отсутствие воспалительной реакции на 6-е и 15-е сутки зарегистрировано в 98,8 и 100,0 % случаев соответственно. Фиксированная комбинация левофлоксацина и кеторолака хорошо переносилась, не оказывая негативного воздействия на глазную поверхность. **Заключение.** Применение Сигницеф® Плюс в течение 5 дней и Флоас Моно на протяжении 2 нед является эффективным и безопасным инструментом профилактики инфекционных и воспалительных осложнений ФЭК.

Ключевые слова: катаракта, факоэмульсификация, послеоперационный осмотр, левофлоксацин, фторметолон, кеторолак

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Николаенко В.П., Белов Д.Ф. Первый опыт применения фиксированной комбинации левофлоксацина и кеторолака в хирургии катаракты. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 48-54. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-48-54>

First experience with a fixed combination of levofloxacin and ketorolac in cataract surgery

Vadim P. Nikolaenko^{1,2}, Dmitri F. Belov^{1,2}✉

¹ City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebnyy Lane, St. Petersburg, 194354, Russia

² St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia
belovd1990@gmail.com

Purpose. To develop an algorithm for efficient and safe application of the fixed combination of levofloxacin and ketorolac (Signicef® Plus) for the prevention of infectious complications and excessive inflammatory response after phacoemulsification (PE). **Materials and methods.** The study group consisted of 449 patients (500 eyes), examined on 6th and 15th day after uncomplicated PE of senile cataract. Prevention of infection and inflammation included instillations of Signicef® Plus QID over five days and 0.1 % solution of fluorometholone (Floace Mono) QID for two weeks since the day of the operation. Primary outcome — proportion of patients with zero

inflammatory response in the anterior segment, secondary outcomes — incidence of acute endophthalmitis, ocular surface condition and tolerance of the fixed combination. Results. Among the studied patients there were no cases of acute iridocyclitis or endophthalmitis. No inflammatory response on the 6th and the 15th day was reported in 98.8 and 100 % of cases respectively. The fixed combination was well tolerated without having a negative effect on the ocular surface. Conclusions. The use of Signicef® Plus for five days and Floace Mono for two weeks appears to be an effective and safe tool for preventing infectious and inflammatory complications of PE.

Keywords: cataract; phacoemulsification; postoperative examination; levofloxacin; fluorometholone; ketorolac

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: Nikolaenko V.P., Belov D.F. First experience with a fixed combination of levofloxacin and ketorolac in cataract surgery. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 48–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-48-54>

Послеоперационное медикаментозное сопровождение факоэмульсификации катаракты (ФЭК), призванное решить две основные задачи: предотвращение инфекционных осложнений и контроль воспаления, диктует очевидную целесообразность назначения фиксированных комбинаций антибиотиков и глюкокортикоидов. Они обладают целым рядом преимуществ перед теми же препаратами в отдельности, что в свое время было более чем наглядно продемонстрировано на примере глаукомных пациентов [1].

Однако побочные эффекты применения наиболее популярного стероида — дексаметазона закономерно поднимают вопрос о дифференцированном периоперационном сопровождении хирургии катаракты с активным использованием нестероидных противовоспалительных препаратов. Их влияние на конечные этапы метаболизма арахидоновой кислоты обеспечивает соизмеримый антифлогистический эффект без типичных для глюкокортикоидов осложнений [2], а также фторметолон, обладающего, быть может, чуть менее выраженным по сравнению с дексаметазоном противовоспалительным эффектом [3], но, в отличие от него, практически не повышающего внутриглазное давление [4, 5], что крайне выгодно при его использовании у пациентов высокого риска развития реактивной гипертензии после ФЭК — с первичной открытоугольной глаукомой, особенно при близких к верхней границе нормы показателях офтальмотонуса на трехкомпонентной терапии, а также у пациентов с высокой миопией и псевдоэкзофалиативным синдромом.

В этой связи появление в нашем арсенале фиксированной комбинации левофлоксацина с его широким спектром действия и кеторолака с его мощным противовоспалительным и анальгезирующим потенциалом представляется весьма актуальным, тем более что научная литература уже содержит доказательства адекватного противовоспалительного эффекта и благоприятного профиля безопасности глазных лекарственных форм кеторолака [6]. Он отличается широким спектром антицитокиновой активности, чему способствует наивысшая в ряду бромфенака, амфенака и кеторолака пиковая концентрация в камерной влаге и, как закономерный итог, максимальный ингибирующий простагландин E₂ потенциал [7]. Практически для каждого второго пациента актуален обезболивающий эффект кеторолака [8], существенно облегчающий течение первых суток после ФЭК, в том числе и благодаря хорошей переносимости глазных капель кеторолака [9].

В связи с очевидным соответствием препарата Сигницеф® Плюс требованиям, предъявляемым к используемым после ФЭК лекарственным средствам, на первый план выходит задача создания алгоритма его применения в хирургии катаракты.

ЦЕЛЬ работы — разработать алгоритм эффективного и безопасного применения фиксированной комбинации

левофлоксацина и кеторолака (Сигницеф® Плюс) для профилактики инфекционных осложнений и чрезмерной воспалительной реакции после ФЭК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном интервенционном одноцентровом когортном открытом исследовании приняли участие 449 последовательно включенных пациентов (500 глаз), госпитализированных в октябре 2024 г. — январе 2025 г. в СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» для хирургического лечения катаракты различной (2–5) степени плотности по классификации Л. Буратто [10] и LOCS III [11].

Все участники исследования подписали информированное согласие на обследование и лечение.

Критериями включения в группу явились возраст старше 18 лет, а также наличие катаракты, снижающей зрительные функции, ограничивающей трудоспособность и создающей дискомфорт в повседневной жизни [12].

Критериями невключения служили заболевания глазной поверхности (блефарит, блефароконъюнктивит), фиброзной и сосудистой оболочек глаза (кератит, иридоциклит в анамнезе), а также системные заболевания соединительной ткани, которые могут затруднить интерпретацию полученных результатов; необходимость выполнения операции на единственном видящем глазу; разрыв задней капсулы; непереносимость левофлоксацина или кеторолака.

Стандартная ФЭК (через роговичный разрез 2,2 мм и два парацентеза 1,2 мм) с имплантацией различных моделей монофокальных (Alcon® AcrySof SA60AT, США; Bausch & Lomb Akreos® Adapt AO, США; Appasamy Associates Acryfold 701, Индия), торических (Alcon® AcrySof SN6AT2-9 и Clareon Toric CNW0T2-9, США) ИОЛ, а также ИОЛ с расширенным фокусом (Alcon® Clareon CNWET0 Vivity, США) выполнялась одним хирургом (В.П. Николаенко) на аппарате Alcon Centurion® Vision System (США). При недостаточном мидриазе использовались ирис-ретракторы, при слабости капсулярной поддержки — крючки для подвешивания капсульного мешка. Защита эндотелия в ходе операции достигалась использованием отечественного адгезивного вискоэластика (Адгевиск®), поддержание объема передней камеры и минимизация риска механического повреждения структур глаза — когезивного вискоэластика (Когевиск®, ООО «Гротекс», Россия) по методике «софт-шелл».

Профилактика инфекции и чрезмерной воспалительной реакции включала в себя двукратную (за 60 и 30 мин до начала вмешательства) инстилляцию фиксированной комбинации левофлоксацина 5 мг/мл и кеторолака 5 мг/мл (Сигницеф® Плюс, «Сентисс»), трехминутную обработку перикокулярной области и глазной поверхности 5%-ным раствором повидон-йода, завершалась ФЭК субконъюнктивальной инъекцией 0,05 г цефазолина и 0,002 г дексаметазона с по-

следующими четырехкратными инстилляциями Сигницеф® Плюс на протяжении 5 сут и 0,1 % раствора фторметолона (Флоас Моно) в течение 2 нед. У пациентов группы риска развития кистозного макулярного отека (сахарный диабет, ретинальные венозные окклюзии, эпиретинальный фиброз, витреомакулярный тракционный синдром) терапия дополнялась 3–4-недельными инстилляциями 0,09 % раствора бромфенака 1 раз в сутки (Броксинак®).

Пациенты осматривались через 2–3 ч после операции (перед уходом домой), а затем — на 6-е (для оценки возможности завершения курса антибактериальной и нестероидной противовоспалительной терапии в рекомендуемые инструкцией сроки) и 15-е сутки после вмешательства.

Первичная контрольная точка — доля пациентов с нулевой воспалительной реакцией со стороны переднего отрезка глаза. Воспалительная реакция — интегральный показатель, сумма оценивавшихся полукוליцистическим методом уровней конъюнктивальной инъекции глазного яблока, опалесценции и клеточной взвеси в водянистой влаге.

Выраженность инъекции глазного яблока оценивалась следующим образом [13]: 0 = отсутствие инъекции; 1 = расширение некоторых сосудов; 2 = полнокровие всех сосудов конъюнктивы, но с сохранением возможности их раздельной биомикроскопии; 3 = интенсивная (сливная) инъекция всех конъюнктивальных сосудов с утратой возможности их дискретной биомикроскопии.

Опалесценция влаги передней камеры оценивалась по 5-балльной шкале: 0 = отсутствие опалесценции; 1+ = едва уловимый феномен Тиндаля; 2+ = слабая опалесценция (детали радужки и хрусталика видны отчетливо); 3+ = умеренная (детали радужки и хрусталика видны в тумане); 4+ = выраженная (детали радужки и хрусталика не видны, передняя камера заполнена фибринозным экссудатом) [14].

Оценка интенсивности клеточной взвеси осуществлялась при биомикроскопии под большим увеличением участка передней камеры размером 1 × 1 мм: 0 < 1 клетки (является вариантом нормы); 0,5 = 1–5 клеток («следы клеточной взвеси»); 1+ = 6–15 клеток; 2+ = 16–25 клеток; 3+ = 26–50 клеток; 4+ = свыше 50 клеток [14].

Вторичные контрольные точки — встречаемость острого эндофтальмита, состояние глазной поверхности и переносимость препарата.

О развитии у пациента острого эндофтальмита свидетельствовала та или иная комбинация симптомов и клинических признаков: снижение остроты зрения вплоть до 0,005, резкое ослабление или исчезновение рефлекса с глазного дна из-за помутнения стекловидного тела, выраженное утолщение сосудистой оболочки и наличие мелкоочечной взвеси сначала в ретровитреальном пространстве, а затем и в стекловидном теле по данным ультразвукового исследования [15].

Оценка повреждения поверхности роговицы осуществлялась с помощью стандартной методики ее окрашивания флюоресцеином, выявляющим разрушенные межклеточные контакты, а также деэпителизированные участки [16]. Минимальным прокрашиванием являлось обнаружение пяти точечных дефектов эпителия [17].

Регистрация и последующая обработка результатов осуществлялись с использованием трехзонной «Оксфордской карты» поверхности роговицы и конъюнктивы [18]: 0 — отсутствие прокрашивания; 1 — легкое прокрашивание (свыше пяти точечных дефектов роговицы, суммарная площадь которых не превышает 10 % ее поверхности); 2 — умеренное (дефект занимает 10–50 % площади роговицы); 3 — выраженное (свыше 50 % поверхности роговой оболочки); 4 — тотальное прокрашивание роговицы.

Субъективная переносимость препаратов включала в себя оценку таких симптомов, как раздражение, жжение/покалывание, сухость глаза, чувство инородного тела, по следующим градациям: 0 — отсутствие симптоматики; 1 — легкая выраженность упомянутых симптомов; 2 — умеренная; 3 — выраженный дискомфорт; 4 — нестерпимая интенсивность симптомов [19].

Объективные признаки непереносимости препарата (отек век, хемоз бульбарной конъюнктивы, фолликулез, слизистое отделяемое в конъюнктивальной полости) оценивались аналогичным образом: 0 — отсутствуют; 1 — присутствуют в легкой форме, 2 — умеренной и 3 — выраженной [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 500 ФЭК в 8 случаях были использованы ирис-ретракторы, в двух — крючки для подвешивания капсульного мешка. У двух пациентов течение операции осложнилось не протяженным отрывом капсульного свода, но без выпадения стекловидного тела и вынужденного отказа от внутрикапсульной фиксации ИОЛ.

К несомненным достоинствам применения Сигницеф® Плюс относится безболевое течение первых часов (0-х суток) после ФЭК, что можно объяснить анальгезирующим эффектом кеторолака.

Нулевая воспалительная реакция со стороны переднего отрезка глаза (подразумевающая отсутствие инъекции глазного яблока, а также прозрачную водянистую влагу) на 6-е сутки после операции отмечена у 443 пациентов (494 глаза, 98,8 %), на 15-е сутки — у 449 (500 глаз, 100 %) оперированных.

Единственным отклонением от гладкого течения послеоперационного периода оказалась минимальная реакция роговицы (единичные складки десцеметовой оболочки, визуализирующиеся лишь в проходящем свете) на удаление катаракты 5 плотности у 6 (1,2 %) пациентов, зафиксированная на 6-е сутки после ФЭК. Подобные биомикроскопические находки не служили основанием для перехода с 0,1 % р-ра фторметолона на 0,1 % р-р дексаметазона либо усиления/продлонгации назначенной противовоспалительной терапии и у всех пациентов регрессировали к 15-м суткам.

Полученные результаты продемонстрировали также эффективность и соответствие предъявляемым требованиям вискоэластиков Адгевиск® и Когевииск® при удалении катаракты любой плотности. Физико-механические, оптические и протективные свойства отечественных субстанций оказались сопоставимы с такими зарубежными аналогами, как Viscoat® (Alcon, США) и Amvisc Plus® (Bausch & Lomb, США).

Острый послеоперационный эндофтальмит не развился ни в одном случае.

Легкое (степень 1), бессимптомное точечное прокрашивание поверхности роговицы флюоресцеином на 6-е сутки после ФЭК отмечено у 3 (0,6 %) пациентов. Дополнение терапии бесконсервантными слезозаменителями восстановило непрерывность эпителиальной выстилки глазной поверхности к очередному контрольному осмотру.

Ощущение кратковременного жжения после инстилляций Сигницеф® Плюс отметили 11 оперированных (11 глаз, 2,2 %). При детальном анализе этой жалобы установлено, что жжение носило локальный характер и ограничивалось небольшим участком поверхности глаза за нижним веком в зоне 2-мм разреза конъюнктивы и теноновой капсулы, через который осуществлялась субтенозная анестезия. Объективные признаки непереносимости препарата выявлены не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как ни парадоксально это звучит, но общепринятый алгоритм периоперационного сопровождения ФЭК до сих пор не выработан. Несомненно, важную методическую роль играют постоянно эволюционирующие рекомендации Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов по профилактике эндофтальмита [20, 21], которые мы самым активным образом интегрируем в свою повседневную практику [12]. Это касается и консенсуса экспертной группы OSIRIS по не вызывающей вопросов стратификации провоспалительного эффекта основных офтальмологических вмешательств и не столь однозначно воспринимаемым схемам противовоспалительного лечения [22].

На основании этих нормативных актов нами в свое время был выработан и опубликован алгоритм периоперационной терапии (рис. 1) [1, 15, 23], уже в чем-то избыточный, если учесть, что в последние годы отмечается очевидная смена концепции профилактики послеоперационных осложнений. Сегодня это максимально короткий курс противовоспалительной и антибактериальной терапии с использованием препаратов, наиболее эффективных в отношении основных возбудителей, в первую очередь эндофтальмита [12, 20, 24].

Пока единственное в своем роде клиническое исследование LEADER 7 продемонстрировало адекватность 7-дневной терапии 0,5%-ным р-ром левофлоксацина и 14-дневной 0,1%-ным р-ром дексаметазона при неосложненном течении ФЭК [25]. Результаты исследования легли в основу использующегося в нашей клинике на протяжении последних 4 лет упрощенного алгоритма лечения оперированных пациентов, обеспечившего эффективное фармакологическое сопровождение 60 тыс. ФЭК (рис. 2) [15].

Если побочные эффекты применения дексаметазона (офтальмогипертензия, замедленная регенерация эпителия глазной поверхности, риск присоединения вторичной

инфекции) [1] весьма вероятны, то препаратом выбора выступает Сигницеф® Плюс.

Разработанный и апробированный на достаточно большой выборке (449 человек, 500 глаз) алгоритм его периоперационного использования исходно предназначался в первую очередь пациентам с высоким риском развития реактивной офтальмогипертензии после ФЭК (рис. 3). Однако реальная сфера применения Сигницеф® Плюс в рамках данного исследования существенно расширилась в связи с тем, что когорта оперированных нами пациентов оказалась более разнородной и сложной в хирургическом отношении, чем в многоцентровом исследовании LEADER 7 [25].

Например, в группу вошли пациенты с широко распространенным в северо-западных регионах РФ псевдоэкссфолиативным синдромом [26], в том числе отягощенным слабостью капсулярной поддержки. Не исключались пациенты с высоким риском ранних послеоперационных осложнений (с глубоко посаженными глазами, помутнениями роговицы, аметропиями высокой степени, ригидным зрачком, синдромом атоничной радужки, зрелой катарактой, перенесшие гипотензивные и противоотслочные вмешательства, использующие альфа-1а-антагонисты и топические аналоги простагландина) [27]. По нашему твердому убеждению, подобное разнообразие моделей пациентов является несомненным достоинством исследования, максимально приближающим его к реальной клинической практике катарактального хирурга.

Единственным безусловным критерием не включения в исследуемую группу (к счастью, ни разу не понадобившимся) явился протяженный разрыв задней капсулы с выпадением стекловидного тела, существенным образом меняющий ход вмешательства, послеоперационное лечение и визуальные исходы.

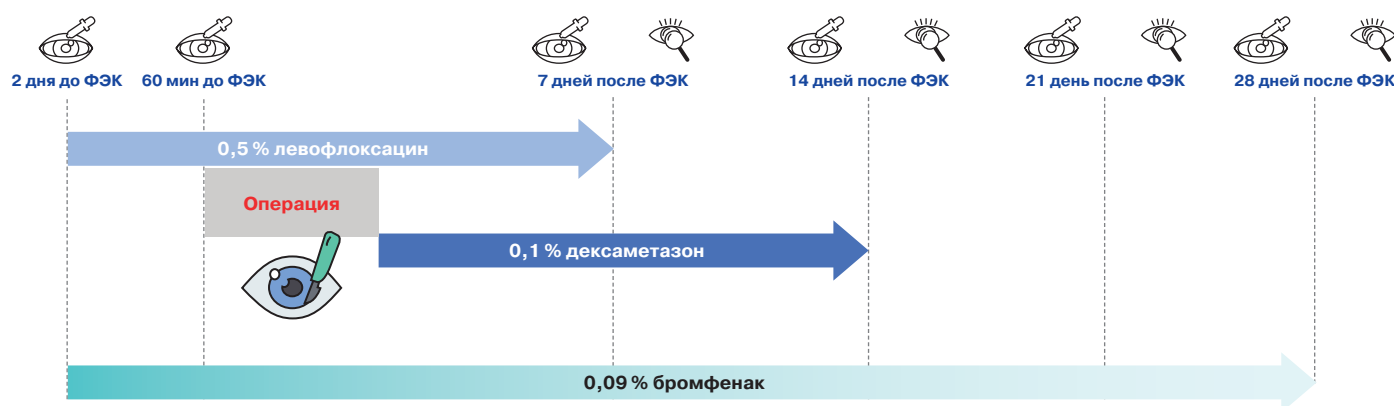


Рис. 1. «Традиционный» алгоритм фармакологического сопровождения неосложненной ФЭК, использовавшийся в клинике до 2020 г. Инстиллятия 0,5 % раствора левофлоксацина 4 раза в день за 2 дня до госпитализации

Двухкратная инстиллятия 0,5 % раствора левофлоксацина за 60 и 30 мин до начала вмешательства

Трехминутная обработка периокулярной области и глазной поверхности 5%-ным раствором повидон-йода (или 0,05%-ным раствором водного хлоргексидина при непереносимости йода)

Завершение ФЭК субконъюнктивальной инъекцией 0,05 г цефазолина и 0,002 г дексаметазона (опционально)

Инстиллятия 0,5 % раствора левофлоксацина 4 раза в день на протяжении 7–10 сут и 0,1 % раствора дексаметазона 4 раза в день — 2 нед
У пациентов группы риска развития кистозного макулярного отека терапия дополняется инстилляциями 0,09 % бромфенака 1 раз в сутки на протяжении 3–4 нед

Fig. 1. “Traditional” pharmacological algorithm for uncomplicated phacoemulsification support used in clinic until 2020

Instillation of levofloxacin 0.5 % QID by 2 days before hospitalization

Instillations of levofloxacin 0.5 % 60 and 30 minutes before phacoemulsification

Three-minute operation field and ocular surface processing by povidone-iodine 5 % solution (or 0.05 % aqueous chlorhexidine solution in case of iodine intolerance)

Subconjunctival injection of cefazolin 0.05 g and dexamethasone 0.002 g (optional) at the last step of phacoemulsification

Instillation of levofloxacin 0.5 % QID for 7–10 days and dexamethasone 0.1 % QID for 2 weeks

In patients with risk factors of macular edema therapy is supplemented with instillations of bromfenac 0.09 % once a day for 3–4 weeks

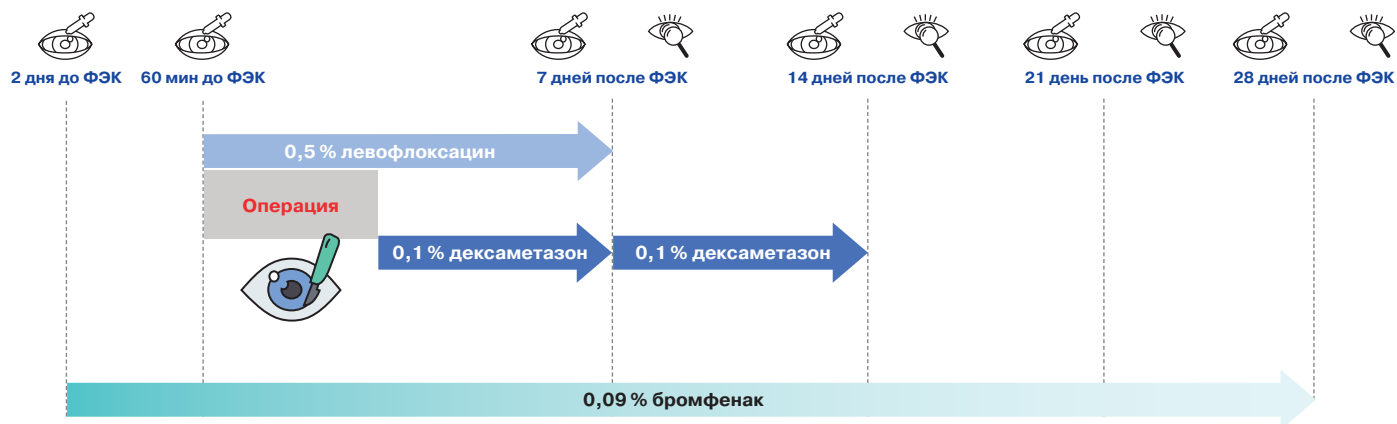


Рис. 2. Актуальный алгоритм фармакологического сопровождения неосложненной ФЭК

Двухкратная инстилляционная 0,5 % раствора левофлоксацина за 60 и 30 мин до начала вмешательства

Трехминутная обработка периокулярной области и глазной поверхности 5%-ным раствором повидон-йода (или 0,05%-ным раствором водного хлоргексидина при непереносимости йода)

Завершение ФЭК субконъюнктивальной инъекцией 0,05 г цефазолина и 0,002 г дексаметазона (опционально)

Инстилляционная 0,5 % раствора левофлоксацина и 0,1 % раствора дексаметазона 4 раза в день на протяжении 7 сут

Контрольный осмотр через 7 дней после ФЭК

Наличие (даже минимальной) клеточной взвеси и опалесценции камерной влаги служит показанием к пролонгации лечения еще на одну неделю, но в варианте инстилляций 0,1 % раствора дексаметазона 4 раза в сутки

У пациентов группы риска развития кистозного макулярного отека терапия дополняется инстилляциями 0,09 % раствора бромфенака 1 раз в сутки на протяжении 3–4 нед

Fig. 2. Current algorithm for pharmacological support of uncomplicated phacoemulsification

Instillations of levofloxacin 0.5 % 60 and 30 minutes before phacoemulsification

Three-minute operation field and ocular surface processing by povidone-iodine 5 % solution (or 0.05 % aqueous chlorhexidine solution in case of iodine intolerance)

Subconjunctival injection of cefazolin 0.05 g and dexamethasone 0.002 g (optional) at the last step of phacoemulsification

Instillation of levofloxacin 0.5 % QID and dexamethasone 0.1 % QID for 1 week

Follow-up examination 7 days after phacoemulsification

Even a minimal cell reaction and aqueous humor opalescence presence is an indication for treatment prolongation in the form of dexamethasone 0.1 % instillations QID for 1 week

In patients with risk factors of macular edema developing therapy is supplemented with instillations of bromfenac 0.09 % once a day for 3–4 weeks

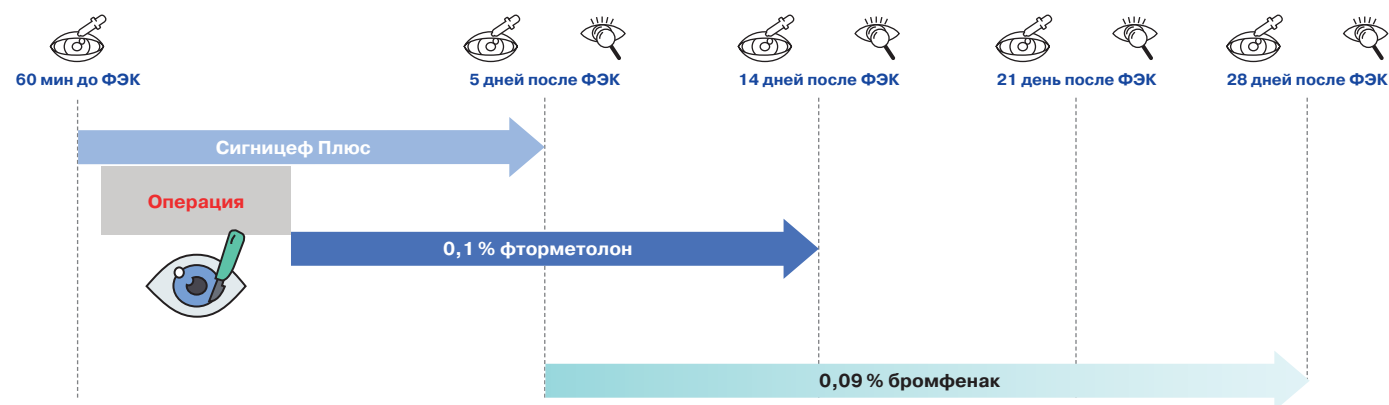


Рис. 3. Предлагаемый алгоритм ведения пациентов группы риска осложнений стероидной терапии

Двухкратная инстилляционная фиксированной комбинации левофлоксацина и кеторолака за 60 и 30 мин до начала вмешательства

Трехминутная обработка периокулярной области и глазной поверхности 5%-ным раствором повидон-йода (или 0,05%-ным раствором водного хлоргексидина при непереносимости йода)

Завершение ФЭК субконъюнктивальной инъекцией 0,05 г цефазолина и 0,002 г дексаметазона (опционально)

Использование фиксированной комбинации левофлоксацина и кеторолака в сочетании с 0,1%-ным раствором фторметолона в течение первых 5 сут после операции

В рамках очередного контрольного осмотра на 6-е сутки после ФЭК оценивается субъективная симптоматика и состояние переднего отрезка глаза для оценки возможности завершения курса антибактериальной и нестероидной противовоспалительной терапии в рекомендуемые инструкцией сроки

Инстилляционная 0,1 % раствора фторметолона на протяжении последующих 9 сут

У пациентов группы риска развития кистозного макулярного отека терапия дополняется инстилляциями 0,09 % бромфенака 1 раз в сутки на протяжении 3–4 нед

Fig. 3. Proposed algorithm for managing patients with risk factors of steroid therapy complications

Double instillation of fixed combination levofloxacin and ketorolac eye drops 60 and 30 minutes before the phacoemulsification

Three-minute operation field and ocular surface processing by povidone-iodine 5 % solution (or 0.05 % aqueous chlorhexidine solution in case of iodine intolerance)

Subconjunctival injection of cefazolin 0.05 g and dexamethasone 0.002 g (optional) at the last step of phacoemulsification

Using of a fixed combination of levofloxacin and ketorolac in combination with a fluorometholone 0.1 % during the first five days after surgery

At next follow-up examination on the 6th day after phacoemulsification subjective symptoms and the anterior segment inflammation evaluated for necessity of antibacterial and non-steroidal anti-inflammatory therapy prolongation within the timeframes recommended by the instructions

Instillations of fluorometholone 0.1 % over the next nine days

In patients with risk factors of macular edema developing therapy is supplemented with instillations of bromfenac 0.09 % once a day for 3–4 weeks

Использование современных хирургических установок, качественных ИОЛ и расходных материалов, мастерство хирурга минимизируют как операционную травму, так и ответ глазных тканей. Этим можно объяснить столь высокие результаты послеоперационных контрольных осмотров, по сути, в неотобранной группе пациентов.

Неосложненная ФЭК в исполнении опытного хирурга позволила заменить осмотром пациентов спустя несколько часов после операции их визит в первые сутки и отложить очередное обследование оперированных на 5 дней, до окончания курса лечения препаратом Сигницеф® Плюс [28].

Незапланированное усиление лечения за счет добавления слезозаменителей на 6-е сутки послеоперационного периода потребовалось лишь трем (0,6 %) оперированным пациентам, что развеяло опасения, касающиеся возможного кератотоксического эффекта кеторолака [29]. Кроме того, это закономерно поставило вопрос о целесообразности 100%-ного охвата осмотром на 6–7-е сутки после неосложненной ФЭК (у не предъявляющих жалобы пациентов) и рутинных осмотров в нулевые или первые сутки после операции.

Гораздо больший эффект обеспечит предоставление пациенту возможности оперативно сообщить о любых изменениях своего самочувствия и при необходимости незамедлительно прибыть на осмотр в клинику [30].

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают ранее сформулированный нами вывод о том, что неосложненная фактоэмульсификация сенильной катаракты в исполнении опытного хирурга позволяет отказаться от послеоперационных осмотров в стационаре, ограничившись одним визитом в поликлинику по месту жительства в течение первых 2 нед после вмешательства [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неосложненная ФЭК позволяет ограничиться четырехкратными инстилляциями Сигницеф® Плюс на протяжении 5 сут и 0,1 % раствора фторметолон (Флоас Моно) — в течение 2 нед. Личный опыт применения этого алгоритма после 500 ФЭК продемонстрировал адекватный решаемым задачам антибактериальный, противовоспалительный и обезболивающий эффект без риска стероидной гипертензии и возникновения/усугубления заболеваний глазной поверхности.

Литература/References

- Астахов Ю.С., Николаенко В.П. Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок. Москва: Е-ното, 2021. [Astakhov Yu.S., Nikolaenko V.P. Ophthalmology. Pharmacotherapy without mistakes. Moscow: E-noto. 2021 (In Russ.).]
- el-Harazi SM, Ruiz RS, Feldman RM, Villanueva G, Chuang AZ. A randomized double-masked trial comparing ketorolac tromethamine 0.5 %, diclofenac sodium 0.1 %, and prednisolone acetate 1 % in reducing post-phacoemulsification flare and cells. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998 Jul; 29 (7): 539–44. PMID: 9674003.
- Valotis A, Neukam K, Elert O, Högger P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. *J Pharm Sci*. 2004 May; 93 (5): 1337–50. doi: 10.1002/jps.20049
- Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther*. 2013 Dec; 2 (2): 55–72. doi: 10.1007/s40123-013-0020-5
- Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекуlectомии. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131 (1): 75–81. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., et al. Options for prolonging the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; 131 (1): 75–81 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma2015131175-81

- Trinavarat A, Atchaneeyasakul LO, Surachatkumtonekul T, Kosrirukvongs P. Comparison of topical prednisolone acetate, ketorolac tromethamine and fluorometholone acetate in reducing inflammation after phacoemulsification. *J Med Assoc Thai*. 2003 Feb; 86 (2): 143–50. PMID: 12678152.
- Bucci FA Jr, Waterbury LD. Prostaglandin E2 inhibition of ketorolac 0.45%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1% in patients undergoing phacoemulsification. *Adv Ther*. 2011 Dec; 28 (12): 1089–95. doi: 10.1007/s12325-011-0080-7
- Porela-Tiihonen S, Kaarniranta K, Kokki H. Postoperative pain after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013 May; 39 (5): 789–98. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.012
- Price MO, Price FW. Efficacy of topical ketorolac tromethamine 0.4 % for control of pain or discomfort associated with cataract surgery. *Curr Med Res Opin*. 2004 Dec; 20 (12): 2015–9. doi: 10.1185/030079904x16759
- Буратто Л. Хирургия катаракты. Переход от экстракапсулярной экстракции катаракты к фактоэмульсификации. Издательство: Fabiano Editore; 1999. [Buratto L. Cataract surgery: Transition from extracapsular cataract extraction to phacoemulsification. Publisher: Fabiano Editore; 1999 (In Russ.).]
- 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 Jun; 111 (6): 831–6. doi: 10.1001/archophth.1993.01090060119035
- Клинические рекомендации «Катаракта старческая», 2024. (Электронный ресурс). Дата обращения: 19.01.2025 [Clinical guidelines “Senile cataract”, 2024. (Electronic resource). (In Russ.).] Available at: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/re-discussion/item/467-katarakta-starsheskaya>. Access date: 19.01.2025
- Faraldi F, Papa V, Rasà D et al. Netilmicin/dexamethasone fixed combination in the treatment of conjunctival inflammation. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 1239–44. doi: 10.2147/OPHT.544455
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep; 140 (3): 509–16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
- Николаенко В.П., Белов Д.Ф. Клинические особенности и лечение эндофтальмита после хирургии катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139 (2): 52–60. [Nikolaenko V.P., Belov D.F. Clinical features and treatment of endophthalmitis after cataract surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2023; 139 (2): 52–60 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202313902153
- Morgan PB, Maldonado-Codina C. Corneal staining: do we really understand what we are seeing? *Cont Lens Anterior Eye*. 2009 Apr; 32 (2): 48–54. doi: 10.1016/j.clae.2008.09.004
- Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010 Mar; 149 (3): 405–15. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.013
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. 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
- Bodaghi B, Weber ME, Arnoux YV, et al. Comparison of the efficacy and safety of two formulations of diclofenac sodium 0.1 % eyedrops in controlling postoperative inflammation after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2005 Nov-Dec; 15 (6): 702–11. doi: 10.1177/112067210501500608
- Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D. ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of postoperative endophthalmitis. Version 2, 14. 2007; (Electronic resource). Available from: https://www.researchgate.net/publication/265099077_ESCRS_Guidelines_on_prevention_investigation_and_management_of_post-operative_endophthalmitis (access date: 19.01.2025)
- Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: data, dilemmas and conclusion. 2013; 44. (Electronic resource). Available from: https://www.esprs.org/media/uljgvpn1/english_2018_updated.pdf (access date: 19.01.2025)
- Aptel F, Colin C, Kaderli S, et al; OSIRIS group. Management of postoperative inflammation after cataract and complex ocular surgeries: a systematic review and Delphi survey. *Br J Ophthalmol*. 2017 Nov; 101 (11): 1–10. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310324
- Николаенко В.П., Белов Д.Ф. Антибиотикопрофилактика острого послеоперационного эндофтальмита. *Клиническая офтальмология*. 2021; 21 (4): 220–6. [Nikolaenko V.P., Belov D.F. Antibiotic prophylaxis of acute postoperative endophthalmitis. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2021; 21 (4): 220–6 (In Russ.).] doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-220-226
- Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловацкая Е.С., Хромова Е.С. Влияние периоперационной антибактериальной профилактики с помощью глазных капель на основе фторхинолонов на микрофлору конъюнктивы у пациентов до и после фактоэмульсификации. *Офтальмология*. 2020; 17 (1): 111–6. [Pirogov Yu.I., Shustrova T.A., Oblovatskaya E.S., Khromova E.S. Effect of perioperative antibacterial prophylaxis using eye drops

- with fluoroquinolones on conjunctival microflora in patients before and after phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (1): 111–6 (In Russ.)). doi: 10.18008/1816-5095-2020-1-111-116
25. Bandello F, Coassin M, Zazzo A, Carnovali M, et al. One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy. *Eye (Lond)*. 2020 Nov; 34 (11): 2112–22. doi: 10.1038/s41433-020-0869-1
 26. Потемкин В.В., Агеева Е.В. Нестабильность связочного аппарата хрусталика у пациентов с псевдоэкзофолиативным синдромом: анализ 1000 последовательных факоэмульсификаций. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 11 (1): 41–6. [Potyomkin V.V., Ageeva E.V. Zonular instability in patients with pseudoexfoliative syndrome: the analysis of 1000 consecutive phacoemulsifications. *Ophthalmology reports*. 2018; 11 (1): 41–6 (In Russ.)). doi: 10.17816/OV11141-46
 27. Olson RJ, Braga-Mele R, Chen SH, et al. Cataract in the adult eye preferred practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2017 Feb; 124 (2): P1–P119. doi: 10.1016/j.opththa.2016.09.027
 28. Grzybowski A, Kanclerz P. Do we need day-1 postoperative follow-up after cataract surgery? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 May; 257 (5): 855–61. doi: 10.1007/s00417-018-04210-0
 29. Borkar DS, Láíns I, Eton EA, et al; Perioperative Care for IntraOcular Lens Study Group. Incidence of management changes at the postoperative week 1 visit after cataract surgery: results from the perioperative care for IntraOcular Lens Study. *Am J Ophthalmol*. 2019 Mar; 199: 94–100. doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.013
 30. Westborg I, Mönstam E. Optimizing number of postoperative visits after cataract surgery: Safety perspective. *J Cataract Refract Surg*. 2017 Sep; 43 (9): 1184–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.06.042
 31. Николаенко В.П., Белов Д.Ф., Антонова А.В. Хирургия катаракты: рациональный алгоритм послеоперационных осмотров пациентов. *Офтальмологические ведомости*. 2024; 17 (4): 125–32. [Nikolaenko V.P., Belov D.F., Antonova A.V. Cataract surgery: rational algorithm of postoperative examination of patients. *Ophthalmology reports*. 2024; 17 (4): 125–32 (In Russ.)). doi: 10.17816/OV635529

Вклад авторов в работу: В.П. Николаенко — идея и концепция публикации, сбор данных, написание и научное редактирование статьи; Д.Ф. Белов — написание и техническое редактирование статьи, оформление библиографии.

Authors' contributions: V.P. Nikolaenko — idea and concept of publication, data collection, writing and scientific editing of the article, final approval of the article for publication; D.F. Belov — writing and technical editing of the article, bibliography preparation.

Поступила: 21.01.2025. Переработана: 30.01.2025. Принята к печати: 31.01.2025

Originally received: 21.01.2025. Final revision: 30.01.2025. Accepted: 31.01.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Учебный пер., д. 5, Санкт-Петербург, 194354, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Россия

Вадим Петрович Николаенко — д-р мед. наук, заместитель главного врача по офтальмологии¹, профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии², ORCID 0000-0002-6393-1289

Дмитрий Федорович Белов — канд. мед. наук, заведующий отделением микрохирургии (глаза)¹, ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии², ORCID 0000-0003-0776-4065

Для контактов: Дмитрий Федорович Белов,
belovd1990@gmail.com

¹ City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebny Lane, St. Petersburg, 194354, Russia

² St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

Vadim P. Nikolaenko — Dr. of Med. Sci., deputy chief physician for ophthalmology¹, professor of chair of otorhinolaryngology and ophthalmology², , ORCID 0000-0002-6393-1289

Dmitri F. Belov — Cand. of Med. Sci., head of the department of eye microsurgery¹, assistant of chair of otorhinolaryngology and ophthalmology², ORCID 0000-0003-0776-4065

For contacts: Dmitri F. Belov,
belovd1990@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-55-60>

Трансплантация боуменоваго слоя в комплексном лечении эпителиально-стромальной дистрофии Reis — Bücklers и Thiel — Behnke

О.Г. Оганесян, П.М. Ашикова✉, А.В. Иванова, К.Б. Летникова, П.В. Макаров

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

Эпителиально-стромальные дистрофии (ЭСД) — двусторонние генетически детерминированные, прогрессирующие заболевания роговицы, сопровождающиеся во всех случаях разрушением боуменоваго слоя. Операцией первого выбора является поверхностная кератэктомия, однако риск рецидивирования всегда высокий. Цель работы — оценить эффективность трансплантации боуменоваго слоя в комплексном лечении дистрофии Reis — Bücklers и Thiel — Behnke. Материал и методы. Исследование пилотное, ограниченное, проспективное, моноцентровое. Прооперировано 4 глаза 3 пациентов в возрасте 32 ± 9 лет с первичной и рецидивирующей ЭСД. Период наблюдения составил 24 мес. Обследование включало биомикроскопию, визометрию, кератоанализирование, оптическую когерентную томографию роговицы. Техника операции включала эксимер-лазерную абляцию, аппликацию митомицина С и трансплантацию боуменоваго слоя. Оценивались осложнения, корригируемая острота зрения, прозрачность роговицы, частота рецидивов. Результаты. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не было. В срок 24 мес признаков рецидива не отмечено, роговица и трансплантат сохраняли прозрачность. Средняя корригируемая острота зрения повысилась с $0,1 \pm 0,1$ до $0,5 \pm 0,1$, средняя центральная толщина роговицы через 24 мес составила 545 ± 44 мкм. Заключение. Трансплантация боуменоваго слоя в комплексном лечении дистрофий Reis — Bücklers и Thiel — Behnke позволяет легко восстановить анатомию передней поверхности роговицы после лазерной абляции и избежать значимого истончения роговицы. Техника проста, обеспечивает восстановление прозрачности роговицы и отсутствие рецидивов в имеющиеся сроки наблюдения, не увеличивает потребность в донорской ткани. Для большей объективности требуется увеличить число клинических случаев и сроки наблюдения.

Ключевые слова: трансплантация боуменоваго слоя; трансплантация роговицы; эксимер-лазерная абляция; дистрофия Reis — Bücklers; дистрофия Thiel — Behnke

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Оганесян О.Г., Ашикова П.М., Иванова А.В., Летникова К.Б., Макаров П.В. Трансплантация боуменоваго слоя в комплексном лечении эпителиально-стромальной дистрофии Reis — Bücklers и Thiel — Behnke. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1):55-60. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-55-60>

Bowman layer onlay transplantation in the management of epithelial-stromal dystrophies of Reis — Bücklers and Thiel — Behnke

Oganes G. Oganesyan, Patimat M. Ashikova✉, Anastasiya V. Ivanova, Kseniya B. Letnikova, Pavel V. Makarov

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

Epithelial-stromal dystrophies (ESD) are bilateral, genetically determined, progressive corneal diseases, in all cases accompanied by destruction of the Bowman's layer. The operation of first choice is superficial keratectomy, but the risk of recurrence is always high. Purpose of the work: to evaluate the effectiveness of Bowman's layer transplantation in the complex treatment of Reis — Bücklers and Thiel — Behnke dystrophies. Material and methods. The study is pilot, limited, prospective, monocentric. Four eyes of three patients aged 32 ± 9 years with primary and recurrent ESD were operated on. The follow-up period was 24 months. The examination included biomicroscopy, visometry, keratanalysis, optical coherence tomography of the cornea. The surgical technique included excimer laser ablation, mitomycin C application and Bowman's layer transplantation. Complications, best-corrected visual acuity, corneal transparency, and relapse rate were assessed. Results. There were no intraoperative or postoperative complications. No signs of relapse were noted within 24 months, the cornea and transplant remained transparent. The average best-corrected visual acuity increased from 0.1 ± 0.1 to 0.5 ± 0.1 , the average central corneal thickness after 24 months was $545 \pm 44 \mu\text{m}$. Conclusion. Bowman's layer transplantation in the complex treatment of Reis — Bücklers and Thiel — Behnke dystrophies makes it possible to easily restore the anatomy of the anterior corneal surface after laser ablation and avoid significant corneal thinning. The technique is simple, ensures restoration of corneal transparency and the absence of relapses within the available observation periods, and does not increase the need for donor tissue. For greater objectivity, it is necessary to increase the number of clinical cases and observation periods.

Keywords: Bowman layer transplantation; Reis — Bücklers dystrophie; Thiel — Behnke dystrophie; cornea transplantation; excimer laser ablation

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: Oganesyan O.G., Ashikova P.M., Ivanova A.V., Letnikova K.B., Makarov P.V. Bowman layer onlay transplantation in the management of epithelial-stromal dystrophies of Reis — Bücklers and Thiel — Behnke. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 55-60 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-55-60>

Дистрофии Reis — Bücklers и Thiel — Behnke представляют собой двусторонние генетически детерминированные, как правило, медленно прогрессирующие заболевания роговицы и, согласно международной классификации, относятся к группе эпителиально-стромальных заболеваний [1]. Дистрофия Reis — Bücklers впервые была описана в 1917 г. немецким офтальмологом W. Reis [2], а M. Bücklers в 1949 г. продемонстрировал доминантный тип наследования дистрофии [3]. За развитие этих патологий ответственен один и тот же ген *TGFBI*, кодирующий трансформирующий фактор роста человека [4]. Однако дистрофия Thiel — Behnke обусловлена мутацией *Arg555Gln KE*, а дистрофия Reis — Bücklers обусловлена мутацией *Arg124Leu* [5]. Обе мутации гена *TGFBI* приводят к патологическим белковым отложениям, преимущественно в эпителии [6]. Однако происходят эти белки из эпителия или лимба неизвестно. Несколько публикаций указывают на эпителиальное происхождение [7, 8]. Есть работы, где предполагается, что патологические белки секретируются стромальными кератоцитами [9].

Дистрофия Reis — Bücklers проявляется в возрасте 4–5 лет рецидивирующими эрозиями, светобоязнью, болью, слезотечением, гиперемией и субэпителиальными картообразными помутнениями. Во 2–3-й декаде жизни развиваются рубцовые изменения на уровне отсутствующего боуменова слоя и поверхностной стромы, которые впоследствии могут распространяться на лимб и в глубокую

строму [1]. Дистрофия Thiel — Behnke характеризуется началом заболевания в подростковом возрасте (10–20 лет) помутнениями в форме пчелиных сот, меньшей степенью помутнения роговицы и ухудшения зрения, чем дистрофия Reis — Bücklers [1]. Микроскопией продемонстрировано, что при эпителиально-стромальных дистрофиях (ЭСД) боуменовый слой всегда разрушен либо отсутствует. На начальных стадиях операцией первого выбора, как правило, является поверхностная кератэктомия: механическая [10], комбинированная (механическая и лазерная) [11], электрическая [12], фемтолазерная [13] или эксимер-лазерная [14, 15]. Последняя наиболее распространена и эффективна. Однако риск рецидивирования всегда высокий [15]. Можно утверждать, что из-за наследственного характера дистрофий и их патогенеза рецидив заболевания неизбежен, однако его частота точно неизвестна [15].

ЦЕЛЬЮ настоящего ограниченного исследования явилось изучение среднесрочной эффективности трансплантации боуменова слоя в комплексном лечении дистрофий Reis — Bücklers и Thiel — Behnke.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 3 пациента (1 мужчина и 2 женщины — мать и дочь) в возрасте 32 ± 9 лет, прооперировано 4 глаза. На двух глазах одного пациента (№ 1) имел место клинически значимый рецидив дистрофии Thiel — Behnke

Таблица. Демографические данные, до- и послеоперационные показатели корригируемой остроты зрения, параметры трансплантата и лазерной абляции

Table. Demographics, pre- and postoperative correctable visual acuity, graft and laser ablation parameters

Пациент Patient			Корригируемая очками острота зрения Correctable with glasses visual acuity		Диаметр трансплантата боуменого слоя Diameter of Bowman's layer graft, mm	Диаметр абляции ткани реципиента Recipient tissue ablation diameter, mm	Глубина абляции ткани реципиента Ablation depth of recipient tissue, mm
№	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	До Before	24 мес In 24 months	1 сут 1 day	1 сут 1 day	1 сут 1 day
1 OD	М Male	31	0,03	0,6	8,25	8,3	160
1 OS			0,05	0,3	8,5	9,0	160
2	Ж Female	22	0,3	0,6	8,25	8,3	75
3	Ж Female	44	0,2	0,6	8,25	8,3	50
M ± SD		32,3 ± 11,0	0,1 ± 0,1	0,5 ± 0,1	8,3 ± 0,1	8,5 ± 0,4	111 ± 57

спустя 15 и 16 лет после сквозной кератопластики. В остальных случаях диагностирована первичная дистрофия Reis — Bücklers с регулярными обострениями. В таблице представлены демографические данные, показатели корригируемой очковыми линзами остроты зрения до и после операции, а также параметры трансплантата и глубины лазерной абляции.

Пациенты обследовались до операции, через 6, 12 и 24 мес после нее, и все отслежены до срока 24 мес. Обследование пациентов включало биомикроскопию (при каждом осмотре), рефрактометрию, визометрию в мезопических условиях без очковой коррекции и с очковой коррекцией, биомикроскопию и фоторегистрацию, кератоанализирование (Galilei G6, Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария), оптическую когерентную томографию роговицы (OCT, Spectralis TM SD-OCT, Heidelberg Германия).

Возможности генетического анализа образцов роговицы не было, поэтому в дифференциальной диагностике мы основывались на данных ОКТ. Отличительная характеристика ОКТ — высокая отражающая способность полосы с четкими краями на уровне разрушенного боуменого слоя при дистрофии Reis — Bücklers и умеренно рефлекторное, плохо очерченное поражение с пилообразным рисунком в сторону эпителия роговицы при болезни Thiel — Behnke. Для диагностики можно использовать также конфокальную микроскопию, однако сложности обследования из-за роговичного синдрома делают конфокальную микроскопию у таких пациентов менее предпочтительной. Исследования и вмешательства были проведены при информированном согласии пациентов и одобрении локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ (№ 24/5 от 24.08.2019).

Техника операции. Все операции выполнены одним хирургом. Первым этапом, накануне операции, осуществлялось выкраивание и подготовка трансплантата боуменого слоя (рис. 1).

Корнеосклеральный диск без десцеметовой мембраны и эпителия фиксировали в искусственной передней камере (Katena, США). Боуменый слой отслаивали от подлежащей стромы в 2 случаях микрохирургическим пинцетом [16], в 2 случаях — фемтосекундным лазером [17].

Сформированный трансплантат окрашивали 0,06 % трипановым синим (Vision Blue, DORC International, Zuidland, Нидерланды), после чего, с целью удаления остаточной стромы и выравнивания стромальной поверх-

ности, проводилась лазерная абляция (Nidek, Япония) от 20 до 30 мкм. До хирургического вмешательства трансплантат хранили в консерванте (среда Борзенка — Мороз).

На глазу пациента механически удаляли эпителий роговицы. В зависимости от дооперационных результатов обследования программировали диаметр и глубину абляции, которая выполнялась с солевым раствором на поверхности роговицы в качестве маскирующего агента [18]. Затем на строму роговицы инстиллировали 1–2 капли раствора 0,02 % митомицина С. Время экспозиции составляло 40 с, после чего роговицу промывали физиологическим раствором. В зависимости от площади вмешательства высекателем роговицы (Katena Products Inc, Denville, NJ, США) моделировали трансплантат боуменого слоя и помещали его стромальной стороной на роговицу реципиента. На глаз надевали мягкую контактную бандажную линзу и завершали операцию субтеноновой инъекцией глюкокортикостероида и антибиотика. Послеоперационное лечение включало четырехкратные инстилляции дексаметазона 0,1 % по убывающей схеме в течение 3 мес и трехкратные инстилляции 0,5 % моксифлоксацина гидрохлорида в течение первых 3 нед. Слезозаменители без консервантов рекомендовали для постоянного применения.



Рис. 1. Трансплантат боуменого слоя после эксимер-лазерной абляции стромальной поверхности. Трансплантат окрашен 0,06 % трипановым синим

Fig. 1. Bowman's layer graft after excimer laser ablation of the stromal surface. The graft stain with 0.06 % trypan blue

РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве критериев эффективности оценивались частота осложнений, корригируемая в очках острота зрения, биомикроскопическая прозрачность роговицы в послеоперационном периоде, частота клинически значимого рецидива в период наблюдения, субъективная удовлетворенность. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не было. На всех 4 глазах через 7–14 дней трансплантат полностью эпителизировался (подтверждалось флуоресцеиновой пробой), что позволяло отказаться от контактной линзы. В срок 24 мес субъективных, биомикроскопических, функциональных либо инструментальных признаков рецидива не отмечено. Роговица и трансплантат сохраняли прозрачность (рис. 2, 3).

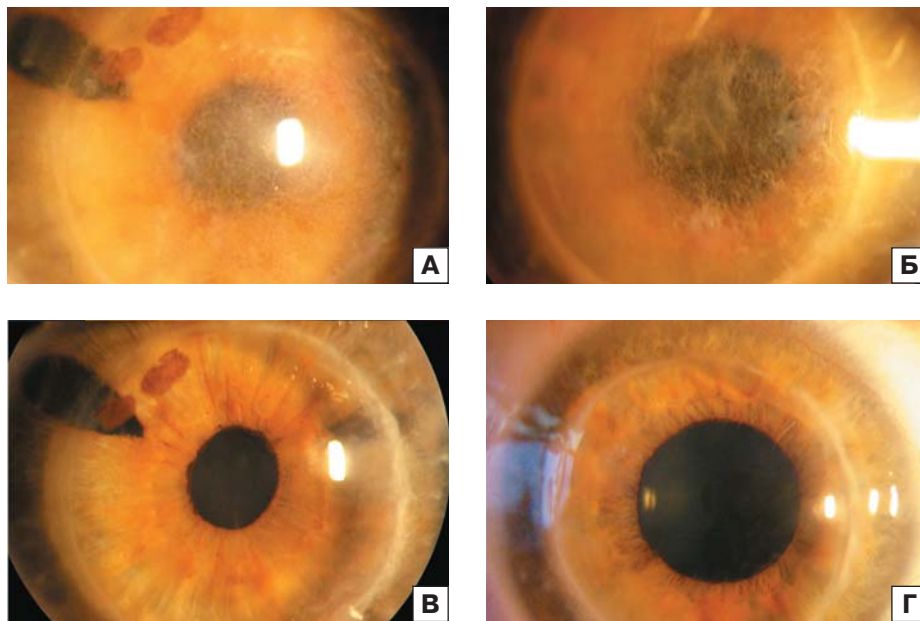


Рис. 2. Биомикроскопическая картина переднего отрезка правого (А, В) и левого (Б, Г) глаза пациента № 1 со сквозным трансплантатом до (А, Б) и спустя 24 мес (В, Г) после комбинированного лечения рецидива дистрофии Thiel — Behnke трансплантацией боуменового слоя
Fig. 2. Slit lamp images of the anterior segment of the right (A, B) and left (Б, Г) eyes of patient No 1 after previous penetrating keratoplasty before (А, Б) and 24 months (В, Г) after Bowman's layer transplantation for recurrence of Thiel — Behnke dystrophy

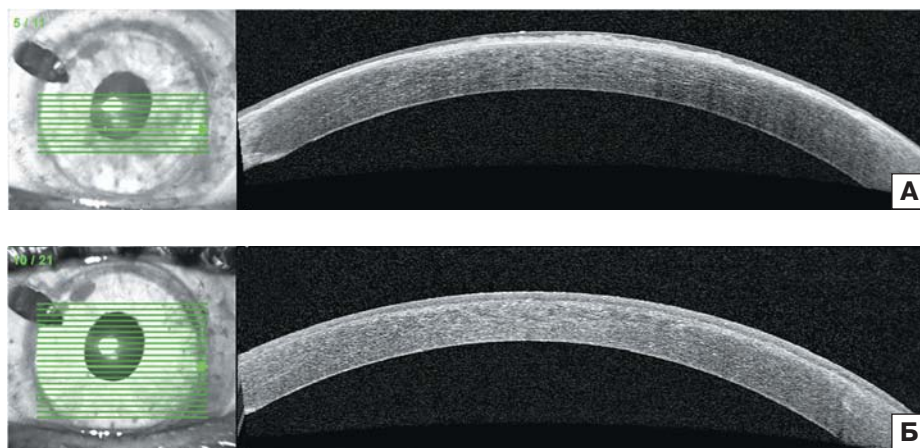


Рис. 3. Оптическая когерентная томография роговицы правого глаза пациента № 1 до (А) и спустя 24 мес (Б) после комбинированного лечения рецидива дистрофии Thiel — Behnke трансплантацией боуменового слоя

Fig 3. Optical coherence tomography images of the right cornea of patient No. 1 before (А) and 24 months (Б) after Bowman's layer transplantation for recurrence Thiel — Behnke dystrophy

Средняя корригируемая острота зрения повысилась с $0,1 \pm 0,1$ до $0,5 \pm 0,1$ средняя центральная толщина роговицы составила 545 ± 44 мкм. Все пациенты были удовлетворены полученными функциональными результатами, но в большей степени отмечали лечебный эффект и полное купирование атак роговичного синдрома. Достигнутые послеоперационные показатели представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность ЭСД невелика, хотя точные цифры неизвестны. Клинические проявления в детском возрасте, выраженный роговичный и болевой синдром, наследственный характер заболевания и инвалидизация по причине низкого зрения в юношеском возрасте, трудности диагностики

для рядового офтальмолога обуславливают значимость и актуальность этой патологии. Все известные методики лечения не гарантируют отсутствия рецидивов, что означает неизбежность повторных вмешательств.

Эксимер-лазерная абляция является основным методом лечения начальных стадий ЭСД [14, 15]. Однако лазер может индуцировать повторные патологические отложения [19]. По данным О. Niede и соавт. [20], рецидив дистрофии Reis — Bücklers после лазерной абляции наступает раньше и в более тяжелой степени, чем рецидив дистрофии Thiel — Behnke. Клинически значимые рецидивы отмечены у 12–47 % пациентов после абляции [21]. Вместе с тем есть публикации, где не наблюдали рецидивов дистрофии Reis — Bücklers в сроки 2–14 мес после абляции [22]. Возможность повторной эксимер-лазерной кератэктомии ограничена толщиной роговицы, так как истончение сопряжено с риском развития эктазий [14]. Трансплантация боуменового слоя после проведения абляции может минимизировать либо исключить недостатки лазерной абляции в качестве монометода. Трансплантат боуменового слоя может способствовать замедлению процесса рубцевания в целом и рецидивирования в частности, выступая в качестве физического и биологического барьера между эпителиально-стромальными клетками. В дополнение аппликация митомицина С также позволяет отсрочить рецидив. Впервые это вещество было местно применено для контроля заживления раны после фоторефракционной кератэктомии J. Talamo и соавт. [23] в 1991 г. Сочетание лазерной абляции, митомицина С безопасно [24], а комбинация трансплантации боуменового слоя, на наш взгляд, еще больше повышает эффективность лечения дистрофии роговицы. Альтернативные методики неприменимы на рассматриваемых стадиях дистрофий. Методика электролиза, предложенная Sato в 1917 г., — простой

и недорогой способ удаления поверхностных помутнений роговицы, однако он неэффективен при помутнениях ниже боуменова слоя, и рассматривать электролиз в качестве альтернативы эксимер-лазерной абляции неправильно [25]. Кроме того, после электролиза дистрофия рецидивирует относительно быстро [25]. Методика фемтокератэктомии, несмотря на кажущуюся технологичность, также обладает существенными недостатками. По сравнению с предлагаемой нами методикой очевидными недостатками фемтокератэктомии являются уменьшение толщины роговицы, менее гладкая стромальная поверхность, отсутствие восстановления нормальной анатомии передней поверхности роговицы и высокая стоимость фемтосопровождения. Более чем в 60 % случаев за счет фемтокератэктомии не удается достичь оптимально гладкой стромальной поверхности [13]. Благодаря трансплантации боуменова слоя, при проведении эксимер-лазерной абляции можно избежать либо минимизировать уменьшение толщины роговицы, в том числе при повторных абляциях. Это позволит отсрочить либо избежать радикальных методик трансплантации, которые хоть и дают удовлетворительный функциональный результат, но сопряжены с риском развития серьезных осложнений [26] и, главное, не гарантируют исключения рецидива [27]. Сравнимой альтернативой предлагаемому подходу может быть двухэтапная ламеллярная кератопластика с использованием микрокератома, преимуществом которой является малая инвазивность, отсутствие швов, короткие сроки реабилитации и возможность повторных операций [28]. Вместе с тем она нецелесообразна при начальных стадиях заболевания, так как минимальная глубина кератэктомии технически ограничена кератомом. Определенные ограничения также создают двухэтапность вмешательства. В отличие от SALK, использование нами ацеллюлярной ткани донора обеспечивает минимальную воспалительную реакцию без риска аллогенного отторжения, а фиксация трансплантата без использования швов и клея способствует быстрой эпителизации с минимальным воспалительным ответом.

Мы считаем, что трансплантация боуменова слоя при ЭСД обоснована с точки зрения морфологии и физиологии роговицы. Нарушение целостности боуменова слоя при этой патологии неизбежно приводит к образованию новых эпителиально-стромальных взаимодействий, что в свою очередь вызывает субэпителиальный фиброз и клеточный пролиферативный ответ [29]. Логично предположить, что в присутствии полноценного боуменова слоя рубцового заживления раневой поверхности по причине патологического эпителиально-стромального взаимодействия происходить не должно. Трансплантат служит биологическим барьером, поддерживающим раневую поверхность роговицы в статическом состоянии, и предотвращает риск развития реакции субэпителиального фиброза и смещения клеточного состава роговицы, что способствует быстрому заживлению стромальной раны, восстановлению прозрачности роговицы на морфологическом уровне, физиологичной фиксации, миграции, митозу и, как результат, эпителизации поверхности (см. рис. 3) [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо сказать, что трансплантация боуменова слоя в комплексном лечении ЭСД позволяет легко восстановить нормальную анатомию, физиологию и морфологию передней поверхности роговицы после эксимер-лазерной абляции патологической поверхности роговицы. Методика позволяет избежать значимого истончения роговицы. Трансплантация боуменова слоя — экстраокулярная, малоинвазивная, бесшовная технология, без ри-

ска внутриглазных осложнений и с минимальным риском отторжения. Техника трансплантации боуменова слоя не увеличивает потребность в донорской ткани, так как трансплантат формируется из остаточных корнеосклеральных дисков без десцеметовой мембраны с эндотелием. Трансплантация боуменова слоя в комбинированном лечении дистрофий Reis — Bücklers и Thiel — Behnke технически проста в исполнении, приводит к восстановлению прозрачности роговицы и обеспечивает отсутствие рецидивов в имеющиеся сроки наблюдения. Для более объективных и убедительных выводов необходимо увеличить число клинических случаев и сроки наблюдения. Насколько нам известно, трансплантация боуменова слоя в хирургии дистрофий Reis — Bücklers и Thiel — Behnke никем ранее не описана.

Литература/References

- Weiss J, Möller H, Aldave A, et al. IC3D classification of corneal dystrophies—edition 2. *Cornea*. 2015; 34 (2): 117–59. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000307>
- Reis W. Familiäre, fleckige Hornhauterkrankung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1917; 43: 575.
- Bücklers M. Über eine weitere familiäre Hornhautdystrophie (Reis). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1949; 114: 386–97.
- Lawin-Brüssel C, Refojo M, Leong F, Kenyon K. Scanning electron microscopy of the early host inflammatory response in experimental Pseudomonas keratitis and contact lens wear. *Cornea*. 1995; 14 (4): 355–9. <https://doi.org/10.1097/00003226-199507000-00002>
- Munier F, Korvatska E, Djemaï A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet*. 1997; 15 (3): 247–51. <https://doi.org/10.1038/ng0397-247>
- Escribano J, Hernando N, Ghosh S, Crabb J, Coca-Prados M. cDNA from human ocular ciliary epithelium homologous to beta ig-h3 is preferentially expressed as an extracellular protein in the corneal epithelium. *J Cell Physiology*. 1994; 160 (3): 511–21. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041600314>
- Akhtar S, Meek K, Ridgway A, Bonshek R, Bron A. Deposits and proteoglycan changes in primary and recurrent granular dystrophy of the cornea. *Arch Ophthalmology*. 1999; 117 (3): 310–21. <https://doi.org/10.1001/archophth.117.3.310>
- Spelsberg H, Reinhard T, Henke L, Berschick P, Sundmacher R. Penetrating limbo-keratoplasty for granular and lattice corneal dystrophy: survival of donor limbal stem cells and intermediate-term clinical results. *Ophthalmology*. 2004; 111 (8): 1528–33. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.01.030>
- Choi S, Yoo Y, Kim B, et al. Involvement of TGF-beta receptor and integrin-mediated signaling pathways in the pathogenesis of granular corneal dystrophy II. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51 (4): 1832–47. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4149>
- Wood T, Fleming J, Dotson R, Cotten M. Treatment of Reis-Bücklers' corneal dystrophy by removal of subepithelial fibrous tissue. *Am J Ophthalmology*. 1978; 85 (3): 360–2. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)77730-x306753](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)77730-x306753)
- Vinciguerra P, Vinciguerra R, Randleman J, et al. Sequential customized therapeutic keratectomy for Reis-Bücklers' corneal dystrophy: Long-term follow-up. *J Refract Surgery*. 2018; 34 (10): 682–8. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20180829-01>
- Mashima Y, Kawai M, Yamada M. Corneal electrolysis for recurrence of corneal stromal dystrophy after keratoplasty. *Br J Ophthalmology*. 2002; 86 (3): 273–5. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.3.273>
- Steger B, Romano V, Biddolph S, et al. Femtosecond Laser-Assisted Lamellar Keratectomy for corneal opacities secondary to anterior corneal dystrophies: An Interventional Case Series. *Cornea*. 2016; 35 (1): 6–13. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000665>
- McDonnell P, Seiler T. Phototherapeutic keratectomy with excimer laser for Reis-Bückler's corneal dystrophy. *Refractive Corneal Surgery*. 1992 Jul-Aug; 8 (4): 306–10. PMID: 1390411.
- Ohman L, Fagerholm P. The influence of excimer laser ablation on recurrent corneal erosions: a prospective randomized study. *Cornea*. 1998; 17 (4): 349–52. <https://doi.org/10.1097/00003226-199807000-00001>
- Оганесян О.Г., Гетадарян В.Р., Макаров П.В., Грдиканян А.А. Трансплантация боуменова слоя при прогрессирующем кератоконусе. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (4): 43–50. [Oganesyanyan O.G., Getadaryan V.R., Makarov P.V., Grdikanyan A.A. Bowman layer transplantation in eyes with progressive advanced keratoconus. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (4): 43–50 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50>
- Оганесян О.Г., Ашикова П.М., Ханджян А.Т., и др. Способ получения

- донорского трансплантата боуменоваго слоя роговицы. Патент РФ № 2020118353 от 28.01.2021. Бюлл. № 4. [Oganesyan O.G., Ashikova P.M., Khandzhyan A.T., et al. Method for obtaining donor transplantat of Bowman's layer of cornea. Patent RF № 2020118353, 28.01.2021 (In Russ.)]. <https://patent.ru/patent/RU2741697C1>
18. Kornmehl E, Steinert R, Puliafito C. A comparative study of masking fluids for excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Arch Ophthalmology*. 1991; 109 (6): 860–3. <https://doi.org/10.1001/archoph.1991.01080060124039>
 19. Aldave A, Sonmez B, Forstot S, et al. A clinical and histopathologic examination of accelerated TGFBIp deposition after LASIK in combined granular-lattice corneal dystrophy. *Am J Ophthalmology*. 2007; 143 (3): 416–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.056>
 20. Hieda O, Kawasaki S, Wakimasu K, et al. Clinical outcomes of phototherapeutic keratectomy in eyes with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Am J Ophthalmology*. 2013; 155 (1): 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.022>
 21. Dinh R, Rapuano C, Cohen E, Laibson P. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology*. 1999; 106 (8): 1490–7. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90441-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90441-4)
 22. Rogers C, Cohen P, Lawless M. Phototherapeutic keratectomy for Reis Bucklers' corneal dystrophy. *Aust N Z J Ophthalmology*. 1993; 21 (4): 247–50. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1993.tb00963.x>
 23. Talamo J, Gollamudi S, Green W, et al. Modulation of corneal wound healing after excimer laser keratomileusis using topical mitomycin C and steroids. *Arch Ophthalmology*. 1991; 109 (8): 1141–6. <https://doi.org/10.1001/archoph.1991.01080080101040>
 24. Miller A, Solomon R, Bloom A, et al. Prevention of recurrent Reis-Bücklers dystrophy following excimer laser phototherapeutic keratectomy with topical mitomycin C. *Cornea*. 2004; 23 (7): 732–5. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000127476.37175.6d>
 25. Umeno K, Ito M, Fushimi N, et al. Electrolysis for corneal granular dystrophy. *Ganka*. 1999; 41: 905–9.
 26. Edelstein S, DeMatteo J, Stoeger C, Macsai M, Wang C. Report of the Eye Bank Association of America Medical Review Subcommittee on Adverse Reactions reported from 2007 to 2014. *Cornea*. 2016; 35 (7): 917–26. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000869>
 27. Lyons C, McCartney A, Kirkness C, et al. Granular corneal dystrophy. Visual results and pattern of recurrence after lamellar or penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1994; 101 (11): 1812–7. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(94\)31096-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31096-7)
 28. Fogla R, Knyazer B. Microkeratome-assisted two-stage technique of superficial anterior lamellar keratoplasty for Reis-Bücklers corneal dystrophy. *Cornea*. 2014; 33 (10): 1118–22. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000189>
 29. Melles G, Binder P, Anderson J. Variation in healing throughout the depth of long-term, unsutured, corneal wounds in human autopsy specimens and monkeys. *Arch Ophthalmology*. 1994; 112 (1): 100–9. <https://doi.org/10.1001/archoph.1994.01090130110027>
 30. Lagali N, Germundsson J, Fagerholm P. The role of Bowman's layer in corneal regeneration after phototherapeutic keratectomy: a prospective study using in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50 (9): 4192–8. <https://doi.org/10.1167/iops.09-378>

Вклад авторов в работу: О.Г. Оганесян — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи; П.М. Ашикова — сбор и обработка данных, написание и редактирование текста; А.И. Иванова, К.Б. Летникова — сбор и обработка данных; П.В. Макаров — концепция и дизайн исследования.

Authors' contribution: O.G. Oganesyan — concept and design of the study, data collection and processing, writing and editing of the article; P.M. Ashikova — data collection and processing, writing and editing of the text; A.I. Ivanova, K.B. Letnikova — data collection and processing; P.V. Makarov — concept and design of the study.

Поступила: 23.02.2024. Переработана: 26.02.2024. Принята к печати: 27.02.2024
Originally received: 23.02.2024. Final revision: 26.02.2024. Accepted: 27.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Оганес Георгиевич Оганесян — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии, профессор кафедры глазных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Патимат Магомедрасуловна Ашикова — аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Анастасия Владимировна Иванова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Ксения Борисовна Летникова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Для контактов: Патимат Магомедрасуловна Ашикова,

patiyago@mail.ru

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

Oganes G. Oganesyan — Dr. of Med. Sci., associate professor, leading researcher, department of traumatology and reconstructive surgery, professor, chair of eye diseases, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University

Patimat M. Ashikova — PhD student, department of traumatology and reconstructive surgery

Anastasiya V. Ivanova — Cand. of Med. Sci., department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Kseniya B. Letnikova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of retinal and optic nerve pathology

Pavel V. Makarov — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of traumatology and reconstructive surgery

For contacts: Patimat M. Ashikova,
patiyago@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-61-67>



Объективная оценка параметров и устойчивости аккомодации на фоне оптической и оптико-фармакологической терапии прогрессирующей миопии у детей

Е.П. Тарутта¹, С.Э. Кондратова²✉

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

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. Б.В. Петровского, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, Москва, 119333, Россия

Цель работы — сравнительная оценка воздействия изолированной оптической (ОТ) и комбинированной оптико-фармакологической (ОФТ) терапии пациентов с миопией на различные параметры аккомодации и ее устойчивость. **Материал и методы.** Объективные параметры и устойчивость аккомодации на фоне ОТ и ОФТ определяли у 31 пациента в возрасте 8–13 лет с приобретенной миопией от $-0,87$ до $-5,75$ (в среднем $-2,96 \pm 1,60$) дптр. Пациенты группы ОФТ использовали очковые линзы HAL (Stellest™) в сочетании с инстилляциями раствора мидримакса (фенилэфрин 5,0 % + тропикамид 0,8 %). Пациенты группы ОТ получали изолированную оптическую терапию. Динамическую компьютерную аккомодометрию проводили на аппарате WAM-5500 (Grand Seiko, Япония) с регистрацией динамического монокулярного ответа (динМАО) в течение 10 с с частотой регистрации не менее 6 Гц. Оценивали также частоту микрофлюктуаций (ЧМФ) аккомодационного ответа (АО), максимальный размах АО, характер тренда изолинии сигнала в период регистрации. На автоматическом рефрактометре Асотомеф 2 К-2 (Righton) регистрировали величину АО и коэффициента микрофлюктуаций (КМФ). Дополнительно оценивали различия в подгруппах с различным уровнем устойчивости динМАО: восходящим, нисходящим и постоянным трендом МАО. **Результаты.** Постоянное ношение очков с линзами HAL с полной коррекцией миопии приводит к достоверному увеличению статического и максимального динамического АО. Самые низкие значения среднего динМАО ассоциируются с нисходящим трендом, что подтверждает специфичность критерия «тренд АО» в диагностике неустойчивости аккомодации. На фоне ОФТ отмечено повышение устойчивости аккомодации — тренд АО приобрел характер постоянного. В группе ОТ подобных благоприятных изменений не отмечено. Повышение величины АО на фоне ОТ и ОФТ сопровождалось повышением ЧМФ и размаха АО. **Заключение.** Комбинация ОТ с регулярными инстилляциями препарата Мидримакс повышает эффективность лечения нарушений аккомодации у детей с прогрессирующей миопией.

Ключевые слова: объективная аккомодометрия; динамический аккомодационный ответ; микрофлюктуации; устойчивость аккомодации; миопия; мидримакс; очки с линзами HAL

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тарутта Е.П., Кондратова С.Э. Объективная оценка параметров и устойчивости аккомодации на фоне оптической и оптико-фармакологической терапии прогрессирующей миопии у детей. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 61-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-61-67>

Objective assessment of the parameters and stability of accommodation after optical and opto-pharmacological therapy of progressive myopia in children

Elena P. Tarutta¹, Svetlana E. Kondratova²✉

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

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Russian Scientific Center for Surgery named after B.V. Petrovsky, 10, Bldg. 1, Fotieva St., Moscow, 119333, Russia
svetlana26.03@mail.ru

Purpose of the work: comparative evaluation of the effect of isolated optical (OT) and combined optical-pharmacological (OPT) therapy in patients with myopia on various accommodation parameters and its stability. **Material and methods.** Objective parameters and stability of accommodation after OT and OPT were determined in 31 patients aged 8–13 years with acquired myopia from -0.87 to -5.75 (on average -2.96 ± 1.60) D. Patients in the OPT group used HAL (Stellest™) spectacle lenses in combination with instillations of Mydrimax solution (Phenylephrine 5.0 % + Tropicamide 0.8 %). Patients in the OT group received isolated optical therapy. Dynamic computer accommodation was performed using a WAM-5500 (Grand Seiko, Japan) with recording of the dynamic monocular accommodation response (dyn MAR) for 10 sec with a recording frequency of at least 6 Hz. The frequency of microfluctuations (FMF) of the accommodative response (AR), the maximum AR range, and the character of the signal isoline trend during the recording period were also estimated. The AR value and the coefficient of microfluctuations (CMF) were recorded using an Acomoref 2 K-2 automatic ref-keratometer (Righton). Additionally, differences in subgroups with different levels of dyn MAR stability were estimated: downward, upward, and constant MAR trend. **Results.** Continuous wearing of glasses with HAL lenses with full myopia correction leads to a reliable increase in the static and maximum dyn MAR. The lowest values of the average dynamic MAR are associated with a downward trend, which confirms the specificity of the “AO trend” criterion in diagnosing accommodation instability. Due to OPT, an increase in accommodation stability was noted — the AO trend acquired a constant character. In the OT group, such favorable changes were not noted. An increase in the AO value due to OT and OPT was accompanied by an increase in the FMF and AO range. **Conclusion.** The combination of OT with regular instillations of the Mydrimax increases the effectiveness of treatment of accommodation disorders in children with progressive myopia.

Keywords: objective accommodation; dynamic accommodation response; microfluctuations; accommodation stability; myopia; Mydrimax; glasses with HAL lenses

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., Kondratova S.E. Objective assessment of the parameters and stability of accommodation after optical and opto-pharmacological therapy of progressive myopia in children. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 61–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-61-67>

В последнее десятилетие появилось много методов оптического воздействия на механизмы рефрактогенеза с позиции теории периферического дефокуса: ортокератология, мультифокальные контактные линзы, очковые линзы с прогрессивным, перифокальным и мультисегментным дизайном. Эффективность оптических технологий в торможении прогрессирования миопии за счет замедления аксиального роста глаза подтверждена многочисленными исследованиями [1–4].

Линзы с дизайном HAL (Highly Aspherical Lenslets), содержащие кольца высокоасферических микролинз, нашли широкое применение в терапии прогрессирующей миопии. Однако их влияние на аккомодацию остается малоизученным. В недавно проведенном исследовании Y. Huang и соавт. [5] пришли к выводу, что очки с высокоасферическими микролинзами не оказывают существенного влияния на аккомодацию, за исключением того, что приводят к повышению аккомодационных микрофлюктуаций (АМФ) и снижению величины отставания аккомодационного ответа (АО) по сравнению с монофокальными линзами.

Этот факт авторы объясняют отсутствием или неполной коррекцией миопии у испытуемых до начала лечения. Другие авторы отмечают снижение результативности изолированной оптической терапии (ОТ) в периоды дистанционного обучения в 2019–2021 гг. из-за COVID-19, подчеркивая при этом несомненную взаимосвязь между временем, проведенным за цифровым экраном, и близорукостью у детей [6].

Дистанционные технологии в сфере обучения вошли в нашу жизнь всерьез и надолго (приоритетный проект образования «Цифровая школа»). В этой связи фокус внимания исследователей направлен на контроль и улучшение динамических показателей аккомодации, ее устойчивости к зрительным нагрузкам. Это подтверждает необходимость изучения и внедрения комплексного подхода, с учетом аккомодационных нарушений у детей, которые могут появляться в периоды повышенных зрительных нагрузок даже на фоне ношения очков.

В федеральных клинических рекомендациях «Миопия» [7] также указывается на необходимость комплексного

лечения близорукости с обязательным контролем и коррекцией состояния аккомодации, как одного из ключевых патогенетических факторов [8].

В качестве медикаментозной терапии при прогрессирующей близорукости рекомендовано использовать средства, влияющие на аккомодацию. Терапия комбинированным препаратом Мидримакс (Фенилэфрин 5,0 % + Тропикамид 0,8 %), согласно многим сообщениям, оказывает положительное воздействие на показатели аккомодации: уменьшает выраженность напряжения аккомодации, увеличивает объем абсолютной аккомодации, повышает зрительную работоспособность [9–12].

Важнейшим показателем аккомодационной способности является константность оптических установок глаза, т. е. устойчивость аккомодации. Устойчивость аккомодации — это способность сохранять на постоянном уровне затраты аккомодации. Если фокусная установка во время работы постоянно изменяется, то зрительная работоспособность будет пониженной [13].

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

Для объективной оценки сигналов аккомодации в настоящее время наиболее часто используется компьютерная аккомодография на аппаратах типа Auto Refract-Keratometer ACOMOREF Righton Speedy-K ver. MF-1 или 2-K [14] и аккомодометрия на бинокулярных авторефрактометрах открытого поля типа WAM-5500 (Grand Seiko, Япония). В первом случае пошагово регистрируется аккомодационный ответ на приближающийся из бесконечности на расстояние, соответствующее 3,0 или 5,0 дптр от глаза, виртуальный объект. При этом также регистрируются микрофлюктуации аккомодации, а именно их высокочастотный компонент (ВЧК). Аккомодограф осуществляет частотный анализ АМФ методом трансформации Фурье и определяет интенсивность ВЧК в децибелах.

Во втором случае исследование осуществляется в реальном времени и пространстве благодаря конструктивной опции «открытого поля». Объект предъявляется корригированному глазу на выбранном расстоянии от 20 см (5,0 дптр) до 50 см (2,0 дптр), чаще всего — на рабочем расстоянии 33 см. При удержании фиксируемого объекта в течение отрезка времени до 60 с прибор в автоматическом режиме производит порядка 360 измерений (т. е. с частотой 6 замеров в секунду, или 6 Гц) динамической рефракции эметропизированного глаза. Это и есть АО, а точнее, учитывая частые повторные измерения в течение некоего промежутка времени, — динамический АО.

Нами ранее был разработан способ объективной многофакторной оценки параметров аккомодации, включая ее устойчивость и микрофлюктуации, в реальном времени и пространстве. Предложены новые параметры для оценки устойчивости аккомодации. Это ее так называемый тренд, т. е. разница величин конечного и начального объективного монокулярного АО (МАО) в ходе динамического исследования. Тренд может быть постоянным (нет разницы), восходящим (конечный МАО выше начального) или убывающим. Оценивается также показатель «разброс МАО» — по разнице его минимальной и максимальной величин в ходе исследо-

вания. Принципиально новым для данного прибора явился показатель частоты аккомодационных микрофлюктуаций (ЧМФ), впервые разработанный с помощью математического анализа записей динамического АО. В отличие от АМФ и ВЧК на приборе ACOMOREF, ЧМФ по нашей методике отражает колебания (микрофлюктуации) АО в реальном времени и оцениваются в единицах частоты — герцах (Гц), а не в децибелах (Дб). В результате проведенных исследований были выделены объективные диагностические критерии неустойчивости аккомодации: это различные сочетания убывающего тренда более 0,35 дптр, ЧМФ более 1,4 в секунду, максимального размаха сигнала более 1,2 дптр при обязательном присутствии первого [15, 16].

ЦЕЛЬЮ данной работы явилась сравнительная оценка воздействия изолированной ОТ и комбинированной оптико-фармакологической терапии (ОФТ) пациентов с миопией на различные параметры аккомодации и ее устойчивости.

Оценивали изменения величины АО, характера его тренда и микрофлюктуаций как в реальном, так и виртуальном пространстве.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведена динамическая компьютерная аккомодометрия на аппарате WAM-5500 (Grand Seiko, Япония) с регистрацией динамического монокулярного ответа (динМАО) на промежутке времени 10 с с частотой регистрации не менее 6 Гц. Одновременно оценивались количественные показатели ЧМФ АО в секунду, максимального размаха сигнала (разницы максимальной и минимальной величин АО), тренда изолинии сигнала и характера его изменения на промежутке времени регистрации. При наклоне менее 0,1 дптр тренд оценивали как постоянный, при повышении АО более чем на 0,1 дптр — линейно возрастающий (восходящий), при соответствующем снижении — линейно убывающий (нисходящий). Отличием данного метода является регистрация сигналов аккомодации в реальном времени и пространстве, оценка ЧМФ в Гц и без разделения на ВЧК и НЧК (низкочастотный компонент) [15]. Оценивали динамические (средний, минимальный и максимальный) и статический МАО, максимальный размах, ЧМФ и тренд изменений АО.

У тех же пациентов на автоматическом рефрактометре Acomoref 2 K-2 (Righton) в монокулярных условиях в непрерывном режиме регистрировали динамическую рефракцию, меняющуюся при наблюдении за приближающимся из бесконечности на расстояние 28,6 см от глаза (3,5 дптр) виртуальным объектом с шагом 0,5 дптр; после вычета из нее степени миопии получали величину АО в диоптриях. Определяли также величину коэффициента микрофлюктуаций (КМФ) по В.В. Жарову [17].

Исследования проведены на 62 глазах у 31 пациента в возрасте 8–13 лет с приобретенной миопией от $-0,87$ до $-5,75$ (в среднем $-2,96 \pm 1,60$) дптр. Пациенты были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы — 11 детей (22 глаза) в возрасте от 8 до 13 лет (в среднем $10,60 \pm 1,04$ года) с миопией слабой и средней степени (в среднем $2,81 \pm 1,71$ дптр) получали комбинированную ОФТ: линзы HAL в сочетании с инстилляциями мидриакса (фенилэфрин 5,0 % + тропикамид 0,8 %). Пациенты 2-й группы — 20 детей (40 глаз) в возрасте от 8 до 11 лет (в среднем $10,00 \pm 1,89$ года) с миопией слабой и средней степени (в среднем $2,95 \pm 1,17$ дптр) получали ОТ с помощью очковых линз HAL. Дополнительно оценивали различия в подгруппах с различным уровнем устойчивости динамического АО: восходящим, нисходящим и постоянным трендом МАО [15, 16].

Статистическая обработка. Для анализа различий показателей в группах до и после лечения применялся критерий Стьюдента (для зависимых и независимых переменных).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, представленные в таблице 1, показывают достоверное увеличение значения среднего динМАО после лечения в группе ОФТ ($2,03 \pm 0,29$ дптр по сравнению с исходным $1,52 \pm 0,60$, $p < 0,05$), при этом в группе ОТ достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Максимальный динМАО достоверно увеличился в обеих группах (до $2,56 \pm 0,44$ дптр в 1-й и до $2,60 \pm 0,43$ дптр во 2-й). Достоверно увеличился после лечения у всех пациентов статический МАО, достигнув значений $2,14 \pm 0,29$ в 1-й и $2,18 \pm 0,4$ во 2-й группе.

ЧМФ в обеих группах стал достоверно выше (с $10,81 \pm 4,04$ до $16,86 \pm 2,76$ Гц в 1-й группе и с $13,02 \pm 4,37$ Гц до $15,37 \pm 5,16$ во 2-й), при этом в 1-й группе динамика оказалась несколько выше, чем во 2-й. Так, в группе ОФТ прибавка ЧМФ составила 6,01 Гц, а на фоне ОТ только 2,35 Гц, т. е. вдвое меньше ($p < 0,05$). В отличие от хорошо изученного показателя КМФ, получаемого в виртуальных условиях на аппаратах типа АСОМОНЕF Righton Speedy-K, измеряемого в герцах и свидетельствующего, по устоявшемуся мнению, о степени напряжения цилиарной мышцы в процессе аккомодации, показатель ЧМФ, определяемый в реальном времени и пространстве и показывающий частотные характеристики микрофлюктуаций, до настоящего времени не изучался. По аналогии с КМФ его увеличение должно свидетельствовать о повышенном напряжении аккомодации и являться неблагоприятным фактором. Однако результатом этого напряжения стало повышение величины АО, т. е. работоспособности цилиарной мышцы. Возможно, ЧМФ нужно рассматривать как механизм, за счет которого мобилизуются

резервные возможности аппарата аккомодации. Складывается с таким предположением и динамика следующего показателя — размаха МАО.

Размах колебаний АО в обеих группах стал достоверно выше. Это повышение оказалось более выраженным в группе комбинированной терапии (на $0,93 \pm 0,54$ дптр), чем во 2-й (на $0,39 \pm 0,69$ дптр, $p < 0,05$). Как видно из таблицы 1, увеличение размаха МАО произошло за счет повышения максимального АО, что также следует признать благоприятным фактором.

Тренд в группе 1 не изменился, оставаясь постоянным ($-0,01 \pm 0,46$ дптр). В группе ОТ убывающий тренд увеличился с $-0,11$ до $-0,31 \pm 0,59$ дптр ($p < 0,001$), что означает падение величины АО к концу исследования, т. е. снижение устойчивости аккомодации.

Достоверно ниже стал КМФ в 1-й группе (с $60,87 \pm 3,24$ до $57,54 \pm 3,41$ Дб), во 2-й он не изменился (разница показателей в группах после лечения достоверна, $p < 0,05$). Повышенный уровень КМФ рассматривается многими авторами как признак перенапряжения цилиарной мышцы. В частности, при компьютерном зрительном синдроме, технострессе, спазме аккомодации этот показатель всегда повышен. Таким образом, его снижение следует считать благоприятным сдвигом, свидетельствующим о некой нормализации работы аппарата аккомодации.

Как видно из таблицы 1, до лечения в обеих группах тренд (означающий устойчивость АО), в среднем был постоянным. Однако имелись большие индивидуальные различия — у части пациентов в обеих группах наблюдался не только постоянный, но также убывающий и восходящий тренд. Мы разделили пациентов внутри каждой группы по характеру тренда и провели анализ динамики описанных параметров аккомодации на фоне лечения (табл. 2, 3).

Таблица 1. Изменение параметров аккомодации на фоне оптического и оптико-фармакологического лечения ($M \pm \sigma$)
Table 1. Accommodation parameters dynamics during optical and opto-pharmacological treatment ($M \pm \sigma$)

Показатели Parameters	Группа (ОФТ) 1 n = 22		Группа (ОТ) 2 n = 40	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Частота МФ, Гц MF frequency, Hz	$10,81 \pm 4,04^*$	$16,86 \pm 2,76^*$	$13,02 \pm 4,37$	$15,37 \pm 5,16$
Тренд, дптр Trend, D	$-0,05 \pm 0,66^*$	$-0,01 \pm 0,46^{*\Delta}$	$-0,11 \pm 0,56^*$	$-0,31 \pm 0,59^{*\Delta}$
Размах МАО, дптр MAR's spread, D	$1,02 \pm 0,45^*$	$1,95 \pm 0,33^{*\Delta}$	$1,03 \pm 0,41^*$	$1,43 \pm 0,51^{*\Delta}$
Динамический МАО сред., дптр Dynamic MAR average, D	$1,52 \pm 0,60^*$	$2,03 \pm 0,29^*$	$1,75 \pm 0,45$	$1,87 \pm 0,49$
Динамический МАО макс., дптр Dynamic MAR max, D	$2,11 \pm 0,66^*$	$2,56 \pm 0,44^*$	$2,26 \pm 0,45^*$	$2,60 \pm 0,43^*$
Динамический МАО мин., дптр Dynamic MAR min, D	$1,16 \pm 0,71$	$1,32 \pm 0,54$	$1,27 \pm 0,52$	$1,24 \pm 0,50$
Статический МАО, дптр Static MAR, D	$1,77 \pm 0,53^*$	$2,14 \pm 0,29^*$	$1,96 \pm 0,44^*$	$2,18 \pm 0,40^*$
КМФ Righton K2, Дб CMF Righton K2, db	$60,87 \pm 3,24^*$	$57,54 \pm 3,12^{*\Delta}$	$61,44 \pm 3,12$	$61,13 \pm 3,42^{*\Delta}$
АО Righton K2, дптр AR Righton K2, D	$0,76 \pm 0,54$	$0,56 \pm 0,31$	$0,32 \pm 0,44$	$0,49 \pm 0,33$

Примечание. * — $p < 0,05$ между показателями до и после лечения внутри групп, Δ — $p < 0,05$ между результатами в 1-й и 2-й группах. n — количество глаз.

Note. * — $p < 0,05$ between pre- and post-treatment values within groups, Δ — $p < 0,05$ between results in groups 1 and 2, MAR — monocular accommodative response, CMF — coefficient of micro fluctuations, AR — accommodation response. n — number of eyes.

Таблица 2. Группа 1. Оптико-фармакологическая терапия: изменение параметров аккомодации после лечения в зависимости от исходного характера тренда ($M \pm \sigma$)

Table 2. Group 1. Optopharmacological therapy: changes in accommodation parameters after treatment depending on the initial trend character ($M \pm \sigma$)

Показатели Parameters	Нисходящий тренд Downward trend n = 9		Восходящий тренд Upward trend n = 7		Постоянный тренд Constant trend n = 6	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Частота МФ, Гц MF frequency, Hz	10,44 ± 5,63*	17,44 ± 3,81*	11,00 ± 3,26*	16,28 ± 2,05*	11,16 ± 2,13	16,66 ± 1,63
Тренд, дптр Trend, D	-0,66 ± 0,50*	-0,13 ± 0,49*	0,60 ± 0,38*	-0,02 ± 0,49*	0,08 ± 0,02	0,18 ± 0,39
Размах МАО, дптр MAR range, D	1,04 ± 0,51*	1,84 ± 0,38*	1,27 ± 0,42*	1,97 ± 0,32*	0,71 ± 0,17*	2,11 ± 0,24*
ДинМАО, дптр Dynamic MAR, D	1,08 ± 0,52* ^Δ	2,01 ± 0,27*	1,84 ± 0,59 ^Δ	2,01 ± 0,41	1,81 ± 0,33	2,09 ± 0,21
ДинМАО макс., дптр Dynamic MAR max, D	1,63 ± 0,57*	2,42 ± 0,44*	2,34 ± 0,57	2,78 ± 0,47	2,55 ± 0,43	2,52 ± 0,36
ДинМАО мин., дптр Dynamic MAR min, D	0,6 ± 0,49*	1,28 ± 0,65*	1,34 ± 0,67	1,18 ± 0,51	1,78 ± 0,34	1,53 ± 0,39
Статический МАО, дптр Static MAR, D	1,69 ± 0,66	2,09 ± 0,35	1,83 ± 0,44	2,07 ± 0,27	1,81 ± 0,47	2,29 ± 0,16
КМФ Righton K2, Дб CMF Righton K2, db	61,47 ± 4,19	57,76 ± 2,05	61,77 ± 1,87	59,20 ± 1,75	59,16 ± 2,59	56,09 ± 4,07
АО Righton K2, дптр AR Righton K2, D	0,37 ± 0,14	0,51 ± 0,27	0,90 ± 0,33	0,73 ± 0,30	1,10 ± 0,83	0,57 ± 0,40

Примечание. * — $p < 0,05$ между показателями до и после внутри групп, ^Δ — $p < 0,05$ между исходными показателями в подгруппах с нисходящим и восходящим трендом. n — количество глаз.

Note. * — $p < 0.05$ between pre- and post-test values within groups, ^Δ — $p < 0.05$ between baseline values in the subgroups with a downward and upward trend. MAR — monocular accommodative response, CMF — coefficient of micro fluctuations, AR — accommodative response. n — number of eyes.

Таблица 3. Группа 2. Оптическая терапия: изменение параметров аккомодации после лечения в зависимости от исходного характера тренда ($M \pm \sigma$)

Table 3. Group 2. Optical therapy: change of accommodation parameters after treatment depending on the initial nature of the trend ($M \pm \sigma$)

Показатели Parameters	Нисходящий тренд Downward trend n = 20		Восходящий тренд Upward trend n = 11		Постоянный тренд Constant trend n = 9	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Частота МФ, Гц MF frequency, Hz	12,90 ± 4,88	16,40 ± 5,19	12,54 ± 4,61	14,81 ± 5,09	13,88 ± 2,97	13,77 ± 5,23
Тренд, дптр Trend, D	-0,54 ± 0,36	-0,33 ± 0,65	0,55 ± 0,33*	-0,15 ± 0,48*	0,02 ± 0,06*	-0,46 ± 0,57*
Размах МАО, дптр MAR range, D	1,13 ± 0,45	1,37 ± 0,57	1,04 ± 0,39*	1,58 ± 0,36*	0,81 ± 0,24*	1,35 ± 0,57*
ДинМАО, дптр Dynamic MAR, D	1,79 ± 0,39	1,92 ± 0,41	1,69 ± 0,56	1,79 ± 0,57	1,75 ± 0,47	1,86 ± 0,6
ДинМАО макс., дптр Dynamic MAR, max, D	2,28 ± 0,41*	2,58 ± 0,46*	2,20 ± 0,54*	2,60 ± 0,42*	2,27 ± 0,48*	2,66 ± 0,42*
ДинМАО мин., дптр Dynamic MAR, min, D	1,27 ± 0,43	1,24 ± 0,5	1,31 ± 0,65	1,15 ± 0,49	1,25 ± 0,58	1,33 ± 0,56
Статический МАО, дптр Static MAR, D	1,96 ± 0,36*	2,28 ± 0,49*	2,07 ± 0,38	2,05 ± 0,29	1,81 ± 0,64	2,15 ± 0,22
КМФ Righton K2, Дб CMF Righton K2, db	61,24 ± 3,6	60,82 ± 3,81	60,15 ± 3,56	60,24 ± 2,35	61,47 ± 4,79	62,63 ± 2,77
АО Righton K2, дптр AR Righton K2, D	0,30 ± 0,19	0,49 ± 0,32	0,30 ± 0,14	0,44 ± 0,34	0,32 ± 0,16	0,55 ± 0,37

Примечание. * — $p < 0,05$ между показателями до и после внутри групп. n — количество глаз.

Note. * — $p < 0.05$ between pre- and post-test values within groups. MAR — monocular accommodative response, CMF — coefficient of micro fluctuations, AR — accommodative response. n — number of eyes.

Как показано в таблице 2, ЧМФ на фоне ОФТ стала выше при исходно нисходящем и возрастающем тренде; при постоянном тренде отмечена лишь недостоверная тенденция к повышению ЧМФ на $0,11 \pm 2,73$ Гц.

Уровень тренда стал более постоянным в подгруппах с неустойчивой аккомодацией. Из резко убывающего ($-0,66 \pm 0,50$ дптр) он стал практически постоянным ($-0,13 \pm 0,49$ дптр); резко возрастающий ($0,60 \pm 0,38$ дптр) также перешел в постоянный ($-0,02 \pm 0,49$ дптр). В подгруппе исходно постоянного тренда достоверных изменений не отмечено. Необходимо подчеркнуть, что во всех трех подгруппах после лечения уровень тренда не выходит за рамки установленных значений, характеризующих устойчивую аккомодацию. Это значение, определенное нами ранее [16], составляет $-0,3$ дптр. Данный факт является ценной информацией при оценке эффективности фармакологической коррекции аккомодационных нарушений.

Размах МАО увеличился во всех подгруппах: на $0,79 \pm 0,60$ дптр; $0,70 \pm 0,45$ и $1,39 \pm 0,27$ дптр при нисходящем, восходящем и постоянном тренде соответственно (табл. 2).

Средний динМАО исходно был самым низким в подгруппе нисходящего тренда, что еще раз доказывает диагностическую информативность предложенного нами ранее показателя «тренд АО». После лечения именно в этой подгруппе динМАО увеличился в 2 раза ($p < 0,05$), в остальных подгруппах это увеличение имело характер тенденции. В итоге во всех трех подгруппах после лечения величина МАО превысила 2,0 дптр, что почти соответствует норме для расстояния 33 см ($-2,5 \pm 0,5$ дптр). То же касается и максимального, и минимального МАО — они также достоверно увеличились в подгруппе с исходно нисходящим трендом.

КМФ во всех подгруппах имел тенденцию к снижению ($p > 0,05$). Виртуальный АО на Righton K2 не изменился.

В группе, получающей ОТ (табл. 3), достоверных изменений ЧМФ не обнаружено. Нисходящий тренд имел тенденцию к нормализации (от $-0,54 \pm 0,36$ до $-0,33 \pm 0,65$ дптр, $p > 0,05$), и его итоговое значение практически достигло уровня устойчивой аккомодации ($-0,3$ дптр). В подгруппах, где исходно имелся благоприятный — восходящий или постоянный — характер тренда, на фоне изолированной ОТ тренд показал отрицательную динамику, причем в подгруппе исходно восходящего его итоговое значение соответствовало критерию неустойчивости аккомодации ($-0,46 \pm 0,57$ дптр).

Средний динМАО не изменился. Улучшение показателей динМАО выявлено только при максимальных значениях, причем одновременно во всех 3 подгруппах ($2,58 \pm 0,46$; $2,60 \pm 0,42$; $2,66 \pm 0,42$ дптр). Эта динамика совпадает и с увеличением размаха в аналогичных группах ($1,37 \pm 0,57$; $1,58 \pm 0,36$; $1,35 \pm 0,57$ дптр), что, возможно, предполагает довольно успешные попытки МАО к сохранению высокого ответа на динамическую нагрузку. Согласуется с этим предположением и повышение МАО в подгруппе нисходящего тренда до почти нормальных значений ($-2,28 \pm 0,49$ дптр). Эти данные перекликаются с нашими предыдущими результатами, показавшими повышение МАО на фоне ношения очков с линзами HAL [18].

КМФ и КАО не показали значительных изменений на фоне ОТ, при этом и отрицательной динамики не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

1. Постоянное ношение очков с линзами HAL с полной коррекцией миопии приводит к достоверному увеличению статического и максимального динамического АО.

2. Комбинация ОТ с регулярными инстилляциями препарата Мидримакс (Фенилэфрин 5,0 % + Тропикамид 0,8 %) повышает эффективность лечения нарушений аккомодации у детей с прогрессирующей миопией. Так, достоверно повышается не только статический, но и динМАО.

3. Самые низкие значения среднего динМАО ассоциируются с нисходящим трендом, что еще раз доказывает информативность предложенного нами ранее показателя «тренд АО» в диагностике неустойчивости аккомодации.

4. На фоне ОФТ отмечено повышение устойчивости аккомодации — тренд АО приобрел характер постоянного. В группе ОТ подобных благоприятных изменений не отмечено.

5. Повышение величины АО, т. е. работоспособности цилиарной мышцы, на фоне ОТ и ОФТ сопровождается повышением ЧМФ и размаха АО. Возможно, это нужно рассматривать как механизм, за счет которого мобилизуются резервные возможности аппарата аккомодации.

Литература/References

1. Logan NS, Bullimore MA. Optical interventions for myopia control. *Eye (Lond)*. 2023 Sep 22. doi: 10.1038/s41433-023-02723-5
2. Smith EL 3rd. Optical treatment strategies to slow myopia progression: effects of the visual extent of the optical treatment zone. *Exp Eye Res*. 2013 Sep; 114: 77–88. doi: 10.1016/j.exer.2012.11.019
3. Li X, Huang Y, Yin Z, et al. Myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets: Results of a 3-year follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2023 Sep; 253: 160–168. doi: 10.1016/j.ajo.2023.03.030
4. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Маркосян Г.А. и др. Стратегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 716. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Markossyan G.A., et al. A strategically oriented conception of optical prevention of myopia onset and progression. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 7–16 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16>
5. Huang Y, Li X, Wang C, et al. Visual acuity, near phoria and accommodation in myopic children using spectacle lenses with aspherical lenslets: results from a randomized clinical trial. *Eye Vis (Lond)*. 2022 Sep 1; 9 (1): 33. doi: 10.1186/s40662-022-00304-3
6. Klaver CCW, Polling JR, Enthoven CA. 2020 as the year of quarantine myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2021; 139 (3): 300–1. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.6231
7. Федеральные клинические рекомендации «Миопия». Утверждены Министерством здравоохранения России. 2020. [Federal clinical guidelines Myopia. Approved by the Russian Ministry of Health (In Russ.).] http://avo-portal.ru/documents/flkr/ФКР_миопия_дети_взрослые_2022.pdf
8. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина; 1999. [Avetisov E.S. Myopia. Moscow: Meditsina; 1999 (In Russ.).]
9. Воронцова Т.Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (2): 18–21. [Vorontsova T.N. Results of medication therapy of habitually excessive tension of accommodation in children and higher-school students. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (2): 18–21 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21>
10. Жукова О.В., Абиди М.М. Эффективность препарата Мидримакс® при лечении аккомодационной астении у взрослых лиц аккомодационно-активного возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (46): 20–3. [Zhukova O.V., Abidi M.M. Efficiency of the drug Midrimax® in the treatment of accommodative asthenopia in adults of accommodatively active age. *Effective pharmacotherapy*. 2023; 19 (46): 20–3 (In Russ.).]
11. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А. и др. Дизайн исследования и ближайшие результаты комбинированного оптико-фармакологического лечения прогрессирующей миопии у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2023; 18 (3): 155–61. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., et al. Study design and immediate results of combined optical-pharmacological treatment of progressive myopia in children. *Russian pediatric ophthalmology*. 2023; 18 (3): 155–61 (In Russ.).] <https://ruspoj.com/1993-1859/article/view/516533>
12. Махова М.В. Анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации у пациентов с ортокератологической коррекцией. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (1): 25–31. [Makhova M.V. Analysis of the therapeutic effect of Midrimax® on accommodation overstrain in patients with orthokeratological correction. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (1): 25–31 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-25-31>

13. Шаповалов С.Л., Корнюшина Т.А. Аккомодационная способность глаза. В кн.: Аветисов Э.С., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина, 2005: 93–119. [Shapovalov S.L., Korniyushina T.A. Accommodative ability of the eyes. In: Avetisov E.S., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina; 2005: 93–119 (In Russ.)].
14. Auto Refract-Keratometer ACOMOREF 2 K-Model, User manual. https://minopta.gr/wp-content/uploads/2024/04/acomoref2_e.pdf
15. Тарутта Е.П., Лужнов П.В., Тарасова Н.А. и др. Способ диагностики неустойчивости аккомодации. Патент № 2809454 11.12.2023. Бюлл. № 35. [Tarutta E.P., Luzhnov P.V., Tarasova N.A., et al. Method for diagnosing accommodation instability. Patent No. 2809454 12/11/2023. Bulletin No. 35 (In Russ.)].
16. Тарутта Е.П., Лужнов П.В., Тарасова Н.А. и др. Новый способ количественной оценки параметров аккомодации на основе объективной динамической аккомодометрии. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (2): 38–46. [Tarutta E.P., Luzhnov P.V., Tarasova N.A., et al. A new method for quantifying accommodation parameters based on objective dynamic accommodometry. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (2): 38–46 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-38-46>
17. Жаров В.В., Никишин Р.А., Егорова А.В. и др. Клиническая оценка состояния аккомодации с помощью метода компьютерной аккомодографии. В кн.: Ерошевские чтения. Самара, 2007: 437–40. [Zharov V.V., Nikishin R.A., Egorova A.V., et al. Clinical assessment of the state of accommodation using the method of computer accommodation. In: Eroshevskie chtenija. Samara, 2007: 437–40 (In Russ.)].
18. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А. и др. Ближайшие результаты применения очковых линз с встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest™ для контроля миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 89–94. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., et al. Short-term results of wearing spectacle lenses with embedded rings of highly aspherical lenslets Stellest™ for myopia control. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 89–94 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-89-94>

Вклад авторов в работу: Е.П. Тарутта — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, сбор и анализ литературы, написание и редактирование рукописи; С.Э. Кондратова — проведение клинических исследований, сбор литературы, сбор данных и их статистическая обработка, подготовка финального варианта статьи.

Authors' contribution: E.P. Tarutta — study concept and design, data analysis and interpretation, literature collection and analysis, writing and editing of the article; S.E. Kondratova — clinical studies, literature collection, data collection and processing, preparation of the final version of the article.

Поступила: 08.02.2024. Переработана: 02.03.2024. Принята к печати: 04.03.2024
Originally received: 08.02.2024. Final revision: 02.03.2024. Accepted: 04.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Светлана Эдуардовна Кондратова — научный сотрудник, ORCID 0000-0002-6522-5310

Для контактов: Светлана Эдуардовна Кондратова, svetlana26.03@mail.ru

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

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-8864-4518

Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Russian Scientific Center for Surgery named after B.V. Petrovsky, 10, Bldg. 1, Fotieva St., Moscow, 119333, Russia

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

For contacts: Svetlana E. Kondratova, svetlana26.03@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-68-75>



Short-term effects of different wavelengths on axial length with induced optical defocus among emmetropes

Saif Ullah¹, Muhammad Farooq Umer², Suriyakala Perumal Chandran¹✉

¹ Lincoln University College, Wisma Lincoln, 4730, Petaling Jaya, Selangor Darul Ehsan, Malaysia

² College of Dentistry, King Faisal University, 31982, Hofuf, Al-Ahsa, Saudi Arabia
suriyakala@lincoln.edu.my

Purpose. Mobile phone usage is widespread in the digital age, potentially affecting eye health. This study aims to evaluate the effect of mobile screen exposure to different wavelengths, along with induced myopic and hyperopic defocus. **Material and methods.** A pre- and post-test quasi-experimental research of 50 emmetropic undergraduate students with a mean age of 20.68 ± 0.98 years were performed at the Pakistan Institute of Ophthalmology, Al-Shifa Trust Eye Hospital, Rawalpindi, Punjab, Pakistan, utilizing non-probability judgmental sampling. Those without ocular or general health issues and no significant refractive error on retinoscopy were included. Axial length (AL) was measured using the IOL Master 800 after thorough eye and visual examinations. An Android mobile application “Flash Screen” exposed participants to violet, blue, yellow, white, green, and red light. Myopic defocus was induced using +3.00 D lenses and hyperopic defocus with -3.00 D lenses. Jaffery Amazing Statistical Package (JASP) analyzed data. **Results.** Baseline axial length (AL BL) was 23.235 ± 0.657 mm. AL changed significantly after exposure to violet, blue, yellow, white, green, and red light with and without induced myopic (MD) and hyperopic (HD) defocus. Significant AL decreases ($p < 0.001$) were seen under violet and blue light settings, with an effect size (ES) at 1.000. Under hyperopic defocus, green and red light revealed considerable alterations ($p < 0.001$), with significant negative impacts. Yellow light barely changed AL. **Conclusion.** Emmetropes exhibit AL changes to different wavelength as per longitudinal chromatic aberrations, and dominate optical defocus effect.

Keywords: axial length; emmetropes; screen exposure; optical defocus; wavelengths

Conflict of interest: the authors have no conflicts of interest to declare.

Financial interest: all the authors confirm that no funding was received for the execution of this manuscript. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements: Authors like to express their gratitude for the general support and encouragement they received during the preparation of this article.

For citation: Ullah S, Umer MF, Chandran SP. Short-term effects of different wavelengths on axial length with induced optical defocus among emmetropes. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 68-75 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-68-75>

Краткосрочные эффекты воздействия света с различной длиной волны и индуцированной оптической дефокусировки на осевую длину глаза у студентов с эмметропией

Саиф Уллах¹, Мухаммад Фарук Умер², Суриякала Перумал Чандра¹✉

¹ Университетский колледж Линкольна, Висма Линкольн, 4730, Петалинг Джая, Селангор Дарул Эхсан, Малайзия

² Колледж стоматологии, Университет короля Фейсала, 31982, Хуфuf, Аль-Ахса, Саудовская Аравия

Использование мобильных телефонов широко распространено в цифровую эпоху, что потенциально влияет на здоровье глаз. **Цель исследования** — оценка воздействия различных длин волн экрана мобильного телефона, а также индуцированной миопической и гиперметропической дефокусировки на состояние глаз. **Материал и методы.** Предварительное и послетестовое квазиэкспериментальное исследование включало 50 студентов-эмметропов в возрасте $20,68 \pm 0,98$ года без нарушений со стороны глаз или общего состояния здоровья и без значительной рефракционной ошибки по данным ретиноскопии в Пакистанском институте офтальмологии, глазной больнице Al-Shifa Trust (Равалпинди) с использованием вероятностной оценочной выборки. Осевая длина глаза измерялась с помощью IOL Master 800 после тщательного офтальмологического обследования. Источником воздействия на орган зрения фиолетового, синего, желтого, белого, зеленого и красного света было мобильное приложение Android «Flash Screen». Миопическую дефокусировку вызывали с помощью линз +3,00 D, а гиперметропическую — с помощью линз -3,00 D. Данные были проанализированы с помощью пакета Jaffery Amazing Statistical Package (JASP). **Результаты.** Исходная длина передне-задней оси глаза (ПЗО), составлявшая $23,235 \pm 0,657$ мм, существенно менялась в ответ на экспозицию всех перечисленных цветов, как с наведением миопического и гиперметропического дефокуса, так и без него. Достоверное укорочение ПЗО отмечено под действием фиолетового и в меньшей степени голубого цвета ($p < 0,001$). Желтый цвет незначительно изменял ПЗО. Длинноволновый (зеленый и красный) свет вызывал удлинение ПЗО ($p < 0,001$), причем гиперметропический дефокус усиливал этот эффект. **Заключение.** У эмметропов длина ПЗО изменяется в ответ на воздействие света разной длины волны как результат продольной хроматической аберрации - спектрального дефокуса, который доминирует над оптическим дефокусом.

Ключевые слова: длина передне-задней оси глаза; эмметропы; излучение экрана; оптический дефокус; длина волны

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Уллах С., Умер М.Ф., Чандра С.П. Краткосрочные эффекты воздействия света с различной длиной волны и индуцированной оптической дефокусировки на осевую длину глаза у студентов с эмметропией. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 68-75. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-68-75>

Light is the form of electromagnetic radiation [1]. Visible spectrum of light (380–740 nm) consist of different wavelengths, conventionally classified as shorter wavelength (380–495 nm), Medium wavelength (495–570) and longer wavelengths (590–750) [2]. Shorter wavelength (SL) includes violet and blue spectrum, medium wavelength includes green and yellow while longer wavelength orange and red [3]. Optically these wavelengths interact with eye biometric differently as per LCA (longitudinal chromatic aberrations) causes changes in axial length and ocular biometrics which in turn leads to refractive error either myopia (axial elongation) or hyperopia (axial shortening) [4, 5]. Optical defocus is a form of aberrations in which the rays of light either focus in front of the retina (Myopic Defocus) or back of the retina (Hyperopic Defocus) placing a convex or concave lenses respectively. Optical defocus also causes changes in axial length with myopic defocus causes axial shortening while hyperopic defocus causes axial elongations [6]. Many experimental model on animals demonstrate the effect of different light spectrum on axial length like shorter wavelength (blue or violet light) causes axial shortening in chicks [7], mice [8, 9] and guinea pigs [10], however conflicting evidence seen in tree shrew [11], in which exposure to these wavelength causes axial elongation. Likewise, longer wavelengths exposure to chicks [12], tree shrew [13], guinea pigs [14, 15] and fishes [16] causes axial elongation, but causes axial shortening in rhesus monkeys [17] and tree shrew [13, 18]. Few humans [4] study exist in the literature on the effect of different spectrum of light on axial length (AL) and optical defocus especially on the combine effect.

To investigate the effect of various light spectra on AL, both independently and in conjunction with myopic and hyperopic defocus, a study was conducted. The theory suggests that myopic shift among myopes results from non-exertion of accommodation, while accommodative lag occurs due to excessive near work. The study explored whether LCA influences AL changes. Specifically, it hypothesized that myopic defocus with shorter wavelength exposure would lead to greater axial shortening, whereas hyperopic defocus

with longer wavelength exposure would cause more axial elongation.

PURPOSE: this study aimed to determine the effect of different wavelengths, combined with myopic and hyperopic defocus, on AL among emmetropes.

MATERIAL AND METHODS

A quasi-experimental study (pre- and post-test) was carried out at the Pakistan Institute of Ophthalmology, Al-Shifa Trust Eye Hospital in Rawalpindi, Punjab, Pakistan. The study took place over 1.5 years, from January 2023 to June 2024. A sample size of 50 was determined using G*Power Software (version 3.1.9.4) by calculating an α of 5% (0.05), Power (1- β error probability), and effect size of 0.5 (medium effect) with a two-tailed hypothesis. To compare dependent means after interventions such as optical defocus and different wavelength exposure among emmetropes, a sample size of 45 was calculated, with an additional 10% for non-compliance. All participants were recruited using a non-probability judgmental sampling technique. The participants included emmetropes, with no significant refractive error and a spherical equivalent refraction of at least +0.50 D or less. Exclusions were made for subjects with ocular diseases, ocular trauma or surgery history, and systemic illnesses such as diabetes mellitus (DM), hypertension (HTN), and obesity. Additionally, participants with a history of using drugs like steroids, sulfa drugs, or prostaglandin analogs, either topically or systemically, were excluded.

All participants underwent thorough eye and visual examinations, including detailed medical histories. Eye examinations were conducted using slit-lamp biomicroscopy for the anterior and posterior segments. Visual acuity was measured using standard Log-MAR charts, and refractive status was determined using an auto-refractometer cross-checked with retinoscopy, which is considered the gold standard technique. Participants were instructed to focus on distant objects to reduce the effects of previous visual activities. Baseline measurements were taken using the IOL Master model 800 while participants were seated in a dark room. They were then exposed to different

wavelengths of light using an Android mobile application called "Flash Screen" on a Samsung mobile screen with a 5.6-inch display placed at a distance of 40 cm for 5 minutes. Three readings were taken, and the average was recorded. The following day, participants were exposed to the same wavelength with myopic defocus in front of the right eye for 5 minutes, and AL measurements were taken using the IOL Master. On the third day, participants were exposed to the same wavelength with hyperopic defocus in front of the right eye. On subsequent days, participants were exposed to blue, yellow, white, green, and red wavelengths alone and with myopic and hyperopic defocus, and measurements were recorded. During the experiment, participants abstained from consuming caffeine, including tea, coffee, and other caffeinated beverages, to minimize the potential effects on axial length. All interventions and examinations were conducted between 9 am and 12 pm according to Pakistan Standard Time to minimize the influence of diurnal variation on AL.

We received ethical approval from the Ethical Review Committee (ERC) of the Al-Shifa Research Center (ASRC) with the reference No: ERC-10/AST-24. Additionally, the study was registered with the Center of Postgraduate Studies (CPGS) at Lincoln University College, Malaysia. We obtained fully informed consent from all study participants in accordance with the Helsinki Declaration. Participants were guaranteed the confidentiality of their data. Data from the proforma was entered into the Jaffery Amazing Statistical Package (JASP). We calculated frequency distribution and descriptive statistics for variables such as age, gender, and AL both at baseline and after exposure to different wavelengths and combinations with myopic and hyperopic defocus. To conduct inferential statistics, we checked for normality using the Kolmogorov-Smirnov test, which indicated a non-normal distribution. Therefore, we applied the Wilcoxon signed-rank test to compare baseline AL with different wavelengths and optical defocus combinations. We used Raincloud difference plots

to illustrate differences after each intervention from the baseline. We considered statistical significance at 5% or less.

RESULTS

Table 1 presents the clinico-demographic characteristics of 50 study participants, including mean age and gender-specific age distributions, visual acuity (VA) measurements in Log-MAR for both eyes, and refractive parameters such as spherical and cylindrical refraction, axis, and spherical equivalent refraction (SER). The mean age of participants is 20.680 years, with minor differences between males and females. Visual acuity and refractive measurements show low variation, indicating a homogeneous sample. The data are presented with standard errors and 95% confidence intervals to illustrate the precision of the estimates.

Table 2 summarizes the descriptive statistics for the AL of participants' eyes at baseline and after exposure to various wavelengths of light, with and without induced myopic (MD) and hyperopic defocus (HD). The data are presented as means with standard deviations (Mean $\pm$ SD), standard errors of the mean (SEM), 95% confidence intervals (CI), and ranges. Each wavelength condition also includes measurements with induced myopic (MD) and hyperopic defocus (HD), showing slight variations in axial length. The 95% confidence intervals indicate the precision of these mean estimates, with standard errors ranging from 0.066 to 0.097 mm and ranges around 2.7 mm for all conditions.

Table 3 presents the statistical comparisons between baseline AL (AL BL) and AL measurements after exposure to various wavelengths of light (Violet, Blue, Yellow, White, Green, Red), with and without induced myopic (MD) and hyperopic defocus (HD). The results include the Wilcoxon signed-rank test (W), test statistic (z), p-values (p), rank-biserial correlation coefficients, and their standard errors (SE). Significant changes in AL under different lighting conditions, indicating how various wavelengths

Table 1. Demographic and Clinical Profile of Study Participants

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики участников исследования

n = 50	mean среднее	std. se of mean	95% Confidence Interval Mean 95%-ный доверительный интервал		
			upper верхнее	lower нижнее	range диапазон
Age, years Возраст, лет	20.680 $\pm$ 0.978	0.138	20.958	20.402	4.000
Males Муж	20.800 $\pm$ 0.862	0.223	21.277	20.323	3.000
Females Жен	20.629 $\pm$ 1.031	0.174	20.983	20.274	4.000
VA OD Log MAR ОЗ ОД Log MAR	-0.026 $\pm$ 0.044	0.006	-0.013	-0.039	0.100
VA OS Log-MAR ОЗ ОС Log-MA	-0.030 $\pm$ 0.046	0.007	-0.017	-0.043	0.100
Sph OD	0.112 $\pm$ 0.158	0.022	0.157	0.067	0.500
Sph OS	0.112 $\pm$ 0.158	0.022	0.157	0.067	0.500
Cyl OD	-1.877 $\pm$ 6.137	0.868	-0.133	-3.621	25.000
Cyl OS	-1.887 $\pm$ 6.134	0.868	-0.144	-3.631	25.000
Axis OD	70.300 $\pm$ 86.091	12.175	94.767	45.833	180.000
Axis OS	73.800 $\pm$ 86.729	12.265	98.448	49.152	180.000
SER СЭР OD	1.019 $\pm$ 4.948	0.700	2.425	-0.388	25.250
SER СЭР OS	1.014 $\pm$ 4.949	0.700	2.420	-0.393	25.250

Note. std — standard, SD — Standard deviation, VA — Visual Acuity, OD — Right Eye, OS — Left Eye, Log-MAR — Logarithm of Minimum Angle of Resolution, SER — Spherical Equivalent Refraction.

Примечание. std — стандарт, SD — стандартное отклонение, ОЗ — острота зрения, ОД — правый глаз, ОС — левый глаз, Log-MAR — логарифм минимального угла разрешения, СЭР — сферический эквивалент рефракции.

Table 2. Descriptive statistics of baseline axial length and changes after exposure to different wavelengths of light with induced optical defocus
Таблица 2. Описательная статистика значений исходной длины глаза и ее изменений после воздействия света с различной длиной волны и индуцированной оптической дефокусировкой

n=100 (eyes, глаз)	Mean $\pm$ SD	std. se of mean	95% Confidence Interval Mean 95%-ный доверительный интервал		
			upper верхнее	lower нижнее	range диапазон
AL BL ПЗО исх.	23.235 $\pm$ 0.657	0.066	23.365	23.104	2.720
AL VL ПЗО ФС	23.213 $\pm$ 0.659	0.066	23.344	23.082	2.750
AL VL MD ПЗО ФС МД	23.198 $\pm$ 0.658	0.066	23.328	23.067	2.760
AL VL HD ПЗО ФС ГД	23.205 $\pm$ 0.657	0.066	23.335	23.074	2.780
AL BLT ПЗО СС	23.207 $\pm$ 0.657	0.066	23.338	23.077	2.740
AL BLT MD ПЗО СС МД	23.192 $\pm$ 0.657	0.066	23.322	23.061	2.760
AL BLT HD ПЗО СС ГД	23.197 $\pm$ 0.657	0.066	23.328	23.067	2.790
AL YL ПЗО ЖС	23.187 $\pm$ 0.657	0.097	23.382	23.067	2.790
AL YL ПЗО ЖС МД	23.190 $\pm$ 0.686	0.097	23.384	22.995	2.740
AL YL HD ПЗО ЖС ГД	23.191 $\pm$ 0.683	0.097	23.385	22.996	2.720
AL WL ПЗО БС	23.190 $\pm$ 0.686	0.097	23.386	23.995	2.770
AL WL MD ПЗО БС МД	23.190 $\pm$ 0.657	0.097	23.385	22.995	2.740
AL WL HD ПЗО БС ГД	23.189 $\pm$ 0.685	0.097	23.383	22.994	2.720
AL GL ПЗО ЗС	23.240 $\pm$ 0.658	0.066	23.371	23.110	2.720
AL GL MD ПЗО ЗС МД	23.236 $\pm$ 0.658	0.066	23.366	23.105	2.730
AL GL HD ПЗО ЗС ГД	23.250 $\pm$ 0.658	0.066	23.380	23.119	2.730
AL RL ПЗО КС	23.246 $\pm$ 0.656	0.066	23.376	23.116	2.720
AL RL MD ПЗО КС МД	23.243 $\pm$ 0.656	0.066	23.373	23.113	2.710
AL RL HD ПЗО КС ГД	23.258 $\pm$ 0.657	0.066	23.388	23.128	2.720

Note. std. — standard, SD — Standard Deviation, SE — Standard Error, AL — Axial length, BL — baseline, VL — Violet Light, MD — Myopic Defocus, HD — Hyperopic Defocus, BLT — Blue Light, YL — Yellow Light, WL — White Light, GL — Green Light, RL — Red Light.

Примечание. std — стандарт, SD — стандартное отклонение, SE — средняя ошибка, ПЗО — передне-задняя ось глаза, ФС — фиолетовый свет, МД — миопический дефокус, ГД — гиперметропический дефокус, СС — синий свет, ЖС — желтый свет, БС — белый свет, ЗС — зеленый свет, КС — красный свет.

of light, along with induced defocus, impact AL. This table compares AL BL with AL measurements under different light conditions (Violet, Blue, Yellow, White, Green, Red) and with induced optical defocus (myopic and hyperopic). The Wilcoxon signed-rank test shows significant differences ($p < .001$) in most conditions, especially for Violet, Blue, Green, and Red light, both with and without defocus. Rank-biserial correlations indicate strong effects, particularly for Violet and Blue light conditions. Yellow light did not show significant changes, while White light had a moderate effect.

DISCUSSION

The present study provides baseline findings of the short-term effect of light of different wavelength from mobile

application, combined with myopic and hyperopic defocus, on AL of emmetropes (Fig. 1–3). Significant changes in AL occur in response to different wavelengths and with myopic and hyperopic defocus, which revealed spectral role of managing refractive error in the digital era.

The findings demonstrate that shorter wavelengths (blue and violet wavelength) significantly causes AL shortening indicating with the role of the spectral composition of light in the management of refractive errors [4]. From the effect sizes of both these same spectra, shorter wavelengths violet has stronger effect as compared to blue in term of axial shortening, revealed that shorter the wavelength the more AL shortening occurred. These findings are consistent as reported by H. Torii et al, 2022 [19]. The suppression of myopia progression by violet light (VL) is facilitated through

Table 3. Statistical Comparisons of Axial Length at Baseline and After Exposure to Different Wavelengths of Light with Induced Optical Defocus
Таблица 3. Статистические сравнения исходной длины ПЗО и после воздействия света с различной длиной волны с индуцированной оптической дефокусировкой

Baselines AL ПЗО исх.	AL after intervention ПЗО после воздействия	W	z	p	Rank-Biserial Correlation Ранговая бисериальная корреляция	SE Rank-Biserial Correlation SE Ранговая бисериальная корреляция
Violet light exposure & Optical defocus (Myopic & Hyperopic) Воздействие ФС и оптической дефокусировки (миопической и гиперметропической)						
AL BL ПЗО исх.	AL VL ПЗО ФС	4095.000	8.239	< 0.001	1.000	0.121
	AL VL MD ПЗО ФС МД	5050.000	8.682	< 0.001	1.000	0.115
	AL VL HD ПЗО ФС	4549.000	8.422	< 0.001	0.995	0.118
Blue light exposure & Optical defocus (Myopic & Hyperopic) Воздействие ГС и оптической дефокусировки (миопической и гиперметропической)						
AL BL ПЗО исх.	AL BLT ПЗО СС	4656.000	8.507	< 0.001	1.000	0.117
	AL BLT MD ПЗО СС МД	5050.000	8.682	< 0.001	1.000	0.115
	AL BLT HD ПЗО СС ГД	4746.500	8.528	< 0.001	0.997	0.116
Yellow light exposure & Optical defocus (Myopic & Hyperopic) Воздействие ЖС и оптической дефокусировки (миопической и гиперметропической)						
AL BL ПЗО исх.	AL YL ПЗО ЖС	83.500	0.801	0.214	0.228	0.277
	AL YL MD ПЗО ЖС МД	84.000	-0.784	0.791	-0.200	0.250
	AL YL HD ПЗО ЖС ГД	80.500	-1.986	0.980	-0.463	0.229
White light exposure & Optical defocus (Myopic & Hyperopic) Воздействие БС и оптической дефокусировки (миопической и гиперметропической)						
AL BL ПЗО исх.	AL WL ПЗО БС	67.000	-2.570	0.996	-0.588	0.225
	AL WL MD ПЗО БС МД	86.500	-1.299	0.911	-0.316	0.239
	SFCT WL HD СФТХ БС ГД	0.000	-8.682	1.000	-1.000	0.115
Green light exposure & Optical defocus (Myopic & Hyperopic) Воздействие ЗС и оптической дефокусировки (миопической и гиперметропической)						
AL BL ПЗО исх.	AL GL	216.500	-5.845	< 0.001	-0.815	0.139
	AL GL MD	592.000	-0.883	0.367	-0.141	0.158
	AL GL HD	63.000	-8.181	< 0.001	-0.972	0.118
Red light exposure & Optical defocus (Myopic & Hyperopic) Воздействие КС и оптической дефокусировки (миопической и гиперметропической)						
AL BL ПЗО исх.	AL RL ПЗО КС	83.500	-6.905	1.000	-0.936	0.135
	AL RL MD ПЗО КС МД	442.000	-4.467	1.000	-0.623	0.139
	AL RL HD ПЗО КС ГД	87.000	-7.990	1.000	-0.959	0.119

Note. std. — standard, SD — Standard Deviation, SE — Standard Error, W — Wilcoxon signed-rank test, z — test statistic, AL — Axial length, BL — baseline, VL — Violet Light, MD — Myopic Defocus, HD — Hyperopic Defocus, BLT — Blue Light, YL — Yellow Light, WL — White Light, GL — Green Light, RL — Red Light, SFCT — Subfoveal Choroidal Thickness.

Примечание. std. — стандарт, SD — стандартное отклонение, SE — стандартная ошибка, W — критерий знаковых рангов Вилкоксона, z — статистика теста, AL — длина ПЗО, ФС — фиолетовый свет, МД — миопический дефокус, ГД — гиперметропический дефокус, СС — синий свет, ЖС — желтый свет, БС — белый свет, ЗС — зеленый свет, КС — красный свет, СФТХ — субфовеолярная толщина хориоидеи.

the maintenance of choroidal thickness by OPN5 in the retina. OPN5, a VL-sensitive opsin photoreceptor [20, 21]. It was also evident from the literature that the myopia protective role of sunlight is due to the predominance of the presence of shorter wavelength [7]. Also some school of thought claim for the shorter wavelength filtering role of the conventional spectacles lenses and

glass of windows and doors which in turn leads to myopia and axial elongation [7].

The results of longer wavelength (Red and Green) also revealed significant axial elongation with more obvious alteration with hyperopic defocus, indicating that longer wavelength causes axial elongation, but hyperopic defocus enhances its

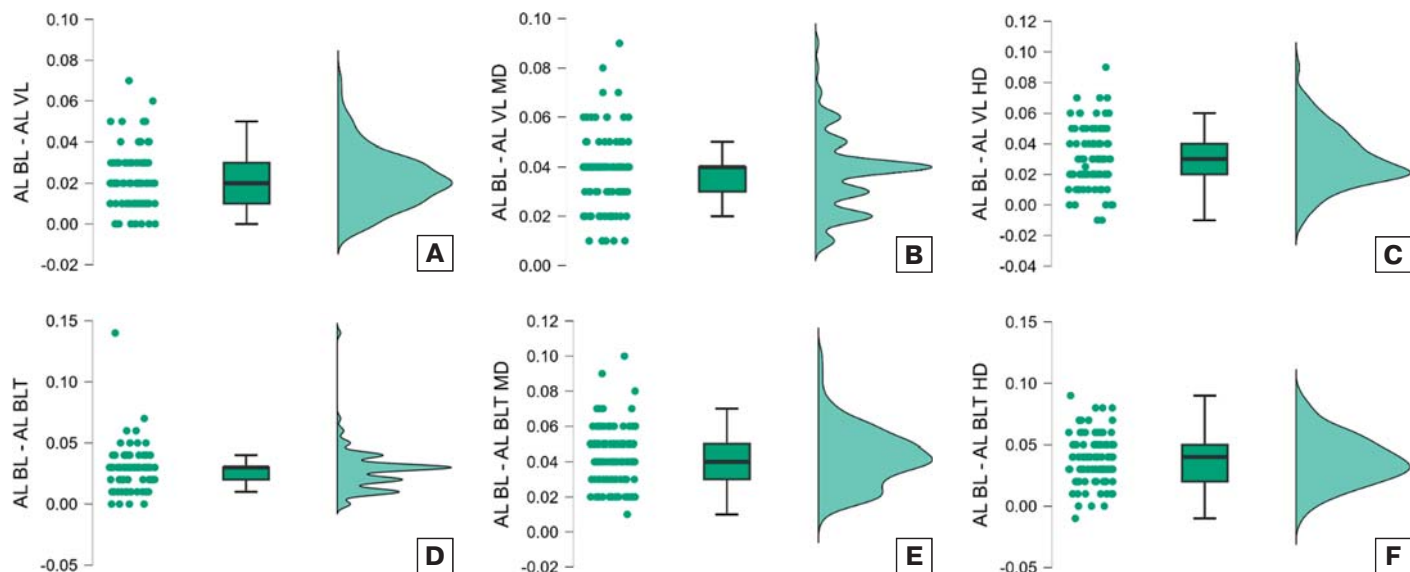


Fig. 1. A, B, C — depict AL changes from baseline to violet light exposure, followed by subsequent combined exposure to violet light with myopic defocus and hyperopic defocus. D, E, F — depict AL changes from baseline to blue light exposure, followed by subsequent combined exposure to blue light with myopic defocus and hyperopic defocus

Рис. 1. А, В, С — изменения исходной длины ПЗО в результате воздействия фиолетового света, а также последующего комбинированного воздействия фиолетового света, миопической и гиперметропической дефокусировки. D, E, F — изменения исходной длины ПЗО в результате воздействия синего света, а также последующего комбинированного воздействия синего света, миопической и гиперметропической дефокусировки

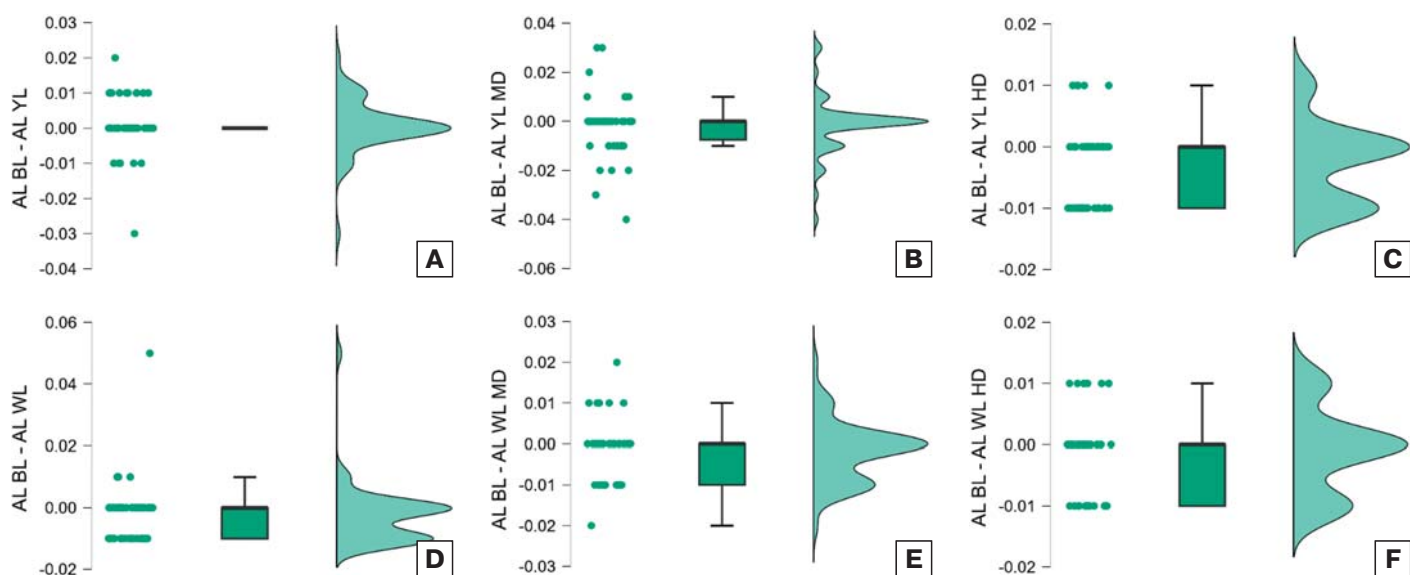


Fig. 2. A, B, C — depict AL changes from baseline to yellow light exposure, followed by subsequent combined exposure to yellow light with myopic defocus and hyperopic defocus. D, E, F — depict AL changes from baseline to white light exposure, followed by subsequent combined exposure to white light with myopic defocus and hyperopic defocus

Рис. 2. А, В, С — изменения исходной длины ПЗО в результате воздействия желтого света, а также последующего комбинированного воздействия желтого света, миопической и гиперметропической дефокусировки. D, E, F — изменения исходной длины ПЗО в результате воздействия белого света, а также последующего комбинированного воздействия белого света, миопической и гиперметропической дефокусировки

effect, indicating hyperopic defocus role along with longer wavelengths. These findings are also consistent with literature as reported by S. Thakur et al. [4]. The mechanism for this axial elongation is due to Longitudinal Chromatic Aberration (LCA) with the presence of hyperopic defocus enhances while myopic defocus suppresses [22, 23].

Results from the yellow and full white mobile screen exposure show statistically insignificant changes, which is evident from

literature [4], that the medium wavelengths have less significant role in alteration of AL, however small but statistically significant difference were observed, when in conjunction with myopic and hyperopic defocus, indicating again the role spectral as well as optical defocus.

The strengths of the present study are that it is one of the few studies examining different spectral exposures on human subjects. Additionally, it is the only study to use a mobile phone application

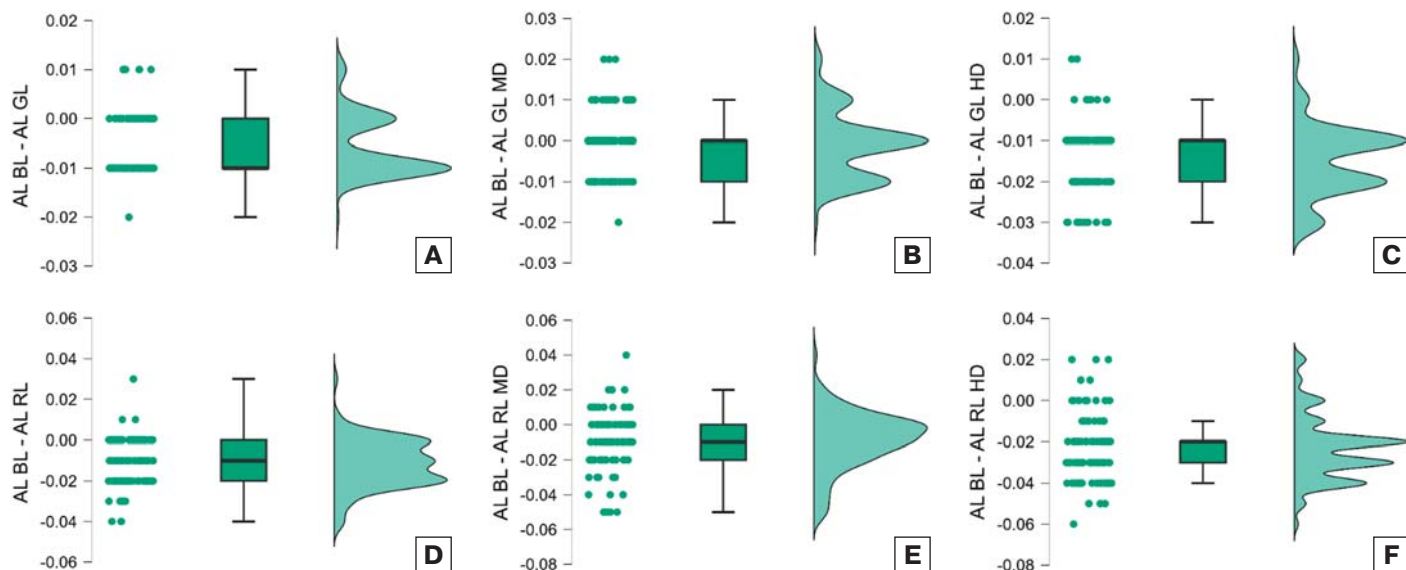


Fig. 3. A, B, C — depict AL changes from baseline to yellow light exposure, followed by subsequent combined exposure to yellow light with myopic defocus and hyperopic defocus. D, E, F — depict AL changes from baseline to white light exposure, followed by subsequent combined exposure to white light with myopic defocus and hyperopic defocus

Рис. 3. А, В, С — изменения исходной длины ПЗО в результате воздействия желтого света, а также последующего комбинированного воздействия желтого света, миопической и гиперметропической дефокусировки. D, E, F — изменения исходной длины ПЗО в результате воздействия белого света, а также последующего комбинированного воздействия белого света, миопической и гиперметропической дефокусировки

for light exposure of different wavelengths, which is more practical compared to previously reported studies that used a controlled experimental environment. Although the present study's findings have a significant role on management of refractive error from the different spectrum of light, the study has limitations too. Peripheral refraction (peripheral hyperopic defocus), which has a role in myopia progression, was not assessed during different exposure of these wavelengths. The long-term exposure, and effect of these wavelengths, were another limitation. Future studies should be conducted among myopic and hypermetropic subjects, to explore that these spectral and optical defocus intervention effect on AL and ocular biometrics and comparison with emmetropes could give the evidence of exhibition of same behavior of ametropic eyes to different wavelengths and in conjunction with optical defocus.

CONCLUSION

Emmetropes exhibits AL changes to different wavelengths, as per longitudinal chromatic aberration, with axial elongation to longer wavelength exposure and axial shortening to shorter wavelength exposure with little or no variation to medium wavelengths. Moreover, when combined with myopic and hyperopic defocus, the spectral effect dominates over the optical effect.

References/Источники

- Electromagnetic Radiation — Hill — Major Reference Works — Wiley Online Library, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/3527600434.cap112.pub3> (accessed 24 July 2024).
- Halliday D, Resnick R, Walker J. *Fundamentals of physics*. John Wiley & Sons, https://elearn.daffodilvarsity.edu.bd/pluginfile.php/987150/mod_label/intro/fundamentals-of-physics-textbook.pdf
- Nassau K. The fifteen causes of color. In: *AZimuth*. Elsevier. North-Holland. 1998; 1: 123–68. [https://doi.org/10.1016/S1387-6783\(98\)80007-X](https://doi.org/10.1016/S1387-6783(98)80007-X)
- Thakur S, Dhakal R, Verkicharla PK. Short-term exposure to blue light shows an inhibitory effect on axial elongation in human eyes independent of defocus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Dec 1; 62 (15): 22. doi: 10.1167/iops.62.15.22
- Verkicharla P, Thakur SK. Impact of short-term exposure to short, middle, and long-wavelength of light and optical defocus on axial elongation in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021; 62: 1379. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2774696>
- Read SA, Collins MJ, Sander BP. Human optical axial length and defocus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec; 51 (12): 6262–9. doi: 10.1167/iops.10-5457
- Torii H, Kurihara T, Seko Y, et al. Violet light exposure can be a preventive strategy against myopia progression. *EBioMedicine*. 2017 Feb; 15: 210–9. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.12.007
- Jeong H, Kurihara T, Jiang X, et al. Suppressive effects of violet light transmission on myopia progression in a mouse model of lens-induced myopia. *Exp Eye Res*. 2023 Mar; 228: 109414. doi: 10.1016/j.exer.2023.109414
- Ji S, Mao X, Zhang Y, Ye L, Dai J. Contribution of M-opsin-based color vision to refractive development in mice. *Exp Eye Res*. 2021 Aug; 209: 108669. doi: 10.1016/j.exer.2021.108669
- Yu M, Liu W, Wang B, Dai J. Short wavelength (blue) light is protective for lens-induced myopia in guinea pigs potentially through a retinoic acid-related mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Jan 4; 62 (1): 21. doi: 10.1167/iops.62.1.21
- Gawne TJ, Ward AH, Norton TT. Juvenile Tree shrews do not maintain emmetropia in narrow-band blue light. *Optom Vis Sci*. 2018 Oct; 95 (10): 911–20. doi: 10.1097/OPX.0000000000001283
- Rucker FJ, Wallman J. Chick eyes compensate for chromatic simulations of hyperopic and myopic defocus: evidence that the eye uses longitudinal chromatic aberration to guide eye-growth. *Vision Res*. 2009 Jul; 49 (14): 1775–83. doi: 10.1016/j.visres.2009.04.014
- Norton TT, Khanal S, Gawne TJ. Tree shrews do not maintain emmetropia in initially-focused narrow-band cyan light. *Exp Eye Res*. 2021 May; 206: 108525. doi: 10.1016/j.exer.2021.108525
- Zou L, Zhu X, Liu R, et al. Effect of altered retinal cones/opsins on refractive development under monochromatic lights in guinea pigs. *J Ophthalmol*. 2018 Feb 20; 2018: 9197631. doi: 10.1155/2018/9197631
- Dong L, Shi XH, Kang YK, et al. Amphiregulin and ocular axial length. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2019 May; 97 (3): e460–e470. doi: 10.1111/aos.14080
- Timucin OB, Arabaci M, Cuce F, et al. The effects of light sources with different spectral structures on ocular axial length in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Exp Eye Res*. 2016 Oct; 151: 212–21. doi: 10.1016/j.exer.2016.08.018
- Smith EL, Hung L, Arumugam B, et al. Effects of long-wavelength lighting on refractive development in infant rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Oct; 56 (11): 6490–500. doi: 10.1167/iops.15-17025
- Ward AH, Norton TT, Huisinck CE, et al. The hyperopic effect of narrow-band long-wavelength light in tree shrews increases non-linearly with duration. *Vision Res*. 2018 May; 146–7: 9–17. doi: 10.1016/j.visres.2018.03.006
- Torii H, Mori K, Okano T, et al. Short-term exposure to violet light emitted from eyeglass frames in myopic children: a randomized pilot clinical trial. *J Clin Med*. 2022 Oct 11; 11(20): 6000. doi: 10.3390/jcm11206000

20. Jiang X, Pardue MT, Mori K, et al. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 1; 118 (22): e2018840118. doi: 10.1073/pnas.2018840118
21. Nguyen M-TT, Vemaraju S, Nayak G, et al. An opsin 5-dopamine pathway mediates light-dependent vascular development in the eye. *Nat Cell Biol*. 2019 Apr; 21 (4): 420–9. doi: 10.1038/s41556-019-0301-x
22. Lou L, Ostrin LA. Effects of narrowband light on choroidal thickness and the pupil. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Aug 3; 61 (10): 40. doi: 10.1167/iov.61.10.40
23. Jiang L, Zhang S, Schaeffel F, et al. Interactions of chromatic and lens-induced defocus during visual control of eye growth in guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Vision Res*. 2014 Jan; 94: 24–32. doi: 10.1016/j.visres.2013.10.020

Author's contribution: Saif Ullah — conception and design, data acquisition, analysis and interpretation, drafting; Muhammad Farooq Umer — revising and critical review, data analysis and interpretation; Suriyakala Perumal Chandran — revising and critical review, final approval of work, and accountable for all aspects of the work.

Вклад авторов в работу: Саиф Уллах — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Мухаммад Фарук Умер — редактирование и критический обзор, анализ и интерпретация данных; Суриякала Перумал Чандрен — редактирование и критический обзор, окончательное утверждение статьи, руководство всеми аспектами работы.

Originally received: 13.10.2024. Final revision: 24.10.2024. Accepted: 26.10.2024
Поступила: 13.10.2024. Переработана: 24.10.2024. Принята к печати: 26.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Lincoln University College, Wisma Lincoln, 4730, Petaling Jaya, Selangor Darul Ehsan, Malaysia

Saif Ullah — PHD Scholar, Department of Health Sciences, ORCID 0009-0001-4564-3590

Suriyakala Perumal Chandran — Assistant Professor, Faculty of Medicines, ORCID 0000-0001-6904-7980

College of Dentistry, King Faisal University, 31982, Hofuf, Al-Ahsa, Saudi Arabia

Muhammad Farooq Umer — Assistant Professor, Department of Preventive Dental Sciences, ORCID 0000-0001-7779-1929

Для контактов: Suriyakala Perumal Chandran,
suriyakala@lincoln.edu.my

Университетский колледж Линкольна, Висма Линкольн, 4730, Петалинг Джая, Селангор Дарул Эхсан, Малайзия

Саиф Уллах — д-р мед. наук, ORCID 0009-0001-4564-3590

Суриякала Перумал Чандра — доцент, факультет медицинских наук, ORCID 0000-0001-6904-7980

Колледж стоматологии, Университет короля Фейсала, 31982, Хуфуф, Аль-Ахса, Саудовская Аравия

Мухаммад Фарук Умер — доцент, кафедра профилактической стоматологии, ORCID 0000-0001-7779-1929

For contacts: Суриякала Перумал Чандра,
suriyakala@lincoln.edu.my

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-76-83>



Оптимизация терапии сезонного поллинозного аллергического блефароконъюнктивита в условиях синдрома сухого глаза и дисфункции мейбомиевых желез

С.В. Янченко¹✉, А.В. Малышев^{2,3}, Ш.Ж. Тешаев¹, С.С. Давлатов¹, М.Ю. Одилов¹, Е.А. Харибова¹, Л.М. Петросян², Р.Р. Бобоева¹

¹ Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, ул. Гиджуванская, д. 10, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

² ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. Первого Мая, д. 167, Краснодар, 350000, Россия

³ ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» Министерства образования России, ул. Пушкина, д. 177, Майкоп, Республика Адыгея, 385776, Россия

Цель работы — оценить эффективность различных лечебных подходов к терапии сезонного поллинозного аллергического блефароконъюнктивита (СП-АБК) у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) и дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ). **Материал и методы.** Обследованы 80 пациентов с СП-АБК, ССГ и ДМЖ. Больные 1-й группы (40 человек) получали инстилляцию 0,1% олопатолина гидрохлорида (2 раза в сутки, 5 нед), 0,18% натрия гиалуроната (3 раза в сутки, с 8-х суток терапии, 4 нед) и терапевтическую гигиену век (ТГВ, 2 раза в сутки: «Блефарогель очищение», 5 нед, блефарогель-1 с 8-х суток лечения, 4 нед). Пациентам 2-й группы рекомендовали только противоаллергическую и слезозаместительную терапию. До и после лечения оценивали интегральные показатели объективного состояния конъюнктивы и век (ИП-К, ИП-В), долю (%) пациентов с наличием ДМЖ и липидодефицита (ЛД), OSDI, время разрыва слезной пленки (ВРСП), высоту нижнего слезного мениска (ВНСМ), показатель ксероза по Bijsterveld (ПК). **Результаты.** У больных обеих групп в результате терапии отмечена статистически значимая положительная динамика ИП-К, ИП-В, OSDI, ВРСП, ПК. У пациентов 1-й группы, получавших ТГВ, динамика ИП-В, OSDI, ВРСП и ПК была существенно более выраженной, а снижение доли ДМЖ и ЛД более значимым. **Заключение.** У пациентов с СП-АБК в условиях ССГ и ДМЖ подход, включающий ТГВ дополнительно к противоаллергической и слезозаместительной терапии, более эффективно влиял на состояние глазной поверхности (ИП-В, OSDI, ВРСП, ПК), чем подход, основанный на противоаллергическом лечении и слезозамещении, что, вероятно, связано с более значимым снижением доли ДМЖ и ЛД в результате ТГВ.

Ключевые слова: аллергический блефароконъюнктивит; синдром сухого глаза; дисфункция мейбомиевых желез; глазная поверхность; слезозамещение, гигиена век

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж., Давлатов С.С., Одилов М.Ю., Харибова Е.А., Петросян Л.М., Бобоева Р.Р. Оптимизация терапии сезонного поллинозного аллергического блефароконъюнктивита в условиях синдрома сухого глаза и дисфункции мейбомиевых желез. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 76-83. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-76-83>

Allergic seasonal blepharoconjunctivitis therapy optimization in conditions of dry eye and meibomian glands dysfunctions

Sergey V. Yanchenko¹✉, Alexey V. Malyshev^{2,3}, Shuhrat J. Teshayev¹, Salim S. Davlatov¹, Mishrod Yu. Odilov¹, Elena A. Haribova¹, Lilit M. Petrosyan², Rano R. Boboeva¹

¹ Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Gijuvanskaya St., 10, 200100, Uzbekista

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

³ Maykop State Technological University, 177, Pushkin St., Maykop, Adygea Republic, 385776, Russia

vlyan2000@mail.ru

Purpose: to evaluate the effectiveness of various therapeutic approaches to the treatment of seasonal allergic blepharoconjunctivitis (SABC) in patients with dry eye syndrome (DES) and meibomian gland dysfunction (MGD). **Material and methods.** 80 patients with SABC, DES and MGD were examined; 1st-group patients (40 people) received 0.1% olopatodine hydrochloride (2 times a day, 5 weeks), 0.18% sodium hyaluronate (3 times a day, from the 8th day of therapy, 4 weeks) instillations and eyelid hygiene (EH, 2 times a day) — Blefarogel cleansing (5 weeks), Blefarogel-1 (from the 8th day of treatment); 2nd group patients only antiallergic and tear replacement therapy were prescribed. The integral indicators of the conjunctiva and eyelids objective state (C-OS; E-OS), the proportion of MGD and patients with lipid deficiency (LD), OSDI, tear film breakup time (TBUT), the lower tear meniscus height (LTMH) and Bijsterveld's xerosis index (XI) were evaluated before and after therapy. **Results.** Patients in both groups showed C-OS, E-OS, OSDI, TBUT and XI significant positive changes as a result of therapy. In 1st group patients E-OS, OSDI, TBUT and XI dynamics were significantly more pronounced. **Conclusion.** In SABC patients in DE and MGD conditions, the approach that included EH in addition to antiallergic and tear replacement therapy turned out to be more effective in influencing the condition of the ocular surface (EOS, OSDI, TBUT, XI), in comparison with the approach based on antiallergic treatment and tear replacement only, which was, probably, associated with a significant decrease in the proportion of MGD and LD as the EH result.

Keywords: allergic blepharoconjunctivitis; dry eye syndrome; meibomian gland dysfunction; ocular surface; tear replacement; eyelid hygiene

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: Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Teshayev S.J., Davlatov S.S., Odilov M.Yu., Haribova E.A., Petrosyan L.M., Boboeva R.R. Allergic seasonal blepharoconjunctivitis therapy optimization in conditions of dry eye and meibomian glands dysfunctions. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 76-83 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-76-83>

Аллергические заболевания имеют довольно высокий уровень распространенности (от 22 до 40% населения различных стран мира), причем в последние десятилетия отмечается тенденция к его дальнейшему увеличению [1–5]. В офтальмологической практике данная патология в основном представлена острым сезонным конъюнктивитом, хроническим круглогодичным конъюнктивитом, весенним кератоконъюнктивитом, атопическим кератоконъюнктивитом, гигантским папиллярным конъюнктивитом и контактным медикаментозным конъюнктивитом. Вместе с тем в отдельных случаях может отмечаться поражение и заднего отдела органа зрения [1, 3, 6]. Лечебные мероприятия при аллергических заболеваниях глаз могут включать попытку элиминации виновного аллергена и специфическую иммунную терапию, однако основным воздействием продолжает оставаться симптоматическая фармакотерапия, а именно местное применение блокаторов гистаминовых рецепторов, и/или стабилизаторов мембран тучных клеток (кромоны), и/или препаратов комбинированного действия, а в случаях острых проявлений аллергического процесса — инстилляции кортикостероидов и сосудосуживающих средств [6–11].

Известно, что аллергия является значимым фактором риска развития синдрома сухого глаза (ССГ). Это, с одной

стороны, связано с воспалительным процессом, затрагивающим глазную поверхность, что проявляется либо гипер-, либо гипопродукцией компонентов слезной пленки и приводит к снижению ее стабильности и манифестации симптомов ССГ [11–14]. С другой стороны, возможные побочные эффекты блокаторов гистаминовых рецепторов могут включать антихолинергическое воздействие, что в ряде случаев приводит к возникновению водodefицита [15]. Кроме этого, развитие или усиление симптомов и признаков ССГ у данной категории пациентов может быть связано с влиянием консервантов глазных капель, разрушающих липидный слой слезной пленки [11, 12]. Учитывая это, фармакотерапия аллергических поражений глаз включает также применение слезозаместителей и/или кератопротекторов, желательного не содержащих консервант [7, 10, 13, 15–17].

Наиболее часто диагностируется острый сезонный поллинозный конъюнктивит, связанный с сенсibilизацией к пыльце деревьев (береза, тополь, косточковые), сорняковых злаков (овсяница, мятлик, райграс, тимopheevka, пырей) и растений семейства сложноцветных (амброзия, подсолнечник, полынь, лебеда) [1, 4, 5]. При этом в воспалительный процесс нередко вовлекаются и веки, что приводит к возникновению аллергического блефароконъюнктивита и дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) [1, 14, 17–19].

Проведенное нами ранее исследование позволило установить, что у 41,02–61,9% пациентов с сезонным поллинозным аллергическим блефароконъюнктивитом (СП-АБК) и гиперсекреторным ССГ диагностируется ДМЖ, при этом у 65% больных выявляется липидодефицит, а у 35% — комбинация липидодефицита и дефицита так называемых заякоренных муцинов (эпителиопатия конъюнктивы и роговицы при окрашивании лиссаминовым зеленым) [19]. По нашему мнению, полученные данные определяют возможное направление комплексного лечения больных с СП-АБК в условиях ССГ и ДМЖ — проведение терапевтической гигиены век (ТГВ).

Результаты выполненных в последние годы работ дают основание считать, что ТГВ является эффективным лечебным воздействием у пациентов с блефаритами и ДМЖ различной этиологии (бактериальной, демодекозной, дисгормональной или при комбинации указанных состояний), поскольку она дает возможность снизить интенсивность симптомов и признаков блефарита, улучшить функциональную активность мейбомиевых желез и уменьшить выраженность липидодефицита, ассоциированного с ДМЖ [20–25]. Однако возможности применения ТГВ в комплексной терапии аллергических блефароконъюнктивитов все еще остаются недостаточно изученными [26, 27]. С нашей точки зрения, приведенные факты определяют актуальность сравнительной оценки эффективности различных подходов к лечению СП-АБК в условиях ССГ и ДМЖ, а именно терапии, включающей местное противоаллергическое лечение и слезозамещение, и тактики, основанной на противоаллергической терапии, слезозамещении и ТГВ.

В рамках указанной проблемы нами были изучена эффективность включения ТГВ в комплексное лечение у пациентов с летне-осенним блефароконъюнктивитом [26]. Однако в указанной работе ССГ в первой контрольной точке был выявлен у 55% больных, а ДМЖ — у 35,5%, что, на наш взгляд, является ограничением исследования, поскольку затрудняет трактовку полученных результатов в отношении влияния терапии на состояние слезной пленки и функциональную активность мейбомиевых желез. ТГВ в ранее проводившемся нами исследовании включала только аппликации на веки препарата на основе гиалуроновой кислоты, экстракта алоэ и карбомера (блефарогель-1). Вместе с тем в настоящее время арсенал средств для ТГВ пополнился гипоаллергенным изделием на основе каприлил/каприл глюкозида и полоксамера-184 (эмульгаторы с высоким классом безопасности), жидкого экстракта алоэ вера и D-пантенола («Блефарогель очищение»), дающих возможность проводить эффективное очищение век, оказывать воздействие, направленное на нормализацию консистенции мейбума, а также противовоспалительное и репаративное воздействие на веки, что, по нашему мнению, определяет актуальность оценки включения указанного изделия в процедуру ТГВ [19, 23]. Наконец, ограничением ранее выполненной работы является достаточно малое число (25) включенных в нее пациентов. Всё вышеизложенное определило актуальность и цель проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ — оценить эффективность различных лечебных подходов к терапии СП-АБК у пациентов с ССГ и ДМЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 пациентов (35 мужчин и 45 женщин) от 28 до 53 лет с сезонным аллергическим блефароконъюнктивитом в условиях ССГ и ДМЖ. Кроме стандартного офтальмологического обследования проводили оценку выраженности гиперемии, отека, фолликулеза

конъюнктивы; оценку интенсивности гиперемии и отека краев век в баллах по 5-балльной шкале, где оценке «0 баллов» соответствовало отсутствие признака, оценке «5 баллов» — его максимальная выраженность. На основе полученных данных рассчитывали интегральный показатель объективного состояния конъюнктивы (ИП-К) и век (ИП-В). Для этого балльные оценки выраженности указанных признаков суммировали и усредняли. Кроме того, методы исследования включали оценку уровня субъективного дискомфорта, связанного с ССГ, путем расчета показателя Ocular Surface Disease Index — индекса наличия патологии поверхности глаза (OSDI, по 100-балльной шкале); определение времени разрыва слезной пленки (ВРСП; тест Норна, с); оценку состоятельности липидного слоя слезной пленки (цветовой полуколичественный тест на липид-интерференцию по Норм в модификации J. Lopez Garcia и соавт. [28]; критерием липидодефицита (ЛД) считали отсутствие интерференционной картины при сужении глазной щели на 50%, что свидетельствовало о толщине липидного слоя слезной пленки менее 65 нм); оценку водно-муцинового компонента слезной пленки путем измерения высоты нижнего слезного мениска (ВНСМ; оптическая когерентная томография, мкм; критерием вододефицита было снижение ВНСМ менее 250 мкм); витальное окрашивание лиссаминовым зеленым для выявления дефицита «заякоренных» муцинов путем расчета показателя ксероза по O. Bijsterveld [29] (ПК, баллы 9-балльной шкалы; критерием дефицита «заякоренных» муцинов считали увеличение ПК больше 3 баллов); оценку присутствия и тяжести ДМЖ (компрессионный тест Норна в модификации D. Korb [30]) [11–13, 28–32]. Функциональную активность мейбомиевых желез считали нормальной (отсутствие ДМЖ или ДМЖ-0) при выделении прозрачного секрета не менее чем из 75% устьев их выводных протоков после выполнения компрессионного теста; ДМЖ легкой степени диагностировали при выделении жидкого или вязкого мейбума молочно-белого цвета после компрессии краев век не менее чем из 50% выводных протоков (ДМЖ-1); ДМЖ средней тяжести определяли при получении густого секрета (консистенции зубной пасты) после проведения компрессионного теста менее чем из 50% устьев протоков (ДМЖ-2); ДМЖ тяжелой степени выявляли при выделении густого мейбума менее чем из 25% протоков (ДМЖ-3) [30].

Критерии включения в исследование: СП-АБК; ССГ легкой степени по В.В. Бржескому и соавт. [13]; ДМЖ легкой степени (по Норм в модификации D. Korb [30]); присутствие ЛД, отсутствие вододефицита и наличие дефицита «заякоренных» муцинов (в соответствии с вышеописанными критериями) [11–13, 28–32].

Критерии исключения: атопический кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, гигантский папиллярный конъюнктивит; присутствие клинических признаков инфицированности глазной поверхности бактериальной флорой или клещом рода *Demodex*; ССГ средней, тяжелой и особо тяжелой степени; ДМЖ средней и тяжелой степени; аллергические реакции в анамнезе на компоненты препаратов и изделий, используемых в ходе исследования; появление нежелательных явлений на фоне лечебного воздействия.

Дизайн: проспективное открытое исследование в параллельных группах. В соответствии с правилом «один пациент — один глаз» для исключения риска завышения статистической значимости оцениваемых показателей в исследование включали один глаз пациента с более выраженным снижением ВРСП [33]. Пациенты были распределены на две группы по 40 человек. Больные 1-й группы получали инстилляцию 0,1% олопатоидина гидрохлорида (2 раза в

сутки, 5 нед) и 0,18% натрия гиалуроната без консерванта (3 раза в сутки, с 8-х сут терапии, 4 нед), а также ТГВ (2 раза в сутки, 5 нед). Пациентам 2-й группы рекомендовали только противоаллергическую и слезозаместительную терапию. Рекомендую проведение слезозаместительной терапии с 8-х суток лечения, мы исходили из данных литературы о вероятных сроках появления антихолинергических побочных эффектов на фоне инстилляций блокаторов гистаминовых рецепторов, что у части пациентов может приводить к клинической манифестации или усугублению проявлений ССГ за счет развития вододефицита [15].

ТГВ проводилась в два этапа. В ходе 1-го этапа ТГВ, выполнявшегося пациентами 1-й группы с первого дня лечения, больным рекомендовали очищать веки, в том числе зону роста ресниц и межреберное пространство краев век, от пылицы растений-аллергенов и чешуек эпителия (у лиц обоих полов) и от частиц косметики (у лиц женского пола) при помощи изделия «Блефарогель очищение» на основе каприлил/каприл глюкозида (эмульгатор), полоксамера-184 (поверхностно-активное вещество), сока алоэ вера и декспантенола [19]. Цели 1-го этапа ТГВ помимо очищения (элиминации аллергена) включали противовоспалительное и репаративное воздействие на кожу век и попытку нормализации консистенции мейбума [19, 21, 23]. В ходе 2-го этапа ТГВ, проведение которого рекомендовали с 8-х суток лечения (к моменту значительного снижения интенсивности признаков обострения аллергического процесса), на веки, включая их края и зону роста ресниц, дополнительно апплицировали препарат Блефарогель-1, содержащий гиалуроновую кислоту, экстракт алоэ и карбомер. Целью этого этапа было осуществление противовоспалительного, репаративного и регидратирующего воздействия на веки для купирования признаков блефарита и восстановления функциональной активности мейбомиевых желез [20, 21, 23].

Критерием эффективности лечебного воздействия была положительная динамика ИП-К, ИП-В, ВРСП, ПК, OSDI, доли и тяжести ДМЖ, а также доли пациентов с наличием ЛД. Все указанные показатели оценивали при включении в исследование и при его завершении — на

35-е сутки терапии (основные контрольные точки). Кроме этого, в ходе осмотра, проводившегося на 7-е сутки терапии (дополнительная контрольная точка), у всех наблюдавшихся рассчитывали ИП-К и ИП-В. Во всех контрольных точках оценивали наличие нежелательных явлений.

Статистическая обработка полученных результатов включала расчет среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$); расчет долей (%) пациентов с наличием ДМЖ и ЛД; оценку значимости различий показателей в контрольных точках в пределах каждой из групп наблюдения (t-критерий Вилкоксона); оценку значимости различий между группами сравнения (U-критерий Манна — Уитни); оценку значимости различий между показателями, выраженными в долях (ϕ^* -критерий Фишера) [33, 34]. Значимость различий определяли путем расчета эмпирического значения указанных критериев и его сравнения с критическим значением, которое определяли исходя из числа глаз в группах сравнения, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

«Стаж» весенне-летнего поллиноза у пациентов, включенных в исследование, составил 1–5 лет, в качестве причинного аллергена (вне периода сезонного обострения) выявлена сенсibilизация к пыльце сорняковых злаков. Время обращения с момента появления симптомов текущего обострения колебалось от 5 до 7 сут. У всех наблюдавшихся отмечены субъективные симптомы, характерные для ССГ (показатель OSDI > 15 баллов 100-балльной шкалы), которые, однако, могли быть связаны и с аллергией. Тем не менее в соответствии с выбранными критериями у всех пациентов имели место функциональные и объективные признаки ССГ легкой степени, включая несостоятельность липидного слоя слезной пленки (липидодефицит), снижение ВРСП и повышение ПК, а также проявления ДМЖ легкой степени тяжести, представленные изменением цвета и консистенции мейбума и снижением функциональной активности желез [29, 31].

Исследование закончили все включенные в него пациенты, нежелательных явлений местного и системного характера на фоне терапии ни в одной из групп наблюдения не зафиксировано, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности обоих подходов к лечебному воздействию. Динамика ИП-К и ИП-В во всех контрольных точках представлена на рисунках 1, 2, динамика ВРСП, ВНСМ, ПК и OSDI — в таблице 1. Учитывая наличие ЛД и ДМЖ легкой степени у всех больных на момент их включения в исследование, в таблицы 2 и 3 включили информацию о долях пациентов с наличием или отсутствием ЛД и ДМЖ после терапии.

Обе лечебные тактики были высокоэффективными в купировании объективных признаков СП-АБК как со стороны конъюнктивы, так и со стороны век (см. рис. 1, 2).

На 7-е сутки лечебного воздействия зафиксировано значительное снижение уровня гиперемии и отека конъюнктивы у всех наблюдавшихся (в основном на 2–3 балла), в то время как динамика со стороны фолликула в указанные сроки была менее

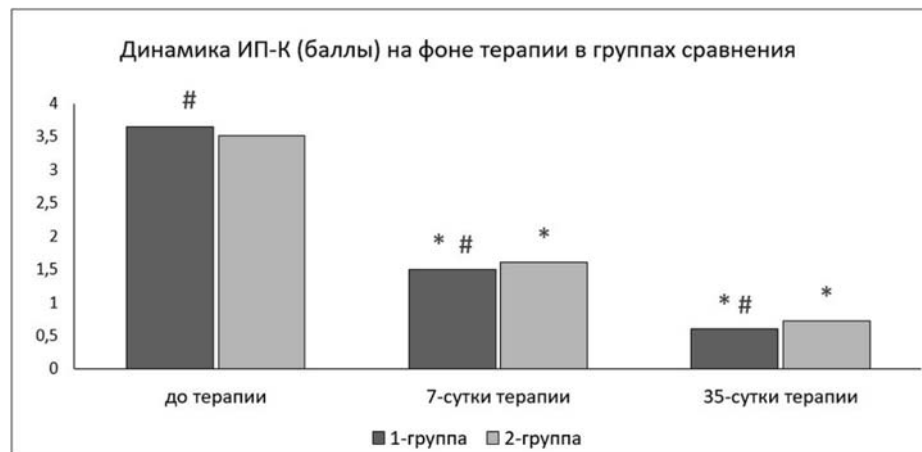


Рис. 1. Динамика интегрального показателя объективного состояния конъюнктивы (ИП-К, баллы) у пациентов обеих групп в результате терапии. * — различия с исходными показателями по t-критерию Вилкоксона статистически значимы, $p < 0,05$; # — различия между группами по U-критерию Манна — Уитни достоверны, $p < 0,05$

Fig. 1. The conjunctiva objective state integral indicator dynamics (COS, scores) in both groups patients as a result of therapy (left columns — before treatment, in the middle — on the 7th day of treatment, right columns — on the 35th day of treatment). * — differences with baseline values according to the Wilcoxon t-test are statistically significant, $p < 0,05$; # — differences between groups according to the Mann — Whitney U-test are reliable $p < 0,05$

выраженной. На 35-е сутки лечения гиперемия и отек конъюнктивы были практически полностью купированы, а выраженность фолликулеза снизилась до уровня ≤ 1 балла у подавляющего числа пациентов. Полученные результаты вполне соотносятся с данными ранее проводившихся исследований влияния инстилляций олопатодина гидрохлорида на состояние конъюнктивы у пациентов с аллергическими конъюнктивитами [8, 17]. Положительная динамика ИП-К была значимой в обеих группах, а различия в уровне ИП-К между группами были недостоверными во всех контрольных точках (см. рис. 1).

На 7-е сутки терапии отмечено статистически значимое снижение ИП-В у больных обеих групп наблюдения (см. рис. 2). У пациентов 1-й группы тенденция к снижению ИП-В была более выраженной, однако указанные различия были недостоверными. В завершающей контрольной точке зафиксировано дальнейшее снижение ИП-В, положительная динамика интегрального показателя была значимой у больных обеих групп. Вместе с тем снижение ИП-В у пациентов 1-й группы (противоаллергическая терапия, слезозамещение, ТГВ) на 35-е сутки лечения было достоверно более выраженным, чем у больных 2-й группы (противоаллергическая терапия, слезозамещение). По-видимому, это было связано как с положительным влиянием процедуры обработки-очистения век (элиминация аллергена и чешуек эпителия; удаление частиц косметики у лиц женского пола; воздействие, направленное на нормализацию консистенции секрета мейбомиевых желез), так и с дополнительным противовоспалительным и репаративным воздействием компонентов изделия «Блефарогель очищение» (сок алоэ вера, декспантенол) и препарата Блефарогель-1 (гиалуроновая кислота, экстракт алоэ, карбомер) на кожу век. Результаты нашего исследования соотносятся с данными ряда авторов о положительном влиянии ТГВ на состояние век у пациентов с блефаритами различной этиологии [20–26].

Вероятно, более выраженное улучшение состояния век у пациентов 1-й группы в результате комбинированного воздействия (противоаллергическое лечение, слезозамещение, ТГВ) обусловило и более выраженное восстановление у них функциональной активности мейбомиевых желез. Так, в завершающей контрольной точке купирование ДМЖ (ДМЖ-0) отмечено и у части пациентов 2-й группы (противоаллергическое лечение, слезозамещение), тем не менее доля пациентов с нормализацией состояния мейбума (прозрачный жидкий секрет) и повышением функциональной активности желез по результатам

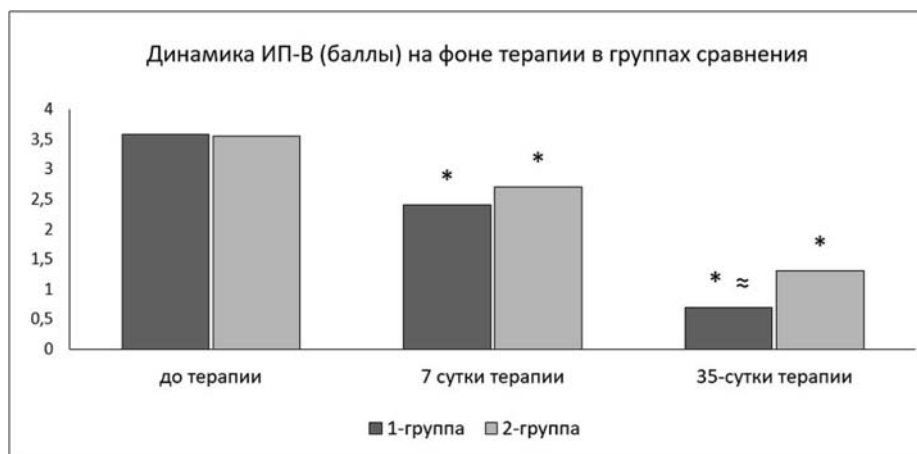


Рис. 2. Динамика интегрального показателя объективного состояния век (ИП-В, баллы) у пациентов обеих групп в результате терапии. * — различия с исходными показателями по t-критерию Вилкоксона статистически значимы, $p < 0,05$; ≈ — различия между группами по U-критерию Манна — Уитни достоверны, $p < 0,05$

Fig. 2. The eyelids objective state integral indicator dynamics (E-OS, scores) in both groups patients as a result of therapy (left columns — before treatment, in the middle — on the 7th day of treatment, right columns — on the 35th day of treatment). * — differences with baseline values according to the Wilcoxon t-test are statistically significant, $p < 0.05$; ≈ — differences between groups according to the Mann — Whitney U-test are reliable $p < 0.05$

Таблица 1. Состояние глазной поверхности у пациентов обеих групп при включении в исследование и на 35-е сутки терапии

Table 1. Ocular surface condition in both groups of patients at inclusion in the study and on the 35th day of therapy

Показатели Parameters M ± SD	Группы сравнения Comparison groups			
	1		2	
	до терапии before therapy	35-е сутки терапии 35 th day of therapy	до терапии before therapy	35-е сутки терапии 35 th day of therapy
ВРСП, с TBUT, s	5,57 ± 0,55	7,1 ± 0,5 # *	5,62 ± 0,54	6,40 ± 0,54 #
ВНСМ, мкм LTMH, μm	305,79 ± 25,25	309,13 ± 32,10	311,69 ± 22,55	306,26 ± 26,55
ПК, баллы XI, scores	4,30 ± 0,47	3,4 ± 0,5 # *	4,4 ± 0,5	3,72 ± 0,50 #
OSDI, баллы OSDI, scores	40,82 ± 3,47	22,82 ± 2,47 # *	39,57 ± 4,75	30,12 ± 3,86 #

Примечание. # — различия с исходными показателями по t-критерию Вилкоксона статистически значимы, $p < 0,05$; * — различия между группами по U-критерию Манна — Уитни достоверны, $p < 0,05$; OSDI — индекс наличия патологии поверхности глаза, ВРСП — время разрыва слезной пленки; ВНСМ — высота нижнего слезного мениска; ПК — показатель ксероза по Bijsterveld.

Note. # — differences with baseline values according to the Wilcoxon t-test are statistically significant, $p < 0.05$; * — differences between groups according to the Mann — Whitney U-test are significant, $p < 0.05$; OSDI — Ocular Surface Disease Index; TBUT — tear film break-up time; LTMH — lower tear meniscus height; XI — Bijsterveld's xerosis indicator.

компрессионного теста (выделение секрета не менее чем из 75% выводных протоков) была достоверно большей у больных 1-й группы (табл. 2).

Восстановление функциональной активности мейбомиевых желез на фоне лечебного воздействия создало предпосылки для нормализации состояния липидного слоя слезной пленки у пациентов обеих групп (см. табл. 3), что совпадает с результатами других исследований [20–22]. Необходимо отметить, что купирование ЛД (в соответствии с выбранными критериями) отмечено у достоверно большей доли пациентов 1-й группы (противоаллергическое лечение, слезозамещение, ТГВ), чем 2-й (противоаллергическое лечение, слезозамещение).

Сравнительная оценка влияния комбинированного лечебного воздействия на ряд показателей (ВРСП, ВНСМ, ПК, OSDI), характеризующих выраженность изменений глазной поверхности по типу ССГ, представлена в таблице 1. Как следует из данных, приведенных в таблице, в обеих группах сравнения зафиксировано достоверное увеличение ВРСП и достоверное снижение ПК, результатом чего явилось достоверное снижение выраженности субъективных симптомов ССГ (снижение показателя OSDI). У пациентов обеих групп не отмечено достоверных изменений со стороны водно-муцинового компонента слезной пленки: динамика ВНСМ носила разнонаправленный характер и характеризовалась значительной дисперсией как в 1-й, так и во 2-й группах наблюдения. При этом значения ВНСМ оставались в пределах значений, характеризующих состояние нормы, у всех пациентов (отсутствие вододефицита). Эти положительные результаты, по нашему мнению, связаны с проведением слезозаместительной терапии препаратом на основе 0,18% натрия гиалуроната без консерванта. С одной стороны, слезозамещение позволило минимизировать риски развития вододефицита в результате возможных антихолинергических побочных эффектов противоаллергической терапии блокатором гистаминовых рецепторов, а с другой стороны, учитывая фармакологические эффекты натрия гиалуроната, дало возможность стабилизировать слезную пленку и оказывать противовоспалительное и репаративное воздействие [35–38].

Положительная динамика ВРСП, ПК, OSDI была более выраженной у пациентов 1-й группы. Вероятно, полученные результаты могут быть объяснены более значительным снижением доли ДМЖ и ЛД у больных 1-й группы, получавших ТГВ, что создавало дополнительные условия к более выраженной стабилизации слезной пленки. Таким образом, у пациентов 2-й группы положительная динамика ВРСП, ПК и OSDI была в основном связана со слезозаместительным воздействием, а у больных 1-й группы, помимо указанного, еще и с более выраженным восстановлением функциональной активности мейбомиевых желез и купированием ЛД в результате проведения ТГВ.

Необходимо отметить, что, несмотря на значимое улучшение ВРСП, ПК и OSDI у больных обеих групп, эти показатели все же не достигли значений, характеризующих состояние нормы, что определяет необходимость дальнейшего слезозамещения и/или кератопротекции у этих пациентов. В то же время в 1-й группе в завершающей контрольной точке ДМЖ присутствовала у 22,5% наблюдавшихся, а ЛД — у 30% из них, что обосновывает целесообразность продолжения ТГВ.

С нашей точки зрения, после окончания периода обострения СП-АБК у пациентов с наличием ДМЖ, особенно ДМЖ средней и тяжелой степени (при наличии пробок из измененного секрета, обтурирующих устья выводных протоков мейбомиевых желез) ТГВ дополнительно может включать теплые компрессы и/или воздействие на основе технологий высокоинтенсивного импульсного света (IPL)

Таблица 2. Состояние мейбомиевых желез у пациентов обеих групп на 35-е сутки терапии
Table 2. Meibomian glands conditions in both groups of patients on the 35th day of therapy

Группы сравнения Comparison groups	Функциональная активность мейбомиевых желез Functional activity of the meibomian glands	
	ДМЖ-0, n (%) MGD-0, n (%)	ДМЖ-1, n (%) MGD-1, n (%)
1	31 (77,5) *	9 (22,5)
2	13 (32,5)	27 (67,5)

Примечание. * — различие показателей в группах по критерию Фишера достоверно: $\phi = 4,204$ ($p < 0,01$); ДМЖ — дисфункция мейбомиевых желез; n — число глаз.

Note. * — the difference of indicators in groups according to Fisher's criterion is reliable: $\phi = 4.204$ ($p < 0.01$); MGD — meibomian gland dysfunction; n — number of eyes.

Таблица 3. Состоятельность липидного слоя слезной пленки у пациентов обеих групп на 35-е сутки терапии
Table 3. Tear film lipid layer condition in both groups of patients on the 35th day of therapy

Группы сравнения Comparison groups	Наличие липидодефицита Presence of lipid deficiency	
	отсутствие ЛД, n (%) absence of LD, n (%)	наличие ЛД, n (%) presence of LD, n (%)
1	28 (70) *	12 (30) *
2	10 (25)	30 (75)

Примечание. * — различие показателей в группах по критерию Фишера достоверно: $\phi = 4,204$ ($p < 0,01$); ЛД — липидодефицит; n — число глаз.

Note. * — the difference of indicators in groups according to Fisher's criterion is reliable: $\phi = 4.204$ ($p < 0.01$); LD — lipid deficiency; n — number of eyes.

и/или низкоинтенсивного светового воздействия (LLLT), а также массаж краев век. Вероятно, это создаст условия для дальнейшей нормализации консистенции мейбума и восстановления функциональной активности мейбомиевых желез, однако для оценки этой возможности необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СП-АБК в условиях ССГ и ДМЖ лечебный подход, включающий проведение ТГВ (путем применения изделия «Блефарогель очищение» и аппликаций средства Блефарогель-1) дополнительно к местной противоаллергической терапии (инстилляцией 0,1% опатанола гидрохлорида) и слезозамещению (инстилляцией 0,18% натрия гиалуроната), оказался более эффективным в купировании проявлений СП-АБК (снижение интегрального показателя объективных проявлений заболевания со стороны век), а также симптомов и признаков ССГ (OSDI, ВРСП, ПК), чем подход, включающий только противоаллергическое лечение и слезозамещение. По нашему мнению, достоверно более выраженное положительное влияние указанного подхода на состояние глазной поверхности у больных с СП-АБК, ССГ и ДМЖ обусловлено более значимым снижением доли пациентов с наличием ДМЖ и ЛД в результате применения ТГВ.

Литература/References

1. Майчук Ю.Ф. Сезонный поллинозный конъюнктивит — самая распространенная форма глазных аллергозов. Часть I. Эпидемиология, этиология, патофизиология, клиника, диагностика. *Российский офтальмологический журнал*. 2010; 3 (1): 37–41. [Maychuk Yu.F. Seasonal pollinosis conjunctivitis is the most common form of eye allergosis. Part I. Epidemiology, etiology, pathophysiology, clinic, diagnostics. *Russian ophthalmological journal*. 2010; 3 (1): 37–41 (In Russ.).]
2. Нероев В.В., Вахова Е.С. Аллергические конъюнктивиты. Офтальмология: Национальное руководство. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетьева Л.К. и др., ред. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018:

- 442–56. [Neroev V.V., Vakhova E.S. Allergic conjunctivitis. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., et al., eds. *Ophthalmology: National Guide*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 442–56 (In Russ.).]
3. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: four repeated surveys from 1993–2014. *Respir Med*. 2015; 109: 982–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.010> 0954–6111
4. Miyazaki D, Kazumi Fukagawa K, Okamoto S, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis. *Allergy International*. 2020; 69 (4): 487–95. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.06.004>
5. Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11 (5): 471–6. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834a9676>
6. Ковалевская М.А., Филина Л.А. Клинические формы глазных проявлений аллергии: возможности терапии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (1): 94–101. [Kovalevskaya M.A., Filina L.A. Clinical forms of allergic eye manifestations: prospects of therapy. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (1): 94–101 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-94-101>
7. Майчук Д.Ю. Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов. Обзор. *Офтальмология*. 2014; 2: 19–26. [Maychuk D.Yu. Modern possibilities of therapeutic treatment of allergic conjunctivitis. Overview. *Ophthalmology*. 2014; 2: 19–26 (In Russ.).]
8. Яни Е.В., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е. Новые возможности терапии лекарственных офтальмоаллергозов. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (3): 108–12. [Jani E.V., Pozdnyakova V.V., Seliverstova K.E. New opportunities of the therapy of medicinal ophthalmic allergies. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (3): 108–12 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-108-112>
9. Labib BA, Chigbu DI. Therapeutic targets in allergic conjunctivitis. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022; 15 (5): 547. <https://doi.org/10.3390/ph15050547>
10. Tariq F. Allergic conjunctivitis: review of current types, treatments, and trends. *Life* (Basel). 2024; 14 (6): 650. <https://doi.org/10.3390/life14060650>
11. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *The Ocular Surface*. 2017; XXX: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>
12. Stapleton F, Optom MC, Alves M, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*. 2017; 15: 334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
13. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром сухого глаза и заболеваний глазной поверхности. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016. [Brzhesky V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye and ocular surface diseases. Moscow: GEOTAR-Media. 2016 (In Russ.).]
14. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и соавт. Эпидемиология синдрома сухого глаза у пациентов перед рефракционными операциями. *Офтальмология*. 2018; 15 (1): 92–101. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., et al. Dry eye epidemiology in patients before refractive operations. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (1): 92–101 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-92-101>
15. Бахритдинова Ф.А., Миррахимова С.Ш., Нарзикулова К.И. и др. Оптимизация лечения синдрома сухого глаза при аллергических конъюнктивитах. *Офтальмологический журнал*. 2020; 2: 30–35. [Bahritdinova F.A., Mirrahimova S.Sh., Narziculova K.I., et al. Dry eye treatment optimization in allergic conjunctivitis. *Ophthalmological journal*. 2020; 2: 30–35 (In Russ.).] <https://www.ozhurnal.com/sites/default/files/ua-2020-2-5.pdf>
16. Майчук Д.Ю., Чилингарян Л.Б. Слезозаместительная терапия при аллергических состояниях глаз. *Офтальмология*. 2012; 2 (9): 72–6. [Maychuk D.Yu., Chilingaryan L.B. Tear replacement therapy for allergic eye conditions. *Ophthalmology*. 2012; 2 (9): 72–6 (In Russ.).]
17. Воронцова Т.Н., Зайцева М.В., Храмова М.А. Наш опыт применения олопатадина в лечении детей с аллергическим конъюнктивитом. *Офтальмология*. 2021; 18 (2): 361–7. [Vorontsova T.N., Zaitseva M.V., Chramtsova M.A. Our experience of olopatadine treatment of allergic conjunctivitis in children. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (2): 361–7 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-361-367>
18. Liu L, Yang J, Ji W, Wang C. Assessment of meibomian gland (MD) impairment among seasonal allergic conjunctivitis (SAC) patients. *Med Sci Monit*. 2022 Apr 5; 28:e935359. <https://doi.org/10.12659/MSM.935359>
19. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Изменения глазной поверхности при аллергических блефароконъюнктивитах и синдроме сухого глаза: диагностика и возможные направления коррекции. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (1): 55–61. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., et al. Ocular surface changes in allergic blepharoconjunctivitis and dry eye syndrome: diagnosis and therapy possibilities. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (1): 55–61 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-55-61>
20. Полуни Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки». *Офтальмология*. 2012; 9 (2): 4–7. [Polunin G.S., Polunina E.G. From dry eye to tear film disease. *Ophthalmology in Russia*. 2012; 9 (2): 4–7 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-2-4-7>
21. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Терапевтическая гигиена век при синдроме сухого глаза перед проведением факэмульсификации катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139 (1): 46–54. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., et al. Therapeutic hygiene of eyelids in dry eye disease prior to cataract phacoemulsification. *Vestnik Oftal'mologii*. 2023; 139 (1): 46–54 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/ofalma20231390146>
22. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Маркова Е.Ю. и соавт. Терапевтическая гигиена век в алгоритмах профилактики и лечения заболеваний глазной поверхности. Ч. 1. *Офтальмология*. 2016; 13 (2): 122–7. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Markova E.Yu., et al. Therapeutic hygiene of the eyelids in algorithms for the prevention and treatment of diseases of the eye surface. P. 1. *Ophthalmology in Russia*. 2016; 13 (2): 122–7 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/181650952016212212>
23. Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж. и др. Акарицидное лечение при хроническом демодекозном блефарите и дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139 (5): 36–52. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Teshayev Sh. J., et al. Acaricidal therapy in chronic demodex blepharitis and meibomian gland dysfunctions. *Vestnik oftal'mologii*. 2023; 139 (5): 46–54 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/ofalma202313905136>
24. Guillon M, Maissa C, Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye and contact lens*. 2012 Sep; 38 (5): 306–12. [doi: 10.1097/ICL.0b013e3282658699](https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e3282658699)
25. Wang Da-Hu, Liu Xin-Quan, Hao Xiao-Jun, et al. Effect of the meibomian gland squeezer for treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2018 October; 37 (10): 1270–8. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001682>
26. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. и соавт. Новые возможности комплексной терапии летне-осеннего полинозного блефароконъюнктивита. *Офтальмология*. 2014; 11 (3): 74–9. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., et al. Novel complex therapy of autumnal allergic blepharoconjunctivitis. *Ophthalmology in Russia*. 2014; 11 (3): 74–79 (In Russ.).]
27. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. и др. Гигиена век в подготовке к лазерной рефракционной хирургии. *Вестник офтальмологии*. 2016; 5: 83–8. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., et al. Eye lid hygiene in chronic allergic blepharoconjunctivitis patients before laser refractive surgery. *Vestnik Oftal'mologii*. 2016; 5: 83–8 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/ofalma2016132586-92>
28. López García JS, García Lozano I, Martínez Garchitorea J. Estimación del grosor de la capa lipídica lagrimal mediante colores interferenciales en distintos tipos de ojo seco [Measure of the fatty layer thickness of precorneal tear film by interference colours in different types of dry eye]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003 May; 78 (5): 257–64 (In Spanish).
29. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch. Ophthalmol*. 1969 Jul; 82 (1): 10–4. [doi: 10.1001/archophth.1969.00990020012003](https://doi.org/10.1001/archophth.1969.00990020012003)
30. Korb DR. The tear film — its role today and in future. In: The tear film, structure, function and examination. Butterworth — Heimann; 2002.
31. Nichols KN, Foulks GN, Bron AJ, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *IOVS*. Special Issue. 2011; 52 (4): 1923–9. <https://doi.org/10.1167/iov.10-6997a>
32. Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж. и соавт. Эффективность и безопасность терапии хронического блефарита. *Офтальмология*. 2023; 20 (4): 772–9. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Teshayev Sh.Zh., et al. Efficacy and safety of chronic blepharitis treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2023; 20 (4): 772–9 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-772-779>
33. Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. *Офтальмохирургия*. 2016; 1: 73–7. [Shpak A.A. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmological journals. *The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016; 1: 73–7 (In Russ.).] <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2016-1-73-77>
34. Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2012; Academic Press: 690. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-64822-X>
35. Hynneklev L, Magno M, Vernhardsdottir RR, et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol*. 2022; 100: 844–60. <https://doi.org/10.1111/aos.15159>
36. Lee HS, Ji YS, Yoon KC. Efficacy of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eye drops in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2014 Sep; 33 (9): 946–51. [doi: 10.1097/ICO.0000000000000165](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000165)
37. Wen Y, Zhang X, Chen M, Han D. Sodium hyaluronate in the treatment of dry eye after cataract surgery: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020; 9 (3): 927–39. <https://doi.org/10.21037/apm-20-695>
38. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. Выбор слезозаместительной терапии при синдроме сухого глаза в зависимости от состояния глазной поверхности. *Офтальмология*. 2021; 18 (2): 346–54. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N. The choice of dry eye therapy depending on ocular surface condition. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (2): 346–54 (In Russ.).] [doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-346-354](https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-346-354)

Вклад авторов в работу: С.В. Янченко — концепция и дизайн исследования, интерпретация и статистическая обработка данных, написание текста статьи; А.В. Малышев — сбор материала, написание текста статьи; Ш.Ж. Тешаев — дизайн исследования, редактирование статьи; С.С. Давлатов, Е.А. Харибова — статистическая обработка данных; Л.М. Петросян — сбор материала; М.Ю. Одилов, Р.Р. Бобоева — интерпретация данных, написание текста статьи.

Authors' contribution: S.V. Yanchenko — study concept and design, data statistical processing and interpretation, writing of the article; A.V. Malyshev — data collection, writing of the article; Sh.J. Tessaev — study design, editing of the article; S.S. Davlatov, E.A. Haribova — data statistical processing; L.M., Petrosyan - data collection; M.Yu. Odilov, R.R. Boboeva - data interpretation, writing of the article.

Поступила: 22.11.2024. Переработана: 10.12.2024. Принята к печати: 11.12.2024
Originally received: 22.11.2024. Final revision: 10.12.2024. Accepted: 11.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, ул. Гиджуванская, д. 10, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

Сергей Владимирович Янченко — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0002-7371-689X

Шухрат Жумаевич Тешаев — д-р мед. наук, профессор, ректор, ORCID 0009-0002-1996-4275

Салим Сулейманович Давлатов — д-р мед. наук, доцент, заведующий отделом контроля качества, ORCID 0000-0002-3268-7156

Мишрод Юсуфович Одилов — ассистент кафедры офтальмологии

Елена Александровна Харибова — канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии, клинической анатомии (ОХТА), ORCID 0000-0002-6480-1822

Рано Рахимовна Бобоева — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

¹ ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. Первого Мая, д. 167, Краснодар, 350000, Россия

² ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» Министерства образования России, ул. Пушкина, д. 177, Майкоп, Республика Адыгея, 385776, Россия

Алексей Владиславович Малышев — д-р мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением¹, заведующий кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0002-1448-9690

Лилит Мгеровна Петросян — врач-офтальмолог¹

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

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Gijuvanskaya St., 10, 200100, Uzbekista

Sergey V. Yanchenko — Dr. of Med. Sci., professor of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0002-7371-689X

Shuhrat J. Tessaev — Dr. of Med. Sci., professor, rector, ORCID 0009-0002-1996-4275

Salim S. Davlatov — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of quality control department, ORCID 0000-0002-3268-7156

Mishrod Yu. Odilov — assistant of ophthalmology department

Elena A. Haribova — Ph.D., associate professor, department of anatomy, clinical anatomy, ORCID 0000-0002-6480-1822

Rano R. Boboeva — Cand of Med. Sci., associate professor of ophthalmology department

¹ Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 167, 1st May St., Krasnodar, 350000, Russia

² Maykop State Technological University, 177, Pushkin St., Maykop, Adygea Republic, 385776, Russia

Alexey V. Malyshev — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology department¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-1448-9690

Lilit M. Petrosyan — ophthalmologist¹

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-84-91>



Изучение гистопатологических изменений органа зрения у кошек как модели развития злокачественных новообразований

Д.А. Вильмис✉, М.В. Степанова, Л.Ф. Сотникова

ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Волоколамское шоссе, д. 11, Москва, 125080, Россия

Паранеопластические синдромы являются клиническими и лабораторными проявлениями опухолевого процесса. Цель работы — изучение структурных изменений органа зрения у домашних животных (кошек) в качестве модели развития злокачественных новообразований различного генеза и локализации на основе гистопатологического анализа глазных яблок. Материал и методы. Проведен гистопатологический анализ глазных яблок 19 кошек после билатеральной и односторонней энуклеации. Экспериментальная группа животных включала 12 кошек с сопутствующими онкологическими заболеваниями: в большей степени неутонченной морфологии (50,0% случаев), в контрольной группе (7 кошек) в анамнезе отсутствовали онкологические заболевания. Результаты. У 36,8% кошек выявлены гистологические изменения органа зрения. Гистологически значимые находки были обнаружены только в радужной оболочке кошек опытной группы и в роговице — контрольной. Наиболее чувствительной из структур глазного яблока в исследовании оказалась радужная оболочка. У 16,7% кошек опытной группы гистологически подтвержден офтальмологический синдром в виде кист радужки глаза, развившийся на фоне онкологических заболеваний. Этиологии экстрабугорных новообразований в большей степени выявлены лимфомы и меланомы — по 16,7%, саркомы и плоскоклеточный рак — по 8,3% случаев. Наибольшее поражение раком отмечено в органах чувств — 25,0%; молочной железы, лимфоузлов, кишечника и грудной полости — по 16,7% случаев; печени, ротовой полости, мочевого пузыря — 8,3% случаев в выборке. В 21,18% случаев установлены поражения двух и более органов. В 21,1% при гистопатологических исследованиях поставлен или уточнен онкологический диагноз: «меланома», «лимфома». Заключение. Изучение цитоархитектоники и морфофункциональных показателей органа зрения в аспекте развития злокачественных новообразований позволяет не только подтвердить наличие опухоли, но и уточнить ее вариант и индивидуальные характеристики, что определяет схему лечения.

Ключевые слова: офтальмоонкология; паранеопластический синдром; гистология; кошки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарности: работа выполнена в рамках темы: «Этиопатогенез и разработка методов диагностики, профилактики и лечения иммунообусловленных паранеопластических офтальмопатий у животных» (шифр Минобрнауки РФ FSMF-2022-0003) — научно-исследовательской лаборатории офтальмологии, онкологии и биохимии животных, Российский биотехнологический университет.

Для цитирования: Вильмис Д.А., Степанова М.В., Сотникова Л.Ф. Изучение гистопатологических изменений органа зрения у кошек как модели развития злокачественных новообразований. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 84-91. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-84-91>

Study of histopathological changes of cat's eyes as a model of malignant neoplasms development

Darya A. Vilms✉, Marina V. Stepanova, Larisa F. Sotnikova

Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), 11, Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russia
vilmsda@mgupp.ru

*Paraneoplastic syndromes are clinical and laboratory manifestations of the tumor process. **Purpose:** to study structural changes in domestic animals (cats) as a model for the development of malignant neoplasms of various origins and localizations based on histopathological analysis of the eyeballs. **Material and methods.** Histopathological analysis of the eyeballs of 19 cats was performed after bilateral and unilateral enucleation. The experimental group of animals included 12 cats with concomitant oncological diseases: mostly of unspecified morphology (50.0% of cases), in the control group (7 cats) there was no history of oncological diseases. **Results.** Histological changes in the eyeballs were detected in 36.8% of cats. Histologically significant findings were detected only in the iris of the cats in the experimental group and in the cornea of the control group. The most sensitive of the eyeball structures in the study was the iris. In 16.7% of cats in the experimental group, ophthalmologic syndrome in the form of iris cysts, which developed against the background of oncological diseases, was histologically confirmed. In the etiology of extraocular neoplasms, lymphomas and melanomas were detected to a greater extent — 16.7% each, sarcomas and squamous cell carcinoma — 8.3% of cases. The greatest cancer damage was noted in the sensory organs — 25.0%; mammary gland, lymph nodes, intestines and chest cavity — 16.7% of cases; liver, oral cavity, bladder — 8.3% of cases in the sample. In 21.18% of cases, lesions of two or more organs were established. In 21.1%, histopathological studies made or clarified an oncological diagnosis: melanoma, lymphoma. **Conclusion.** The study of cytoarchitecture and morphofunctional parameters of the visual organ in the aspect of malignant neoplasm development allows not only to confirm the presence of a tumor, but also to clarify its variant and individual characteristics, which determines the treatment regimen.*

Keywords: ophthalmic oncology; paraneoplastic syndrome; histology; cats

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.

Acknowledgments: the work was carried out within the framework of the topic: “Etiopathogenesis and development of methods for diagnosis, prevention and treatment of immune-mediated paraneoplastic ophthalmopathy in animals” (code of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation FSMF-2022-0003) of the research laboratory of ophthalmology, oncology and biochemistry of animals, Russian Biotechnological University.

For citation: Vilms D.A., Stepanova M.V., Sotnikova L.F. Study of histopathological changes of cat's eyes as a model of malignant neoplasms development. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 84-91 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-84-91>

Новообразования глаз и его придатков являются редкими в общей этиологии новообразований [1]. В то же время опухолевый процесс оказывает всестороннее воздействие на организм, более выраженное при злокачественных новообразованиях, состоящих из умеренно или малодифференцированных клеток [2]. Как у человека, так и млекопитающих животных паранеопластические синдромы являются клиническими и лабораторными проявлениями опухолевого процесса, обусловленного выделением опухолевыми клетками большого количества биологически активных веществ, таких как цитокины, интерлейкины, гормоноподобные пептиды, факторы роста, а также антигенов [3]. Они проявляются гематологическими, эндокринными, дерматологическими, неврологическими расстройствами, изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, рак-ассоциированными офтальмопатиями [3–8]. На сегодняшний день анализ цитологических образцов из глаза человека или вблизи него используется недостаточно. Цитология таких образцов достаточно проста в выполнении, а ее применение информативно для постановки диагноза [9–12]. У животных с заболеваниями глаз наблюдается большая вариабельность цитологических характеристик органа зрения [13]. Наиболее часто для цитологического исследования используют соскобы конъюнктивы и роговицы с целью определения типа и этиологии конъюнктивита и кератита, аспираты водянистой жидкости или стекловидного тела при подозрении на септический увеит или эндофтальмит, а также аспираты твердых тканей или кистозных масс на поверхности, внутри или вокруг глазного яблока [14]. Патолого-анатомическое диагностическое исследование глаз при проведении органосохраняющего или ликвидационного хирургического вмешательства проводится достаточно редко [15].

Как известно, для изучения патогенеза заболеваний глаз человека и возможностей их лечения с успехом используются экспериментальные модели офтальмопатологий, воспроизведенные на различных животных с учетом целого ряда

общих закономерностей их развития [16, 17]. В частности, в качестве такой модели используют кошек с ретиальной патологией из-за схожести структуры слоев сетчатки с человеческой [18]. Поскольку моделирование злокачественных новообразований представляет собой сложную задачу, цитоморфологическое изучение развития существующих злокачественных новообразований у животных может способствовать выяснению причин возникновения опухолевого процесса, а также разработке эффективных методов его профилактики и лечения.

ЦЕЛЬ работы — изучение структурных изменений органа зрения у домашних животных (кошек) в качестве модели развития злокачественных новообразований различного генеза и локализации на основе гистопатологического анализа глазных яблок.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение цитоархитектоники и морфофункциональных показателей органов и систем у животных в аспекте развития злокачественных новообразований выполнено на основе гистопатологического анализа глазных яблок после проведения билатеральной и односторонней энуклеации у 19 кошек, проживающих в Москве и поступивших для проведения диагностических и лечебных манипуляций в ветеринарную клинику. Были собраны данные о виде животного, породе, наличии и проявлении сопутствующих онкологических заболеваний.

При энуклеации глазного яблока и вспомогательных органов проводили премедикацию: мелоксикам 0,2 мг/кг, маропитант 1 мг/кг, цефазолин 30 мг/кг. Далее выполняли индукцию, используя тилетамин и золазепам 3 мг/кг, пропофол 3–5 мг/кг, и эндотрахеальную интубацию. Анестезию поддерживали изофлураном 0,5–1,0 об. %.

Гистологические исследования энуклеированных глаз были выполнены в контрольной и опытной группах, которые приблизительно в равных долях были представ-

лены животными, имеющими в анамнезе онкологические заболевания и без них, самцами — 52,6% (контроль — 37,5%, эксперимент — 62,5%) и самками — 47,4% (контроль — 66,7%, эксперимент — 33,3%). В исследуемую выборку вошли следующие породы кошек: метисы — 15 (78,95%), бенгальская — 3 (15,79%) и сфинкс — 1 (5,26%). Морфологические исследования проведены на животных в основном в возрасте 7–12 лет — 79,0% (контроль — 31,6%, эксперимент — 47,4%) и старше 13 лет — 21,0% (контроль — 5,2% и эксперимент — 15,8%).

Глазные яблоки после энуклеации немедленно помещали в маркированные герметичные контейнеры, содержащие 10%-ный раствор нейтрального забуференного формалина. В дальнейшем после фиксации производили вырезку патологического материала, во время которой производилось макроскопическое исследование глазных яблок. При этом для каждого животного получали по одному или два среза каждого глазного яблока (правый и левый), суммарно по 2–4 среза.

После гистологической проводки ткани заливали па-

рафином, производили микроотомию с получением срезов толщиной 5 мкм. Подготовку и окраску гистологических препаратов гематоксилином и эозином проводили по стандартной методике. После изготовления гистологические препараты глазных яблок, почки и ротовой полости подвергали гистопатологическому исследованию. Осмотр препаратов проводился на микроскопе Olympus CX23 (объектив $\times 10$; окуляры $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$). Оценивали изменения в роговице, сосудистой оболочке, сетчатке, области зрительного нерва и хрусталике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальная группа животных включала кошек с сопутствующими онкологическими заболеваниями: в большей степени неуточненной морфологии (50,0% случаев), лимфомы и меланомы — по 16,7% случаев, саркомы и плоскоклеточный рак — по 8,3% случаев, а также патология органов чувств — 3 (25,0%) особи; рак молочной железы, лимфоузлов, кишечника и грудной полости — по 2 (16,7%) особи; печени, ротовой полости, мочевого пузыря — одна (8,3% в выборке) особь. У 21,18% кошек установлены поражения двух органов, у 16,7% животных в выборке — более двух органов.

Для сравнения: у людей лимфома встречается реже в 2,09 раза, меланома — в 2,78 раза, саркома — в 1,43 раза, а плоскоклеточный рак — в 5,42 раза чаще [19]. По локализации опухолевого процесса: доля поражения молочной железы у животных немного ниже, чем у людей, — на 3,3%, а поражения кишечника, дыхательной системы и мочевого пузыря несколько выше — на 9,5 12,8 и 3,8% соответственно [20].

Поскольку выборка включала большую долю новообразований неустоленной морфологии, были проведены дополнительные гистопатологические исследования аутопсийного материала легочной ткани, почки и челюсти.

В результате дополнительных гистологических исследований удалось уточнить диагнозы. Исследование легочной ткани самки бенгальской кошки 11 лет с диагнозом «лимфома» выявило выраженное пропитывание паренхимы легкого эритроцитами с диффузным замещением нормальной архитектоники и выраженным снижением воздушности. В просвете альвеол отмечены альвеолярные макрофаги и небольшое количество нейтрофилов (протеиноз). В строме отмечено повышенное количество фиброзной ткани и ее утолщение за счет пролиферации (рис. 1). Опухолевый рост отсутствовал. В результате был поставлен диагноз: «диффузное венозно-капиллярное полнокровие, слабая хроническая активная интерстициальная пневмония с фиброзом паренхимы».

При гистопатологическом исследовании аутопсийного материала новообразования ротовой полости самца кошки метис был выявлен плоскоклеточный рак (рис. 2). В срезах представлена высокая клеточность, состоящая из гнезд опухолевых эпителиальных клеток, погруженных в фиброзную строму. Опухолевые клетки имеют умеренно обильное количество полигональной эозинофильной цитоплазмы. Ядра клеток выражено полиморфные, округлые и овальные, размером от средних до крупных, с грубозернистым хроматином и 1–3 полиморфными нуклеолами. Митозы представлены в количестве 0–1 в поле зрения $\times 400$. В центре опухолевых гнезд отмечается ороговение и представлены эозинофильные массы кератина, клеточный детрит и нейтрофилы.

В ходе гистопатологических исследований глазных яблок кошек производили оценку изменений в роговице, сосудистой оболочке, сетчатке, области зрительного нерва, тапетуме. У 12 (63,2%) кошек исследуемой выборки группы

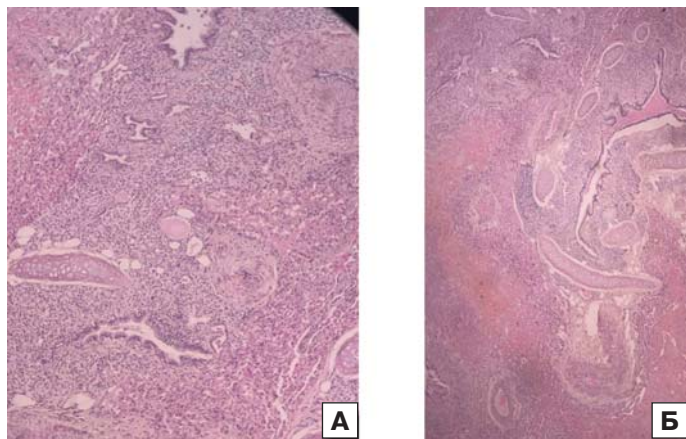


Рис. 1. Микрофотография легочной ткани самки бенгальской кошки 11 лет с диагнозом «лимфома». Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×10

Fig. 1. Microphotograph of the lung tissue of a female Bengal cat, 11 years old, diagnosed with lymphoma. Hematoxylin and eosin staining, magnification 10×10

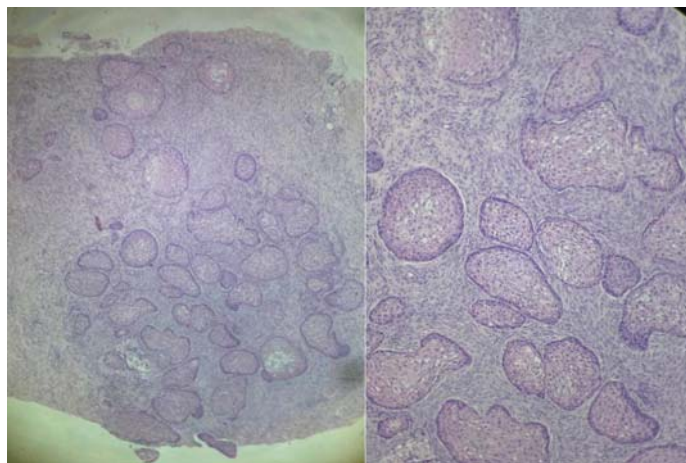


Рис. 2. Микрофотографии плоскоклеточного рака самца кошки метис. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×10

Fig. 2. Microphotographs of squamous cell carcinoma of a male cat mixed breed. Hematoxylin — eosin, magnification 10×10

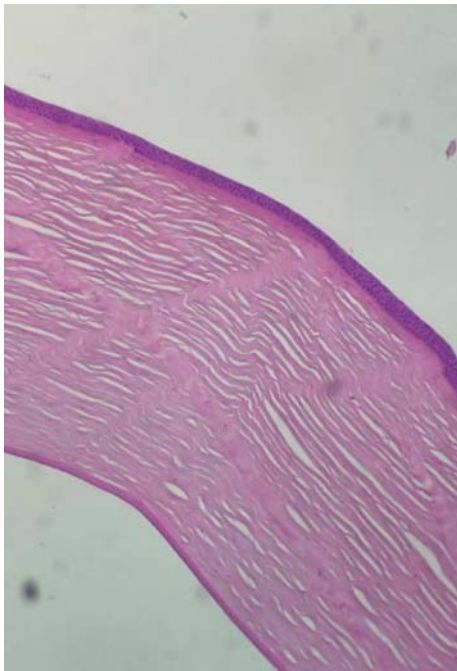


Рис. 3. Роговица кошки, контрольная группа. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×40

Fig. 3. Cat cornea, control group. Hematoxylin-eosin, magnification 10×40

контроля не выявлено гистологических изменений.

У 94,7% кошек гистологически значимых отклонений в строении роговицы не установлено. Стенка роговицы деформирована (артефакт), толщина не измерялась. Поверхность роговицы представлена 5–8 слоями эпителия без значимых гистологических изменений. Строма роговицы состоит из кератиноцитов без значимых гистологических изменений. Десцеметова оболочка и эндотелий роговицы также без значимых гистологических изменений (рис. 3).

У всех кошек сосудистая оболочка была без гистологических находок. Передняя часть представлена скоплениями меланоцитов без значимых гистологических изменений. Кровеносные сосуды не расширены. Цилиарное тело без значимых гистологических изменений. Гребенчатая связка неразличима (рис. 4).

В единичном (5,3%) случае проведено гистопатологическое исследование хрусталика, выявлено большое количество артефактов, значимых гистологических изменений не отмечено. У 78,9% кошек радужная оболочка была представлена меланоцитами в обильном количестве. Кровеносные сосуды не расширены. Радужно-роговичный угол сохранен. Значимых гистологических изменений не обнаружено.

В 100,0% случаев гистологического исследования сетчатки глаз кошек установлено, что сосуды не расширены, без значимых гистологических изменений (рис. 5).

Зрительный нерв кошек исследовался у 63,2%, на всех препаратах представлен нервными волокнами. Воспалительный инфильтрат не выявлен (рис. 6).

У 36,8% кошек исследуемой выборки животных были выявлены гистологические изменения (таблица).

Гистологически значимые находки были обнаружены только в радужной оболочке кошек опытной группы и в роговице — контрольной. Наиболее чувствительной из структур глазного яблока в нашем исследовании оказалась радужная оболочка.

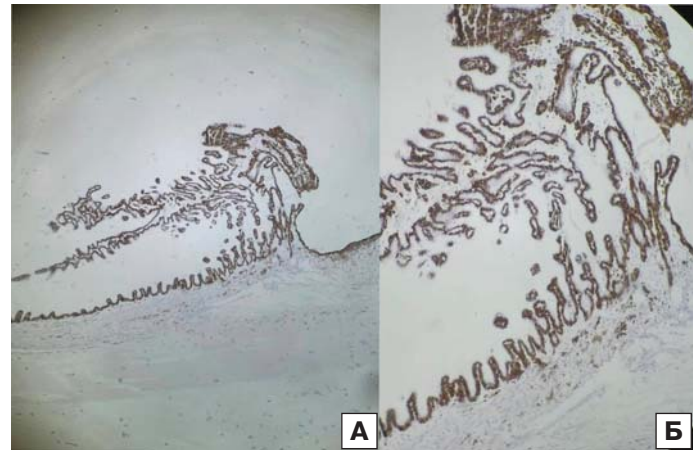


Рис. 4. Сосудистая оболочка самца метиса кошки, 15 лет 4 мес, в анамнезе саркома мочевого пузыря. Ресничное тело. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×2 (А); 10×20 (Б)

Fig. 4. Choroid of a male, mixed-breed cat, 15 yrs. 4 months, history of bladder sarcoma. Ciliary body. Hematoxylin-eosin, magnification 10×2 (A); 10×20 (B)

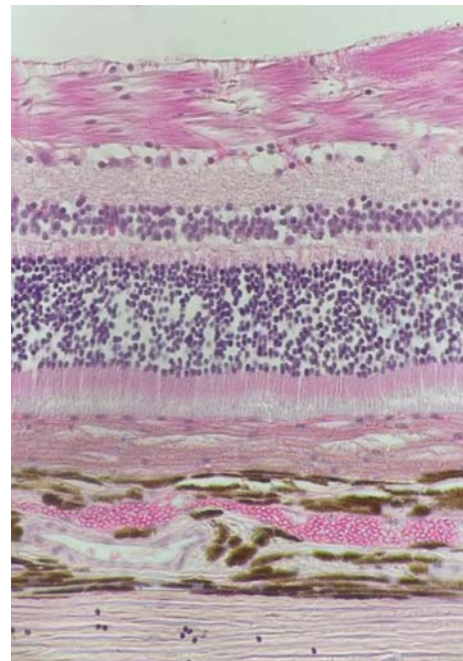


Рис. 5. Сетчатка метиса, кошка, в анамнезе новообразование в грудной полости. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×40

Fig. 5. Retina of a mixed-breed cat, with a history of a neoplasm in the thoracic cavity Hematoxylin-eosin, magnification 10×40

В строении роговицы в единичном случае выявлена деформация стенки роговицы (артефакт) и слабое утолщение за счет гиперплазии переднего эпителия роговицы (рис. 7).

В 4 (21,1%) случаях при гистопатологических исследованиях поставлен или уточнен онкологический диагноз: «меланома», «лимфома».

В первом случае у самки бенгальской кошки 11 лет, в анамнезе лимфома, выявлено новообразование радужной оболочки, меланцитомы (рис. 8). Радужная оболочка очагово утолщена за счет округлого, хорошо очерченного образования высокой клеточности, состоящего из меланоцитов округлой и полигональной формы с обильно пигментирован-

Таблица. Гистологические находки в структурах глазного яблока кошек, n = 19, (%)
Table. Histological findings in the structures of cat's eyeball, n = 19, (%)

Группа Group	Структуры глазного яблока Structures of the eyeball					
	роговица cornea	сосудистая оболочка choroid	хрусталик lens	радужная оболочка iris	сетчатка retina	зрительный нерв optic nerve
Опыт Experiment n = 12	—	—	—	6 (50,0)	—	—
Контроль Control n = 7	2 (28,6)	—	—	—	—	—
Всего Total	2 (10,5)	—	—	6 (31,6)	—	—

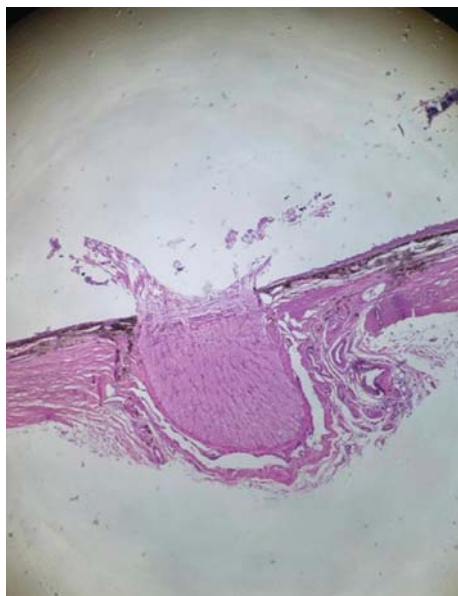


Рис. 6. Выход зрительного нерва кошки (контрольная группа), без гистологических изменений. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10 × 2

Fig. 6. Output of the optic nerve of a cat (control group), without histological changes. Hematoxylin-eosin, magnification 10 × 2

ной цитоплазмой. Ядерные детали клеток частично скрыты пигментацией, но в целом клетки демонстрируют лишь слабые признаки ядерной атипии. Имеется слабовыраженная склеральная инфильтрация.

Во втором случае у самки бенгальской кошки, 11 лет, в анамнезе новообразование глазного яблока, был уточнен диагноз: «меланома» (рис. 9). Выявлена опухолевая масса обильной клеточности, очагово расширяющая радужную оболочку и состоящая из опухолевых клеток полигональной и округлой формы. Клетки имеют умеренную эозинофильную цитоплазму, в большей части клеток в цитоплазме содержится черный гранулированный пигмент (меланин) в обильном количестве. Ядра округлые и неправильной формы, средних и крупных размеров, с выраженной кариомегалией, грубозернистым хроматином и хорошо визуализируемыми 1–3 крупными нуклеолами. Митозы представлены обильно, в количестве более 20 в 10 полях зрения × 400. Анизоцитоз и анизокариоз выражены значительно. Отмечается слабоинфильтративный рост опухоли в подлежащую склеру. Некрозы в опухоли отсутствуют.

В третьем случае у кошки, метис 9 лет 2 мес, в анамнезе новообразование глаза, установлено диффузное новообра-

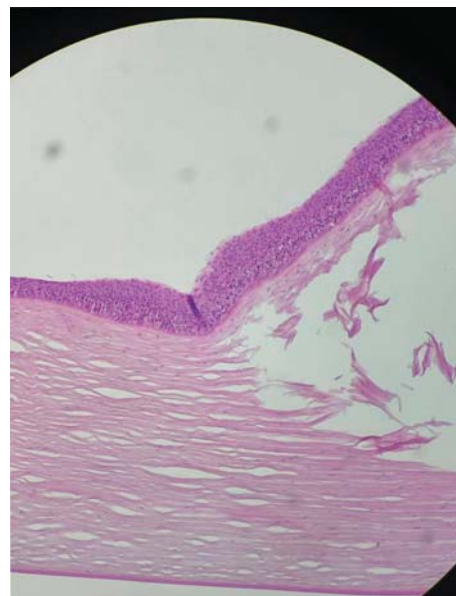


Рис. 7. Гиперплазированный эпителий роговицы кошки контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10 × 2

Fig. 7. Hyperplastic epithelium of the cornea of a cat in the control group. Hematoxylin-eosin, magnification 10 × 2

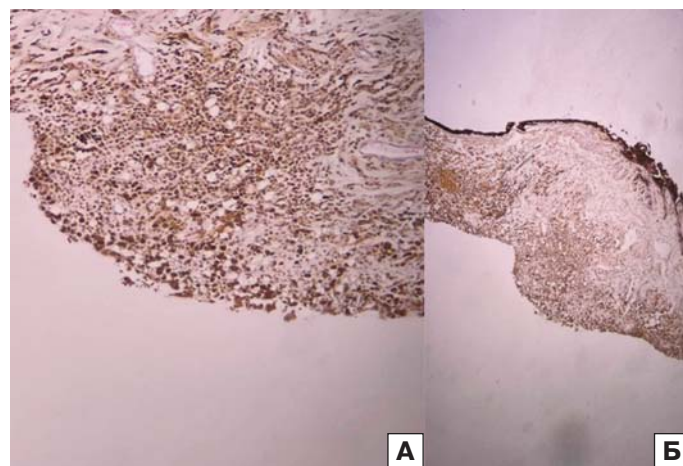


Рис. 8. Микрофотографии радужной оболочки самки бенгальской кошки 11 лет, в анамнезе лимфома. Меланоцитомы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10 × 10 (А), 10 × 2 (Б)

Fig. 8. Microphotographs of the iris of a female Bengal cat 11 years old with a history of lymphoma. Melanocytoma. Hematoxylin-eosin, magnification 10 × 10 (A), 10 × 2 (B)

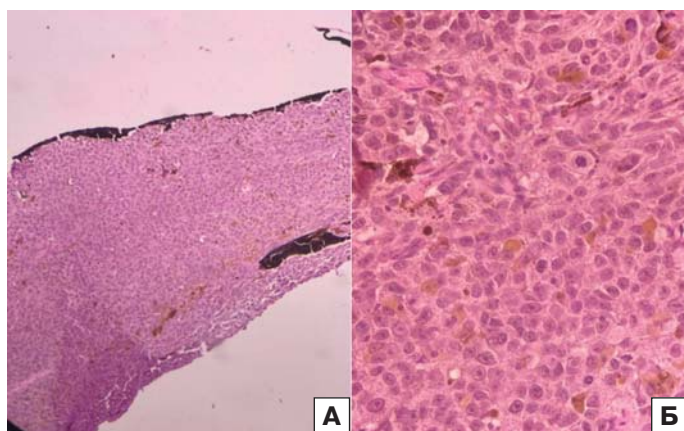


Рис. 9. Микрофотографии меланомы радужки самки бенгальской кошки 11 лет, в анамнезе новообразование глазного яблока. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×20 (А) — новообразование, 10×40 (Б) — митотическая активность и клетки с пигментом (меланин)

Fig. 9. Microphotographs of melanoma of the iris of a female Bengal cat, 11 years old, with a history of neoplasm of the eyeball. Hematoxylin-eosin, magnification 10×20 (A) — neoplasm, 10×40 (Б) — mitotic activity and cells with pigment (melanin)

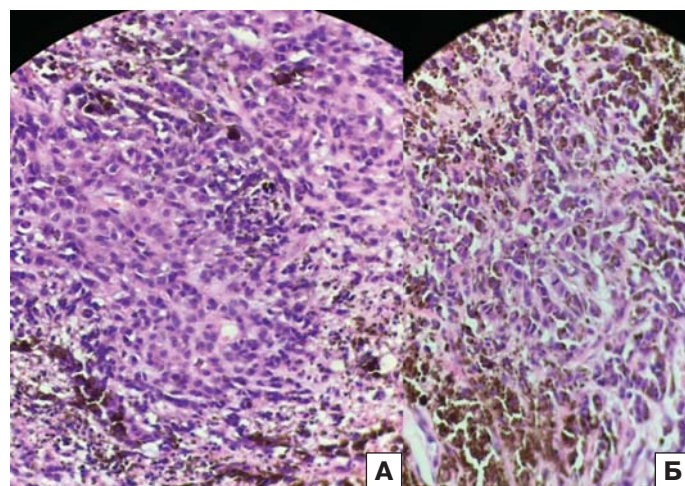


Рис. 10. Микрофотографии новообразования у кошки, метис 9 лет 2 мес, в анамнезе новообразование глаза. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×20 (А) — новообразование, 10×40 (Б) — митотическая активность и клетки с пигментом (меланин)

Fig. 10. Microphotographs of a neoplasm in a mixed-breed cat, 9 years 2 months old, history of eye neoplasm. Hematoxylin-eosin, magnification 10×20 (A) — neoplasm, 10×40 (Б) — mitotic activity and cells with pigment (melanin)

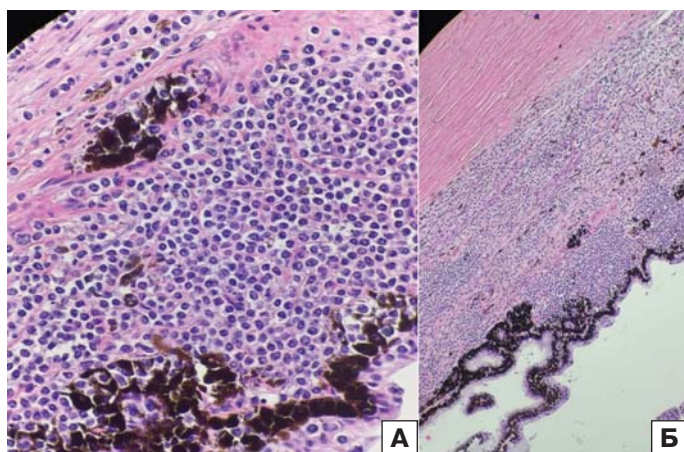


Рис. 11. Микрофотографии новообразования у кошки, метис, в анамнезе новообразование кишечника. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×10 (А), 10×2 (Б), 10×40 (В, Г) — митотическая активность и клетки с пигментом (меланин)

Fig. 11. Microphotographs of a neoplasm in a mixed-breed cat with a history of intestinal neoplasm. Hematoxylin-eosin, magnification 10×10 (A), 10×2 (Б), 10×40 (В, Г) — mitotic activity and cells with pigment (melanin)

зование радужной оболочки, меланома (рис. 10). Меланома является злокачественной и наиболее распространенной опухолью глазного яблока у кошек. Рост опухоли нередко ассоциирован с глаукомой. Опухолевая масса обильной клеточности, очагово расширяющая радужную оболочку, состоит из опухолевых клеток полигональной и округлой формы. Клетки имеют умеренную эозинофильную цитоплазму, в большей части клеток в цитоплазме содержится черный гранулированный пигмент (меланин) в обильном количестве. Ядра округлые и неправильной формы, средних и крупных размеров, с выраженной кариомегалией, грубозернистым хроматином и хорошо визуализируемыми 1–3 крупными нуклеолами. Митозы представлены обильно, в количестве более 4 в 10 полях зрения $\times 400$. Анизоцитоз и анизокариоз выражены значительно. Отмечается слабоин-

фильтративный рост опухоли в подлежащую склеру. Некрозы в опухоли отсутствуют.

В четвертом случае у кошки, метис, с новообразованием кишечника в анамнезе отмечается диффузное образование радужки глаза. В срезах представлено новообразование из лимфоидной ткани, крупноклеточная лимфома (рис. 11). Радужка диффузно расширяется за счет мономорфной популяции, состоящей из лимфоидных клеток. Опухолевые клетки имеют скудно-умеренное количество эозинофильной цитоплазмы, округлой формы ядро с зернистым хроматином, крупного размера (более 2 диаметров эритроцита), 1–4 нуклеолы хорошо просматриваются в ядре. Митозы представлены в среднем до 1 в поле зрения $\times 400$.

В 2 (16,7%) случаях у кошек опытной группы гистологически подтвержден офтальмологический синдром в виде

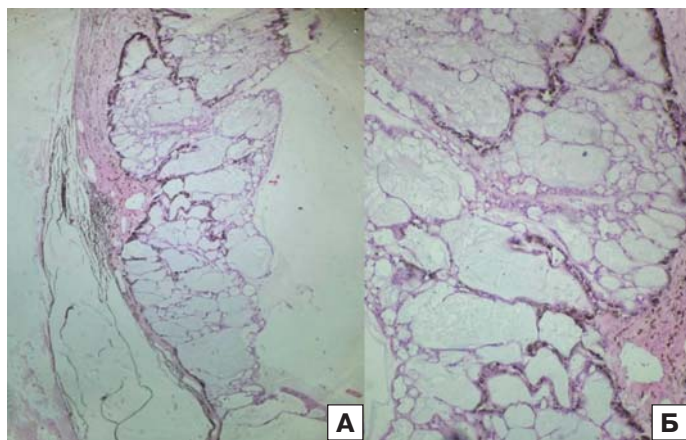


Рис. 12. Кистозные полости радужки глаза самца кошки метиса, в анамнезе новообразование грудной полости, заполненные эозинофильным веществом. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×2 (А), 10×10 (Б)

Fig. 12. Cystic cavities of the iris of a mixed-breed cat with a history of a neoplasm of the thoracic cavity, filled with an eosinophilic substance. Hematoxylin-eosin, magnification 10×2 (A), 10×10 (B)

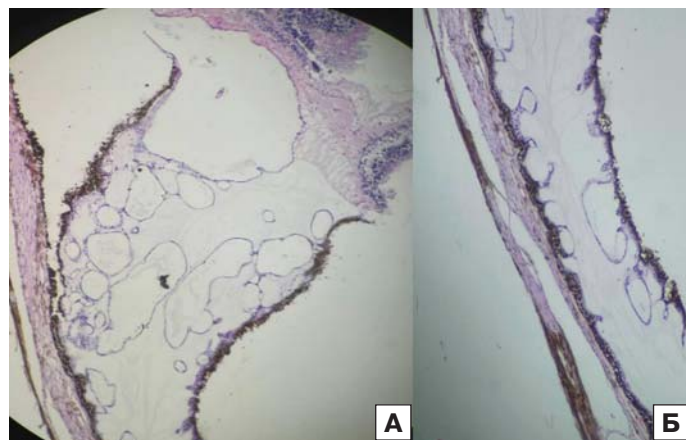


Рис. 13. Кистозные полости радужки глаза самки кошки метиса 7 лет, в анамнезе новообразование молочной железы, заполненные эозинофильным веществом. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10×10 (А), 10×2 (Б)

Fig. 13. Cystic cavities of the iris of a female mixed-breed cat, 7 years old, with a history of mammary gland neoplasm, filled with eosinophilic substance. Hematoxylin-eosin, magnification 10×10 (A), 10×2 (B)

кист радужки глаза, развившийся на фоне онкологических заболеваний.

В первом случае при гистологическом исследовании глазного яблока самца кошки метиса (в анамнезе новообразование грудной полости) отмечались кисты радужки глаза (рис. 12). Представлена меланоцитами в обильном количестве. В толще эпителия выявлены кистозные полости, заполненные эозинофильным веществом. Кисты радужки глаза, вероятно, образуются из-за выпота жидкости или секрета эпителиальных клеток, который скапливается между слоями иридоцилиарного эпителия, растягивая его.

Во втором случае при гистологическом исследовании глазного яблока самки кошки метиса 7 лет (в анамнезе новообразование молочной железы) также отмечались кисты радужки глаза, однако они были менее выражены, чем у предыдущего пациента (рис. 13).

ВЫВОДЫ

1. У 36,8% кошек исследуемой выборки животных выявлены гистологические изменения глаз. Гистологически значимые находки обнаружены только в радужной оболочке кошек опытной группы и в роговице — контрольной. Наиболее чувствительной из структур глазного яблока в данном исследовании оказалась радужная оболочка.

2. В этиологии новообразований в большей степени выявлены лимфомы и меланомы — по 16,7% случаев, саркомы и плоскоклеточный рак — по 8,3% случаев.

3. Наибольшее поражение раком отмечено у органов чувств — 25,0% случаев; молочной железы, лимфоузлов, кишечника и грудной полости — по 16,7% случаев; печени, ротовой полости, мочевого пузыря — 8,3% случаев в выборке.

4. У 21,18% животных установлены поражения двух органов и у 16,7% более двух.

5. В 21,1% случаев при гистопатологических исследованиях поставлен или уточнен онкологический диагноз: «меланома», «лимфома».

6. У 16,7% кошек опытной группы гистологически подтвержден офтальмологический синдром в виде кист радужки глаза, развившийся на фоне онкологических заболеваний.

Литература/References

1. Апрелев А.Е., Абдулгазинова З.Ф., Закирова И.И., Апрелев А.А. Эпидемиология новообразований глаза и его придаточного аппарата в Оренбургском регионе. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 7–10. [Aprelev A.E., Abdulgazizova Z.F., Zakirova I.I., Aprelev A.A. Epidemiology of neoplasms of the eye and adnexa in Orenburg region. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 7–10 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-7-10>
2. Яровой А.А., Голубева О.В. Внутритканевая брахитерапия новообразований орбиты (обзор литературы). *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011; 56 (6): 68–76. [Yarovoy A.A., Golubeva O.V. Interstitial brachytherapy for orbital tumors (literature review). *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2011; 56 (6): 68–76 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22625712>
3. Добсон Д.М., Мелланби Р., Бейкон Н. Онкология собак и кошек. Москва: Аквариум-Принт; 2017. [Dobson D.M., Mellanbi R., Bejkon N. *Oncology of dogs and cats*. Moscow: Akvarium-Print; 2017 (In Russ.)].
4. Хюлья Г.С. Офтальмологические проявления системных онкологических заболеваний. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2019; 4: 23–6. [Khyul'ya G.S. Ophthalmological manifestations of systemic oncological diseases. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2019; 4: 23–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2019-4-23-26>
5. Богинская О.А., Першин Б.С., Смирнова А.Б. Клиника, диагностика и лечение паранеопластических синдромов в офтальмологии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; 10 (4): 26–31. [Boginskaya O.A., Pershin B.S., Smirnova A.B. Clinic, diagnosis and treatment of paraneoplastic syndromes in ophthalmology. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2015; 10 (4): 26–31 (In Russ.)].
6. Трофимцов Д.В., Вилковскый И.Ф., Корнюшенков Е.А. Онкология мелких домашних животных. Москва: Издательский дом «Научная библиотека»; 2017. [Trofimov D.V., Vilkovskiy I.F., Kornjushenkov E.A. *Small Animal Oncology*. Moscow: Izdatel'skiy dom "Nauchnaya biblioteka"; 2017 (In Russ.)].
7. Соломахина Л.А. Офтальмологические проявления вирусной лейкемии кошек. *Журнал VetPharma*. 2016; 12: 35–42. [Solomakhina L.A. Ophthalmologic manifestations of feline leukemia virus. *VetPharma*. 2016; 12: 35–42 (In Russ.)]. <https://vetpharma.org/articles/119/6485/>
8. Шульга Е.С. Внутриглазная лимфома и ее проявления у мелких домашних животных. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2019; 1 (75): 131–2. [Shul'ga E.S. Intraocular lymphoma and its manifestations in small domestic animals. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2019; 1 (75): 131–2 (In Russ.)].
9. Kovalcuka L, Sarpio L, Nikolajenko M. Comparison of five conjunctival cytology sampling methods in normal cat eyes. *Vet World*. 2023 Apr; 16 (4): 779–85. doi: 10.14202/vetworld.2023.779-785
10. Kartashov S, Rakitjanskaya A, Petrova M, Sultanova M, Oboeva M. Cytological diagnosis of infectious conjunctivitis in cats. *E3S Web of Conferences*. 2019; 135: 01073. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/201913501073>
11. Alroy J, Bachrach AJr, Thalhammer JG, et al. Clinical, neurophysiological,

- biochemical and morphological features of eyes in Persian cats with mannosidosis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1991; 60 (3): 173–80. doi: 10.1007/BF02899544
12. Lütjen-Drecoll E, Narfström K. Morphological changes in the anterior segment of the Abyssinian cat eye with hereditary rod-cone degeneration. *Curr Eye Res*. 2005 Oct; 30 (10): 855–62. doi: 10.1080/02713680591006219
13. Lucyshyn DR, Vernau W, Maggs DJ, Murphy CJ, Leonard BC. Correlations between clinical signs and corneal cytology in feline eosinophilic keratoconjunctivitis. *Vet Ophthalmol*. 2021; 00: 1–7. doi.org/10.1111/vop.12909
14. Lim C., Brazzell J. Ocular Cytology of the Cat. In: *Veterinary Cytology*. 2020. Chapter 20. <https://doi.org/10.1002/9781119380559.ch20>
15. Саакян С.В., Свирина И.В., Цыганков А.Ю., Жаров А.А., Измайлова Н.С. Клинико-морфологические особенности и оценка выживаемости больных с меланомой радужки. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (1): 47–54. [Saakyan S.V., Svirina I.V., Tsygankov A.Yu., Zharov A.A., Izmailova N.S. Clinical and morphological features and the assessment of survival in patients with iris melanoma. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (1): 47–54 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-47-54>
16. Zernii EY, Baksheeva VE, Iomdina EN, et al. Rabbit models of ocular diseases: new relevance for classical approaches. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016; 15 (3): 267–91. doi: 10.2174/187152731566615110124957
17. Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В. Экспериментальная модель глаукомы у животных. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2018; 3: 139–42. [Petrov S.Yu., Subbot A.M., Volzhanin A.V. Experimental model of glaucoma in animals. *Point of view. East — West*. 2018; 3: 139–42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-139-142>
18. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 43: 17–5. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.07.001>
19. Гордеев С.С., Магаррамова З.Н., Мышляков В.С., Мамедли З.З., Стилиди И.С. Редкие злокачественные новообразования в практике онкопроктолога: ретроспективный анализ опыта клиники за 20 лет. *Поволжский онкологический вестник*. 2022; 13. 4 (52): 31–7. [Gordeev S.S., Magarramova Z.N., Myshlyakov V.S., Mamedli Z.Z., Stilidi I.S. Rare malignant neoplasms in the practice of oncoproctologist: a retrospective analysis of the clinic's experience over 20 years. *Povolzhskiy onkologicheskij vestnik*. 2022; 13. 4 (52): 31–7 (In Russ.)]. doi.org/10.32000/2078-1466-2022-4-31-37
20. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2015; 4 (6): 79–86. [Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of global and Russian trends in cancer incidence in the 21st century. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2015; 4 (6): 79–86 (In Russ.)]. doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86

Вклад авторов в работу: Д.А. Вильмис — сбор данных, написание статьи; М.В. Степанова — сбор данных и их интерпретация, написание статьи; Л.Ф. Сотникова — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contribution: D.A. Vilms — data collection, writing of the article; M.V. Stepanova — data collection and interpretation, writing of the article; L.F. Sotnikova — development of the concept and design of the study, final preparation of the article draft for publication.

Поступила: 22.05.2024. Переработана: 09.09.2024. Принята к печати: 14.10.2024

Originally received: 22.05.2024. Final revision: 09.09.2024. Accepted: 14.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Волоколамское шоссе, д. 11, Москва, 125080, Россия
Дарья Александровна Вильмис — канд. вет. наук, научный сотрудник лаборатории онкологии, офтальмологии и биохимии, доцент кафедры болезней мелких домашних, лабораторных и экзотических животных

Марина Вячеславовна Степанова — д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории онкологии, офтальмологии и биохимии, заведующая кафедрой биоэкологии и биологической безопасности, ORCID 0000-0002-0041-1091

Лариса Федоровна Сотникова — д-р вет. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории онкологии, офтальмологии и биохимии, заведующая кафедрой болезней мелких домашних, лабораторных и экзотических животных

Для контактов: Дарья Александровна Вильмис,
vilmisda@mgupp.ru

Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), 11, Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russia

Darya A. Vilms — Cand. of Veterinary Sci., researcher in the laboratory of oncology, ophthalmology and biochemistry, associate professor in chair of diseases of small domestic, laboratory and exotic animals

Marina V. Stepanova — Dr. of Biol. Sci., associate professor, leading researcher of the laboratory of oncology, ophthalmology and biochemistry, head of chair of bioecology and biological safety, ORCID 0000-0002-0041-1091

Larisa F. Sotnikova — Dr. of Veterinary Sci., professor, principal researcher of the laboratory of oncology, ophthalmology and biochemistry, head of chair of diseases of small domestic, laboratory and exotic animals

For contacts: Darya A. Vilms,
vilmisda@mgupp.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-92-99>



Регуляция активности коллагенолитических ферментов с помощью тромбоцитных препаратов *in vitro*

Е.В. Ченцова¹, Н.В. Боровкова^{2,3}, К.В. Сироткина^{1✉}, М.С. Макаров², М.В. Сторожева², И.Н. Пономарев²

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 *in vitro* влияние тромбоцитных препаратов на активность коллагенолитических ферментов. **Материал и методы.** В качестве коллагеновых матриц использовали трансплантаты амниона человека и коллагеновые повязки на основе коллагена I типа человека. В качестве источника коллагенолитических ферментов использовали препарат Ферменкол. Исследовали тромбоцитные препараты: богатая тромбоцитами плазма (БотП); концентрированная суспензия тромбоцитов, отмытых от плазмы (ОтмТр); бедная тромбоцитами плазма (БедПл); лизаты БотП, БедПл и ОтмТр. Для оценки антиколлагенолитической активности определяли уровень автофлуоресценции коллагена тканевых трансплантатов, концентрацию коллагена в растворе, интенсивность пролиферации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) на поверхности трансплантатов. **Результаты.** Препараты на основе БотП и ОтмТр вызывали значительное ингибирование коллагенолитической активности, которое отсутствовало при использовании БедПл. Интенсивность подавления коллагенолитических ферментов в БотП и ОтмТр зависела от исходного содержания тромбоцитов с гранулами. Тромбоцитные препараты значительно усиливали адгезию и рост ММСК на поверхности амниона и коллагеновой повязки. **Заключение.** Использование тромбоцитарных лизатов позволяет получить препараты, в которых совмещается подавление коллагенолитической активности и ростстимулирующий эффект, который сохраняется даже при разведении лизата БотП в отношении 1:200. Для эффективного ингибирования коллагенолитических ферментов рекомендуется использовать БотП с исходной концентрацией тромбоцитов с гранулами не менее 350 тыс/мкл.

Ключевые слова: амнион; коллаген; тромбоциты; антиколлагенолитическая активность; автофлуоресценция; пролиферация

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., Макаров М.С., Сторожева М.В., Пономарев И.Н. Регуляция активности коллагенолитических ферментов с помощью тромбоцитных препаратов *in vitro*. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 92-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-92-99>

Regulation of collagenolytic activity using platelet preparations *in vitro*

Ekaterina V. Chentsova¹, Natalia V. Borovkova^{2,3}, Kseniya V. Sirotkina¹✉, Maksim S. Makarov²,
Maya V. Storozheva², Ivan N. Ponomarev²

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 study different platelet preparations' impact on collagenase activity *in vitro*. **Materials and methods.** Human amnion transplants and collagen covers, based on human type 1 collagen, were used as collagen matrices. The drug Fermencol was used as a source of collagen-lytic peptidases. We used platelet-rich plasma (PRP); concentrated suspension of platelets washed from plasma (WP); platelet-poor plasma (PPP); lysates of PRP, PPP and WP. To assess the collagen-lytic activity we studied the level of collagen autofluorescence in tissue grafts, collagen concentration in solution, proliferation intensity of mesenchymal multipotent stromal cells (MMSC) on the surface of the grafts. **Results.** Preparations based on PRP and WP stimulated significant inhibition of collagen-lytic activity, which was absent in PPP. The inhibition of collagen-lytic effect in PRP and WP depended on the initial content of platelets with granules. Platelet preparations significantly enhanced the adhesion and growth of MMSC on the surface of the amnion and collagen cover. **Conclusion.** The use of platelet lysates combined high inhibition of collagen-lytic peptidases and growth-stimulating effect, which persists even with dilution of PRP lysate in ratio 1:200. For effective inhibition of collagen-lytic peptidases is recommended to use PRP with initial concentration of platelets with granules at least 350 thousand/ml.

Keywords: amnion; collagen; platelets; anti-collagenase activity; autofluorescence; proliferation

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., Makarov M.S., Storozheva M.V., Ponomarev I.N. Regulation of collagenolytic activity using platelet preparations *in vitro*. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 92-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-92-99>

Лекарственные препараты на основе тромбоцитов человека могут быть совмещены с различными раневыми покрытиями, в том числе с тканевыми трансплантатами. Насыщение раневых покрытий тромбоцитами позволяет увеличить их общий репаративный потенциал, получить раневое покрытие с определенным биологическим эффектом. В зависимости от типа тканевого дефекта актуальным является выбор оптимальной формы тромбоцитных препаратов. Тромбоциты могут быть использованы в виде высококонцентрированной суспензии в плазме (богатая тромбоцитами плазма, БоТП) или в бесплазменной среде, в виде тромбоцитарного лизата, также возможно использование плазмы, полученной после полной или частичной деградации тромбоцитов [1–3]. Изделия на основе коллагена представляются весьма удобными носителями тромбоцитных препаратов благодаря таким свойствам, как биосовместимость, гигроскопичность, высокая адгезивная привлекательность для тромбоцитов, а также их гранул [4]. При лечении дефектов роговицы востребованы тканевые трансплантаты с малой толщиной и невысокой степенью компактизации коллагена. К ним относятся коллагеновые повязки, а также трансплантаты на основе амниона. Ранее нами было показано, что совмещение трансплантатов амниона с тромбоцитными препаратами увеличивает их ростстимулирующий эффект [5]. При этом мы не учитывали наличие в тромбоцитах тканевых ингибиторов металлопротеиназ и других биологически активных веществ, способных регулировать активность коллагенолитических ферментов [6]. Использование тромбоцитных препаратов в качестве ингибитора

коллагенолитических ферментов представляется весьма перспективным при лечении кератолитизиса.

ЦЕЛЬ работы — оценка влияния тромбоцитных препаратов на активность коллагенолитических ферментов *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в 2022–2023 гг. в научном отделении биотехнологии и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. В качестве коллагеновых матриц использовали образцы аллогенного амниона и коллагеновые повязки на основе коллагена I типа человека. Образцы амниона предварительно консервировали путем высушивания на поверхности силикатных гранул по стандартной методике [7]. Коллагеновые повязки готовили из 0,7–0,8%-ного раствора жидкого коллагена I типа человека, выделенного из сухожилий доноров тканей [8]. В качестве источника коллагенолитических ферментов использовали препарат Ферменкол, содержащий 9 типов коллагенолитических ферментов. Для разведения сухой фракции ферментов использовали изотонический физраствор (0,9% хлорид натрия), 4 мг сухой фракции разводили 40 мл физраствора. Опытные образцы амниона и коллагеновых повязок площадью 0,5–1,0 см² предварительно вымачивали в изотоническом физрастворе, затем помещали в эппендорфы и вымачивали в 500 мкл препарата Ферменкол или 500 мкл смеси ферменкола и тромбоцитных препаратов в течение 10 мин при 20–22 °С. Во всех случаях соотношение ферменкола и тромбоцитных препаратов составляло 1:1.

В работе использовали следующие тромбоцитные препараты: БоТП; концентрированная суспензия тромбоцитов, отмытых от плазмы (ОтмТр); бедная тромбоцитами плазма (БедПл); лизаты БоТП, БедПл и ОтмТр; лизаты БоТП, разведенные изотоническим физраствором 0,9 % хлорида натрия в соотношении 1:200 и 1:300. Для получения БоТП пробирки с исходной кровью, консервированной на цитрате или ЭДТА, центрифугировали в течение 4–5 мин с ускорением 300–350 g, затем отбирали супернатантную плазму с тромбоцитами и повторно центрифугировали плазму в течение 17 мин с ускорением 700 g. В результате на дне формировался осадок тромбоцитов. Супернатант представлял собой БедПл с концентрацией тромбоцитов менее 100 тыс/мкл. БедПл в количестве от 2/3 до 3/4 от всего ее объема удаляли из пробирки, в оставшемся объеме ресуспендировали осадок тромбоцитов для получения БоТП. Для получения ОтмТр проводили двухэтапное центрифугирование тромбоцитов с теми же режимами, как и при получении лизата БоТП. После получения осадка тромбоцитов из образцов удаляли всю жидкую фракцию и вносили фосфатно-солевой раствор PBS с pH = 7,3 или изотонический 0,9%-ный раствор хлорида натрия в объеме от 1/4 до 1/3 от всего объема забранной плазмы, проводили ресуспендирование осадка до полного исчезновения тромбоцитарных конгломератов. Для получения тромбоцитарных лизатов образцы БоТП, ОтмТр и БедПл замораживали до –40 °C с последующей медленной разморозкой при +2–4 °C [9]. Для оценки содержания тромбоцитов с гранулами использовали способ оценки морфофункционального статуса тромбоцитов, основанный на витальном окрашивании клеток. Концентрация тромбоцитов с гранулами БоТП и ОтмТр варьировала от 280 до 480 тыс/мкл.

Антиколлагенолитическую активность оценивали по общему количеству свободного белка в среде после обработки трансплантатов и по уровню автофлуоресценции коллагена в составе трансплантатов. Общий белок определяли по УФ-методике оценки общей концентрации белка [10, 11]. Методика основана на двух физико-химических свойствах белков: 1-е — поглощение белков в УФ-области — количественно описывается законом Бера — Ламберта — Бугера, где оптическая плотность раствора линейно зависит от концентрации белка в растворе; 2-е — соотношение оптической плотности белков при длине волны 280 и 260 нм — является стабильным для белков, независимо от их типа. Таким образом, регистрация оптической плотности при 280 и 260 нм позволяет оценить общую концентрацию белка в смеси белков [11]. С помощью спектрофотометра оценивали оптическую плотность среды при длине волны 280 нм (A280) и 260 нм (A260), концентрацию белка (мг/мл) рассчитывали по формуле: концентрация белка = $1.55A_{280} - 0.76A_{260}$. Оценивали содержание общего белка при экспозиции коллагеновой повязки в физрастворе, в растворе ферменкола (разведение физраствором 1:1) без повязки, в смеси раствора ферменкола и тромбоцитарного лизата, разведенного 1:200 или 1:300 (соотношение раствора ферменкола и лизата составляло 1:1). Параллельно оценивали концентрацию белка в растворе ферменкола и смеси ферменкол + тромбоцитарный лизат без добавления повязок для оценки исходного уровня белка в растворе ферменкола и в лизате. Для оценки концентрации свободного коллагена из концентрации общего белка в опыте вычитали концентрацию белка в растворе ферменкола и смеси ферменкол + тромбоцитарный лизат.

Для количественной характеристики автофлуоресценции коллагеновых волокон использовали параметр средней

интенсивности свечения (mean fluorescence activity, MFI). Полученные цифровые фотографии переносили в программу Adobe Photoshop 8, выделяли отдельные изображения коллагеновых волокон и определяли интенсивность их флуоресценции в фут-канделах [12]. Оценку антиколлагенолитической активности тромбоцитных препаратов оценивали по сохранности MFI тканевых трансплантатов и выражали в процентах. Сохранность MFI рассчитывали по формуле $(MFI_{\text{опыт}} - MFI_{\text{ферменкол}}) / (MFI_{\text{контроль}} - MFI_{\text{ферменкол}})$, где $MFI_{\text{контроль}}$ — уровень автофлуоресценции матриц до воздействия ферменкола, $MFI_{\text{ферменкол}}$ — уровень автофлуоресценции матриц после воздействия ферменкола (ингибирование металлопротеиназ полностью отсутствует), $MFI_{\text{опыт}}$ — уровень автофлуоресценции матриц, вымоченных в тромбоцитных препаратах, после воздействия ферменкола. При $MFI_{\text{опыт}} = MFI_{\text{контроль}}$ сохранность MFI составляет 100 % (коллагенолитические ферменты в составе ферменкола полностью ингибированы, антиколлагенолитическая активность максимальная); при $MFI_{\text{опыт}} = MFI_{\text{ферменкол}}$ сохранность MFI составляет 0 % (антиколлагенолитическая активность полностью отсутствует).

Все исследования *in vitro* проводили на культуре мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) человека 3–8-го пассажа. В каждую лунку с площадью ростовой поверхности 1,9 см² вносили по 10 тыс. клеток в среде ДМЭМ (Dulbecco's Modified Eagle Medium), содержащей 10 % эмбриональной бычьей сыворотки. В контрольные лунки вносили суспензию клеток без трансплантатов, в опытные лунки помещали образцы амниона или коллагеновой губки, затем вносили суспензию клеток. Клетки инкубировали 3 сут при температуре 37 °C и 5%-ной концентрации CO₂ в атмосфере. Оценивали количество клеток на поверхности трансплантатов, общую структурную целостность клеток и их морфологию. Для этого клетки окрашивали витальным (прижизненным) флуорохромным красителем на основе триафлавина — акридинового оранжевого или триафлавина-родамина С. В работе использовали конфокальный микроскоп Nikon Eclipse 80i, совмещенный с флуоресцентной лампой Nikon Intesilight C-HGFi (Nikon Corporation, Япония). Для получения флуоресцентного изображения окрашенных тромбоцитов и диплоидных клеток человека использовали синий светофильтр с λ возбуждения 450–490 нм, λ эмиссии — от 520 нм, время экспозиции — 0,25–1,0 с.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel 2000. Вычисляли средние арифметические значения (M), среднеквадратичные отклонения (σ). Для оценки различий использовали t-критерий Стьюдента. Проверку распределения на нормальность проводили с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Различия значений считали достоверными при уровне значимости более 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Γοὰτῆα αἰδῶεῖ ἑῶααἰ ἰῶεὸς-ἀνῆῖε ἀεὶ ὀαῖ ἰνὸς. В исходных образцах амниона уровень автофлуоресценции составил $7,2 \pm 0,4$, в коллагеновых повязках — $26,4 \pm 0,5$. Если в коллагеновых повязках коллаген имел мелкосетчатую структуру, то в трансплантатах амниона коллаген имел диффузный вид с очень равномерным распределением материала, отдельные волокна не выявлялись (рис. 1, А, Б). После обработки препаратом Ферменкол уровень MFI достоверно снижался в образцах амниона в 2,0 раза, в коллагеновых повязках — в 2,4 раза (табл. 1, рис. 1, В, Г). В присутствии лизатов БоТП и ОтмТр снижение MFI было гораздо менее

выраженным и не превышало 1,2 раза, в присутствии лизатов БедПл уровень MFI значимо не отличался от опытов без использования тромбоцитных препаратов (табл. 1, рис. 1, Д—З). Разведение лизатов БоТП 1:200 и 1:300 достоверно снижало антиколлагенолитическую активность,

с другой стороны, в опытах с разведением лизата БоТП 1:200 MFI амниона и коллагеновых повязок была достоверно выше, чем при обработке ферменколом без тромбоцитных препаратов. В опытах, где использовали БоТП и ОтмТр с разным содержанием тромбоцитов с гранулами, сохран-

ность MFI варьировала в очень широком диапазоне: от 20 до 93 % в трансплантатах через сутки экспозиции и от 5 до 90 % через 3 сут экспозиции. При этом была выявлена выраженная корреляционная связь между общим содержанием тромбоцитов с гранулами и сохранностью MFI, в опытах с амнионом коэффициент корреляции был выше, чем в опытах с коллагеновой повязкой (табл. 2). Наибольшее ингибирование коллагенолитических ферментов ферменкола мы наблюдали при обработке трансплантатов лизатом БоТП или ОтмТр с исходной концентрацией тромбоцитов с гранулами 350–460 тыс/мкл. В этом случае сохранность MFI амниона и коллагеновых повязок составляла 70–90 % через сутки и 60–80 % через 3 сут с момента обработки. При концентрации тромбоцитов в исходной БоТП и ОтмТр выше 460 тыс/мкл и ниже 350 тыс/мкл ингибирующий эффект препарата был гораздо менее выраженным. Таким образом, для ингибирования коллагенолитических ферментов наиболее оправданно использовать лизаты БоТП с концентрацией тромбоцитов с гранулами от 350 до 460 тыс/мкл.

Стоит отметить, что вымачивание трансплантатов в БоТП и ОтмТр проходило при температуре 20–22 °С, при которой в норме отсутствует активная массовая адгезия тромбоцитов. Тромбоцитарные конгломераты и агрегаты не выявлялись на поверхности трансплантатов амниона и коллагеновых повязок. С другой стороны, тромбоциты могли адсорбироваться на поверхности трансплантатов, а также адгезировать дискретно (отдельными клетками). Полученный эффект очень интересен и указывает на то, что высококонцентрированные суспензии тромбоцитов могут быть использованы для повышения антиколлагенолитической активности тромбоцитов без их дополнительной активации или криодеструкции.

Спектроскопический анализ показал, что обработка коллагеновых повязок раствором ферменкола увеличивала концентрацию свободного белка в 2,38 раза, тогда как в присутствии лизата БоТП, разведенного 1:200, активность металлопротеиназ практически отсутствовала. При использовании лизата БоТП, разведенного 1:300, концентрация белка была в 1,46 раза выше, чем в опытах с разведением ли-

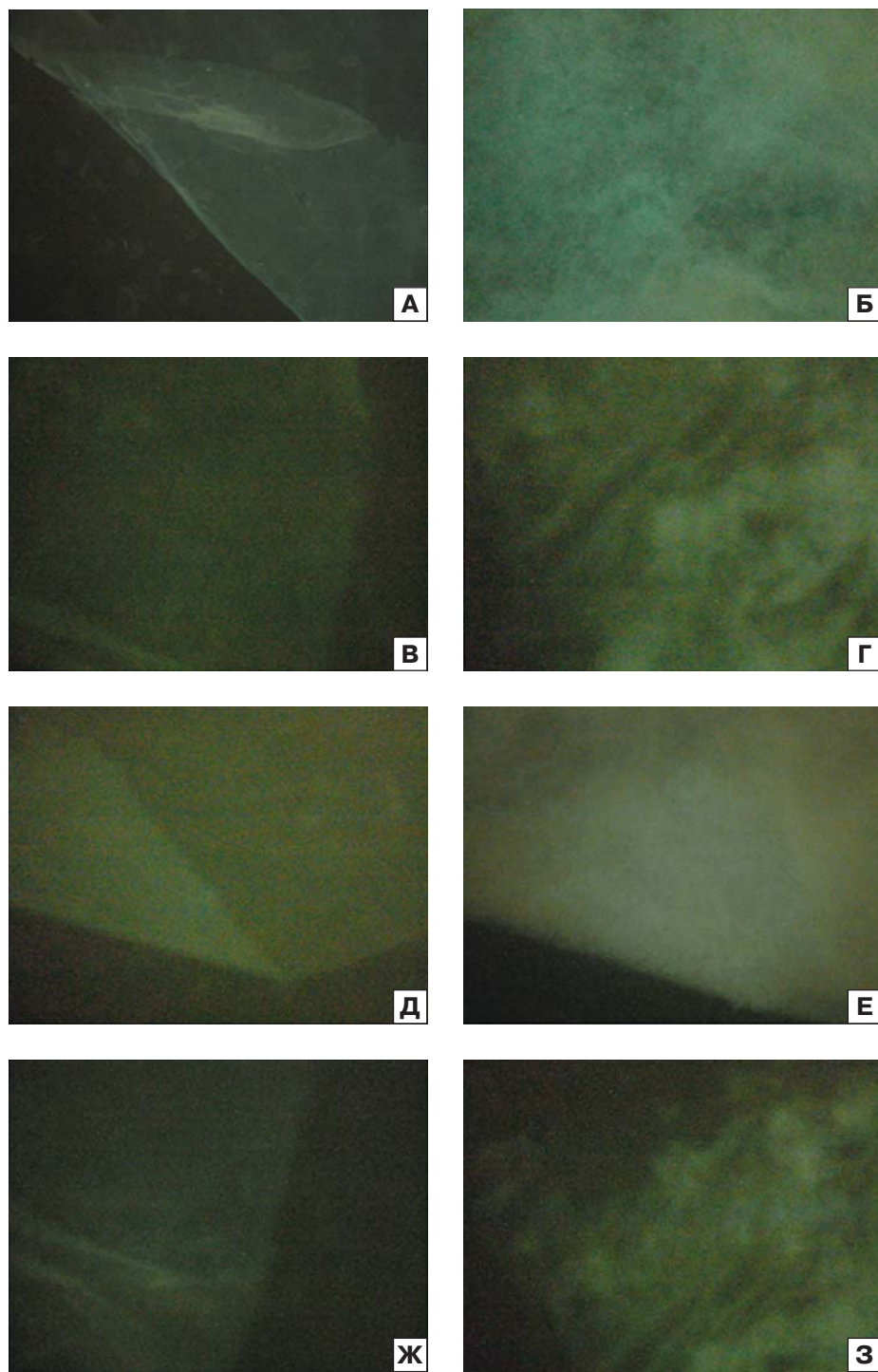


Рис. 1. Автофлуоресценция трансплантатов амниона (левый ряд) и повязки на основе коллагена I типа человека (правый ряд). $\times 40$. А, Б — исходные трансплантаты. В, Г — трансплантаты, обработанные препаратом Ферменкол. Д, Е — трансплантаты, обработанные смесью препарата Ферменкол и лизата БоТП в соотношении 1:1. Ж, З — трансплантаты, обработанные смесью препарата Ферменкол и лизата БедПл в соотношении 1:1

Fig. 1. Autofluorescence of amnion (left column) and human collagen 1 type-based cover (right column). Magnification $\times 40$. А, Б — native tissue grafts. В, Г — tissue graft, treated with Fermencol. Д, Е — tissue graft, treated with Fermencol and PRP lysate, measured 1:1. Ж, З — tissue graft, treated with Fermencol and PPP-lysate, measured 1:1

Таблица 1. Оценка автофлуоресценции тканевых трансплантатов, обработанных смесью тромбоцитарных препаратов и ферменкола
Table 1. Autofluorescence value in tissue grafts, treated with Fermencol and platelet preparation

Тип обработки матрикса для подавления активности коллагенолитических ферментов Type of matrix treatment for inhibition of collagen-lytic peptidases	Амнион Amnion		Коллагеновая повязка Collagen cover	
	Уровень автофлуоресценции, фут-кандел Autofluorescence level, ft-candel			
	через 1 сут после обработки препаратом Ферменкол after 1 day Fermencol treatment	через 3 сут после обработки препаратом Ферменкол after 3 day Fermencol treatment	через 1 сут после обработки препаратом Ферменкол after 1 day Fermencol treatment	через 3 сут после обработки препаратом Ферменкол after 3 day Fermencol treatment
Контроль 1 (матрикса без обработки препаратом Ферменкол и без тромбоцитарных препаратов) Control 1 (without Fermencol and platelet treatment)	7,2 ± 0,4	7,2 ± 0,4	26,4 ± 0,5	26,0 ± 0,5
Контроль 2 (матрикса обработаны препаратом Ферменкол без добавления тромбоцитарных препаратов) Control 2 (Fermencol treatment without platelets)	3,6 ± 0,5*	3,2 ± 0,5*	10,9 ± 1,6*	10,5 ± 1,3*
Лизат БоТП (содержание тромбоцитов с гранулами — 450 тыс/мкл) Lysate of platelet-rich plasma (450 × 10 ³ platelets with granules)	6,1 ± 0,6**	5,7 ± 0,6**	22,8 ± 1,2**	22,6 ± 1,3**
Лизат БедПл (содержание тромбоцитов с гранулами — 35 тыс/мкл) Lysate of platelet-poor plasma (35 × 10 ³ platelets with granules)	3,6 ± 0,5	3,3 ± 0,4	14,4 ± 1,3**	14,0 ± 1,0**
Лизат ОтмТр Lysate of plasma-washed platelets	6,3 ± 0,8**	6,3 ± 0,8**	24,3 ± 1,0**	24,1 ± 1,0**
Лизат БоТП, разведенный физраствором 1:200 Lysate of platelet-rich plasma, measured 1:200	5,3 ± 0,4**	5,2 ± 0,4**	18,5 ± 1,3**	18,5 ± 1,3**
Лизат БоТП, разведенный физраствором 1:300 Lysate of platelet-rich plasma, measured 1:300	4,3 ± 0,7*	4,1 ± 0,7*	13,9 ± 0,6**	13,5 ± 0,5**

Примечание. * — достоверно относительно контроля 1 при p < 0,05, + — достоверно относительно контроля 2 при p < 0,05.
Note. * — reliable relative to control 1 at p < 0.05, + — reliable relative to control 2 at p < 0.05.

Таблица 2. Взаимосвязь (коэффициент корреляции) между содержанием тромбоцитов с гранулами в тромбоцитарных препаратах и сохранностью MFI тканевых трансплантатов, обработанных смесью тромбоцитарных препаратов и ферменкола
Table 2. Correlation between platelet with granules count and MFI survival in tissue grafts, treated with Fermencol and platelet preparation

Тип препарата Type of preparation	Амнион Amnion		Коллагеновая повязка Collagen cover	
	через 1 сут экспозиции after 1 day	через 3 сут экспозиции after 3 day	через 1 сут экспозиции after 1 day	через 3 сут экспозиции after 3 day
БоТП Platelet-rich plasma	0,63	0,66	0,39	0,37
ОтмТр Plasma-washed platelets	0,76	0,59	0,46	0,44

зата 1:200, при этом лизат БоТП, разведенный 1:300, также вызывал ингибирование коллагенолитических ферментов (рис. 2). Таким образом, даже при значительном разведении тромбоцитарных лизатов можно получить препарат, обладающий антипротеазным действием.

Γδīēēōāđāōēāīāy āēōēāīīñōū ēēāōīē īā īīāāđō-īīñōē ōđāīīīēāīōāōīā. При витальном окрашивании

на эпителиальной части амниона можно было видеть большое количество тесно расположенных клеток с низкой яркостью цитоплазмы. Секреторные везикулы в составе клеток амниона не выявлялись (рис. 3, А). С другой стороны, практически все ядра клеток давали зеленое свечение, что говорит о сохранности ДНК в их составе. Наличие плотного монослоя эпителиальных клеток препятствовало

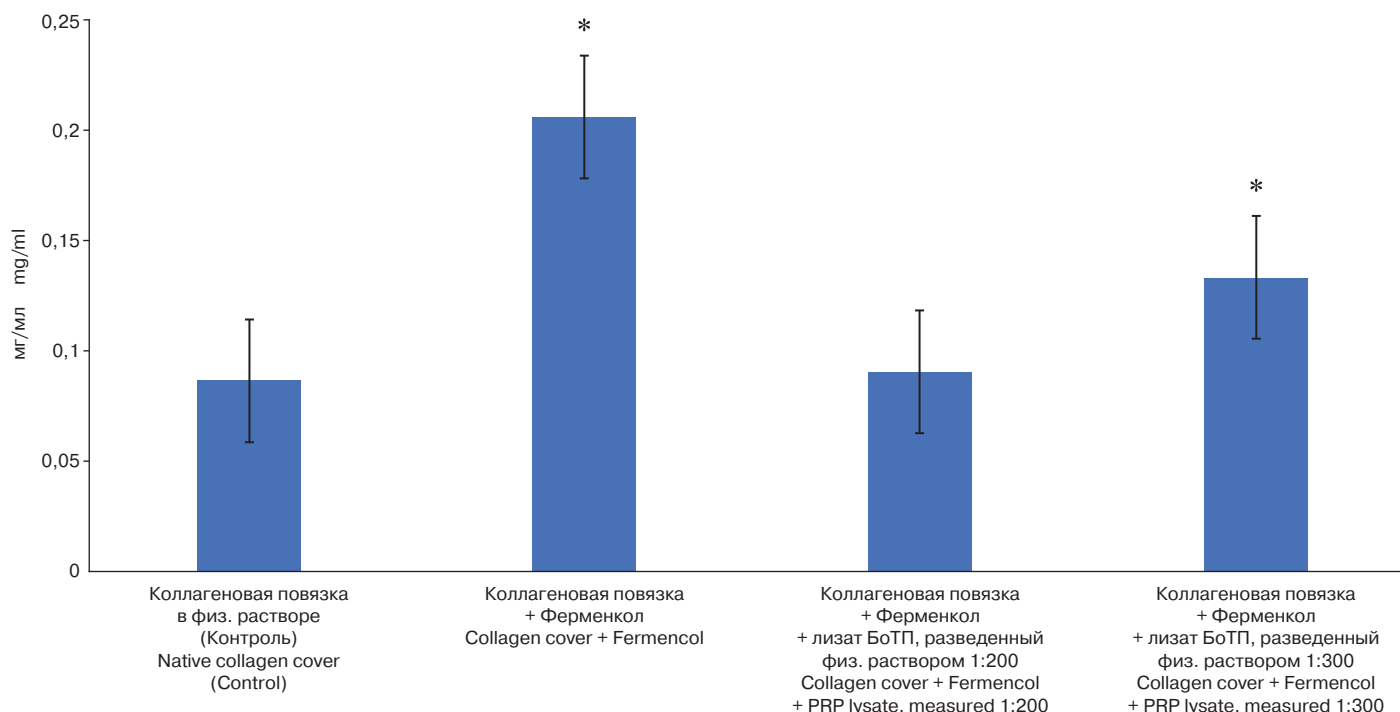


Рис. 2. Концентрация растворимого коллагена после инкубирования коллагеновой повязки с препаратом Ферменкол в присутствии и в отсутствие лизата БоТП

Fig. 2. Concentration of soluble collagen after collagen cover incubation with Fermencol in the presence and absence of PRP lysate

Таблица 3. Плотность ММСК на поверхности трансплантатов, обработанных разными способами, через 3 сут культивирования (тыс/см²)
Table 3. Mesenchymal multipotent stromal cells density of tissue graft after 3 days of cultivation (10³/cm²)

Тип воздействия Type of treatment	Амнион Amnion	Коллагеновая повязка Collagen cover
Контроль 1 (матрикса без обработки препаратом Ферменкол и без тромбоцитарных препаратов) Control 1 (without Fermencol and platelet treatment)	1,4 ± 0,5	7,1 ± 0,8
Контроль 2 (матрикса обработаны препаратом Ферменкол без добавления тромбоцитарных препаратов) Control 2 (Fermencol treatment without platelets)	10,8 ± 0,7	12,6 ± 0,9
Лизат БоТП (содержание тромбоцитов с гранулами — 450 тыс/мкл) Lysate of platelet-rich plasma (450 × 10 ³ platelets with granules)	17,5 ± 1,3 ⁺	16,6 ± 1,0 ⁺
Лизат БедПл (содержание тромбоцитов с гранулами — 35 тыс/мкл) Lysate of platelet-poor plasma (35 × 10 ³ platelets with granules)	12,8 ± 2,7	14,5 ± 2,2
Лизат ОтмТр Lysate of plasma-washed platelets	15,3 ± 0,7	15,2 ± 0,9
Лизат БоТП, разведенный физраствором 1:200 Platelet-rich plasma lysate diluted with saline 1:200	14,7 ± 1,2	13,3 ± 1,9
Лизат БоТП, разведенный физраствором 1:300 Platelet-rich plasma lysate diluted with saline 1:300	7,7 ± 1,6 ⁺	7,9 ± 1,1 ⁺

Примечание. * — достоверно относительно контроля 1 при $p < 0,05$, + — достоверно относительно контроля 2 при $p < 0,05$.

Note. * — reliable relative to control 1 at $p < 0.05$, + — reliable relative to control 2 at $p < 0.05$.

адгезии ММСК на поверхности амниона: через 3 сут плотность ММСК на поверхности была низкой и составляла в среднем $1,4 \pm 0,5$ тыс/см², тогда как на коллагеновых повязках плотность ММСК составила $7,1 \pm 0,8$ тыс/см². После обработки ферменколом собственные эпителиальные клетки уже не выявлялись на поверхности амниона (рис. 3, В), одновременно с этим заметно возрастало число ММСК на поверхности амниона: через 3 сут культивирования плотность ММСК была в среднем в 7,6 раза выше, чем в контрольных образцах, и составляла в среднем $10,8$ тыс/см².

На коллагеновых повязках после обработки ферменколом плотность ММСК также достоверно увеличивалась в 1,8 раза (рис. 3, Б, Г). Активный рост клеток на трансплантатах амниона отмечался также в опытах с использованием лизатов БоТП и ОтмТр, а также лизатов БедПл, в лизатах БоТП, разведенных 1:200 и 1:300, пролиферация ММСК была менее выраженной (табл. 3, рис. 3, Д—З). Увеличение пролиферативной активности ММСК на коллагеновых повязках после обработки ферменколом, по всей видимости, связано со снижением компактизации наиболее крупных коллагено-

вых волокон, с переходом всего коллагена в более диффузное состояние. Показано, что наиболее адгезивно привлекательными для клеток являются коллагеновые матрицы с низкой степенью компактизации волокон, где распределение коллагена является наиболее равномерным и принимает

вид, близкий к мембране [4, 10]. Таким образом, препарат Ферменкол может быть использован для повышения адгезивных свойств тканевых трансплантатов, в том числе трансплантатов с высокой компактизацией коллагена, таких как перикард, твердая мозговая оболочка, дермальный матрикс. Нужно отметить, что в опытах, где использовались препараты с высоким содержанием тромбоцитов с гранулами (лизат БоТП, ОтмТр), пролиферативная активность ММСК была выше, чем при использовании БедПл и лизатов БоТП с сильным разведением. Это указывает на то, что ростовые факторы адсорбируются трансплантатами амниона и коллагеновой повязкой даже в условиях короткой экспозиции при 20–22 °С и оказывают дозозависимое влияние на рост клеток.

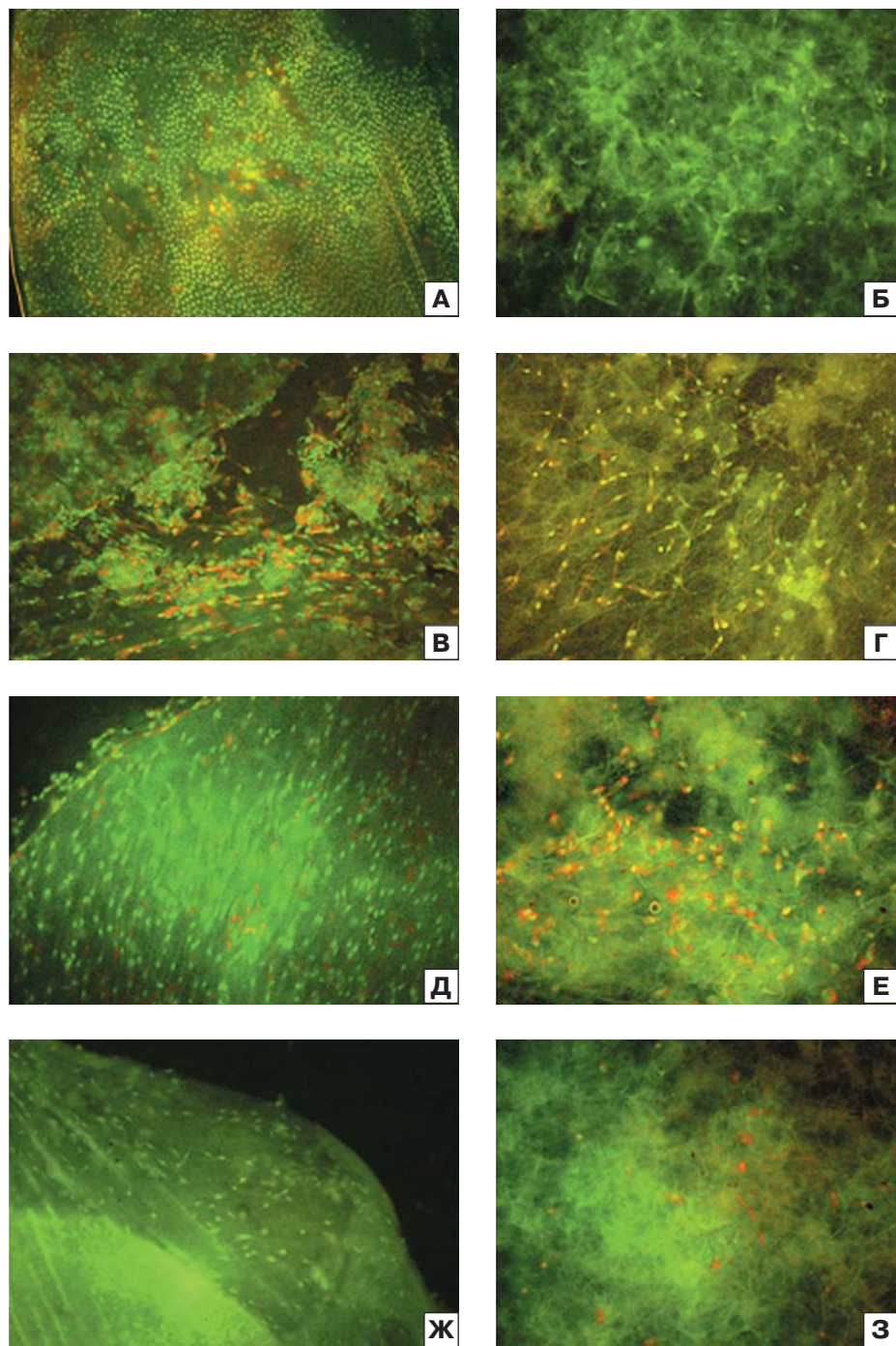


Рис. 3. Рост ММСК на поверхности трансплантата амниона (левый ряд) и повязки на основе коллагена I типа человека (правый ряд) через 3 сут культивирования. Витальное окрашивание трипафлавином — акридиновым оранжевым. $\times 100$. А, Б — исходные трансплантаты. В, Г — трансплантаты, обработанные препаратом Ферменкол. Д, Е — трансплантаты, обработанные смесью препарата Ферменкол и лизата БоТП в соотношении 1:1. Ж, З — трансплантаты, обработанные смесью препарата Ферменкол и лизата БедПл в соотношении 1:1.

Fig. 3. Mesenchymal multipotent stromal cells growth on amnion (left column) and human collagen 1 type-based cover (right column) after 3 days cultivation. Vital staining with trypan blue-acridine orange. Magnification $\times 100$. А, Б — native tissue grafts. В, Г — tissue graft, treated with Fermencol. Д, Е — tissue graft, treated with Fermencol and PRP lysate, in a ratio 1:1. Ж, З — tissue graft, treated with Fermencol and PPP-lysate, in a ratio 1:1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование лизатов высококонцентрированных суспензий тромбоцитов позволяет получить препараты, в которых совмещается высокая антиколлагенолитическая активность и ростстимулирующий эффект, который сохраняется даже при разведении лизата БоТП в отношении 1:200. Эффективность использования суспензий с интактными тромбоцитами (без криодеструкции) зависит от исходного качества тромбоцитов. В связи с этим приготовление лизатов БоТП и ОтмТр представляется более удобным. Наиболее перспективным препаратом, способным ингибировать активность коллагенолитических ферментов, является лизат богатой тромбоцитами плазмы с концентрацией тромбоцитов с гранулами не менее 350 тыс/мкл.

Литература/References

1. Anitua E, Zalduendo M, Troya M, Alkhraisat MH, Blanco-Antona LA. Platelet-rich plasma as an alternative to xenogeneic sera in cell-based therapies: A need for standardization. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (12): 6552. doi: 10.3390/ijms23126552
2. Henschler R, Gabriel C, Schallmoser K, Burnouf T, Koh MBC. Human platelet lysate current standards and future developments. *Transfusion.* 2019; 59: 1407–13. doi: 10.1111/trf.15174
3. Hargett LA, Bauer NN. On the origin of microparticles: From “platelet dust” to mediators of intercellular communication. *Pulm Circ.* 2013; 3 (2): 329–40. doi: 10.4103/2045-8932.114760
4. Jiang LB, Su DH, Liu P, et al. Shape-memory collagen scaffold for enhanced cartilage regeneration: native collagen versus denatured collagen. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26 (10): 1389–99. doi: 10.1016/j.joca.2018.06.004
5. 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>
6. Villeneuve J, Block A, Le Bousse-Kerdil s MC, et al. Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in platelets and megakaryocytes: a novel organization for these secreted proteins. *Exp Hematol*. 2009; 37 (7): 849–56. doi: 10.1016/j.exphem.2009.03.009
 7. Nejad AR, Hamidieh AA, Amirkhani MA, Sisakht MM. Update review on five top clinical applications of human amniotic membrane in regenerative medicine. *Placenta*. 2021; 103: 104–19. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.026
 8. Ермолов А.С., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др. Биологическая повязка для лечения ожогов. Патент РФ № 2314129; 2008. [Ermolov A.S., Smirnov S.V., Khvatov V.B., et al. Biological cover for burn wound treatment. Patent RF No 2314129; 2008 (In Russ.)].
 9. Боровкова Н.В., Макаров М.С., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Пономарев И.Н. Оценка цитокинового состава сыворотки крови и препаратов на основе тромбоцитов человека. *Молекулярная медицина*. 2021; 19 (3): 51–7. [Borovkova N.V., Makarov M.S., Andreev Ju.V., Storozheva M.V., Ponomarev I.N. Evaluation of the cytokine composition of blood serum and preparations based on human platelets. *Molekuljarnaja medicina*. 2021; 19 (3): 51–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03-08>
 10. Степанченко Н.С., Новикова Г.В., Мошков И.Е. Количественное определение содержания белка. *Физиология растений*. 2011, 58 (4): 624–30. [Stepanchenko N.S., Novikova G.V., Moshkov I.E. Quantitative determination of protein content. *Fiziologija rastenij*. 2011, 58 (4): 624–30 (In Russ.)].
 11. Смирнов В.А., Климошкин Ю.Н. Аминокислоты и полипептиды: учебное пособие. Часть I. Самара. Самарский гос. техн. ун-т. 2007. [Smirnov V.A., Klimochkin Yu.N. Amino acids and polypeptides: a tutorial. Part I. Samara. Samara State Technical University. 2007 (In Russ.)].
 12. Макаров М.С., Сторожева М.В., Боровкова Н.В. Значение автофлюоресценции коллагеновых волокон для оценки биологических свойств тканевых трансплантатов. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (2): 83–90. [Makarov M.S., Storozheva M.V., Borovkova N.V. Collagen fiber autofluorescence level in evaluating the biological properties of tissue grafts. *Sovremennye tekhnologii v medicine* 2017; 9 (2): 83–90 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.2.10>

Вклад авторов в работу: Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; К.В. Сироткина — проведение исследований, написание статьи, подготовка иллюстраций; М.С. Макаров — проведение исследований, статистическая обработка и интерпретация данных, написание статьи, подготовка иллюстраций; И.Н. Пономарев, М.В. Сторожева — проведение эксперимента.
Authors' contribution: E.V. Chentsova, N.V. Borovkova — concept and design of the study, editing of the article; K.V. Sirotkina — data collection and processing, writing of the article, preparation of illustrations; M.S. Makarov — data collection, processing and interpretation, writing of the article, preparation of illustrations; I.N. Ponomarev, M.V. Storozheva — experiment conducting.

Поступила: 30.08.2023. Переработана: 10.09.2023. Принята к печати: 11.09.2023
Originally received: 30.08.2023. Final revision: 10.09.2023. Accepted: 11.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Екатерина Валерьяновна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Ксения Валерьевна Сироткина — аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии, врач-офтальмолог, ORCID 0009-0007-5148-1712

¹ ГБУЗ «НМИЦ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

² ФГАОУВО «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 сотрудник¹

Майя Викторовна Сторожева — научный сотрудник¹

Иван Николаевич Пономарев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник¹

Для контактов: Ксения Валерьевна Сироткина, sirorkina.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, ophthalmologist, department of traumatology and reconstructive surgery, ORCID 0009-0007-5148-1712

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 chair of transplantology and artificial organs², ORCID 0000-0002-8897-7523

Maksim S. Makarov — Cand. of Biol. Sci., senior researcher¹

Maya V. Storozheva — researcher¹

Ivan N. Ponomarev — Cand. of Med. Sci., senior researcher¹

For contacts: Kseniya V. Sirotkina, sirorkina.ksen8@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-100-103>

Photophobia or thermophobia in dry eye

Adel Ebraheem

University of Maryland School of Medicine 419 W. Redwood Street, Suite 470 Baltimore, MD 21201, USA
University of Maryland Medical Center (UMMC). 22 S. Greene Street, Baltimore, MD 21201, USA
AEbraheem@som.umaryland.edu

The sensory nerves that are accountable for the sensation of the cornea originate from the ophthalmic division of the trigeminal ganglion. Around 20% of the nociceptors present in the cornea serve a vital function in transmitting intense and sharp pain sensations when there is mechanical contact with the ocular surface. Roughly 70 percent of the nociceptors present in the cornea respond to different chemical stimuli, such as acetylcholine, prostaglandins, and bradykinin, as well as heat and mechanical irritants. The rest of the receptors are sensitive to temperature. Most of the patients who have cornea pathological conditions complain of photophobia as one of the clinical signs. Photophobia is characterized by an elevated sensitivity of the eye to light in contrast to its usual reaction. Given that light is composed of various wavelengths, each containing a certain amount of thermal radiation energy, the term “thermophobia” might be a more suitable descriptor than photophobia. This paper presents novel findings on the perception of photophobia in cornea inflammatory conditions. It thoroughly explores the proposed neural pathway of photophobia in various neurological and eye medical conditions, shedding light on the potential underlying causes for patients experiencing photophobia, even when the exact cause remains undetermined.

Keywords: cornea; dry eye syndrome; photophobia; thermophobia; cornea inflammation

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

Acknowledgments: Graphic illustration. Emad Roufaeil.

For citation: Ebraheem A. Photophobia or thermophobia in dry eye. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 100-3 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-100-103>

Фотофобия или термофобия при синдроме сухого глаза

Адель Эбрахим

Медицинская школа Мэрилендского университета, 419 W. Redwood Street, Suite 470 Baltimore, MD 21201, США
Медицинский центр Мэрилендского университета (UMMC). 22 S. Greene Street, Baltimore, MD 21201, США

Резюме. Чувствительные нервы, которые отвечают за чувствительность роговицы, берут начало в глазном отделе тройничного ганглия. Около 20% ноцицепторов, присутствующих в роговице, выполняют жизненно важную функцию по передаче интенсивных и острых болевых ощущений при механическом контакте с поверхностью глаза. Примерно 70% ноцицепторов, присутствующих в роговице, реагируют на различные химические раздражители, такие как ацетилхолин, простагландины и брадикинин, а также на тепло и механические раздражители. Остальные рецепторы чувствительны к температуре. Одним из клинических признаков у большинства пациентов с патологическими состояниями роговицы являются жалобы на светобоязнь. Светобоязнь характеризуется повышенной (по сравнению с обычной) чувствительностью глаза к свету. Учитывая, что свет включает спектр излучений с различной длиной волны, каждое из которых содержит определенное количество тепловой энергии, термин «термофобия» может быть более подходящим описанием, чем светобоязнь. В статье представлены новые результаты, касающиеся светобоязни при воспалительных состояниях роговицы. В ней подробно описывается предполагаемый нейронный путь светобоязни при различных неврологических и глазных заболеваниях, указываются основные потенциальные причины светобоязни у пациентов, даже если точная причина остается неопределенной.

Ключевые слова: рогавица, синдром сухого глаза, фотофобия, термофобия, воспаление

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность Emad Roufaeil за подготовку иллюстраций.

Для цитирования: Эбрахим А. Фотофобия или термофобия при синдроме сухого глаза. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 100-3. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-100-103>

Pain information from the eye is transmitted by afferent fibers stemming from the ophthalmic (V1) segment of the trigeminal ganglion. The conjunctiva, cornea, sclera, and uvea are extensively innervated by trigeminal nerves and display a remarkable susceptibility to pain. Discomfort associated with orbital myositis is attributed to the nociceptive afferents that course through cranial nerves (CN) III, IV, and VI, originating from the extraocular muscles. The painful stimulus associated with optic neuritis is attributed to 5th cranial nerve afferents present in blood vessels and dura that surround the optic nerve. Sensory innervation from the trigeminal nerve to the blood vessels in the orbit contributes to the pain experienced during idiopathic orbital inflammation syndrome. Autonomic effectors densely innervate the orbital structures primarily utilizing the branches of the trigeminal nerve for their course. Activation of the trigeminal ganglion results in the release of mediators that trigger the trigeminovascular reflex, causing the dilation of cranial vessels innervated by the trigeminal nerve after exposure to a nociceptive stimulus. Another multisynaptic reflex, the trigeminoautonomic reflex is characterized by the activation of superior salivatory and Edinger — Westphal nuclei through collaterals originating from the trigeminal nucleus caudalis (TNC). The TNC mediates painful stimulus from head. Superior salivatory outputs activate lacrimation and pupillary constriction is regulated through the output signals originating from the Edinger — Westphal nucleus during occurring of a painful stimulus.

Within the human body, the cornea stands out as an exceptionally sensitive and richly innervated tissue. The preservation of the cornea and conjunctiva relies on the corneal nerves, which are responsible for generating reflex tears, blinking, and the secretion of neurotrophic factors. These combined actions are vital for maintaining the integrity of the ocular surface. As a result, reduced corneal sensitivity, corneal surface abnormalities, and potential vision loss can arise from damage to the corneal nerves caused by corneal diseases, injury, or surgery.

Sensory nerves responsible for the cornea's sensation have their origin in the ophthalmic division of the trigeminal ganglion. These nerves follow the course of the nasociliary nerve and long ciliary nerve, eventually dividing into nerve fibers that penetrate the cornea [1]. The overlying corneal epithelium is supplied by the subbasal nerve plexus (SBNP), which is formed by the division and parallel arrangement of these branches between the basal epithelium and Bowman's layer on the superficial surface of the cornea [2]. Each sensory axon is associated with a considerable receptive field owing to the extensive branching of the corneal nerve fibers.

Due to the overlapping receptive fields, this organizational structure results in a reduced ability to accurately localize or discern stimuli. Nonetheless, it compensates for this deficiency by demonstrating an extraordinary level of sensitivity toward external stimuli [3].

Ocular dryness, discomfort, or pain can be perceived by the cornea due to its wide sensory nerve supply, which enables it

to transduce different temperature, mechanical, and chemical stimuli [4].

The mechanoreceptors form about 20 percent of the cornea nociceptors that play a significant role in transmitting intense and sharp pain when there is mechanical contact with the ocular surface via the thinly myelinated A δ type corneal nerves [5].

The majority, approximately 70 percent, of nociceptors in the cornea are polymodal in nature. These nociceptors utilize slow-conducting unmyelinated C type nerves to convey sharp and sustained pain responses. They are activated by various chemical stimuli, such as acetylcholine, prostaglandins, and bradykinin, as well as heat and mechanical irritants [6]. A δ and C fiber cold receptors make up the remaining 10%. These receptors activate when the cornea is exposed to cold fluid or air after dryness of the cornea [7].

The condition of photophobia is defined as an increased sensitivity of the eye to light compared to its regular response. Is there a shared pathophysiological pathway of photophobia between iritis or ocular albinism and corneal inflammatory conditions?

The presence of photophobia in anterior uveitis can be attributed to the irritation of the trigeminal nerve caused by ciliary spasm. Conversely, light sensitivity in ocular albinism arises from the deficiency of melanin in the retinal pigment epithelium, leading to the internal reflection of light.

Most patients who seek medical attention for cornea pathology, such as dry eye or cornea ulcer, commonly report photophobia as a notable symptom.

On the other hand, a condition known as photo-oculodysnia is an idiopathic chronic eye pain syndrome that presents with hypersensitivity and pain in response to light such as ambient illumination, despite the absence of any inflammation.

Remarkably, there have been documented instances of photophobia occurring in blind patients, despite their inability to form visual images [8].

The electromagnetic spectrum is a classification system that categorizes and organizes electromagnetic waves based on their different wavelengths and frequencies. This spectrum encompasses all the various types of electromagnetic radiation present in our universe, as illustrated in the figure below (Fig. 1).

Within the electromagnetic spectrum, the visible light range occupies a position between the wavelengths of infrared and ultraviolet. This range extends from 380 nm to 740 nm. Ultraviolet light is found below 380 nm, whereas infrared waves are situated above the 700 nm.

It is very important to distinguish between thermal and infrared radiation; thermal radiation encompasses electromagnetic radiation of all frequencies produced by the thermal emission process, whereas infrared radiation specifically refers to electromagnetic radiation within the frequency range of 0.3 THz to 400 THz, regardless of its origin.

The Venn diagram, conceptualized by the scientist John Venn, serves as a graphical tool to depict the emission of thermal radiation (Fig. 1). This diagram showcases the relationship between

visible light, ultraviolet light, and infrared light, highlighting the fact that all three types of light emit thermal radiation. Through this visual representation, Venn effectively conveys the interconnectedness and shared characteristics of these different forms of light. The presence of thermal energy can be observed in all wavelengths, each exhibiting a distinct percentage.

The incandescent bulb's brightness is predominantly in the infrared spectrum, with only a small fraction of its light falling within the visible range and minimal ultraviolet radiation. In the figure below (Fig. 2), the infrared carries the highest thermal energy.

Proposed neural pathways associated with photophobia. Several articles tried to explain the neural pathway of photophobia in corneal conditions such as dry eye. Photophobia and dry eye can be linked to the trigeminal nerve and its nuclei, particularly the nucleus caudalis [9].

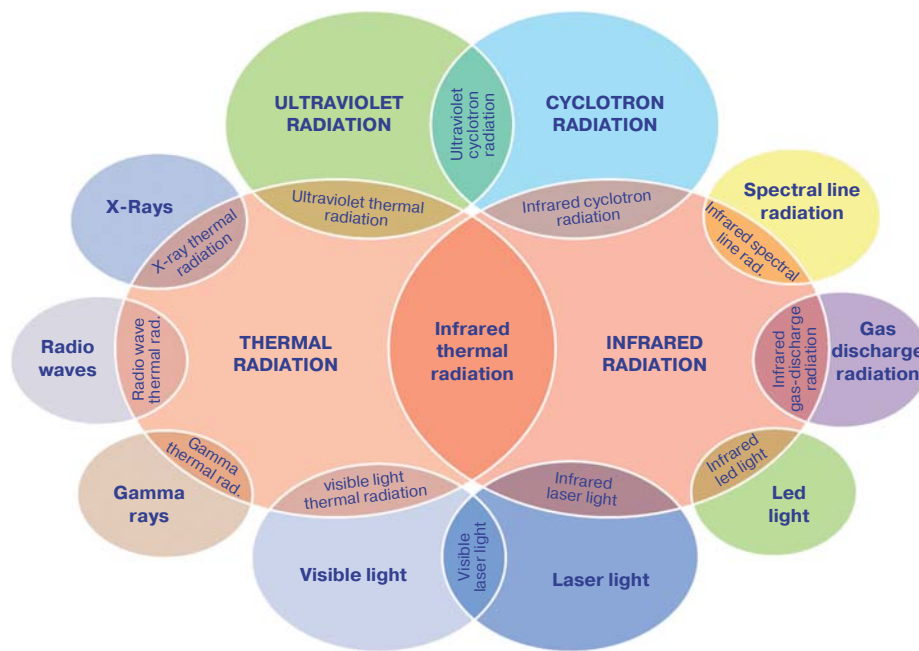


Fig. 1. Venn diagram
Рис. 1. Диаграмма Венна

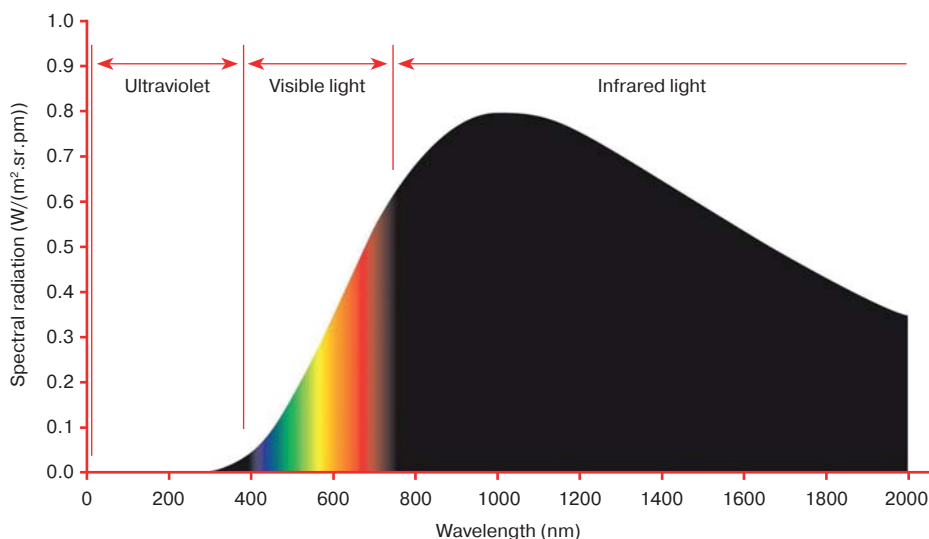


Fig. 2. Thermal radiation spectrum
Рис. 2. Спектр теплового излучения

1) The sensory input from the primary afferents in the ophthalmic division is consolidated in the trigeminal nucleus caudalis, which subsequently transmits this information to the central nervous system. From there, nociceptive sensation is projected through the parabrachial and thalamic nuclei, ultimately reaching the cortex and subcortical centers responsible for processing pain perception [10].

2) The investigation conducted by Nosedá and colleagues identified a distinct second neural pathway, showing that a subset of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (IPRGCs) establish direct connections with thalamic nuclei that are not typically associated with vision. These specific nuclei are involved in somatosensation and pain [11].

3) The author proposes a neural pathway that incorporates the heat cornea receptors through the 5th cranial nerve. These receptors play a crucial role in transmitting the heat

properties of electromagnetic wavelength as it is important to not ignore the other physical properties of light. It is suggested that this proposed pathway might overlap with the two pre-existing neural pathways. This might explain the cause of photophobia in blind individuals as reported before or the children and individuals in which specific diagnosis was not determined and complained of photophobia [12].

Dry eye is a multifaceted disease, wherein the tear film is persistently unstable and/or inadequate, resulting in discomfort and/or visual disturbances. This is further accompanied by variable degrees of damage to the surface of the eye, inflammation, and abnormalities in the sensory nerves. Various tests are accessible for evaluating dry eye, with fluorescein staining being the most prevalent method.

The composition of cornea stromal nerve trunks involves a multitude of axons, encompassing both myelinated and unmyelinated types. These axons, numbering between 900 and 1200, possess diameters that span from 0.5 to 5 μm [13].

The oblate nature of fluorescein molecules was deduced by examining their structure, revealing semi-axes of 7 angstrom and 2 angstrom. These dimensions were estimated based on bond length and van der Waals radii [14].

The limitation in the magnification capability of the slit-lamp may result in the failure to detect cornea staining, owing to the extremely small size of fluorescein molecules and the micrometer diameter of cornea nerve fibers. It is feasible for the patient to present with symptoms of dry eye, even if there are no apparent clinical manifestations such as cornea staining.

In a clinical setting, patients experiencing inflammatory cornea conditions, such as dry eye, often have a low tolerance for the intense white light emitted by the slit lamp. However, when a blue filter is introduced into the light pathway, the examiner can observe that

the patients exhibit a higher pain tolerance towards blue light compared to white light.

Regarding inflammatory conditions that affect the cornea, the author suggests that the patient complains of thermophobia which is an intolerance towards temperature rather than photophobia. Due to the cornea's temperature-sensitive nociceptors, thermophobia might be a more fitting term than photophobia in cornea inflammatory conditions. Additional investigation is needed to explore filters that block wavelengths associated with high levels of thermal radiation.

References/Литература

1. Marfurt CF, Kingsley RE, Echtenkamp SE. Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Mar; 30 (3): 461–72. PMID: 2494126.
2. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocul Surf*. 2017; 15 (1): 15–47. doi: 10.1016/j.jtos.2016.09.004
3. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res*. 2004 Mar; 78 (3): 513–25. doi: 10.1016/j.exer.2003.09.023
4. Belmonte C. Eye dryness sensations after refractive surgery: impaired tear secretion or “phantom” cornea? *J Refract Surg*. 2007 Jun; 23 (6): 598–602. doi: 10.1016/j.jexer.2003.09.023
5. Belmonte C, Giraldez F. Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. *J Physiol*. 1981 Dec 1; 321 (1): 355–68. doi: 10.1113/jphysiol.1981.sp013989
6. Steen KH, Reeh PW. Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin. *Neurosci Lett*. 1993 May; 154 (1–2): 113–6. doi: 10.1016/0304-3940(93)90184-m
7. Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, et al. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Aug 1; 42 (9): 2063–7.
8. Amini A, Digre K, Couldwell WT. Photophobia in a blind patient: an alternate visual pathway. Case report. *J Neurosurg*. 2006 Nov; 105 (5): 765–8. doi: 10.3171/jns.2006.105.5.765
9. Okamoto K, Thompson R, Tashiro A, Chang Z, Bereiter DA. Bright light produces Fos-positive neurons in caudal trigeminal brainstem. *Neuroscience*. 2009 Jun 1; 160 (4): 858–64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.003
10. Digre KB, Brennan KC. Shedding light on photophobia. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2012 Mar; 32 (1): 68–81. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182474548
11. Nosedá R, Constandil L, Bourgeois L, Chalus M, Villanueva L. Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks: a link for the endogenous modulation of migraine pain. *J Neurosci*. 2010 Oct 27; 30 (43): 14420–9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3025-10.2010
12. Buchanan T, Digre KB, Warner JE. The unmet challenge of diagnosing and treating photophobia. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2022 Mar 25; 42 (3): 372–7. doi: 10.1097/WNO.0000000000001556
13. Murphy PJ, Patel S, Kong N, Ryder RE, Marshall J. Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Jun 1; 45 (6): 1737–7. doi: 10.1167/iops.03-0689
14. Pu Y, Wang W, Dorshow RB, Alfano RR. Picosecond polarization spectroscopy of fluorescein attached to different molecular volume polymer influenced by rotational motion. In: Proc. SPIE 8258. Organic photonic materials and devices XIV. 2012 Feb. 825818 (20). <https://doi.org/10.1117/12.904692>

Поступила: 13.06.2024. Переработана: 12.07.2024. Принята к печати: 13.07.2024

Originally received: 13.06.2024. Final revision: 12.07.2024. Accepted: 13.07.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Медицинская школа Мэрилендского университета, 419 W. Redwood Street, Suite 470 Baltimore, MD 21201, США

Медицинский центр Мэрилендского университета (UMMC). 22 S. Greene Street, Baltimore, MD 21201, США

Адель Эбрахим — OD, MD, MS, отделение офтальмологии и науки о зрении

Для контактов: Адель Эбрахим,

AEbraheem@som.umaryland.edu

University of Maryland School of Medicine 419 W. Redwood Street, Suite 470 Baltimore, MD 21201, USA

University of Maryland Medical Center (UMMC). 22 S. Greene Street, Baltimore, MD 21201, USA

Adel Ebraheem — OD, MD, MS, Department of Ophthalmology and Visual Sciences

For contacts: Adel Ebraheem,

AEbraheem@som.umaryland.edu

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-104-109>

Розацеа в офтальмологической и дерматовенерологической практике. Клинические случаи

П.Е. Арсеньев¹, Е.В. Орлов², А.А. Арсеньева², Ю.М. Пахомова²✉

¹ ЧУЗ КБ «РЖД — Медицина», ул. Агибалова, д. 12, Самара, 443041, Россия

² ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия

Розацеа — хроническое воспалительное заболевание, которое может проявляться различными клиническими симптомами. В основном это заболевание кожи, но могут также поражаться глаза, включая веки, роговицу и конъюнктиву. Из-за разнообразия клинических проявлений розацеа, в том числе и глазных форм, различной тяжести патологического процесса, а также недостаточного понимания его этиологии и патогенеза на данный момент не существует универсальных схем лечения. Цель работы — обоснование мультидисциплинарного подхода к лечению данного заболевания. Материал и методы. В данной статье рассматривается значение клеща рода Demodex в развитии заболевания, различные варианты его клинического проявления, подходы к лечению, а также два клинических случая. Результаты. Основное лечение включает применение как системных, так и местных препаратов. При лечении глазных форм заболевания, помимо системного лечения, используются местные средства, такие как препараты искусственной слезы, противовоспалительные препараты и иммунодепрессанты. В случаях тяжелого поражения роговицы может потребоваться выполнение различных видов кератопластики. Заключение. Для определения наиболее эффективной тактики лечения кожных и глазных вариантов розацеа необходимо сотрудничество офтальмологов и дерматологов.

Ключевые слова: розацеа; офтальморозацеа; клещ Demodex; клинический случай

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Арсеньев П.Е., Орлов Е.В., Арсеньева А.А., Пахомова Ю.М. Розацеа в офтальмологической и дерматовенерологической практике. Клинические случаи. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 104–9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-104-109>

Rosacea in ophthalmological and dermatovenerologic practice. Clinical cases

Pavel E. Arsenyev¹, Evgeny V. Orlov², Antonina A. Arsenyeva², Yulia M. Pakhomova²✉

¹ Clinical hospital “Russian Railways — Medicine”, 12, Agibalova St., Samara, 443041, Russia

² Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia
ju.m.pahomova@samsmu.ru

Rosacea is a chronic inflammatory disease that can manifest itself with various clinical symptoms. It is mainly a skin disease, but the eyes, including the eyelids, cornea and conjunctiva, can also be affected. Due to the variety of clinical manifestations of rosacea, including ocular forms, varying severity of the pathological process, as well as insufficient understanding of its etiology and pathogenesis, there are currently no universal treatment regimens. The purpose of the work is to substantiate a multidisciplinary approach to the treatment of this disease. Material and methods. This article considers the role of the Demodex mite in the development of the disease, various variants of its clinical manifestation, approaches to treatment, and two clinical cases. Results. The main treatment includes the use of both systemic

and local drugs. In the treatment of ocular forms of the disease, in addition to systemic treatment, local agents are used, such as artificial tears, anti-inflammatory drugs and immunosuppressants. In cases of severe corneal damage, various types of keratoplasty may be required. **Conclusion.** To determine the most effective treatment strategy for cutaneous and ocular rosacea, collaboration between ophthalmologists and dermatologists is necessary.

Keywords: rosacea; ophthalmorosacea; Demodex mite; clinical case

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Arsenyev P.E., Orlov E.V., Arsenyeva A.A., Pakhomova Yu.M. Rosacea in ophthalmological and dermatovenerologic practice. Clinical cases. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 104-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-104-109>

Заболевание розацеа впервые описано французским хирургом Guy de Chauliac в XIV в. и названо Goutta rose (розовая капля), а проявления офтальморозацеа были описаны позже F. Arlt [1] и G. Wise [2]. Распространенность данной формы розацеа, по различным источникам, составляет от 6 до 50 % [3, 4].

Розацеа — хроническое идиопатическое воспалительное заболевание, которое в основном влияет на кровеносные сосуды и сально-волосные фолликулы в центральной части лица (кожа щек, подбородка, носа, лба), а также на состояние глаз [5]. При розацеа в 33 % случаев имеются глазные проявления, о чем зачастую пациенты умалчивают, обращаясь в кожно-венерологические диспансеры [6, 7]. У 90 % пациентов только с офтальморозацеа, в свою очередь, отсутствуют проявления клинических симптомов розацеа на коже или они незначительны. Этот факт затрудняет диагностику заболевания [8].

В работе P. Borrie [9] указано, что в 20 % случаев у пациентов имеется только офтальмологическая симптоматика, в 27 % — и кожные, и офтальмологические проявления, в 53 % — только кожные проявления. Отмечено, что именно глазные проявления наблюдаются у пациентов старше 50 лет [10].

В 2002 г. в США была разработана классификация розацеа, которая выделяет 4 типа заболевания: эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный и глазной [11]. Поражение глаз при розацеа проявляется в виде блефарита, конъюнктивита, ирита, иридоциклита и кератита. Тяжесть офтальморозацеа зависит от глубины и характера поражения [11]. Патогенез и этиология розацеа в целом и, в частности, глазного типа до конца не изучены. В последнее время отечественными и зарубежными исследователями обсуждается роль клеща рода *Demodex* в формировании розацеа [12, 13]. И действительно, этиологическим фактором многих блефаритов, мейбомитов, конъюнктивитов и, как следствие, кератитов и иридоциклитов признается клещ *Demodex folliculorum* [14].

N. Laseu и соавт. [5] в клеще выявили бациллу (*Bacillus oleronius*), которая способна выделять провоспалительные белки 62-Da и 83-Da, что повышает активность и самого клеща, и других микроорганизмов, таких как стрептококки, стафилококки, *Propionibacterium acnes*, грибы рода *Malassezia*. Доказана также связь процесса жизнедеятельности клеща в сально-волосном фолликуле и его способности вызывать механическое повреждение железистого эпителия и оказывать антигенное воздействие, что тоже приводит к местному воспалению [15]. Клещ *Demodex* является химическим и механическим раздражителем, который способствует развитию и поддержанию патологического процесса. Более того, нарушается симбиоз с условно-патогенной микрофлорой кожи, что в свою очередь является пусковым механизмом для развития данного заболевания [16].

Субъективно поражение глаз при офтальморозацеа проявляется ощущениями инородного тела в глазах, резью, зудом, покраснением, сухостью, слезотечением, зрительным дискомфортом, наблюдаются также косметические дефекты [4, 17]. Это значительно ухудшает качество жизни пациентов с данной патологией.

ЦЕЛЬ работы — применить мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с дерматологическими формами (эритематозно-телеангиэктатической, папуло-пустулезной, фиматозной) и глазным вариантом розацеа для повышения эффективности терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлены два клинических случая комплексного ведения пациентов с розацеа с офтальмологическими проявлениями. Под нашим наблюдением на кафедре дерматовенерологии и косметологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и в ЧУЗ КБ «РЖД — Медицина» г. Самары на амбулаторном лечении с 05.02.2024 по 20.03.2024 находились два пациента.

Клинический случай 1. Пациентка Б., 44 года, обратилась на кафедру дерматовенерологии и косметологии Самарского ГМУ с жалобами на постоянный «румянец», а также высыпания на коже лица, похожие на акне. Данная симптоматика, со слов пациентки, сопровождается зудом, жжением и чувством стягивания.

Анамнез. Считает себя больной несколько лет, заболевание началось с временных «приливов-отливов», затем покраснение лица приобрело постоянный характер, а несколько месяцев назад появились высыпания на фоне покраснения. Обращалась к дерматовенерологу, где проводилось лечение фолликулита препаратами на основе фузидовой кислоты, затем клиндомицина без эффекта. В ходе сбора анамнеза также выявлены жалобы со стороны глаз, наблюдается у офтальмолога несколько лет с жалобами на сухость конъюнктивы, периодическое чувство жжения и зуда. Использует препараты искусственной слезы.

Объективно. На коже щек, лба, подбородка стойкая эритема, на фоне которой перифолликулярно расположены полушаровидные ярко-красные милиарные папулы, единичные акнеформные папуло-пустулы, единичные выраженные телеангиэктазии (рис. 1).

Диагноз: розацеа, папуло-пустулезный подтип; офтальморозацеа; хронический демодекозный блефароконъюнктивит обоих глаз.

Лечение кожных проявлений розацеа: крем Ивермектин 1 % наносить 1 раз в день вечером на предварительно очищенную кожу в течение 4 мес и бримонидина тартрат гелем 0,5 % утром или по требованию тонким слоем (капля размером со спичечную головку) на кожу каждой из зон (щеки, подбородок, лоб). Необходим также уход за кожей лица косметикой для чувствительной кожи. Крем с SPF (sun protection



Рис. 1. Клинический случай 1. Состояние кожных покровов лица до лечения

Fig. 1. Clinical case 1. Condition of facial skin before treatment



Рис. 2. Клинический случай 1. Ресничный край века до лечения

Fig. 2. Clinical case 1. Eyelid margin before treatment



Рис. 3. Клинический случай 1. Клещ рода Demodex под микроскопом

Fig. 3. Clinical case 1. Demodex mite by the microscopy

factor) не менее 50 перед выходом на солнце. В летний период рекомендовано ношение аксессуаров, скрывающих лицо от прямых солнечных лучей (шляпа, кепка, зонтик). Исключение острых продуктов, алкоголя, горячих напитков [13]. Рекомендована консультация врача-офтальмолога с целью уточнения объема и характера дополнительного обследования при офтальморозацеа и с целью лечения.

Консультация офтальмолога в ЧУЗ КБ «РЖД — Медицина» г. Самары: *офтальмологический статус*: ОУ — кожа краев век слегка гиперемирована, устья мейбомиевых желез расширены, при надавливании из них выделяется густое отделяемое. У основания ресницы утолщены, с «цилиндрической перхотью». Заметны мелкие гнойнички по свободному краю век и телеангиэктазии. В нижнем своде скудное слизистое отделяемое, легкая гиперемия и шероховатость конъюнктивы век, разрыхленность нижних переходных складок, слабая фолликулярная гипертрофия. Отмечается легкая конъюнктивальная инъекция, роговица без особенностей (рис. 2).

Исследование на Demodex: обнаружен клещ рода Demodex на коже лица и ресницах (рис. 3).

Лечение офтальмологических проявлений розацеа (45 дней). Пациентке рекомендована обработка ресничного края одним из обезжиривающих растворов: спиртоэфирной смесью, спиртовым раствором календулы или корвалола, затем после высыхания на края век наносить гель с содержанием гиалуроновой кислоты, серы и глицерина, чередуя с мазью глазной, содержащей хлорамфеникол 1 г, колистиметат натрия 18 000 000 МЕ, тетрациклин 0,5 г (противомикробное комбинированное средство) по 10 дней. Мазь наносится узкой полоской 2 раза в день. Лечение

составляет 45 дней. Для предотвращения жжения, чувства инородного тела рекомендуется закапывать кератопротекторы 3–4 раза в день длительно; для снятия зуда закапывать Визаллергол^{ТМ} (Олопатадин 0,2%) по 1 капле в каждый глаз 1 раз в день с интервалом 6–8 ч. Для купирования воспалительных проявлений рекомендованы инстилляции Броксинака^{ТМ} (Бромфенак 0,09%) по 1 капле 2 раза в день 10 дней.

Кожный статус после лечения. В течение 45 дней на фоне лечения наблюдалась положительная динамика: на коже щек, лба, подбородка заметна эритема, но телеангиэктазии, милиарные папулы и папуло-пустулы регрессировали (рис. 4).

Офтальмологический статус после лечения. ОУ: ресничный край спокойный, ресницы «чистые», нижний свод без особенностей, бульбарная конъюнктивa спокойная, роговица без особенностей (рис. 5).

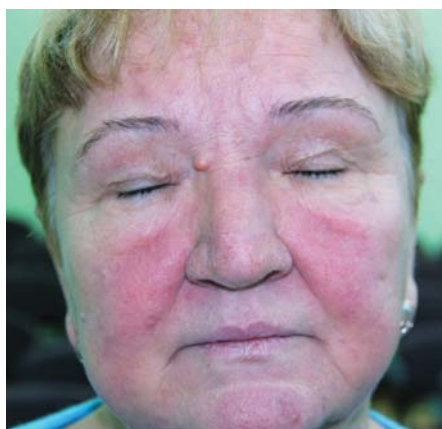


Рис. 4. Клинический случай 1. Состояние кожных покровов лица после лечения

Fig. 4. Clinical case 1. Condition of facial skin after treatment

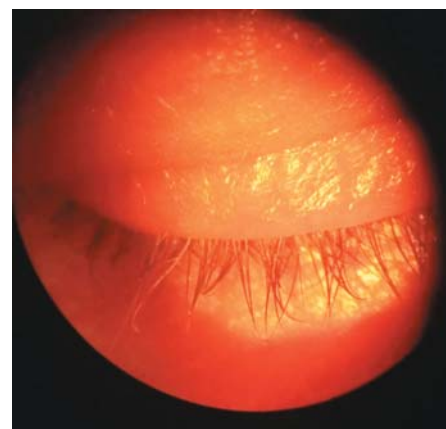


Рис. 5. Клинический случай 1. Ресничный край века после лечения

Fig. 5. Clinical case 1. Eyelid margin after treatment

Клинический случай 2. Пациент А., 71 год, обратился на кафедру дерматовенерологии и косметологии Самарского ГМУ с жалобами на сухость и жжение верхних век, преимущественно справа, сухость и жжение конъюнктивы, слезотечение.

Анамнез. Считает себя больным месяц. Наблюдается у гастроэнтеролога с диагнозом: «хронический атрофический гастрит». Получает лечение по профилю. С учетом отсутствия положительной динамики со стороны кожных проявлений рекомендована консультация дерматовенеролога.

Объективно: при осмотре выявлена эритема кожи верхних и нижних век, на фоне которой ярко выраженное мелкопластинчатое шелушение, трещины. В периорбитальной области телеангиэктазии в области конъюнктивы и ресничного края века (рис. 6, 7).

Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип; офтальморозацеа; хронический демодекозный блефароконъюнктивит обоих глаз.

Лечение кожных проявлений розацеа. Пациенту рекомендовано наносить на веки метронидазол крем 1 % тонким

слоем 2 раза в сутки 1 раз в день в течение 6 нед. В качестве профилактики обострений рекомендовано ограничение триггерных факторов, также бережное мягкое очищение кожи лица (исключить из ухода для лица хозяйственное мыло), фотопротективные средства и поддерживающая терапия наружным метронидазолом [13].

Пациент направлен на консультацию к врачу-офтальмологу с целью уточнения объема и характера дополнительного обследования при офтальморозацеа и с целью лечения.

Консультация офтальмолога в ЧУЗ КБ «РЖД — Медицина» г. Самары: *офтальмологический статус:* ОУ — кожа век гиперемирована, ресничный край утолщен, гиперемирован, ресницы у основания утолщены, с «муфтами», бульбарная конъюнктива спокойная, роговица без особенностей (рис. 8).

Исследование на Demodex: обнаружен клещ рода Demodex на коже век и ресницах (рис. 9).

Лечение офтальмологических проявлений розацеа (45 дней). Рекомендовано обрабатывать ресничный край обезжи-



Рис. 6. Клинический случай 2. Состояние кожи лица и века до лечения

Fig. 6. Clinical case 2. Condition of facial skin and eyelids before treatment



Рис. 7. Клинический случай 2. Состояние кожи века до лечения

Fig. 7. Clinical case 2. Condition of eyelids before treatment



Рис. 8. Клинический случай 2. Ресничный край века до лечения

Fig. 8. Clinical case 2. Eyelid margin before treatment

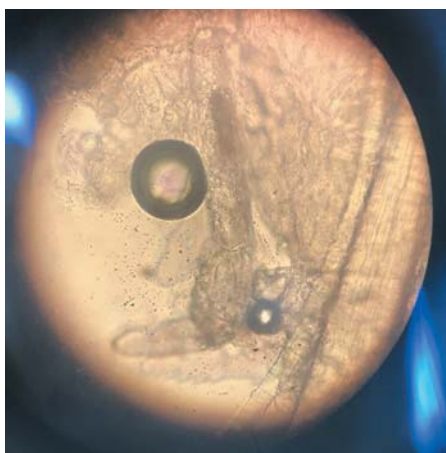


Рис. 9. Клинический случай 2. Клещ рода Demodex под микроскопом

Fig. 9. Clinical case 1. Demodex mite by the microscopy



Рис. 10. Клинический случай 2. Состояние кожи лица и века после лечения

Fig. 10. Clinical case 2. Condition of facial skin and eyelids after treatment



Рис. 11. Клинический случай 2. Ресничный край века после лечения

Fig. 11. Clinical case 2. Eyelid margin after treatment

ривающим раствором календулы или корвалолом, затем после высыхания на края век наносить гель, включающий гиалуроновую кислоту, серу и глицерин, чередуя с мазью глазной Офлоксацин 3 мг/г (противомикробный препарат фторхинолонового ряда) по 10 дней. Мазь наносится узкой полоской 2 раз в день. Лечение составляет 45 дней. Для снятия чувства жжения, инородного тела закапывать кератопротекторы 3–4 раза в день длительно. Для купирования зуда закапывать Визаллергол[™] (Олопатадин 0,2%) по 1 капле в каждый глаз 1 раз в день с интервалом 6–8 ч. Для купирования воспалительных проявлений рекомендованы инстилляции Броксинака[™] (Бромфенак 0,09%) по 1 капле 2 раза в день 10 дней.

Кожный статус после лечения: в течение 45 дней пациент соблюдал рекомендации и отмечает положительную динамику. Эритема на коже век отсутствует, наблюдается легкое шелушение в области правого века (рис. 10).

Офтальмологический статус после лечения. ОУ: кожа век спокойная (правый глаз — отмечается легкое шелушение), ресничный край утолщен, спокойный, ресницы без особенностей, роговица без особенностей (рис. 11).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первом клиническом случае был назначен препарат, в составе которого противопаразитарный, противомикробный и противоглистный компонент, так как у пациентки была более выраженная клиническая картина на ресничном крае, которую видно на представленных фотографиях и в описании статуса, во втором случае мы посчитали, что положительный клинический эффект будет достигнут менее агрессивной терапией.

Лечением офтальморозацеа занимаются специалисты в области дерматологии и офтальмологии. Подход к лечению должен быть индивидуальным, так как большинство пациентов имеют клинические проявления не только офтальморозацеа, но и других подтипов этого заболевания. Поскольку розацеа является хроническим заболеванием, основные цели терапии заключаются в уменьшении симптомов и продлении периодов ремиссии. Необходимость поиска решения этих задач обусловлена низкой эффективностью существующих методов лечения и длительным паллиативным характером терапии основного клинического проявления офтальморозацеа — демодекозного блефарита.

Лечение больных розацеа включает следующие средства: слезозаместители, ангиостабилизирующие препараты, антибиотики, изотретиноин, метронидазол. Для местной терапии используются метронидазол, антибиотики (клиндамицин, эритромицин), азелаиновая кислота (15 % гель), топические ингибиторы кальциневрина (назначают off-label), ивермектин, бримонидин, а также криотерапия и даже хирургическое лечение при тяжелом течении офтальморозацеа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Офтальморозацеа требует длительного наблюдения и лечения. Если нет характерных кожных признаков, постановка диагноза может быть сложной. Правильный совместный подход офтальмологов и дерматовенерологов

к лечению сочетанных проявлений окулярного подтипа с кожными подтипами розацеа обеспечивает одновременно благоприятный исход заболевания как со стороны глазной, так и кожной патологии.

Литература/References

1. Arlt F. Ueber Acne Rosacea und Lupus. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1864; 2: 329–30.
2. Wise G. Ocular rosacea. *American Journal of Ophthalmology.* 1943; 26: 591–609.
3. Keles H, Yuksel EH, Aydin F, Senturk N. Pre-treatment and post-treatment demodex densities in patients under immunosuppressive treatments. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56 (3): 107–9. doi: 10.3390/medicina56030107
4. Труфанов С.В., Шахбазян Н.П. Офтальморозацеа: этиопатогенез и современные методы лечения. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (3): 121–8. [Trufanov S.V., Shakhbazyan N.P. Ophthalmic Rosacea: etiopathogenesis and modern treatment methods. *Vestnik Oftal'mologii.* 2018; 134 (3): 121–8 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma20181343121>
5. Lacey N, Russell-Hallinan A, Zoubouli CC, Powell FC. Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol.* 2018; 179: 252–3. doi:10.1111/bjd.16540
6. Ahmed NS, El-Fattah El-Nadi NA, Abd Elmaged WM, Ali EO. Relationship between Demodex spp. infestation and acne disease. *Sohag Medical J.* 2021; 25 (2): 1–6. doi:10.21608/smj.2021.61513.1224
7. Cheng AM, Hwang J, Dermer H, Galor A. Prevalence of ocular demodicosis in an older population and its association with symptoms and signs of dry eye. *Cornea.* 2021; 40: 995–1001. doi:10.1097/ICO.0000000000002542
8. Forton FMN. The pathogenic role of Demodex mites in rosacea: a potential therapeutic target already in erythematotelangiectatic rosacea? *Dermatol Ther.* 2020; 10 (6): 1229–53. doi:10.1007/s13555-020-00458-9
9. Borrie P. Rosacea with special reference to its ocular manifestations. *Br J Dermatol.* 1953 Dec;65(12):458–63. doi: 10.1111/j.1365-2133.1953.tb13185.x
10. Biernat MM, Rusiecka-Ziolkowska J, Piatkowska E, et al. Occurrence of Demodex species in patients with blepharitis and in healthy individuals: a 10-year observational study. *Jpn J Ophthalmol.* 2018; 62 (6): 628–33. doi: 10.1007/s10384-018-0624-3
11. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jan; 78 (1): 148–55. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037
12. Kaya OA, Akkucuk S, Ilhan G, et al. The importance of Demodex mites (Acari: Demodicidae) in patients with sickle cell anemia. *J Med Entomol.* 2019; 56 (3): 599–602. doi: 10.1093/jme/tjy225
13. Чупров А.Д., Мальгина Е.К. Современный взгляд зарубежных авторов на диагностику и лечение блефаритов демодекозной этиологии. *Практическая медицина.* 2018; 114 (3): 200–3. [Chuprov A.D., Malgina E.K. The modern view of foreign authors on the diagnosis and treatment of blepharitis of demodectic etiology. *Practical medicine.* 2018; 114 (3): 200–3 (In Russ.).]
14. Юсупова Л.А. Современное состояние проблемы эксфолиативного дерматита. *Лечащий Врач.* 2019; 11: 6–8. [Yusupova L.A. The current state of the problem of exfoliative dermatitis. *Lechaschi Vrach.* 2019; 11: 6–8 (In Russ.).] doi: 10.26295/OS.2019.43.24.001
15. Самцов А.В. Эволюция представлений о розацеа. Opinion Leader. 2020; 10: 52–8. [Samstov A.V. The evolution of ideas about rosacea. *Opinion Leader.* 2020; 10: 52–8 (In Russ.).]
16. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Арисов М.В., Ноздрин В.И. Подвижность особей и акарограмма как критерии оценки действия препаратов против клещей рода Demodex. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019; 18 (6): 710–4. [Pustovaya K.N., Piavchenko G.A., Arisov M.V., Nozdrin V.I. Individual motility and acarogram as criteria for evaluating the effect of drugs against ticks of the genus Demodex. *Russian journal of clinical dermatology and venereology.* 2019; 18 (6): 710–4 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061710>
17. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2015. [Federal Clinical guidelines for the management of rosacea patients. *Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists.* 2015 (In Russ.).]

Вклад авторов в работу: П.Е. Арсеньев — концепция статьи, анализ данных, написание и редактирование статьи; А.А. Арсеньева, Ю.М. Пахомова — анализ литературы, написание статьи; Е.В. Орлов — анализ литературы, редактирование статьи.

Authors' contribution: P.E. Arsenyev — concept of the study, data analysis, writing and editing of the article; A.A. Arsenyeva, Yu.M. Pakhomova — literature analysis, writing of the article; E.V. Orlov — literature analysis, editing of the article.

Поступила: 03.11.2024. Переработана: 04.12.2024. Принята к печати: 05.12.2024

Originally received: 03.11.2024. Final revision: 04.12.2024. Accepted: 05.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ЧУЗ КБ «РЖД — Медицина», ул. Агibalова, д. 12, Самара, 443041, Россия

Павел Евгеньевич Арсеньев — врач-офтальмолог, ORCID 0009-0001-4944-0387

ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия

Евгений Владимирович Орлов — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, ORCID 0000-0002-2220-793X

Антонина Александровна Арсеньева — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ORCID 0000-0002-7933-3515

Юлия Марсовна Пахомова — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ORCID 0009-0009-0844-5745

Для контактов: Юлия Марсовна Пахомова,
ju.m.pahomova@samsmu.ru

Clinical hospital "Russian Railways — Medicine", 12, Agibalova St., Samara, 443041, Russia

Pavel E. Arsenyev — ophthalmologist, ORCID 0009-0001-4944-0387
Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Evgeny V. Orlov — Dr. of Med. Sci., professor of chair of dermatovenerology and cosmetology, ORCID 0000-0002-2220-793X

Antonina A. Arsenyeva — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of dermatovenerology and cosmetology, ORCID 0000-0002-7933-3515

Yulia M. Pakhomova — assistant professor of chair of dermatovenerology and cosmetology, ORCID 0009-0009-0844-5745

For contacts: Yulia M. Pakhomova,
ju.m.pahomova@samsmu.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-110-113>



Клинический случай пареза аккомодации на фоне приема психотропных препаратов

Д.С. Афанасьева

АО «Лечебно-диагностическое отделение клиники микрохирургии глаза «Окулист»»,
ул. Крылова, д. 4, Новосибирск, 630091, Россия

Отмечается тенденция роста распространенности психических расстройств среди лиц разных возрастных групп. Пациент, принимающий психотропные и иные лекарственные препараты, может встретиться на приеме врача любого профиля. В данной статье представлен клинический случай, когда лечение, получаемое в связи с психоэмоциональным нарушением, привело к развитию нежелательной реакции со стороны аккомодационного аппарата глаз, что и привело пациента к офтальмологу. В представленном случае у молодой пациентки на фоне приема препаратов группы антипсихотиков, антидепрессантов и холинолитиков с противопаркинсоническим действием резко снизилось зрение вблизи. На основании жалоб, анамнеза и результатов офтальмологического обследования был установлен диагноз: «парез аккомодации обоих глаз; сложный гиперметропический астигматизм, обратный, слабой степени». Развившееся нарушение аккомодации рассматривалось как побочный эффект приема центрального холиноблокатора биперидена, поэтому было рекомендовано проконсультироваться с лечащим врачом-психиатром по поводу коррекции терапии. На повторном осмотре через месяц пациентка отмечала полное восстановление зрения вблизи. Восстановление аккомодации можно объяснить прекращением холиноблокирующего действия в связи с отменой биперидена. Описанный случай показывает актуальность тщательного сбора анамнеза, в том числе анамнеза лечения сопутствующих заболеваний и расстройств, у пациентов любого возраста.

Ключевые слова: бипериден; депрессия; холиноблокаторы; нарушение зрения; паркинсонизм; противопаркинсонические средства

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Афанасьева Д.С. Клинический случай пареза аккомодации на фоне приема психотропных препаратов. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 110-3. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-110-113>

Clinical case of accommodative paresis while taking psychotropic drugs

Daria S. Afanasyeva

Eye Microsurgery Clinic "Okulist", Treating and Diagnostics Department, 4, Krylova St., Novosibirsk, 630091, Russia
ada-tomsk@yandex.ru

There is a tendency for the prevalence of mental disorders to increase among people of different age. A patient taking psychotropic and other medications can see a doctor of any profile. This article presents a clinical case where treatment received in connection with a psychoemotional disorder led to the development of an undesirable reaction from the accommodative apparatus of the eyes, which led the patient to an ophthalmologist. In the presented case, a young patient suffered from sharply decreased near vision, while taking antipsychotics, antidepressants and anticholinergics with antiparkinsonian action. Based on the complaints, anamnesis and the results of an ophthalmological examination, a diagnosis was made: paresis of accommodation of both eyes; complex hypermetropic astigmatism. The development of accommodation disturbance was considered as a side effect of taking the central anticholinergic blocker biperiden, so it was recommended to consult with her psychiatrist about adjusting the therapy. At the follow-up visit a month later, the patient noted complete restoration of near vision. The restoration of accommodation can be explained by the cessation of the anticholinergic effect due to the abolition of biperiden. The described case shows the relevance of a thorough history taking, including a history of treatment of concomitant diseases and disorders, in patients of any age.

Keywords: biperiden; depression; anticholinergics; vision impairment; parkinsonism; antiparkinsonian drugs

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Afanasyeva D.S. Clinical case of accommodative paresis while taking psychotropic drugs. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 110-3 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-110-113>

На фоне нестабильной эпидемиологической и геополитической обстановки последних лет в мире отмечается рост числа людей, страдающих психическими расстройствами. Если, согласно ВОЗ, в 2019 г. у каждого восьмого человека на планете отмечалось психическое расстройство, то в 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 число людей, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами, значительно возросло. По предварительным оценкам, только за один год распространенность тревожных и серьезных депрессивных расстройств увеличилась на 26 и 28 % соответственно [1]. Причем расстройства психики встречаются у людей разного возраста, в том числе и у детей. По данным ВОЗ, в мире у каждого седьмого человека в возрасте 10–19 лет наблюдаются психические расстройства. На них приходится 13 % глобального бремени болезней в этой возрастной группе [2]. На фоне этой тенденции увеличивается доля лиц, применяющих психотропные препараты. Об этом свидетельствует и рост спроса на эту группу препаратов, зафиксированный в России в начале 2022 г. и в первой половине 2023 г. [3, 4].

Применяемые для коррекции психоэмоционального состояния лекарственные средства, в частности антипсихотики, способны вызывать вторичные экстрапирамидные нарушения (например, тремор), что влечет за собой расширение спектра используемых препаратов. Так, например, для купирования вторичного паркинсонизма могут назначаться холиноблокаторы центрального действия, такие как бипериден [5]. Продemonстрировать на примере клинического случая влияние этого препарата на зрительные функции, а также важность тщательного сбора анамнеза стало **ЦЕЛЮ** данной статьи.

Описание клинического случая. Пациентка 19 лет пришла на прием к офтальмологу с родителями. Жалобы были

на резкое ухудшение зрения вблизи и затруднение при учебе, возникшие несколько дней назад. Ранее проблем со зрением девушка не отмечала, очки не носила, глазные капли не капала. Травмы и операции на глазах, хронические заболевания и аллергические реакции отрицала. При тщательном сборе анамнеза с акцентом на применяемые лекарственные и нелекарственные средства стало известно, что в течение года пациентка получает лечение у психиатра. В течение этого времени применяет оланзапин, флуоксетин, вальпроовую кислоту, а примерно месяц назад дополнительно был назначен бипериден.

Во внешних проявлениях пациентки обращал на себя внимание выраженный тремор кистей рук. Результаты стандартного офтальмологического обследования представлены в таблице. При биомикроскопии и офтальмоскопии обоих глаз изменений не обнаружено, за исключением двустороннего миоза до 4 мм.

Из таблицы видно, что при высокой корригированной остроте зрения вдаль у пациентки было снижено зрение вблизи. Однако коррекция плюсовыми линзами позволяла повысить остроту зрения до нормальных значений.

На основании жалоб, анамнеза и результатов офтальмологического обследования установлен диагноз: «парез accommodationи обоих глаз; сложный гиперметропический астигматизм, обратный, слабой степени». Развившееся нарушение accommodationи рассматривалось как побочный эффект приема центрального холиноблокатора биперидена, поэтому было рекомендовано проконсультироваться с лечащим врачом-психиатром по поводу коррекции терапии. При невозможности отмены биперидена пациентке рекомендовалось использовать плюсовые очки при работе вблизи и инстиллировать глазные капли 1%-ного пилокарпина в оба глаза утром.

Таблица. Результаты офтальмологического обследования при обращении
Table. Results of ophthalmological examination when visiting a doctor

Обследование Examination	Правый глаз OD	Левый глаз OS
Визометрия вдаль Distance vision	0,55 cyl + 0,5 ax 170° = 0,9	0,6 cyl + 0,5 ax 170° = 0,9
Визометрия вблизи Near vision	0,4 sph + 2,0 = 0,9	0,1 sph + 2,5 = 1,0
Авторефрактометрия Autorefractometry	0,0 sph 1,0 ax 169°	0,25 cyl 0,75 ax 175°
Авторефрактометрия при циклоплегии (тропикамид 1 % двукратно) Autorefractometry under cycloplegia (tropicamide 1 % twice)	sph 0,5 cyl 0,5 ax 168°	sph 0,5 cyl 0,25 ax 119°
Кератометрия Keratometry	175° — 44,0 85° — 44,5	10° — 44,0 100° — 44,5
Ультразвуковая биометрия, длина глаза, мм Ultrasound biometry, axial length, mm	22,60	22,87
Статическая компьютерная периметрия Static computer perimetry	Границы поля зрения в норме Visual field limits are normal	Границы поля зрения в норме Visual field limits are normal

На повторном осмотре через 1 мес пациентка отмечала полное восстановление зрения вблизи. Из беседы стало известно, что через три дня после первичного осмотра у офтальмолога пациентка проконсультировалась с психиатром и прием биперидена был отменен, каплями пилокарпина пациентка не пользовалась, плюсовые очки надевала для зрительной работы вблизи около недели. Острота зрения вдаль с прежней коррекцией улучшилась до 1,0 на каждый глаз, острота зрения вблизи без коррекции правым глазом стала 0,9, левым глазом — 1,0. Объем относительной аккомодации восстановился до возрастной нормы.

В дальнейшем пациентке был рекомендован подбор очков и (или) контактных линз с целью коррекции имеющегося гиперметропического астигматизма.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае молодая пациентка длительно принимала несколько психотропных препаратов (антипсихотик и антидепрессант). Наблюдаемый при обращении тремор кистей рук является самым частым вариантом экстрапирамидного гиперкинеза, который, вероятно, развился вторично вследствие приема антипсихотика оланзапина. Атипичные антипсихотики характеризуются более селективным действием на дофаминергические подсистемы мозга и наличием мультитрепторного профиля связывания. Благодаря этим особенностям они значительно реже, чем типичные антипсихотики, вызывают экстрапирамидные нарушения. Тем не менее, вероятно по поводу вторичных экстрапирамидных нарушений в виде тремора рук, пациентке был назначен бипериден, обладающий противопаркинсоническим действием. Бипериден относится к м-, н-холинолитикам центрального действия, способен снижать ригидность мышц, тремор и вегетативные нарушения. Однако среди побочных действий этого вещества со стороны нервной системы и органов чувств встречаются повышенная утомляемость, слабость, головокружение, сонливость, тревога, спутанность сознания, эйфория, нарушение памяти, галлюцинации, мидриаз и нарушение аккомодации.

Нарушение аккомодации в результате действия холинолитиков на циркулярные волокна цилиарной мышцы проходит по типу пареза или паралича. При этом отмечается резкое снижение зрения вблизи, невозможность читать. В представленном клиническом случае именно эти жалобы и привели пациентку к офтальмологу. Как правило, при па-

резе аккомодации вблизи зрение снижено до 0,1 и ниже, а положительные линзы +3,0...+4,0 повышают зрение до нормальных или субнормальных значений. Обычно манифестная рефракция у пациентов с такими нарушениями — эмметропия или гиперметропия слабой степени [6]. Это согласуется с результатами офтальмологического обследования в представленном клиническом случае.

Согласно данным литературы, парез аккомодации начинается остро или подостро, ему может предшествовать стресс, общее острое заболевание, диагностическая инстилляция атропина, наркоз, тупая травма глаза или патология центральной нервной системы (например, травма, опухоль, воспаление) [7]. Однако отсутствие в анамнезе пациентки упоминания этих очевидных причин нарушения аккомодации заставило обратить внимание на применяемую лекарственную терапию по поводу фонового нарушения.

Так как крайние формы нарушения аккомодации (спазм и парез/паралич) встречаются сравнительно редко в рутинной офтальмологической практике, описанный клинический случай представляет практический интерес для офтальмологов и подчеркивает важность тщательного сбора анамнеза. Следует отметить также, что при чрезмерной физической и умственной усталости, некоторых эндокринных и инфекционных заболеваниях аккомодационная способность также может снижаться без какого-либо органического поражения аккомодационного аппарата и иннервации [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бипериден, м-, н-холинолитик центрального действия, обладающий противопаркинсоническим действием, может вызывать нарушение аккомодации по типу пареза аккомодации. Представленный клинический случай показывает важность тщательного сбора анамнеза, в том числе анамнеза лечения сопутствующих заболеваний и расстройств, у пациентов любого возраста.

Литература/References

1. Психические расстройства. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Дата публикации: 8 июня 2022 г. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (дата обращения: 20.12.2023). [Mental disorders. Website of World Health Organization. Date of publication: 8th June 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (accessed: 20.12.2023) (In Russ.).]

2. Психическое здоровье подростков. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Дата публикации: 17 ноября 2021 г. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (дата обращения: 20.12.2023). [Mental health of adolescents. Website of World Health Organization. Date of publication: 17th November 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (accessed: 20.12.2023) (In Russ.)].
3. Кулакова В. Стресса настойчивость: в России на 43 % вырос спрос на антидепрессанты. *Известия*. Дата публикации: 18.12.2022. Доступно по ссылке: URL: <https://iz.ru/1292921/veronika-kulakova/stressa-nastoichivost-v-rossii-na-43-vyros-spros-na-antidepressanty> (дата обращения: 20.12.2023). [Kulakova V. Stress persistence: Demand for antidepressants in Russia has increased by 43%. *Izvestija*. Date of publication: 18.12.2022. Available at: <https://iz.ru/1292921/veronika-kulakova/stressa-nastoichivost-v-rossii-na-43-vyros-spros-na-antidepressanty> (accessed: 20.12.2023) (In Russ.)].
4. Волкова Д. Новостная повестка сказалась на продажах антидепрессантов в Петербурге. *Новости Санкт-Петербурга. РБК*. Дата публикации: 26.07.2022. Доступно по ссылке: https://www.rbc.ru/spb_sz/26/07/2023/64c0e95a9a79472220647f7?from=copy (дата обращения: 20.12.2023). [Volkova D. News agenda affected sales of antidepressants in St. Petersburg. *News of St. Petersburg. RBC*. Date of publication: 26.07.2022 (Electronic resource). Available at: https://www.rbc.ru/spb_sz/26/07/2023/64c0e95a9a79472220647f7?from=copy (accessed: 20.12.2023) (In Russ.)].
5. Гиляров А.В. Применение м-холинолитиков центрального действия для коррекции экстрапирамидных расстройств, вызванных нейролептиками. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2006; 11 (2): 49–55. [Giljarov A.V. The use of centrally acting m-anticholinergics for the correction of extrapyramidal disorders caused by neuroleptics. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2006. 11 (2): 49–55 (In Russ.)].
6. Паштаев Н.П., Андреев А.Н., Корсакова Н.В., Арсютков Д.Г. Аккомодация и ее нарушения в практике офтальмолога. Учебное пособие. Чебоксары, 2022. Электронный ресурс (дата обращения 20.12.2023). [Pashtaev N.P., Andreev A.N., Korsakova N.V., Arsjutov D.G. Accommodation and its disorders in the practice of an ophthalmologist. Study guide. Cheboksary, 2022. <https://eyepress.ru/chapter/parez-paralich-akkomodatsii> (access date: 20.12.2023) (In Russ.)].
7. Проскурина О.В., Жукова О.В. Нарушения аккомодации. В кн.: Катаргина Л.А., ред. Аккомодация. Руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012: 75–83. [Proskurina O.V., Zhukova O.V. Accommodation disorders. In: Katargina L.A., ed. Accommodation. Guide for doctors. Moscow: April'; 2012: 75–83 (In Russ.)].

Поступила: 30.01.2024. Переработана: 03.02.2024. Принята к печати: 05.02.2024
 Originally received: 30.01.2024. Final revision: 03.02.2024. Accepted: 05.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

АО «Лечебно-диагностическое отделение клиники микрохирургии глаза «Окулист», ул. Крылова, д. 4, Новосибирск, 630091, Россия
Дарья Сергеевна Афанасьева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0001-6950-6497

Для контактов: Дарья Сергеевна Афанасьева,
 ada-tomsk@yandex.ru

Eye Microsurgery Clinic “Okulist”, Treating and Diagnostics Department, 4, Krylova St., Novosibirsk, 630091, Russia
Daria S. Afanasyeva — PhD, ophthalmologist, ORCID 0000-0001-6950-6497

For contacts: Daria S. Afanasyeva,
 ada-tomsk@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-114-120>

Гранулематоз Вегенера в офтальмологической практике. Клинический случай

М.М. Бикбов, А.Э. Бабушкин, Г.З. Исрафилова✉

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Гранулематоз Вегенера (ГВ), или гранулематоз с полиангиитом, представляет собой первичный системный некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра с развитием очагов гранулематозного воспаления. Это тяжелое, прогрессирующее, предположительно аутоиммунное заболевание, ассоциированное с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, выявляется в основном у людей старше 50 лет. При отсутствии своевременного лечения — иммуносупрессивной терапии (стероиды и цитостатики для подавления активности заболевания, поддержания ремиссии и лечения рецидивов) оно может привести к смерти пациента. В клинике ГВ начинается с симптомов, характерных для любой респираторной инфекции, превалирует поражение верхних дыхательных путей (ринит, назофарингит и пр.), глаз, легких (фиброз, плеврит и т. д.) и почек (гломерулонефрит). Одним из органов, которые довольно часто (примерно у половины пациентов) поражаются при данном заболевании, причем в основном уже на ранних стадиях, является глаз. С его поражения в ряде случаев может даже начинаться ГВ, но все же значительно чаще орган зрения бывает задействован на фоне развития и длительного течения воспалительного процесса верхних дыхательных путей и/или впервые развившегося гнойного воспаления среднего уха у взрослых пациентов, носовых пазух. При ГВ может поражаться любой отдел глаза, чаще всего передний (чаще всего склерит, кератит, реже — язва роговицы и пр.) и значительно реже — задний, причем как в виде незначительного воспаления оболочек глаза, так и тяжелого вовлечения всех его структур и орбиты (псевдотумор) с возникновением слабосвидения и даже полной слепоты. Трудности в диагностике ГВ обычно возникают из-за разнообразия форм и вариантов клинического течения на ранних стадиях заболевания, когда офтальмологические изменения еще малоспецифичны, а системные практически отсутствуют. Приведенный клинический случай ГВ у 62-летней пациентки показывает, что диагностика данного заболевания происходит далеко не просто и занимает весьма длительный период времени. Хотя наличие эписклерита/склерита с рефрактерным течением патологического процесса, особенно при наличии в анамнезе двустороннего гнойного отита, перенесенного пациенткой, и инфильтрата в легких, расцененного, несмотря на биопсию при первом анализе, как проявление нетипично протекающей пневмонии, уже должно было насторожить врачей в отношении диагноза ГВ. К сожалению, только выраженная дисфагия побудила экстренно госпитализировать пациентку, максимально обследовать ее с повторным пересмотром ранее взятого биопсийного материала легких и принять правильное решение в пользу диагноза ГВ с назначением последующего адекватного лечения.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера; гранулематоз с полиангиитом; некротизирующий васкулит; клинический случай; склерит; язва роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Исрафилова Г.З. Гранулематоз Вегенера в офтальмологической практике. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 114–20. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-114-120>

Wegener's granulomatosis in ophthalmic practice. Clinical case

Mukharram M. Bikbov, Alexander E. Babushkin, Gulnara Z. Israfilova✉

Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia
israfilova_gulnara@mail.ru

Wegener's granulomatosis (WG) or granulomatosis with polyangiitis is a primary systemic necrotizing vasculitis of small and medium-sized vessels with the development of foci of granulomatous inflammation. This is a severe, progressive, presumably autoimmune disease associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, which is detected mainly in people over 50 years of age. In the absence of timely treatment — immunosuppressive therapy (steroids and cytostatics to suppress disease activity, maintain remission and treat relapses), it can lead to the death of the patient. In the WG clinic, it begins with symptoms characteristic for respiratory infection, the lesions of the upper respiratory tract (rhinitis, nasopharyngitis, etc.), eyes, lungs (fibrosis, pleurisy, etc.) and kidneys (glomerulonephritis) prevail. One of the organs that are quite often (in about half of patients) affected by this disease, and, mainly, already in the early stages is the eye. With its defeat, in some cases, WG can even begin, but more and more often the eye is involved against the background of the development and long-term course of the inflammatory process of the upper respiratory tract and/or the first developed purulent inflammation of the middle ear in adult patients and nasal sinuses. In WG, any part of the eye can be affected, most often the anterior (most often scleritis, keratitis, less often — a corneal ulcer, etc.) and much less often — the posterior, and both in the form of a slight inflammation of the membranes of the eye to severe involvement of all its structures and orbit (pseudotumor) with the occurrence of low vision and even complete blindness. Difficulties in the diagnosis of WG usually arise due to the variety of forms and variants of the clinical course in the early stages of the disease, when ophthalmic changes are still of little specificity, and systemic ones are practically absent. Our clinical case of WG in a 62-year-old patient indicates that the diagnosis of this disease is far from simple and takes a very long period of time. Although the presence of episcleritis/scleritis with a refractory course of the pathological process, especially if the patient had a history of bilateral purulent otitis media suffered by the patient and an infiltrate in the lungs, regarded, despite the biopsy during the first analysis, as a manifestation of atypical pneumonia, should already have alerted doctors to regarding the diagnosis of WG. Unfortunately, only severe dysphagia prompted the patient to be urgently hospitalized, to examine her as much as possible with a second revision of the previously taken lung biopsy material and to make the right decision in favor of the diagnosis of WG with the appointment of subsequent adequate treatment.

Keywords: Wegener's granulomatosis; granulomatosis with polyangiitis; necrotizing vasculitis; clinical case; scleritis; corneal ulcer

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.

For citation: Bikbov M.M., Babushkin A.E., Israfilova G.Z. Wegener's granulomatosis in ophthalmic practice. Clinical case. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 114–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-114-120>

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — некротизирующее воспаление мелких и средних сосудов с образованием гранулем. Первое наблюдение некротизирующего патологического процесса в сосудах было описано Н. Klinger в 1931 г. в виде формы узелкового полиартериита [1]. В 1936 г. на конгрессе Немецкого общества патологов F. Wegener впервые доложил о результатах клинических и гистологических исследований трех пациентов с артритом, воспалением верхних дыхательных путей, вызвавшим седловидную деформацию носа, гломерулонефритом и поражением легких. В 1939 г. он описал болезнь как самостоятельную единицу, впоследствии названную его именем [2]. В 1954 г. G. Godman и J. Churg выделили триаду патологических признаков данного заболевания: 1) системный некротический васкулит, 2) некротизирующее воспаление дыхательной системы с образованием гранулемы и 3) некротизирующий гломерулонефрит [3]. В последние годы с появлением более глубоких знаний об этиопатогенезе некротизирующего воспаления при ГВ был введен термин «гранулематоз с полиангиитом» (ГПА) [4].

ГВ — редкое заболевание, распространенность его точно не определена, по разным данным, она составляет

от 25 до 160 случаев на миллион населения в мире, ежегодно регистрируется от 3 до 12 новых случаев заболевания на миллион человек. Системный васкулит в основном поражает людей среднего возраста (40–65 лет), однако может развиваться и у молодых людей, значительно реже встречается в детском возрасте. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются лица мужского пола [5–7].

Причина заболевания неизвестна. Важную роль в развитии болезненного процесса отводят вирусам и бактериям, которые способны инициировать аутоиммунный васкулит на фоне генетической предрасположенности. Следует отметить, что носительство золотистого стафилококка, выявляемого из полости носа, способствует обострению болезни. Помимо наследственных факторов на развитие и обострение заболевания оказывают влияние и факторы окружающей среды. Так, повышают риск развития некротизирующего васкулита различные растворители, используемые в сельском хозяйстве, и диоксид кремния, с соединениями которого контактируют не только строители и рабочие карьеров, но и работники текстильной промышленности и деревообработчики [8].

В 1985 г. группа исследователей из Европы обнаружила высокий титр антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) в сыворотке крови у больных ГВ. АНЦА представляет собой гетерогенную группу циркулирующих антител, которые активируют клетки нейтрофилов, тем самым увеличивают продукцию нейтрофильными клетками активных кислородных радикалов и литических ферментов, что приводит к разрушению эндотелиальных клеток и развитию некротизирующего васкулита [9].

Клиническая картина заболевания включает как общие симптомы в виде лихорадки, слабости, ночной потливости, снижения аппетита и веса, так и специфические, связанные с поражением отдельных органов и систем, обычно верхних или нижних дыхательных путей (заложенность носа, носовые кровотечения, ринит, перфорация носовой перегородки, кашель, одышка, легочное кровотечение), почек (гломерулонефрит), суставов (артралгия мелких суставов, артрит крупных суставов), глаз (эписклерит, склерит, увеит), уха (серозный средний отит), кожи (подкожные узелки, подногтевые кровоизлияния, кожные язвы). Тяжесть заболевания в первую очередь зависит от распространенности и степени поражения органов и систем [10–12].

Следует отметить, что диагностика ГВ вызывает особые затруднения в начальной или подострой стадии заболевания в связи с отсутствием классических проявлений клинической картины. Дифференциальную диагностику ГВ необходимо проводить с другими формами васкулитов, инфекционными заболеваниями и злокачественными новообразованиями.

Основной целью терапии больных является достижение стойкой ремиссии заболевания и предотвращение поздних осложнений (сердечно-сосудистых заболеваний, развития злокачественных опухолей). Лечение ГВ базируется на применении иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, ритуксимаб, глюкокортикоидные средства и пр.), а также методов детоксикации (плазмаферез). Прогноз при ГВ, особенно в случаях поздней диагностики заболевания, неблагоприятный. К сожалению, применяемое в настоящее время лечение, в том числе использование высоких доз цитостатических препаратов, не позволяет добиться полного выздоровления больных. Наиболее частыми причинами смерти являются возникающие инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, развитие злокачественных опухолей в результате иммуносупрессии, сердечно-сосудистые заболевания [13–16].

Представляем собственное *клиническое наблюдение*. Пациентка Х., 62 года, жительница г. Уфы, впервые обратилась 13.10.2022 во взрослую консультативно-диагностическую поликлинику (ВКПО) Уфимского НИИ глазных болезней (УфНИИ ГБ) с жалобами на покраснение и периодические умеренные боли в левом глазу в течение 3,5 мес.

Анамнез заболевания: впервые левый глаз стал беспокоить пациентку в середине июля 2022 г. Тогда же по поводу данных жалоб она сразу обратилась к окулисту по месту жительства, который выставил диагноз: «эписклерит, конъюнктивит левого глаза», назначил противовоспалительное лечение (глазные капли диклофенака, тобрамицина и дексаметазона) и назначил консультацию ревматолога. Последняя была рекомендована в связи с тем, что за 3 нед до воспаления левого глаза больная отмечала боли «во всех суставах», которые она самостоятельно купировала внутримышечными инъекциями диклофенака и противовоспалительными мазями и гелями. После консультации ревматолога по месту жительства пациентке был выставлен диагноз: «остеоартроз».

В дальнейшем офтальмолог назначал ей различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), периодически включая в местное лечение также стероиды на 1–2 нед, антибиотики и антисептики. От проведенного в течение 2–3 нед лечения больная обычно наблюдала улучшение в состоянии глаза (уменьшение раздражения, болей и пр.), однако полного купирования процесса не отмечала. В связи с этим пациентка была направлена на консультацию в ВКПО УфНИИ ГБ для определения тактики дальнейшего лечения.

Среди сопутствующих заболеваний из анамнеза были зафиксированы: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа (страдает им в течение 6 лет, на таблетках, уровень сахара варьирует от 6,8 до 7,3 ммоль/л), остеоартроз неясной этиологии. Кроме того, со слов пациентки выяснилось, что за последние 5 лет без видимой причины она постепенно похудела примерно на 20 кг. Кроме того, 12 лет назад ей была удалена матка в связи с наличием миомы. В 2020 г. больная стационарно лечилась по поводу новой коронавирусной инфекции. Важно отметить, что в апреле 2022 г. у пациентки развился левосторонний гнойный отит, а через 2 мес — правосторонний отит, по поводу которого она получала стационарное лечение (в том числе инъекции дипроспана ретроаурикулярно) в ЛОР-отделении в ГКБ № 21 г. Уфы.

Кроме того, в феврале 2023 г. пациентка после сдачи анализа крови была консультирована гематологом РКБ, который выставил диагноз: «Хроническое миелопролиферативное заболевание? Истинная полицитемия?» Он же дал ей направление в Республиканский медико-генетический центр для определения мутации в гене JAK 2. В итоге была обнаружена мутация p. V617F (с. 1849G>T, rs77375493), которая является диагностическим маркером хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМГЗ). Таким образом, был подтвержден диагноз «эссенциальная полицитемия (JAK 2 положительная)»; этиологию полиостеоартроза установить не удалось. Рекомендации: контроль общего анализа крови (ОАК) с лейкоформулой, биохимического анализа (БХ) крови, исследование коагулограммы в динамике; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) 1 раз в полгода при уровне гемоглобина более 175 г/л. Кровоопускание — эксфузия крови 400 мл через день № 4–5 с замещением физраствором 0,9 % 400 мл с добавлением пентоксифиллина 2 % 5 мл. Кровоопускание под контролем ОАК, до снижения уровня гемоглобина менее 150 г/л, эритроцитов менее 5,5 на 10⁹/литр, гематокрита — 42–43 %. Питьевой режим. Гидроксимочевину по 1 капсуле 500 мкг принимать 1 раз в сутки в течение месяца в сочетании с аллопуринолом по 200 мг в сутки.

При осмотре в поликлинике УфНИИ ГБ объективная картина левого глаза следующая. Он умеренно раздражен, преимущественно в верхневнутреннем сегменте, где отмечается небольшое локальное проминирование и отечность конъюнктивы глазного яблока, расширение эписклеральных сосудов. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок круглый, реакция на свет сохранена, но несколько замедлена. Зафиксированы также явления факосклероза и непролиферативной диабетической ретинопатии ОУ. Следует отметить, что с момента первого обращения пациентки к окулисту по месту жительства (при анализе предоставленной им амбулаторной карты) и при дальнейшем ее наблюдении признаков псевдотумора (включая экзофтальм) у нее не отмечалось. Острота зрения OD/OS = 1,0/0,9; внутриглазное давление (ВГД) — 17/19 мм рт. ст.; переднезадняя ось (ПЗО) глазного яблока — 23,10/23,20 мм.

Выставлен диагноз: основной — «эписклерит неясной этиологии (предположительно ревматоидной) левого глаза», сопутствующий — «диабетическая непролиферативная ретинопатия, начальная катаракта обоих глаз». Назначено лечение OS: в каплях лев офлоксацин, индоколлир и мазь флоксала 4 раза в день 10 дней. Больной рекомендовано также дообследование: ОАК, общий анализ мочи (ОАМ), БХ и сахар крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), ревмофактор, рентгенография легких и консультация фтизиоокулиста, а также повторная — ревматолога.

Пациентка, которая находилась под постоянным контролем окулиста по месту жительства, повторно обратилась в ВКПО УфНИИ ГБ в конце ноября 2022 г. с прежними жалобами (включая появившееся чувство сухости) и такой же остротой зрения, как и при первом посещении. Из опроса пациентки выяснилось, что к этому времени она прошла консультацию фтизиоокулиста (реакция Манту — 7 мм, очаговая реакция — отрицательная), который не обнаружил данных за туберкулезную этиологию глазного процесса. Вместе с тем на рентгенографии легких был обнаружен очаг неясной этиологии, и пациентка направлена для исключения злокачественного новообразования в Республиканский онкодиспансер (РОД). Там больная была более тщательно обследована, взята биопсия, гистологические данные которой не подтвердили онкологическую этиологию патологического процесса в легких. Назначена общая антибиотикотерапия в связи с предположительным диагнозом «очаговая пневмония».

В клинической же картине заболевания левого глаза появились следующие изменения: на фоне более обширного раздражения глазного яблока, занимающего практически всю внутреннюю половину левого глаза с визуализацией застоя, отека и расширения конъюнктивальных сосудов, появились явления нарушения слезной пленки (пробы Ширмера и сокращение времени ее разрыва до 8 с), локальный серовато-голубой оттенок склеры и краевое изъязвление роговицы в верхнем секторе с 11:30 до 13:00 ч. В связи с этим к местной противовоспалительной терапии (с заменой непафенака 3 раза в день на бромфенак 2 раза в день) было добавлено кератопротекторное (мазь Витамин-А-пальмитата), слезозамещающее (комбинированный препарат натрия гиалуроната и декспантенола) лечение и консультация ревматолога в РКБ им. Куватова. Диагноз — «склерит, краевая язва роговицы неясной этиологии (предположительно аутоиммунной) левого глаза».

На третью консультацию пациентка пришла в начале марта 2023 г. Учитывая рефракторное течение заболевания, проведен консилиум, на котором зафиксировано следующее состояние глаз пациентки: острота зрения — 1,0/0,6 sph +0.25D cyl -3.00 D ax 85 = 0,9; ВГД = 16/18 мм рт. ст. Объективно наблюдалась выраженная застойная инъекция конъюнктивы глазного яблока, на 10:30 ч в 3,5–4,0 мм от лимба появился округлый участок глубокого дефекта склеры диаметром около 2 мм, дно которого было покрыто белесоватой некротической тканью. На роговице с 10–13 ч визуализировалась краевая язва. Центральная зона роговицы оставалась прозрачной, передняя камера средней глубины, зрачок круглый, реакция на свет замедленная, в хрусталике начальные периферические помутнения, на глазном дне — диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы его четкие, офтальмоскопически визуализируются микроаневризмы и микрокровоизлияния, преимущественно по ходу вен сетчатки, преимущественно в ее центральной зоне отмечается наличие очагов беловатого цвета с четкими или расплывчатыми границами (рис. 1).

В ходе консилиума также выяснилось, что в январе 2023 г. пациентка перенесла гнойную ангину и была консультирована ревматологом РКБ им. Куватова. Были отмечены жалобы на боли и утреннюю скованность в суставах, преимущественно в мелких. Обнаружены незначительная болезненность в поясничной области, в мелких суставах стоп. Аллергических реакций на лекарственные средства нет. Наследственность по псориазу и суставным ревматологическим заболеваниям не отягощена.

Результаты представленных пациенткой лабораторных исследований были следующими: ОАК — лейкоциты $15,4 \times 10^9$ /литр, эритроциты $6,9 \times 10^9$ /литр, гемоглобин — 179 г/л, тромбоциты — 1107×10^9 /литр (!), СОЭ — 36 мм/час (!), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 32,0 Ед/л, С-реактивный белок (СРБ) — 10,52 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) — 6,8 МЕ/мл, креатинин — 85 мкмоль/л. Кроме того, в связи с предыдущей рекомендацией ревматолога был получен результат на антиген гистосовместимости HLA-B27, который в итоге не был обнаружен.

Диагноз ревматолога: «полиостеоартрит неуточненной этиологии, полицитемия?» Рекомендовано: НПВС при болях (бруфен или аторика в таблетках), гастропротекторы (мепразол), мази и пластыри с НПВС на область больных суставов (долобене, найз, вольтарен), консультация гематолога и повторная — офтальмолога. Явка с результатами рекомендуемых анализов: антинуклеарный фактор на Нер-2 клетках, IgG; антинуклеарные антитела иммуноблот; антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) класса IgG, антитела к миелопероксидазе и протеиназе-3.

УЗИ органов брюшной полости: заключение — эхографические признаки изменений паренхимы печени и поджелудочной железы, конкрементов желчного пузыря.

На основании всего вышеизложенного на консилиуме был выставлен диагноз: «некроз склеры, краевая язва роговицы (синдром Франческетти — Бишлера?, исключить



Рис. 1. Левый глаз пациентки Х., 62 года: застойная инъекция конъюнктивы глазного яблока, на 10:30 ч в 3,5–4,0 мм от лимба округлый участок глубокого дефекта склеры диаметром около 2 мм, дно которого покрыто белесоватой некротической тканью, на роговице с 10–13 ч визуализируется краевая язва (указана стрелкой)

Fig. 1. The left eye of patient X., 62 years: congestive injection of the conjunctiva of the eyeball, at 10:30 hours, 3.5–4 mm from the limbus, a rounded area of a deep scleral defect, about 2 mm in diameter, the bottom of which is covered with a whitish necrotic tissue, on the cornea from 10–13 hours marginal ulcer is visualized (arrowed)

гранулематоз Вегенера)». Рекомендованы: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), УЗИ почек, сдача мазка с конъюнктивы левого глаза на посев и чувствительность (обнаружены лейкоциты в незначительном количестве, единичные кокки) к антибиотикам, а также местная терапия — индометацин (непафенак) 3 раза в день, олопатадина гидрохлорид 2 раза в день, фторметалон 0,1 % 3 раза в день, мазь Витамин-А-пальмитата 4 раза в день; системно — внутрь таблетки метилурацила 3 раза в день, внутримышечно — вольтарен по 3,0 мл № 5 через день, дексаметазон парабульбарно по 0,5 мл и внутривенно по 2 мл (в сочетании с солкосерилем 5,0–10,0 мл) № 10. Кроме того, рекомендована консультация офтальмохирурга в отношении целесообразности пластической операции по закрытию дефекта склеры (пациентка в тот же день была проконсультирована, и оперативное вмешательство на момент осмотра было признано нецелесообразным).

Заключение КТ ОГК от 27.03.2023: «КТ-признаки узлового уплотнения в верхней доле правого легкого, зоны консолидации в нижней доле правого легкого. КТ-контроль в динамике».

Заключение УЗИ почек от 27.03.2023: «эхографические признаки нефроптоза слева, солевого диатеза».

Результаты анализов от 27.03.2023: антинуклеарный фактор (ANA LIFT, HEp-2) < 1:160 титр (референс < 1:160); АНЦА IgG, нРИФ < 1:140 титр (референс < 1:140); СРБ 1,6 мг/л (< 5,0); РФ (!) 20,0 МЕд/мл (< 30,0). ОАМ — относительная плотность — 1,022 г/л, рН 5,5, белок отсутствует, глюкоза и билирубин не обнаружены, эпителий плоский < 7,7 кл/мкл, переходный < 4,5 кл/мкл, эритроциты < 19,1 кл/мкл (референсные значения — 0,0–19,1), лейкоциты < 6,0 кл/мкл, слизь < 0,6 Ед/мкл, бактерии не обнаружены.

Дальнейшее развитие заболевания у пациентки было следующим. В начале апреля пациентку стал беспокоить кашель, появилось ослабление тембра голоса, но самое главное — внезапно развились симптомы выраженного затруднения глотания (дисфагии), особенно твердой пищи. В связи с этим 03.04.2023 она была экстренно госпитализирована в ревматологическое отделение ГКБ № 13 г. Уфы, в котором находилась на лечении до 12.04.2023. Проведенное в стационаре обследование включало консультации различных врачей-специалистов: заключение ЛОР-врача — без патологии; кардиолога — гипертоническая болезнь III стадии, степень — III, риск — 4; эндокринолога — сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень НbA1C < 7,0 %; офтальмолога — некроз склеры, краевая язва роговицы левого глаза, диабетическая ретинопатия обоих глаз.

Результаты медицинских обследований: на рентгенограмме кистей от 04.04.2023 в прямой проекции заметно сужены суставные щели всех групп мелких суставов обеих кистей, контуры суставных поверхностей нечеткие, местами неровные, околосуставной остеопороз, кистовидные просветления костной ткани, единичные эрозии суставных поверхностей. Заключение: «артрит суставов обеих кистей, RI–II степени». Эхокардиография от 06.04.2023: «умеренная трикуспидальная недостаточность».

Заключение после эзофагогастроскопии от 07.04.2023: «хронический гастрит с эндоскопическими признаками атрофических изменений слизистой желудка, умеренной степени, поверхностный дуоденит, микоз пищевода I степени».

ЭКГ без патологии. Денситометрия от 04.04.2023: T = –0,57 (93 %). Общий анализ мочи и методом Нечипоренко: эритроциты не обнаружены.

Важно отметить, что 07.04.2023 был проведен также повторный осмотр (пересмотр) стеклопрепаратов прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала, ранее взятого у пациентки для обследования на онкопатологию и присланного из РОД. Заключение: «в присланном материале некротизирующаяся эпителиоидно-ноклеточная гистиоцитарная гранулема». С учетом наличия антител АНЦА рекомендовано исключить ГПА (Вегенера), в частности бронхоцентрическую его форму.

На основании вышепредставленных данных консилиумом был выставлен диагноз: «МЗ1.3. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом), АНЦА-ассоциированный (АТ к протеиназе-3), активность высокая — поражение верхних дыхательных путей (ларингит), легких (узловые образования правого легкого), органов слуха (в анамнезе — двусторонний отит), глаз (левосторонний некроз склеры, язва роговицы)».

Проведено следующее лечение: внутривенно капельно р-р диклофенака по 3 мл в/м № 5, р-р натрия хлорида 0,9 % 200 мл + р-р калия хлорида 4 % 10 мл + р-р магния сульфата 25 % 8 мл + р-р преднизолона 60 мг, р-р натрия хлорида 0,9 % 200 мл + р-р солумедрола 0,5 № 3, р-р натрия хлорида 0,9 % 200 мл + р-р циклофосфамида 0,6 № 1, р-р натрия хлорида 0,9 % 200 мл + р-р калия хлорида 4 % 10 мл + р-р магния сульфата 25 % 5 мл + р-р преднизолона 90 мг; р-р гепарина 2500 Ед подкожно 3 раза в день; внутрь: омепразол 0,02 по 1 капсуле 2 раза в день, табл. бисопролола 0,005 и моксонидина 0,0004 по 1 табл. утром, метформина 1,0 по 1 табл. вечером, ацетилсалициловой кислоты 0,5 по 1/4 табл. и ривароксабан 0,01 по 1 табл. вечером, табл. ципрофлоксацина 0,5 по 1 табл. 2 раза в день, амлодипин 0,01 по 1 табл. утром, фозиноприла 0,02 по 1 табл. в обед, метипред 0,004 по схеме по 4 + 3 + 2 табл. В результате лечения наблюдалась общая (уменьшился кашель, нормализовалась звучность голоса, исчезла дисфагия) и местная (уменьшилась гиперемия глаза, перестали беспокоить боли) положительная динамика. Больная выписана с рекомендациями приема метилпреднизолона 16 мг — по 2 табл. утром + 2 табл. в обед после еды и циклофосфамида 50 мг 1 табл. 1 раз в сутки в течение 2 мес; кальций-Д3 по 1 табл. 2 раза в день + витамина Д по 4–6 капель 1 раз в сутки — постоянный прием; бисопролола 5 мг 1 табл. утром под контролем пульса, моксонидина по 0,4 мг 1 табл. утром, амлодипина 10 мг 1 табл. в обед, фозиноприла 20 мг 1 табл. вечером под контролем артериального давления, метформина 1000 мг 1 табл. вечером. Контроль и при необходимости коррекция гликемией, учитывая небольшую подъем сахара при выписке в результате лечения до 8,2 ммоль/л. Кроме того, рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (тромбо-асс) 100 мг 1 табл. вечером в течение длительного времени и дальнейшей коррекции дозы кортикостероидов по согласованию с ревматологом, а также контроль ОАК, ОАМ, БХ крови (креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина) 1 раз в мес. Следует также отметить целесообразность проведения лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики. Рекомендовано избегать переохлаждения, перегревания, вирусных инфекций. Контроль КТ ОГК и АНЦА через 6 мес.

После выписки из ревматологического стационара пациентка наблюдалась нами в динамике в течение 4,5 мес. При ее осмотре через 2,5 и 4,5 мес (рис. 2, 3) констатировано отсутствие жалоб на боли и светобоязнь (при сохранении чувства сухости), отмечено значительное уменьшение раздражения левого глаза и наличие краевого помутнения роговицы как исхода эпителизации ее язвы. В то же время наблюдалось постепенное, но явное прогрессирование некроза склеры

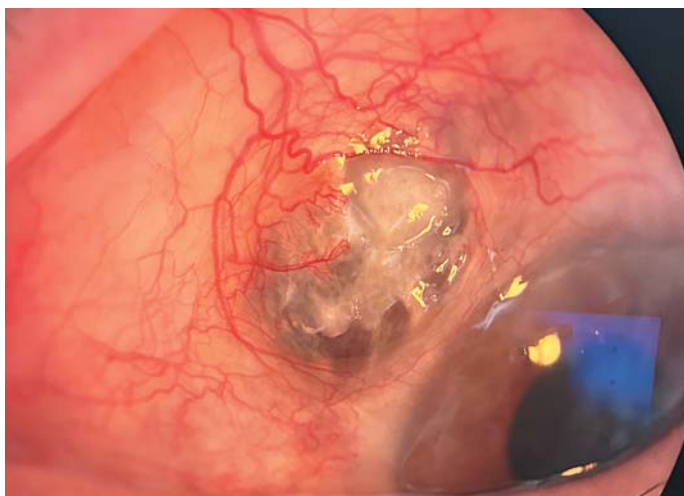


Рис. 2. Некроз склеры у пациентки с синдромом ГВ через 2,5 мес после его возникновения на фоне лечения и в динамике наблюдения
Fig. 2. Scleral necrosis in a patient with HB syndrome 2.5 months after its onset during treatment and follow-up

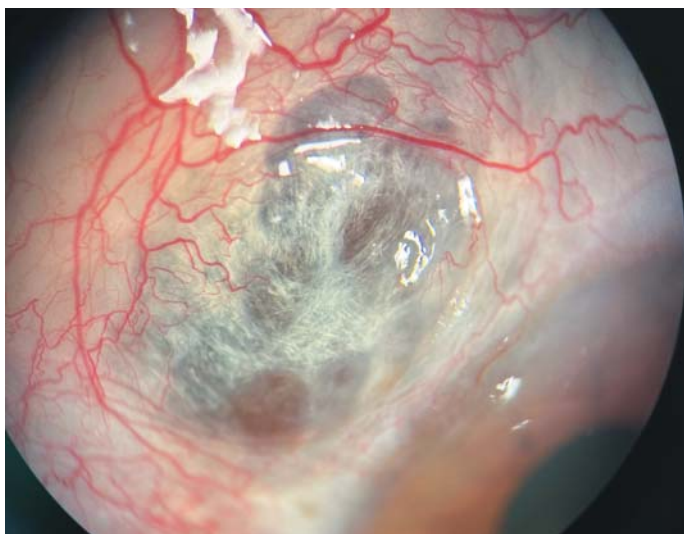


Рис. 3. Некроз склеры у пациентки с синдромом ГВ через 4,5 мес после его возникновения на фоне лечения и в динамике наблюдения
Fig. 3. Scleral necrosis in a patient with HB syndrome 4.5 months after its onset during treatment and follow-up

в виде его увеличения как по площади (примерно до 5×10 мм) так и по глубине (местами до сосудистой оболочки). По периферии дефекта склеры визуализировалась довольно обильная неоваскуляризация в виде отдельных крупных сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами клинический случай свидетельствует о сложности диагностики редкого, но потенциально опасного для жизни заболевания — ГВ. Необходимо подчеркнуть важность раннего выявления ГВ и раннего (до развития тяжелого поражения органов и систем) назначения активного длительного иммуносупрессивного лечения. Следует отметить, что офтальмологам необходимо сохранять настороженность в выявлении системной этиологии заболевания, особенно в случаях наблюдения пациентов с воспалением наружной фиброзной оболочки глазного яблока, поскольку склерит у пациентов с ГВ может быть одним из явных и ранних проявлений заболевания.

Литература/References

1. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2016; 29 (2): 151–9. doi 10.1177/0394632015617063
2. Wegener F. Ueber eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat*. 1939; 102: 36–68. [https://doi.org/10.1016/S0005-8165\(76\)80082-0](https://doi.org/10.1016/S0005-8165(76)80082-0)
3. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol*. 1954 Dec; 58 (6): 533–53. PMID: 13217569.
4. Ходош Э.М., Крутько В.С., Ефремова О.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты: многосторонний взгляд на проблему (обзор литературы). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2017; 19 (268): 40–53. [Hodosh E.M., Krut'ko V.S., Efremova O.A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and systemic vasculitis: a multifaceted view of the problem (literature review). *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. 2017; 19 (268): 40–53 (In Russ.)].
5. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Пищальников А.Ю. и др. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). *Трудный пациент*. 2021; 19 (4): 39–44. [Serebryakova E.N., Volosnikov D.K., Pishchalnikov A.Yu., et al. Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). *Difficult patient*. 2021; 19 (4): 39–44 (In Russ.)]. doi: 10.224412/2074-1005-2021-4-39-44
6. Левина Т.М., Романов М.Д., Киреева Е.М. Особенности диагностики и лечения гранулематоза Вегенера. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019; 1 (49): 15–26. [Levina T.M., Romanov M.D., Kireeva E.M. Features of diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences*. 2019; 1 (49): 15–26 (In Russ.)]. doi 10.21685/2072-3032-2019-1-2
7. Pearce FA, Lanyon PC, Watts RA, et al. Novel insights into the aetiology of granulomatosis with polyangiitis—a case-control study using the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1; 57 (6): 1002–10. doi: 10.1093/rheumatology/kex512
8. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar; 48 (3): 814–23. doi: 10.1002/art.10830
9. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990 Jun; 87 (11): 4115–9. doi: 10.1073/pnas.87.11.4115
10. Лаврищева Ю.В., Калединова Я.С., Яковенко А.А., Артемьев И.А. Тяжелое течение быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пациентки с АНЦА-системным васкулитом: обзор литературы и клинический случай. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (3): 55–62. [Lavrisheva Yu.V., Kaledinova Y.S., Yakovenko A.A., Artemev I.A. Severe course of quickly progressing glomerulonephritis in a patient with ANCA-associated vasculitis: review and case report. *Translational medicine*. 2020; 7 (3): 55–62 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-3-55-62>
11. Боровой В.Н., Лис Е.С. Клинический случай с летальным исходом: гранулематоз Вегенера, генерализованная форма. *Смоленский медицинский альманах*. 2020; 3: 245–9. [Borovoy V.N., Lis E.S. A clinical case with a fatal outcome: Wegener's granulomatosis, generalized form. *Smolenskij medicinskij al'manakh*. 2020; 3: 245–9 (In Russ.)].
12. Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Таран Н.С. ANCA-ассоциированный васкулит у подростка 14 лет: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27 (5): 184–94. [Burluckaya A.V., Savel'eva N.V., Taran N.S. ANCA-associated vasculitis u подростка 14 let: klinicheskij sluchaj. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2020; 27 (5): 184–94 (In Russ.)].
13. Stamp LK, Chapman PT, Francis J, et al. Association between environmental exposures and granulomatosis with polyangiitis in Canterbury, New Zealand. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 24; 17: 333. doi: 10.1186/s13075-015-0852-6
14. Гурижева М.В., Нахушева А.Р., Муханов Э.А. и др. Редкие системные васкулиты в клинической практике: трудности диагностики. *Трудный пациент*. 2019; 17 (11–12): 36–40. [Gurizheva M.V., Nahusheva A.R., Muskanov E.A., et al. Rare systemic vasculitides in clinical practice: diagnostic difficulties. *Trudnyj pacient*. 2019; 17: 11–12: 36–40 (In Russ.)].
15. Верещагина О.Е., Карпищенко С.А., Теплова Е.О. Синехиальная обструкция полости носа как проявление гранулематоза с полиангиитом: клиническое наблюдение. *Русский медицинский журнал*. 2020; 28 (4): 34–6. [Vereshchagina O.E., Karpishchenko I.S.A., Teplova E.O. Synechiae of the nasal cavity as a manifestation of granulomatosis with polyangiitis: clinical case. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2020; 28 (4) 34–6 (In Russ.)].
16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов Ассоциации ревматологов России. Москва; 2015. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis. Moscow; 2015 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: М.М. Бикбов — дизайн исследования, консультирование и редактирование статьи; А.Э. Бабушкин — концепция и дизайн исследования, консультирование и редактирование статьи; Г.З. Исрафилова — сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи.

Author's contribution: M.M. Bikbov — research design of the study, consulting and editing of the article; A.E. Babushkin — the concept and design of the study, consulting and editing of the article; G.Z. Israfilova — data collection and processing, writing and editing of the article.

Поступила: 23.08.2028. Переработана: 20.09.2023. Принята к печати: 22.09.2023

Originally received: 23.08.2023. Final revision: 20.09.2023. Accepted: 22.09.2023

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 Мухтарович Бикбов — д-р мед. наук, профессор, директор, ORCID 0000-0002-0569-1264

Александр Эдуардович Бабушкин — д-р мед. наук, заведующий
отделом организации научных исследований, ORCID 0000-0001-
6700-0812

Гульнара Зуфаровна Исрафилова — канд. мед. наук, заведующая
2-м микрохирургическим отделением, ORCID 0000-0001-6180-115X

Для контактов: Гульнара Зуфаровна Исрафилова,
israfilova_gulnara@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

Alexander E. Babushkin — Dr. of Med. Sci., head of research department,
ORCID 0000-0001-6700-0812

Gulnara Z. Israfilova — Cand. of Med Sci., head of 2nd microsurgical
department, ORCID 0000-0001-6180-115X

For contacts: Gulnara Z. Israfilova,
israfilova_gulnara@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-121-124>

Торпидное течение синдрома «uveitis — glaucoma — hyphema»

Е.В. Громакина¹✉, Н.В. Тюнина², Н.А. Гаранина², Г.Г. Басова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», ул. Ворошилова, д. 22а, Кемерово, 650029, Россия

² ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», пр-т Октябрьский, д. 22а, Кемерово, 650066, Россия

Клиническая картина синдрома «uveitis — glaucoma — hyphema» характеризуется разнообразием симптомов и широким диапазоном их частоты из-за множества вариантов контакта ИОЛ с задней поверхностью радужки и отростками цилиарного тела. Представленный клинический случай данного синдрома возник у пациентки моложе 70 лет со стертой клинической картиной в виде эпизодов «затуманивания» зрения на протяжении 6 мес и манифестацией в виде появления миопической рефракции и астигматизма с последующим повышением внутриглазного давления на фоне усиления степени аметропии.

Ключевые слова: дислокация ИОЛ; синдром «uveitis — hyphema — glaucoma»; индуцированная миопия и астигматизм

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Громакина Е.В., Тюнина Н.В., Гаранина Н.А., Басова Г.Г. Торпидное течение синдрома «uveitis — glaucoma — hyphema». Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 121-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-121-124>

Torpid course of the “uveitis — glaucoma — hyphema” syndrome

Elena V. Gromakina¹✉, Natalya V. Tyunina², Nina A. Garanina², Galina G. Basova¹

¹ Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, 650029, Russia

² Kuzbass Regional Clinical Hospital, 22a, Oktyabrskiy Ave, Kemerovo, 650066, Russia
gromakin1959@mail.ru

Clinical picture of the “uveitis — glaucoma — hyphema” syndrome is characterized by a variety of symptoms and a wide range of their frequency due to numerous variants of the interaction between the intraocular lens (IOL) and the posterior surface of the iris, as well as the ciliary body processes. The presented clinical case of the “uveitis — glaucoma — hyphema” syndrome occurred in a patient under 70 years of age, with a blurred clinical picture manifesting as episodes of vision “clouding” over a period of 6 months, culminating in the emergence of myopic refraction and astigmatism, followed by an increase in intraocular pressure against the backdrop of worsening ametropia.

Keywords: IOL dislocation; “uveitis — hyphema — glaucoma” syndrome; induced myopia and astigmatism

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: Gromakina E.V., Tyunina N.V., Garanina N.A., Basova G.G. Torpid course of the “uveitis — glaucoma — hyphema” syndrome. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1):121-4 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-121-124>

Ведущим фактором риска дислокации интракапсулярной ИОЛ в послеоперационном периоде является псевдоэкзофолиативный синдром [1–3]. Дистрофические изменения связочного аппарата хрусталика приводят к коллапсу капсулы и смещению ИОЛ в различные сроки после операции в диапазоне от 4 мес до 17,58 года (в среднем $6,95 \pm 3,67$ года) по данным одних авторов и в сроки $7,72 \pm 5,77$ года — других авторов [1, 4]. Причиной дислокации ИОЛ и развития синдрома «uveitis — hyphema — glaucoma» (УГГ) может быть кольцо Зоммеринга вследствие образования фиброза вокруг гаптических элементов ИОЛ в капсульном мешке [4, 5]. Частота синдрома УГГ составляет 0,19 % среди оперированных лиц с диагнозом «начальная старческая катаракта», «осложненная катаракта», «афакия», «осложнение механического происхождения, связанное с искусственным хрусталиком» [4]. В последние годы отмечают тенденцию к росту встречаемости синдрома УГГ [6]. Точная диагностика этого синдрома возможна на основании оптической когерентной томографии и ультразвуковой биомикроскопии переднего отрезка глаза [7, 8]. Однако заподозрить и поставить диагноз «синдром УГГ» необходимо врачу-офтальмологу на поликлиническом приеме. Клиническая картина синдрома УГГ характеризуется разнообразием симптомов из-за множественных вариантов контакта ИОЛ с задней поверхностью радужки и отростками цилиарного тела [4]. В связи с этим описание клинических случаев пополняет, уточняет детали клинической картины и расширяет диагностические возможности врача-офтальмолога на приеме.

Клинический случай. Пациентка Н., 69 лет, медицинский работник, без вредных привычек. Обратилась к офтальмологу с жалобой на периодическое (сентябрь 2023 г., март 2024 г.), непродолжительное (в течение 1–2 сут) «затуманивание» зрения в левом глазу, которое восстановилось без лечения. Причиной обращения к окулисту послужило очередное «затуманивание» зрения на левом глазу, сохраняющееся более 3 сут (апрель 2024 г.). Из анамнеза выяснено, что на левом глазу 3 года назад проведена факоэмульсификация катаракты с имплантацией в капсулу хрусталика ИОЛ Acrysof SA 17,5 D без осложнений (на базе ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово). Сопутствующей коморбидной офтальмологической патологии на момент операции не было. Результаты ЭХО-биометрии на момент проведения операции — OD = 25,28 мм, OS = 25,33 мм, уровень внутриглазного давления (ВГД) OD = OS = 17 мм рт. ст. При выписке из стационара и на протяжении 3-летнего периода некорригированная острота зрения для дали была 1,0. Пациентка не имела травм головы и повторных хирургических вмешательств на оперированном левом глазу на протяжении 3 лет. На момент обращения к офтальмологу по поводу «затуманивания» зрения Visus OD = 0,9 не корригирует, OS = 0,1 с sph -1,0D = 0,5 не корригирует, ВГД OD = OS = 16 мм рт. ст. Биомикроскопия OD: нежные помутнения в коре хрусталика, на глазном дне без патологии. OS: гифема 3 мм, взвесь клеточных элементов во влаге передней камеры (ПК). Зрачок в центре, круглый, реакция зрачка на свет снижена. Положение ИОЛ центральное, в капсуле, иридолиз. Данное состояние возникло на фоне приема гинкго билоба и антигипертензивных препаратов, рекомендованных терапевтом. Гифема рассосалась на фоне применения инстилляций эмоксипина в левый глаз при наблюдении в динамике в течение 4 дней с восстановлением корригированной остроты зрения до 1,0. Рецидив гифемы на левом искусственном глазу произошел через 1 мес во время острого рефракторного заболевания и повышения температуры до 38°,

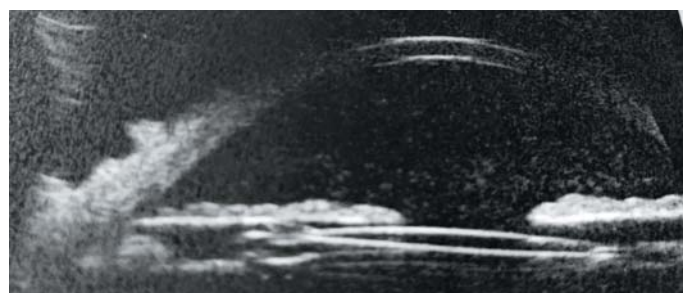


Рис. 1. Пациентка Н., 69 лет. Диагноз: «синдром «uveitis — hyphema — glaucoma» OS. Ультразвуковая биомикроскопия

Fig. 1. Patient N., 69 years old. Diagnosis: "Uveitis — Hyphema — Glaucoma" syndrome OS. Ultrasound biomicroscopy

с понижением остроты зрения до 0,3 и повышением ВГД OS до 25 мм рт. ст. Консервативная терапия гифемы вновь была эффективна с восстановлением остроты зрения до 1,0 с коррекцией sph -0,5D cyl -1,25D axis 125°. Дополнительное лабораторное обследование, назначенное при повторном кровоизлиянии в ПК, позволило исключить нарушение гемостаза (состояние гипокоагуляции), в связи с чем при очередном, третьем, рецидиве гифемы пациентка была направлена на проведение ультразвуковой биомикроскопии переднего отдела глазного яблока для исключения синдрома УГГ на артериальном глазу. Заключение: гипоксическая взвесь totally в ПК, ИОЛ незначительно смещена кверху. Гаптическая часть ИОЛ располагается вблизи отростков цилиарного тела, без явного контакта с ними, в задних отделах ИОЛ касается задней поверхности радужки (рис. 1).

Выполнена операция — репозиция ИОЛ с задним капсулорексисом на левом глазу. В послеоперационном периоде регистрировали грыжу стекловидного тела неосложненного характера (рис. 2).

На фоне приема комбигана ВГД нормализовалось. Острота зрения через 4 мес после репозиции ИОЛ на OS = 0,2 с sph -1,0 cyl -0,75 axis 150° = 0,9.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, возникновение синдрома УГГ в 49 % ассоциировано с имплантацией ИОЛ Acrysof [4], как и в представленном клиническом случае. Неоднократные эпизоды «затуманивания» зрения в данном клиническом случае могли быть вызваны, во-первых, возникновением миопической рефракции в результате смещения линзы вперед по горизонтальной оси, во-вторых, контактом гаптических элементов с радужкой. Изменение рефракции и появление астигматизма как признака дислокации ИОЛ известно. На модели глаза доказано усиление астигматизма с увеличением степени наклона и децентрации ИОЛ [9].

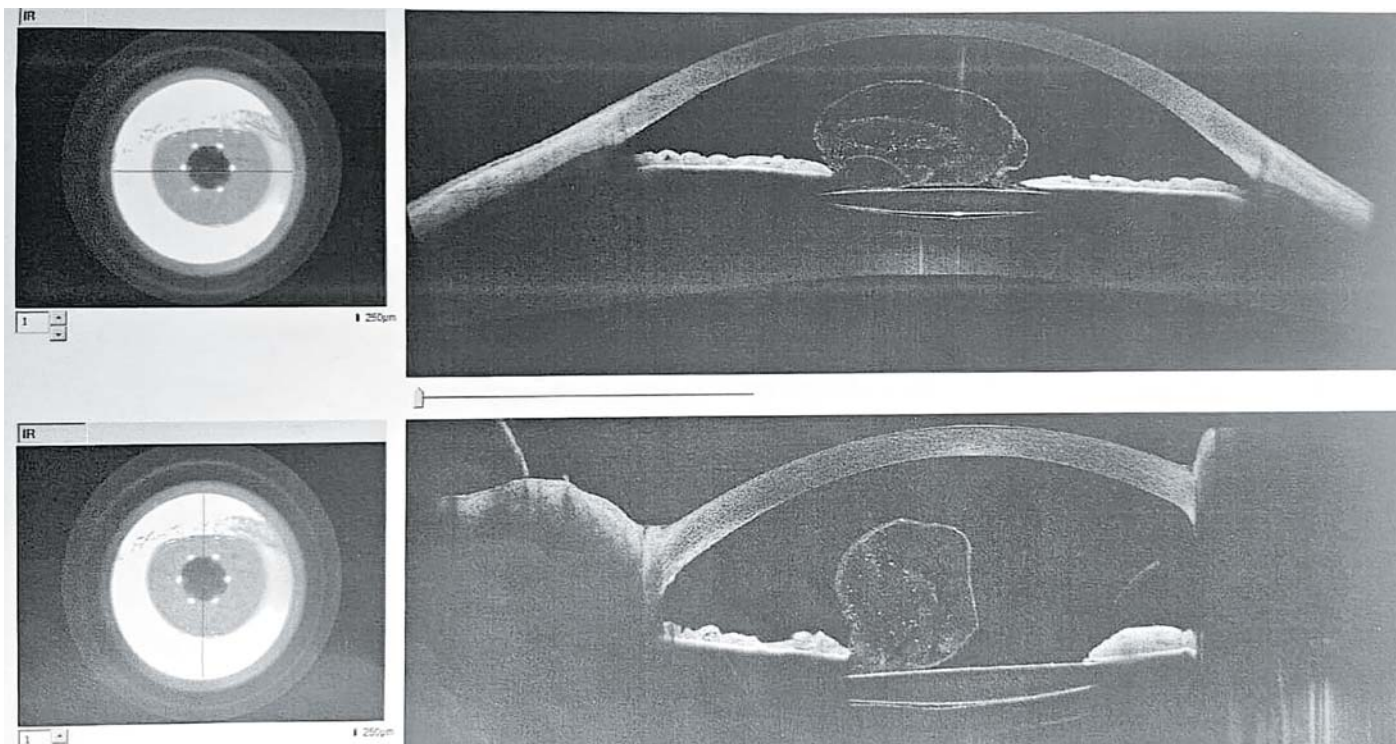


Рис. 2. Пациентка Н., 69 лет. Синдром «uveitis — hyphema — glaucoma» OS. Состояние после репозиции ИОЛ
Fig. 2. Patient N., 69 years old. “Uveitis — Hyphema — Glaucoma” syndrome OS. Status post IOL repositioning

Полученные авторами теоретические результаты прослеживаются в представленном клиническом случае — появление сначала миопической рефракции $-1,0D$, затем астигматизма $-1,25D$ и его уменьшение после репозиции ИОЛ. Следовательно, данные рефракции в динамике при артрафии являются дополнительной подсказкой для подозрения на синдром УГГ при снижении зрения. Клинический симптом «затуманивания» зрения не был связан с повышением ВГД у пациентки, поскольку повышенное до 25 мм рт. ст. ВГД было зарегистрировано при появлении астигматизма $-1,25D$. Поэтому нарушение гидродинамики глаза, вероятно, зависит от степени наклона и децентрации ИОЛ, а наличие гифемы в ПК можно рассматривать как дополнительныйотягчающий фактор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление миопической рефракции и астигматизма в отсроченном послеоперационном периоде было первым клиническим проявлением развития синдрома «uveitis — glaucoma — hyphema». С увеличением степени астигматизма более $1,0D$ выявлено повышение ВГД при стертом течении синдрома на протяжении 6 мес.

Литература/References

- Егорова Е.В., Нестеренко А.С., Черных В.В., Щербак Л.В. Поздние дислокации ИОЛ. Ретроспективное исследование. *Офтальмохирургия*. 2021; 1: 17–21. [Egorova E.V., Nesterenko A.S., Chernykh V.V., Shcherbakova L.V. Late intraocular lens dislocation. Retrospective study. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2021; 1: 17–21 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-1-17-21>
- Потемкин В.В., Астахов С.Ю., Гольдман Е.В., Ван С.Ю. Оценка факторов риска развития поздней дислокации интраокулярной линзы. *Офтальмо-*

- логия. 2021; 18 (1): 103–9. [Potemkin V.V., Astakhov S.Yu., Goltsman E.V., Van S.Yu. Assessment of risk factors for the development of late intraocular lens dislocation. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (1): 103–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-103-109>
- Jasinskas V, Vaiciulienė R, Varoniukaite A, Speckauskas M. Novel microsurgical management of uveitis-glaucoma-hyphema syndrome. *Int Ophthalmol*. 2019; 39 (7): 1607–12. doi: 10.1007/s10792-018-0972-5
- Белов Д.Ф., Николаенко В.П., Шуваев Д.А. и др. Синдром «uveitis — glaucoma — hyphema». Часть 1. Патогенез, клиника, диагностика. *Офтальмологические ведомости*. 2024; 17 (2): 31–9. [Belov D.F., Nikolaenko V.P., Shuvaev D.A., et al. The uveitis-glaucoma-hyphema syndrome. Part 1. Pathogenesis, clinical features, diagnosis. *Ophthalmology reports*. 2024; 17 (2): 31–9 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV626405
- Bryant TK, Feinberg EE, Peeler CE. Uveitis-glaucoma-hyphema syndrome secondary to a Soemmerring ring. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43 (7): 985–7. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.07.002
- Ramakrishnan MS, Wald KJ. Current concepts of the Uveitis-Glaucoma-Hyphema (UGH) syndrome. *Curr Eye Res*. 2023; 48 (6): 529–35. doi: 10.1080/02713683.2022.2156547
- Мамедова Д.Ш., Терехова И.В., Астахов Ю.С. Значение ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) при uveitis — glaucoma — hyphema (UGH) синдроме (синдром Эллингсона). *Офтальмология*. 2017; 1 (23): 119–24. [Mamedova D.Sh., Terehova I.V., Astahov Y.S. The application of ultrasound biomicroscopy (UBM) in Uveitis — Glaucoma — Hyphema (UGH) syndrome (Ellingsson s syndrome). *Oftalmologiya*. 2017; 1 (23): 119–24 (In Russ.)]. <https://archive.ofthalmologiya.az/journal/articles/2017/23/119-124.pdf>
- Lippner M, Nicolosi C, Vannozzi L, et al. The role of anterior segment optical coherence tomography in uveitis-glaucoma-hyphema syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 32 (4): 2211–8. doi: 10.1177/11206721211063738
- Куликова И.Л., Тимофеева Н.С., Абраменко Д.Б. Анализ влияния наклона и децентрации ИОЛ на индуцированный астигматизм при исследовании методом трассировки лучей на модели глаза. *Офтальмохирургия*. 2021; 3: 14–20. [Kulikova I.L., Timofeyeva N.S., Abramenko D.B. Analysis of the effect of intraocular lens tilt and decentration on induced astigmatism by ray tracing on the model eye. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2021; 3: 14–20 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-3-14-20>

Вклад авторов в работу: Е.В. Громакина — написание статьи; Н.В. Тюнина — сбор и анализ данных литературы; Н.А. Гаранина — обследование и лечение пациента; Г.Г. Басова — анализ данных и дизайн статьи.

Author's contribution: E.V. Gromakina — writing of the article; N.V. Tyunina — literary data search and analysis; N.A. Garanina — examination and treatment of the patient; G.G. Basova — data analyzing and design of the article.

Поступила: 22.01.2025. Переработана: 23.01.2025. Принята к печати: 24.01.2025

Originally received: 22.01.2025. Final revision: 23.01.2025. Accepted: 24.01.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», ул. Ворошилова, д. 22а, Кемерово, 650029, Россия

Елена Владимировна Громакина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0002-1046-4939

Галина Григорьевна Басова — канд. мед. наук, доцент, ORCID 0000-0002-5748-7441

ГАЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Белыева», пр-т Октябрьский, д. 22а, Кемерово, 650066, Россия

Наталья Владимировна Тюнина — заместитель главного врача по офтальмологической помощи, ORCID 0000-0003-1614-1804

Нина Альбертовна Гаранина — врач-офтальмолог диабетцентра, ORCID 0000-0002-2146-2242

Для контактов: Елена Владимировна Громакина,
gromakin1959@mail.ru

Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, 650029, Russia

Elena V. Gromakina — Dr. of Med. Sci., professor, head of ophthalmology department, ORCID 0000-0002-1046-4939

Galina G. Basova — Cand. of Med. Sci., associate professor, ORCID 0000-0002-5748-7441

Kuzbass Regional Clinical Hospital, 22a, Oktyabrskiy Ave, Kemerovo, 650066, Russia

Natalya V. Tyunina — Deputy chief physician for ophthalmology care, ORCID 0000-0003-1614-1804

Nina A. Garanina — Ophthalmologist at the diabetic center, ORCID 0000-0002-2146-2242

For contacts: Elena V. Gromakina,
gromakin1959@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-125-130>



Генетические факторы развития миопии

А.Е. Апрелев¹, С.В. Черкасов², А.Д. Чупров³, В.Е. Апрелев¹, Е.Ю. Антохин¹, А.А. Апрелев¹✉

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия

² Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, ул. Пионерская, д. 11, Оренбург, 460000, Россия

³ Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Салмышская, д. 17, Оренбург, 460047, Россия

Цель работы — изучение генетических особенностей проявления миопии по современным данным отечественной и зарубежной литературы. Представлен анализ отечественных и зарубежных источников за последние годы по вопросам генетики миопии. Обзор выполнен по ключевым словам данной темы в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru. Миопия представляет собой сложный процесс со множеством генетических вариантов развития как по менделевскому типу наследования, так и как комплексное заболевание, обусловленное совместным вкладом нескольких полиморфных генов, которые взаимодействуют или действуют независимо. Необходимо проведение дальнейших генетических исследований в различных регионах нашей страны для разработки возможных индивидуальных подходов к лечению миопии с выбором возраста начала лечения, а также профилактики ее возникновения и прогрессирования.

Ключевые слова: миопия; миопия высокой степени; генетические факторы; хромосомные локусы; полиморфизм

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Апрелев А.Е., Черкасов С.В., Чупров А.Д., Апрелев В.Е., Антохин Е.Ю., Апрелев А.А. Генетические факторы развития миопии. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1):125-30. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-125-130>

Genetic factors of myopia

Alexander E. Aprelev¹, Sergey V. Cherkasov², Alexander D. Chuprov³, Vadim E. Aprelev¹, Evgeniy Y. Antokhin¹, Alexandr A. Aprelev¹✉

¹ Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg Federal Research Center of the UrB RAS, 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

³ Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 17, Salmyshskaya St., Orenburg, 460047, Russia
aprelev_9956@mail.ru

The purpose of the work is to study the genetic features of myopia manifestation according to modern data of domestic and foreign literature. The analysis of recent publications on the issues of myopia genetics is presented. The review is performed using the keywords of this topic in the PubMed, Scopus, eLibrary.ru databases. Myopia is a complex condition with many genetic variants of development both according to the Mendelian type of inheritance and as a complex disease caused by the joint contribution of several polymorphic genes that interact or act independently. It is necessary to conduct further genetic studies in various regions of our country and abroad for the development of possible individual approaches to the treatment of myopia with the choice of the age of treatment initiation, as well as to the prevention of its occurrence and progression.

Keywords: myopia; high myopia; genetic factors; chromosomal loci; polymorphism

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: Aprelev A.E., Cherkasov S.V., Chuprov A.D., Aprelev V.E., Antokhin E.Y., Aprelev A.A. Genetic factors of myopia. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 125-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-125-130>

Близорукость является наиболее распространенным заболеванием глаз во всем мире, и ее частота постоянно растет [1]. Основной предполагаемой причиной являются изменения условий окружающей среды, однако, несмотря на роль факторов экологии, доказана передача этого заболевания по наследству, что объясняется наличием генетической предрасположенности у пациентов с миопией.

В ходе этих исследований установлено, что близорукость представляет собой сложный процесс со множеством генетических вариантов развития, и, хотя модели прогнозирования показателей генетического риска совершенствуются, на сегодняшний день генетическую картину близорукости и механизмы ее развития предстоит изучить более детально, особенно в отдельных регионах.

Причиной развития миопии, в особенности высокой степени, чаще всего является наследственная предрасположенность, что подтверждают различные исследования методами полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) и секвенирования (NGS) следующего поколения. Выявлены связанные с миопией различные локусы, мутации и их варианты, которые помогут в прогнозировании, профилактике и подборе индивидуального лечения миопии.

Данный обзор содержит анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных изучению генетики миопии, найденных в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru по ключевым словам данной темы.

Анализ родословной широко используется в исследованиях миопии и миопии высокой степени. Высокая миопия (ВМ) часто передается по менделевскому типу наследования, включая аутомно-доминантное (AD), аутомно-рецессивное (AR) и X-сцепленное рецессивное (XL) наследование. В настоящее время установлено 24 хромосомных локуса, связанных с миопией (МYP), которые задокументированы в онлайн-базе данных менделевского наследования миопии у человека (OMIM) [2, 3].

Примечательно, что миопия у родителей (т. е. отсутствие или наличие 1 или 2 близоруких родителей) не является исключительным прогностическим маркером. Модель прогнозирования развития близорукости ребенка с использованием текущей аномалии рефракции и наличия миопии у родителей как факторов риска реализуется с чувствительностью 62,5 % и специфичностью 81,9 % [4].

Миопия высокой степени описывается как признак множества глазных и системных синдромов. Эти миопические синдромы часто проявляются в моделях менделевского наследования, и генетические дефекты, лежащие в основе этих синдромов, хорошо изучены на основе идентификации конкретных генов. Всего 115 генов описаны как причины 131 синдрома, сопровождающегося миопией.

В офтальмологии миопические синдромы, такие как синдром Стиклера, синдром Марфана, врожденная стабильная куриная слепота (CSNB), пигментный ретинит (RP), связанный с RP2 (ген *ID 6102*, OMIM 312600) и RPGR (ген *ID 6103*, OMIM 312610), болезнь глаз Борнхольма (BED) и дистрофия шишковидного стержня (CORD), хорошо известны, и ВМ является их общей чертой [3].

Ученые исследовали корреляции вариантов FBN1 (фибриллин-1) с распространенностью и возрастом начала проявлений Марфана в детстве и выделили три группы: миссенс/внутрикадровые, сплайсинговые и нонсенс / сдвиг рамки считывания. Исследователи дифференцировали миссенс-варианты, разрушающие или генерирующие цистеин (цис-миссенс), и модификации, не затрагивающие цистеин. У пациентов с вариантами цис-миссенс раннее медикамен-

тозное лечение дилатации аорты кажется целесообразным, и необходимо раннее регулярное офтальмологическое наблюдение. Пациенты с вариантами нонсенс / сдвига рамки считывания и сплайсинга требуют раннего привлечения специалистов-ортопедов для поддержки растущего ребенка [5].

Концепция полиморфизма генов, связанных с тяжелыми клиническими синдромами, которые могут способствовать распространенным формам миопии, подтверждается исследованиями, показывающими, что гены, вызывающие синдромную ВМ, также могут вызывать ее в качестве единственного клинического признака, например *NYX35* и *GRM6*. Кроме того, гены, связанные с тяжелыми фенотипами, могут быть связаны с общей миопией. Эти данные демонстрируют, что полиморфизмы в одном и том же гене могут создавать как легкие фенотипические вариации аномалий рефракции, так и тяжелые клинические синдромы, поражающие глаз и другие органы [6].

Одним из факторов, приводящих к развитию комплексных заболеваний (КЗ), несомненно, является генетическая предрасположенность. Семейная передача КЗ не происходит по менделевскому типу — такой тип наследования характерен для полигенных заболеваний и обусловлен совместным вкладом нескольких полиморфных генов, которые взаимодействуют или действуют независимо [7].

Генетическая предрасположенность может быть смягчена или, наоборот, отягощена различными влияниями внешней среды, такими как чтение и письмо. Кроме того, несмотря на множество подтверждений участия наследственных факторов в этиологии миопии, гены и аллели, ответственные за предрасположенность к миопии, скорее всего, входят в полигенные системы [8].

Исследования на людях и животных убедительно показывают, что факторы окружающей среды играют важную роль в развитии и прогрессировании миопии, однако популяционные исследования предполагают, что вклад генетических факторов в изменения рефракции составляет не менее 70 % [9–13]. Показано, что аномалия рефракции у обоих родителей является наиболее важным предиктором развития миопии [14, 15]. Значительная роль генетических факторов в развитии миопии подтверждается рядом работ, сравнивающих монозиготных [16] и дизиготных близнецов [9, 17, 18]. Считается, что на ошибку рефракции влияет множество взаимодействующих генов [9–11]. Миопия представляется довольно неоднородным заболеванием, потому что генетические локусы и генетические варианты, связанные с миопией в разных семьях и этнических группах, часто отличаются, идентифицирована лишь небольшая доля хромосомных областей, которые контролируют развитие рефракции глаза [19].

Прогрессирование миопии может приводить к патологическим изменениям хрусталика и влиять на исход операции на хрусталике, однако их механизм остается неясным. Установлены морфологические и молекулярные изменения хрусталика как характерные особенности ВМ, которые указывают на нарушение регуляции оси MAF-TGF-β1-кристаллин как на основной механизм. Это важно для разработки в будущем методов профилактики и лечения катаракты на глазах с высокой близорукостью [20].

Многофункциональный трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), который играет ключевую роль в ремоделировании склеральной ткани, может вносить вклад в предрасположенность и патофизиологию ВМ. Показано, что различная экспрессия этого гена может способствовать генетической предрасположенности к близорукости высокой степени у тайваньцев китайского происхождения [21].

Несмотря на то, что установлено влияние экологических и генетических факторов на развитие миопии, остается открытым вопрос об их взаимодействии [22].

Ж. Коопер и А. Ткatchенко [19] изучили вероятность развития миопии у детей — носителей измененного локуса гена *APLP2* в зависимости от времени, проведенного за чтением. Выяснилось, что если дети с миопической версией этого гена тратили много времени на чтение, то у них в 5 раз чаще развивалась близорукость, чем у детей, которые проводили меньше времени за чтением. Напротив, у детей с нормальной версией *APLP2* миопия не развивалась, даже если они проводили много времени за чтением.

В последние годы используется полногеномный поиск ассоциаций (genome wide association study, GWAS). Этот метод основан на определении частот однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP), распределенных по всему геному, и позволяет одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP в одном образце. Возможность обнаружения SNP с высокосignификантными различиями в частотах между сравниваемыми группами больных и индивидов контрольной группы сделала GWAS методом, широко используемым для изучения генетической предрасположенности к КЗ, формирующимся на полигенной основе [7].

Проведенный скрининг однонуклеотидных полиморфных вариантов, расположенных внутри и вокруг генов, которые вызывают редкие генетические синдромы с близорукостью, обнаружил, что они ассоциированы с аномалиями рефракции и миопией. Так, был идентифицирован 21 новый ген (*ADAMTS18*, *ADAMTS2*, *ADAMTSL4*, *AGK*, *ALDH18A1*, *ASXL1*, *COL4A1*, *COL9A2*, *ERBB3*, *FBN1*, *GJA1*, *GNPTG*, *IFIH1*, *KIF11*, *LTBP2*, *OCA2*, *POLR3B*, *POMT1*, *PTPN11*, *TFAP2A*, *ZNF469*) и несколько новых механизмов (маннозилрование, гликозилрование, развитие хрусталика, глиогенез и дифференцировка шванновских клеток), потенциально участвующих в формировании близорукости [6].

Популяционные исследования выявили статистически значимую ассоциацию SNP с миопией, предполагая участие нескольких генов. Фенотипические признаки, используемые в исследовании ассоциации, включали сферический эквивалент (SE), осевую длину и кривизну роговицы [3]. В исследовании установлена значимая ассоциация двух SNP: rs13382811 в *ZFH1B* и rs6469937 в *SNTB1* — с миопией от умеренной до высокой в популяции ханьских китайцев [23].

Методом TaqMan с использованием системы полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени генотипированы 14 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 3 генах. Полученные данные свидетельствуют о том, что генетические варианты *GRM6* связаны с ВМ, но механизмы этой связи требуют дальнейшего изучения [24].

На сегодняшний день исследования NGS выявили причинные мутации в 8 генах (например, *ZNF644*, *SCO2*, *CCDC111*, *SLC39A5*, *LEPREL1*, *RBP3*, *P4HA2* и *OPN1LW*) при семейной миопии и 6 генов (*CTSH*, *LEPREL1*, *SCO2*, *SLC39A5*, *ZNF644*, *56* и *WNT7B*) при спорадической миопии. На основе аннотации генов, связанных с аномалиями рефракции и миопии, были охарактеризованы несколько потенциальных путей развития патологии, включающих ремоделирование внеклеточного матрикса (*ANTXR2*, *BMP2*, *BMP3* и *LAMA2*), нейрональных сигналов и развития (*GJD2*, *GRIA4*, *RASGRF1*, *70 DLG2*, *KCNMA1*, *LRRC4C*, *RBFOX1*, *TJP2* и *RBFOX1*), рост глаз и тела (*CHD7*, *SIX6*, *ZIC2*, *BMP4*, *DLX1*, *ZBTB* и *PRSS56*), синтез ретиноевой кислоты в сетчатке или зрительном цикле (*RORB*, *CYP26A1* и *RDH5/RGR*),

формирование ганглиозных клеток сетчатки (*ZIC2* и *ZMAT4*) и ионный транспорт, активность каналов и поддержание мембранного потенциала (*KCNQ5*, *CD55*, *CACNA1D*, *KCNJ2*, *CHRNA1* и *MYO1D*) [2].

Изучалось влияние полиморфизма генов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) на ВМ у ханьцев в Китае. Результаты показали, что rs2236416 MMP-9 связан с близорукостью в популяции [25].

Исследовали 4 гена-кандидата: коллаген типа XI, альфа 1 (*COL11A1*); коллаген типа XVIII, альфа 1 (*COL18A1*); фибриллин 1 (*FBN1*) и проколлаген-лизин-1,2-оксоглутарат-5-диоксигеназа 1 (*PLOD1*). Общие полиморфизмы в этих 4 генах-кандидатах (*COL11A1*, *COL18A1*, *FBN1* и *PLOD1*) вряд ли играют важную роль в генетической предрасположенности к близорукости высокой степени [26].

Выявлены достоверные различия между генотипами ТТ и СТ по гену *PAX6* (rs662702) при близорукости средней и высокой степени ($p < 0,001$). Отношение шансов наличия миопии средней и/или высокой степени для лиц с генотипом СТ по сравнению с генотипом ТТ составило 13,6 (2,865–64,55) 95 % ($p = 0,001$). Аллель риска СТ повышал риск близорукости. Уровень экспрессии miR-328 в клетках периферической крови был выше у пациентов с близорукостью, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Авторы не обнаружили связи между экспрессией miR-328 в клетках периферической крови и полиморфизмом гена *PAX6* (rs662702) при сравнении пациентов с близорукостью и контрольных групп [27].

Ретроспективное исследование связи SNP в генах, кодирующих *VEGFR*, с частотой ответа на ранибизумаб у пациентов с ВМ и хориоидальной неоваскуляризацией обнаружило ее наличие между двумя вариантами *FLT1* (rs9582036, rs7993418) с эффективностью ранибизумаба через 12 мес после инъекции [28].

В генах *VIPR2* и *ZMAT4* у ханьской популяции rs885863 (G-эталон/A-эффект) и rs7829127 (A-эталон/G-эффект) были достоверно связаны с миопией высокой степени ($OR = 1,832$, $p = 0,045$; $OR = 0,539$, $p = 0,023$ соответственно). rs885863 и rs7829127 являются составляющими SNP в гаплотипах (ACGA, $p = 0,002$ и GA, $p = 0,008$ соответственно), которые в значительной степени связаны с ВМ [29]. При этом другие авторы утверждают, что гены *PAX6*, *Lumican* и *MYOC* не связаны с ВМ у ханьцев на северо-востоке Китая [30].

Не выявлена ассоциация анализируемых SNP, расположенных в *RASGRF1*, *GJD2* и *ACTC1*, с патологической близорукостью, и показано, что они не играют роли или имеют ограниченную роль в возникновении патологической близорукости в популяции китайцев хань [31].

Исследована связь генетических вариаций, которые были идентифицированы в крупномасштабном полногеномном ассоциативном исследовании (GWAS), с риском развития аномалий рефракции и близорукости у европейцев, а также ВМ у японцев. Ни один оцененный ген не выявил значимой связи с развитием миопии с хориоидальной неоваскуляризацией. Однако это исследование предоставляет доказательства того, что гены *MTOR* и *PDGFRA* имеют межгенные взаимодействия и связаны с различной степенью тяжести течения близорукости. Кроме того, в этом исследовании обнаружен новый SNP *MTOR* (rs1064261), связанный с близорукостью [32].

Два SNP (rs3784757 и rs1516794) в *ACAN* достоверно связаны с ВМ ($p = 0,0334$ и $0,0236$, отношение шансов [OR] = 0,83 и 0,79 соответственно). Ни один из других SNP не выявил значимой связи с ВМ [33].

MYOM1 показал также пять полиморфных вариаций: два в кодирующей области (Gly333Gly и Gly341Ala) и три интрона (с.1022+23, G>A; с.3418+44 G>T и с.3418+65; C>G). Все выявленные SNP играли статистически значимую роль в повышении или снижении риска миопии. Исследование обнаружило участие полиморфизма гена-кандидата локуса MYP2 в патогенезе ВМ [34].

С помощью ПЦР проводился также анализ полиморфных маркеров в локусах MYP2 и MYP3. Обследовано 6 семей с несколькими больными с осложненной миопией в двух и более поколениях. В каждой семье количество обследованных варьировало от 10 до 21. Во всех семьях один из родителей имел миопию выше 6,0 дптр. Во всех семьях, кроме одной, исключили сцепление локуса MYP3 с заболеванием; в трех семьях не удалось исключить сцепление с локусом MYP2 [8].

Оценивали связь между миопией высокой степени и SNP в генах коллагена типа XI, альфа 1 (COL11A1) и коллагена типа XVIII, альфа 1 (COL18A1) в китайской популяции хань. Сделан вывод о том, что общие полиморфизмы в этих двух генах-кандидатах вряд ли будут играть важную роль в генетической предрасположенности к ВМ [35].

Ученые рассматривали связь SNP в генах ZC3H11B, ZFHX1B, VIPR2, SNTB1 и MIPEP с тяжестью миопии в китайской популяции. Аллель риска T ZC3H11B SNP rs4373767 была достоверно связана с миопией высокой степени (OR = 1,39, p = 0,007) и финальной миопией (OR = 1,34, p = 0,013) по сравнению с контролем, тогда как ZFHX1B rs13382811 (аллель T, OR) = 1,33, p = 0,018) и SNTB1 rs7839488 (аллель G, OR = 1,71, p = 8,44E-05) были достоверно связаны только с ВМ. При анализе количественных характеристик SNP rs4373767, rs13382811 и rs7839488 коррелировали с осевой длиной и аномалиями рефракции [36].

Авторы пришли к выводу, что в китайской популяции rs4575941 в гене SOX2, вероятно, играет некоторую роль в генетической предрасположенности к ВМ, а аллель G rs4575941 может быть геном риска близорукости высокой степени [37].

Полиморфизмы генов TRIB2 и CAPRIN2 способствуют предрасположенности к катаракте, вызванной ВМ, у ханьской популяции китайского происхождения [38].

Другие исследователи показали, что IGF1 и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) влияют на развитие депривационной формы близорукости. Авторы исследования выяснили, что генетические варианты генов IGF1 и IGF1R могут быть не связаны с ВМ у ханьцев [39].

Изучено 11 SNP в FRAP1 и PDGFRA с ВМ в китайской популяции хань (n = 442 пациента с ВМ и 947 здоровых людей контрольной группы). Пять генетических моделей проанализированы для дальнейшей оценки ассоциации целевых SNP с ВМ. Авторы планируют провести функциональные исследования роли PDGFRA в патогенезе миопии [40].

Показано, что у мужчин с ВМ чаще присутствует аллель T rs74225573 T, связанная с СС, тогда как у лиц с близорукостью слабой степени чаще выявляется аллель С. Вариант MTOR rs7422573 может быть генетическим маркером, позволяющим дифференцировать миопию слабой и высокой степени [41].

Исследование генов ZNF644, GRM6 и CTNND2 в популяции, проживающей в провинции Цзянсу, выявило связь мутации гена ZNF644 rs358695 с ВМ (p = 0,03) [42].

Оценивали 13 tagSNP, которые охватили 100 % генетических вариаций в области гена FGF10, на предмет их связи с близорукостью в большом китайском исследовании «случай-контроль» 900 детей с близорукостью и 900 детей без близорукости. Результаты подтвердили, что генетические варианты цитокина FGF10 связаны с предрасположенно-

стью к близорукости (в том числе к близорукости высокой степени) у маленьких детей [43].

Исследована большая китайская семья с аутосомно-доминантной близорукостью высокой степени, чтобы картировать генетический локус в качестве первого шага к выявлению генетической причины ВМ. Авторы пришли к выводу, что локус MYP11 аутосомно-доминантной близорукости высокой степени в китайской семье картируется в 4q22-q27, но не связан с мутациями в RRR [44].

Целью исследования, проведенного в Великобритании, было выявление связи высокой близорукости в когорте из 51 семьи с известными в настоящее время генетическими локусами. Результаты позволяют предположить, что локус MYP3 на 12q может быть ответственен за ВМ примерно в 25 % семей в Великобритании с очевидной аутосомно-доминантной передачей, а локусы на 18p и 17q являются менее распространенными причинами [45].

В метаанализе рассмотрен ген IGF1, расположенный в интервале MYP3. Показано, что аллель G SNP rs2162679 IGF1 является потенциальным защитным фактором для любой близорукости. Целесообразны дальнейшие исследования этого факта [46].

Локус ВМ — MYP3 обнаружен на хромосоме 12q21-23 в четырех независимых исследованиях сцепления. Три гена, идентифицированных в ходе исследования ассоциации и поддерживаемых глазной экспрессией и/или репликацией, — UHRF1BP1L, PTPRR и PPFA2 — являются новыми потенциальными кандидатами, связанными с развитием близорукости в локусе MYP3, которые требуют дальнейшего изучения [47].

Результаты метаанализа связи полиморфизмов гена IGF1 rs12423791 и rs6214 с ВМ ни в одной генетической модели ее не выявили [48].

В другом метаанализе определяли гены предрасположенности к близорукости высокой степени у сингапурских китайцев. Это исследование выявило сильную связь CTNND2 с ВМ в азиатских наборах данных. Ген CTNND2 картирован в известной области сцепления с ВМ на хромосоме 5p15 [49].

Проблема исследования генетических факторов, обуславливающих развитие миопии, имеет прикладной клинический аспект. Возможны три ситуации, когда результаты генетических исследований могут быть полезными клиницистам: сценарий «персонализированной медицины», сценарий «профилактического лечения» и сценарий «предотвращения высокой близорукости». Офтальмологу при наблюдении детей с близорукостью приходится решать, не только какую терапию рекомендовать, но в каком возрасте начинать лечение [4].

В будущем генетические исследования позволят прогнозировать течение миопии и помогут развитию технологий микрочипирования для ее предотвращения или снижения темпов прогрессирования. Кроме того, необходимо помнить, что генетическая предрасположенность может быть смягчена или, наоборот,отягощена различными влияниями внешней среды [8]. Рост частоты прогрессирующей миопии и ее инвалидизирующих последствий диктует необходимость выявления надежных диагностических маркеров и новых терапевтических стратегий, основанных на результатах изучения молекулярных механизмов развития этого заболевания [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миопия высокой степени передается как по менделевскому типу наследования, так и как комплексное заболевание, обусловленное совместным вкладом нескольких полиморфных генов, которые взаимодействуют или дей-

ствуют независимо. Мутации, вызывающие синдромы редких заболеваний, обычно затрагивают кодирующую область генов и вызывают серьезные последствия, независимо от других генетических или экологических влияний. Полиморфизмы в одном и том же гене могут создавать как легкие фенотипические вариации аномалий рефракции, так и тяжелые клинические синдромы, поражающие глаз и другие органы. Анализ генома выявил множество локусов, ассоциированных с несиндромальной миопией, и показал, что аномалии рефракции ассоциированы с мутациями генов, которые участвуют в росте и развитии глаз путем регуляции ионного транспорта, нейротрансмиссии, ремоделирования внеклеточного матрикса сетчатки и других структур глаза.

Генетические исследования аномалий рефракции в различных регионах нашей страны могут использоваться для рациональной персонализированной терапии миопии с выбором возраста начала лечения, для профилактики ее возникновения и предотвращения прогрессирования.

Литература/References

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May; 123 (5): 1036–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
- Rong SS, Tang FY, Chu WK, et al. Genetic associations of primary angle-closure disease: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016 Jun; 123 (6): 1211–21. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.027
- Li J, Zhang Q. Insight into the molecular genetics of myopia. *Mol Vis*. 2017 Dec 31; 23: 1048–80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757860/>
- Guggenheim JA, Mojarrad NG, Williams C, Flitcroft DI. Genetic prediction of myopia: prospects and challenges. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2017; 37: 549–56. <https://doi.org/10.1111/opo.12403>
- Hensen F, Kutsche K, Kortüm F, et al. Genotype-phenotype correlation in children: The impact of *FBN1* variants on pediatric Marfan care. *Genes (Basel)*. 2020 Jul 15; 11 (7): 799. doi: 10.3390/genes11070799
- Flitcroft DI, Loughman J, Wildsoet CF, Williams C, Guggenheim JA; CREAM Consortium. Novel myopia genes and pathways identified from syndromic forms of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jan 1; 59 (1): 338–48. doi: 10.1167/iov.17-22173
- Фаворова О.О., Башинская В.В., Кулакова О.Г., Бойко А.Н., Фаворов А.В. Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полигенных заболеваний (на примере рассеянного склероза). *Молекулярная биология*. 2014; 48 (4): 573–86. [Favorova O.O., Bashinskaya V.V., Kulakova O.G., Boyko A.N., Favorov A.V. Genome-wide association study as a method to analyze the genome architecture in polygenic diseases, with the example of multiple sclerosis. *Molecular biology*. 2014; 48 (4): 496–507 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0026893314040037>
- Маркосян Г.А., Тарутта Е.П., Пантелева О.А., Максимова М.В. Современное состояние генетических исследований миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 3: 103–6. [Markossian G.A., Tarutta E.P., Panteleeva O.A., Maksimova M.V. State of the art of genetic studies of myopia. *Russian ophthalmological journal*. 2012; 3: 103–6 (In Russ.)].
- Lyhne N, Sjölie AK, Kyvik KO, Green A. The importance of genes and environment for ocular refraction and its determiners: a population based study among 20–45 year old twins. *Br J Ophthalmol*. 2001 Dec; 85 (12): 1470–6. doi: 10.1136/bjo.85.12.1470
- Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD. Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 May; 42 (6): 1232–6. PMID: 11328732.
- Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al. Heritability of refractive error and ocular biometrics: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Nov; 47 (11): 4756–61. doi: 10.1167/iov.06-0270
- Teikari JM, Kaprio J, Koskenvuo MK, Vannas A. Heritability estimate for refractive errors — a population-based sample of adult twins. *Genet Epidemiol*. 1988; 5 (3): 171–81. doi: 10.1002/gepi.1370050304
- Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, Spector TD, Hammond CJ. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jan; 50 (1): 126–31. doi: 10.1167/iov.08-2385
- Dirani M, Shekar SN, Baird PN. Evidence of shared genes in refraction and axial length: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct; 49 (10): 4336–9. doi: 10.1167/iov.07-1516
- Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Manny RE, et al.; Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) Study Group. Early childhood refractive error and parental history of myopia as predictors of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jan; 51 (1): 115–21. doi: 10.1167/iov.08-3210
- Dirani M, Shekar SN, Baird PN. Adult-onset myopia: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Aug; 49 (8): 3324–7. doi: 10.1167/iov.07-1498
- Teikari J, Koskenvuo M, Kaprio J, O'Donnell J. Study of gene-environment effects on development of hyperopia: a study of 191 adult twin pairs from the Finnish Twin Cohort Study. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1990; 39 (1): 133–6. doi: 10.1017/s0001566000005651
- Tsai MY, Lin LL, Lee V, Chen CJ, Shih YF. Estimation of heritability in myopic twin studies. *Jpn J Ophthalmol*. 2009 Nov; 53 (6): 615–22. doi: 10.1007/s10384-009-0724-1
- Cooper J, Tkatchenko AV. A review of current concepts of the etiology and treatment of myopia. *Eye Contact Lens*. 2018 Jul; 44 (4): 231–47. doi: 10.1097/ICL.0000000000000499
- Zhu X, Du Y, Li D, et al. Aberrant TGF- β 1 signaling activation by MAF underlies pathological lens growth in high myopia. *Nat Commun*. 2021 Apr 8; 12 (1): 2102. doi: 10.1038/s41467-021-22041-2. Erratum in: *Nat Commun*. 2022 Dec 20; 13 (1): 7834. doi: 10.1038/s41467-022-35562-1
- Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The TGF β 1 gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic predisposition to high myopia. *Mol Vis*. 2006 Jun 21; 12: 698–703. PMID: 16807529.
- Tkatchenko AV, Tkatchenko TV, Guggenheim JA, et al. APLP2 regulates refractive error and myopia development in mice and humans. *PLoS Genet*. 2015 Aug 27; 11 (8): e1005432. doi: 10.1371/journal.pgen.1005432
- Li Y, Liu J, Qi P. The increasing prevalence of myopia in junior high school students in the Haidian District of Beijing, China: a 10-year population-based survey. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17: 88. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0483-6>
- Wang H, Su S, Yang M, et al. Association of ZNF644, GRM6, and CTNND2 genes with high myopia in the Han Chinese population: Jiangsu Eye Study. *Eye (Lond)*. 2016 Jul; 30 (7): 1017–22. doi: 10.1038/eye.2016.8
- Li Y, Zhang Y, Zhang P, et al. Genetic susceptibility to high myopia in Han Chinese population. *Open Life Sci*. 2022 May 17; 17 (1): 512–6. doi: 10.1515/biol-2022-0055
- Yip SP, Leung KH, Fung WY, et al. A DNA pooling-based case-control study of myopia candidate genes COL11A1, COL18A1, FBN1, and PLOD1 in a Chinese population. *Mol Vis*. 2011 Mar 26; 17: 810–21. PMID: 21527992.
- Kuncevicene E, Liutkeviciene R, Budiene B, Sriubiene M, Smalinskiene A. Independent association of whole blood miR-328 expression and polymorphism at 3'UTR of the PAX6 gene with myopia. *Gene*. 2019 Mar 1; 687: 151–5. doi: 10.1016/j.gene.2018.11.030
- Blázquez-Martínez D, Díaz-Villamarín X, García-Rodríguez S, et al. Genetic polymorphisms in VEGFR coding genes (*FLT1/KDR*) on Ranibizumab response in high myopia and choroidal neovascularization patients. *Pharmaceutics*. 2022 Jul 26; 14 (8): 1555. doi: 10.3390/pharmaceutics14081555
- Cheong KX, Yong RYY, Tan MMH, Tey FLK, Ang BCH. Association of VIPR2 and ZMAT4 with high myopia. *Ophthalmic Genet*. 2020 Feb; 41 (1): 41–8. doi: 10.1080/13816810.2020.1737951
- Dai L, Li Y, Du CY, et al. Ten SNPs of PAX6, Lumican, and MYOC genes are not associated with high myopia in Han Chinese. *Ophthalmic Genet*. 2012 Sep; 33 (3): 171–8. doi: 10.3109/13816810.2012.675397
- Chen CD, Yu ZQ, Chen XL, et al. Evaluating the association between pathological myopia and SNPs in RASGRF1, ACTC1 and GJD2 genes at chromosome 15q14 and 15q25 in a Chinese population. *Ophthalmic Genet*. 2015 Mar; 36 (1): 1–7. doi: 10.3109/13816810.2013.812737
- Oishi M, Yamashiro K, Miyake M, et al.; Nagahama Study Group; Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 13; 54 (12): 7492–7. doi: 10.1167/iov.13-12825
- Yang X, Liu X, Peng J, et al. Evaluation of MYOC, ACAN, HGF, and MET as candidate genes for high myopia in a Han Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 Jun; 18 (6): 446–52. doi: 10.1089/gtmb.2013.0479
- Rasool S, Dar R, Khan MS, et al. MYP2 locus genes: Sequence variations, genetic association studies and haplotypic association in patients with High Myopia. *Int J Biochem Mol Biol*. 2021 Feb 15; 12 (1): 35–48. PMID: 33824778.
- Wu H, Jiang L, Zheng R, et al. Genetic association study between the COL11A1 and COL18A1 genes and high myopia in a Han Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018 Jun; 22 (6): 359–65. doi: 10.1089/gtmb.2017.0235
- Tang SM, Li FF, Lu SY, et al. Association of the ZC3H11B, ZFXH1B and SNTB1 genes with myopia of different severities. *Br J Ophthalmol*. 2020 Oct; 104 (10): 1472–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314203
- Li L, Cui YJ, Zou Y, et al. Genetic association study of SOX2 gene polymorphisms with high myopia in a Chinese population. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Mar; 31 (2): 734–9. doi: 10.1177/1120672120904666

38. Ma B, Zhang W, Wang X, et al. Polymorphisms in TRIB2 and CAPRN2 genes contribute to the susceptibility to high myopia-induced cataract in Han Chinese population. *Med Sci Monit.* 2023 Jan 30; 29: e937702. doi: 10.12659/MSM.937702
39. Wang P, Liu X, Ye Z, et al. Association of IGF1 and IGF1R gene polymorphisms with high myopia in a Han Chinese population. *Ophthalmic Genet.* 2017 Mar-Apr; 38 (2): 122–6. doi: 10.3109/13816810.2016.1145699
40. Jiang L, Huang G, Dai C, et al. Association of genetic variants in *PDGFRA* with high myopia in the Han population of southwestern China. *Ophthalmic Genet.* 2022 Apr; 43 (2): 18–90. doi: 10.1080/13816810.2021.1998550
41. Yuan XL, Zhang R, Zheng Y, et al. Corneal curvature-associated *MTOR* variant differentiates mild myopia from high myopia in Han Chinese population. *Ophthalmic Genet.* 2021 Aug; 42 (4): 446–57. doi: 10.1080/13816810.2021.1923035
42. Wang H, Su S, Yang M, et al. Association of ZNF644, GRM6, and CTNND2 genes with high myopia in the Han Chinese population: Jiangsu Eye Study. *Eye (Lond).* 2016 Jul; 30 (7): 1017–22. doi: 10.1038/eye.2016.8
43. Sun W, Li Y, Li J, et al. Cytokine fibroblast growth factor 10 (FGF10) polymorphisms are associated with risk of myopia in young children. *J Cell Biochem.* 2019 Sep; 120 (9): 15241–7. doi: 10.1002/jcb.28790790
44. Zhang Q, Guo X, Xiao X, et al. A new locus for autosomal dominant high myopia maps to 4q22–q27 between D4S1578 and D4S1612. *Mol Vis.* 2005 Jul 22; 11: 554–60. PMID: 16052171.
45. Farbrother JE, Kirov G, Owen MJ, et al. Linkage analysis of the genetic loci for high myopia on 18p, 12q, and 17q in 51 U.K. families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep; 45 (9): 2879–85. doi: 10.1167/iovs.03-1156
46. Meng B, Wang K, Huang Y, Wang Y. The G allele of the IGF1 rs2162679 SNP is a potential protective factor for any myopia: Updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Jul 21; 17 (7): e0271809. doi: 10.1371/journal.pone.0271809
47. Hawthorne F, Feng S, Metlapally R, et al. Association mapping of the high-grade myopia MYP3 locus reveals novel candidates UHRF1BP1L, PTPRR, and PPFIA2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Mar 21; 54 (3): 2076–86. doi: 10.1167/iovs.12-11102
48. Guo L, Du X, Lu C, Zhang WH. Association between Insulin-Like Growth Factor 1 gene rs12423791 or rs6214 polymorphisms and high myopia: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Jun 15; 10 (6): e0129707. doi: 10.1371/journal.pone.0129707
49. Li YJ, Goh L, Khor CC, et al. Genome-wide association studies reveal genetic variants in CTNND2 for high myopia in Singapore Chinese. *Ophthalmology.* 2011 Feb; 118 (2): 368–75. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.016
50. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Современные направления фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 69 (3–4): 44–9. [Iomdina E.N., Tarutta E.P. Modern directions of fundamental research into the pathogenesis of progressive myopia. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 69; 3–4: 44–9 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.Е. Апрельев — формулировка ключевой цели обзора, финальная подготовка к публикации; С.В. Черкасов — разработка концепции и дизайна исследования; А.Д. Чупров — разработка дизайна обзора и его подготовка к публикации; В.Е. Апрельев — редактирование статьи, значимая переработка ее содержательной части; Е.Ю. Антохин — написание статьи; А.А. Апрельев — сбор, систематизация и интерпретация данных литературы.

Author's contribution: A.E. Aprelev — formulation of the key objective of the review, final preparation for publication; S.V. Cherkasov — development of the concept and design of the study; A.D. Chuprov — development of the design of the review and its preparation for publication; V.E. Aprelev — editing of the article, significant revision of its substantive part; E.Yu. Antokhin — writing of the article; A.A. Aprelev — collection, systematization and interpretation of literature data.

Поступила: 17.02.2024. Переработана: 02.03.2024. Принята к печати: 06.03.2024
Originally received: 17.02.2024. Final revision: 02.03.2024. Accepted: 06.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия
Александр Евгеньевич Апрельев — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

Вадим Евгеньевич Апрельев — д-р мед. наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики

Евгений Юрьевич Антохин — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой клинической психологии и психотерапии

Александр Александрович Апрельев — ординатор кафедры офтальмологии

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, ул. Пионерская, д. 11, Оренбург, 460000, Россия

Сергей Викторович Черкасов — д-р мед. наук, профессор РАН, член-корр. РАН, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биомедицинских технологий

Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Салмышская, д. 17, Оренбург, 460047, Россия

Александр Дмитриевич Чупров — д-р мед. наук, профессор, директор

Для контактов: Александр Александрович Апрельев,
aprelev_9956@mail.ru

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Alexander E. Aprelev — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of chair of ophthalmology

Vadim E. Aprelev — Dr. of Med. Sci., assistant professor, chair of neurology and medical genetics

Evgeniy Yu. Antokhin — Cand. of Med. Sci., assistant professor, head of chair of clinical psychology and psychotherapy

Alexandr A. Aprelev — clinical resident, chair of ophthalmology
Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg Federal Research Center of the UrB RAS, 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Sergey V. Cherkasov — Dr. of Med. Sci., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, principal researcher, head of laboratory of biomedical technologies

Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 17, Salmyskaya St., Orenburg, 460047, Russia

Alexander D. Chuprov — Dr. of Med. Sci., professor, director

For contacts: Alexandr A. Aprelev,
aprelev_9956@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-131-137>



Циркулирующая опухолевая ДНК. Современные представления о возможности использования при увеальной меланоме

А.М. Богатырев¹✉, Е.Е. Гришина¹, А.Р. Зарецкий², П.И. Семенихина¹

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Меланома сосудистой оболочки — это самая распространенная и крайне злокачественная внутриглазная опухоль в связи со склонностью к гематогенному метастазированию. В подавляющем большинстве случаев поражается печень. Метастазы при увеальной меланоме (УМ) развиваются у половины пациентов в среднем в течение 4,4 года после проведенного лечения. В настоящее время появляются единичные препараты, которые могут применяться для адъювантной терапии метастатической УМ, однако эти препараты показывают ограниченную эффективность. До сих пор единственным радикальным методом лечения метастатической болезни при УМ является хирургическое разрушение единичных метастазов в печени. В обзоре рассмотрена возможность определения циркулирующей опухолевой ДНК как высокоспецифичного, чувствительного, доступного и неинвазивного метода диагностики и мониторинга лечения онкологических заболеваний. Циркулирующая опухолевая ДНК может являться одним из прогностических признаков УМ, что помогает сформировать группы высокого риска раннего метастазирования для персонализированного подхода к частоте проведения лучевых методов диагностики и выявления единичных метастазов в печени. При появлении эффективных методов системной лекарственной терапии метастатической УМ циркулирующая опухолевая ДНК может применяться для контроля эффективности лечения. Исследование циркулирующей ДНК позволяет также определять мутационные особенности первичной опухоли, что в свою очередь может быть использовано для дифференциальной диагностики первичной УМ и других опухолей сосудистой оболочки, в том числе метастазов кожной меланомы в хориоидею. В обзоре рассматривается возможность использования циркулирующей опухолевой ДНК при УМ в качестве прогностического фактора и диагностического инструмента, а также метода оценки эффективности проводимой терапии метастатической УМ.

Ключевые слова: увеальная меланома; опухолевая ДНК; лекарственная терапия; метастазы; лечение увеальной меланомы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Богатырев А.М., Гришина Е.Е., Зарецкий А.Р., Семенихина П.И. Циркулирующая опухолевая ДНК. Современные представления о возможности использования при увеальной меланоме. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1):131-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-131-137>

Circulating tumor DNA. Modern views about the possibility of use in uveal melanoma

Aleksandr M. Bogatyrev¹✉, Elena E. Grishina¹, Andrey R. Zaretsky², Polina I. Semenikhina¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
bogatyrev1994@mail.ru

Choroidal melanoma is the most common and highly malignant intraocular tumor due to its tendency to hematogenous metastasis. In the vast majority of cases, the liver is affected. Metastases in uveal melanoma (UM) develop in half of patients on average within 4.4 years after treatment. Currently, single drugs are appearing that can be used for adjuvant therapy of metastatic UM, but these drugs show limited efficacy. Until now, the only radical method of treating metastatic disease in UM is surgical destruction of single metastases in the liver. The review considers the possibility of determining circulating tumor DNA as a highly specific, sensitive, accessible and non-invasive method for diagnosing and monitoring the treatment of oncological diseases. Circulating tumor DNA can be one of the prognostic signs of UM, which helps to form high-risk groups of early metastasis for a personalized approach to the frequency of radiation diagnostic methods and detection of single metastases in the liver. With the emergence of effective methods of systemic drug therapy for metastatic UM, circulating tumor DNA can be used to monitor the effectiveness of treatment. The study of circulating DNA also allows us to determine the mutational features of the primary tumor, which in turn can be used for the differential diagnosis of primary UM and other tumors of the choroid, including metastases of cutaneous melanoma to the choroid. The review considers the possibility of using circulating tumor DNA in UM as a prognostic factor and diagnostic tool, as well as a method for assessing the effectiveness of therapy for metastatic UM.

Keywords: uveal melanoma; tumor DNA; drug therapy; metastases; treatment of uveal melanoma

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: Bogatyrev A.M., Grishina E.E., Zaretsky A.R., Semenikhina P.I. Circulating tumor DNA. Modern views about the possibility of use in uveal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 131-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-131-137>

Уvealная меланома (УМ) — это опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки) [1]. В 90 % случаев УМ развивается в хориоидее [2]. Реже меланома сосудистой оболочки встречается в цилиарном теле и радужке.

На начальных этапах меланома хориоидеи не вызывает специфических симптомов, чаще всего выявляется случайно при рутинном офтальмологическом обследовании. На запущенных стадиях меланома хориоидеи может проявляться снижением зрения, выпадением полей зрения и в редких случаях — повышением внутриглазного давления [3]. УМ является крайне злокачественной опухолью, которая склонна к раннему гематогенному метастазированию. На момент постановки диагноза у 4 % пациентов выявляются метастазы [4]. У 50 % пациентов метастазы УМ развиваются в течение 2,4–4,4 года после постановки диагноза и проведения лечения [5–8].

Несмотря на развитие методов лечения первичной опухоли, пятилетняя выживаемость за последние 30 лет при меланоме хориоидеи не изменилась [9]. Метастазы меланомы хориоидеи могут развиваться даже при маленьких опухолях [7].

По данным A. Malcles и соавт. [10], даже при опухолях толщиной до 3 мм и диаметром до 9 мм в 10 % случаев возможно появление метастазов. Важнейшее значение имеет ранняя диагностика УМ. Рост размера опухоли на 1 мм увеличивает риск развития метастазов более чем на 6 % и дости-

гает 50 % при больших размерах опухоли [11]. Метастазы меланомы хориоидеи чаще всего развиваются в печени (93 %), легких (24 %) и костях (16 %) [12]. В диагностике метастазов меланомы хориоидеи в печень могут применяться различные методы лучевой диагностики [13]. Однако оптимальным методом следует признать магниторезонансную томографию (МРТ) с гепатотропным контрастом [14].

В настоящее время не существует адъювантной системной терапии для предотвращения развития метастазов УМ. Описанные в литературе результаты рандомизированных и нерандомизированных исследований применения адъювантной лекарственной терапии не показывают эффективности [15].

Метастазы УМ приводят к летальному исходу у 80 % пациентов в течение года, у 92 % пациентов — в течение 2 лет [16]. Средняя продолжительность жизни больных УМ с метастазами в печень составляет 4–15 мес. [17]. Несмотря на накопленный опыт применения различных методов лечения метастазов УМ в печени, до сих пор самым эффективным остается хирургическая резекция одиночных метастазов [18]. Ключевое значение имеет формирование групп пациентов с высоким риском метастазирования меланомы хориоидеи для своевременного выявления единичных метастазов и их локального разрушения. К факторам плохого прогноза относится возраст старше 60 лет, большой размер опухоли, мужской пол, наличие меланоза, экстрасклеральный рост [19].

В последнее время все больше внимания уделяется генетическим особенностям УМ для определения прогноза [20].

Генетическое тестирование 80 образцов УМ, проведенное в различных медицинских центрах США, выполненное 52 исследователями, позволило сформировать 4 группы пациентов с различным прогнозом в зависимости от хромосомных и генетических нарушений в опухоли: 1-я группа с наиболее благоприятным прогнозом с дисомией хромосомы 3 и мутацией в гене *EIF1AX*; 2-я группа с менее благоприятным прогнозом с дисомией хромосомы 3 и мутацией в гене *SF3B1*; 3-я группа с неблагоприятным прогнозом с моносомией хромосомы 3 и мутацией в гене-онкосупрессоре *BAP-1* и 4-я группа с наиболее неблагоприятным прогнозом, с моносомией хромосомы 3, мутацией *BAP-1* и амплификацией 8q [21]. В.А. Яровая и соавт. [22] провели исследование 58 пациентов с УМ и оценили использование прогностических молекулярно-генетических тестов. Показана возможность цитогенетического (моносомия хромосомы 3, абберация хромосомы 8), мутационного (определение мутаций в генах *EIF1AX*, *SF3B1*, *BAP1*) и экспрессионного метода (экспрессия гена *PRAME*) для определения прогноза у больных УМ. Неблагоприятный прогноз ассоциирован с моносомией хромосомы 3, амплификацией 8q, мутацией гена-супрессора *BAP-1*, высокой экспрессией гена *PRAME*. Однако авторы выявили несоответствие прогноза при использовании различных методов и их результатов для определения прогностических факторов. Необходимо отметить, что сами по себе неблагоприятные факторы могут не приводить к ухудшению прогноза, важно выделять именно сочетание неблагоприятных факторов, их синергическое влияние [23].

В одном из исследований показано, что генетические факторы могут иметь большее значение для определения прогноза у пациентов с УМ, чем классические прогностические факторы [24].

Молекулярно-генетическое исследование подразумевает забор материала непосредственно из опухоли с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ), т. е. инвазивной методики [25]. Отношение к ТИАБ внутриглазных опухолей неоднозначное. Одни авторы считают, что ТИАБ — это отработанный и относительно безопасный метод забора материала для генетического исследования [26, 27]. Однако эта процедура может сопровождаться осложнениями. В числе наиболее часто встречающихся осложнений — инфекционно-воспалительные, отслойка сетчатки, выход опухоли по раневому каналу [28, 29].

В последнее время особое внимание уделяется поиску неинвазивных (без травматизации опухоли) прогностических маркеров в периферической крови [30].

Существуют различные серологические опухолевые маркеры прогноза УМ. К ним относится повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и билирубина, связанные с поражением печени; белок S100 β (высокоспецифичный маркер меланомы кожи); белок, ингибирующий меланому (MIA); белок остеопонтин; фактор дифференцировки роста — 15 (GDF-15); биомаркеры печени: фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста инсулина типа 1 (IGF-1) и их рецепторы; фактор роста эндотелия сосудов VEGF, карциноэмбриональный антиген CEACAM-1. Однако данные маркеры не являются специфичными для УМ и могут повышаться при различных онкологических и других заболеваниях [31].

Идеальный биомаркер должен иметь высокую специфичность и чувствительность, должен быть доступным и неинвазивным, стабильным и достоверным [32].

Недавно появилась новая концепция диагностики, известная как «жидкостная биопсия». В плазме крови больного злокачественной опухолью определяют циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), микроРНК (некодирующее семейство РНК, участвующее в сигнальном пути опухоли) и свободно циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК) с мутациями, характерными для данной опухоли.

В исследовании А.Ф. Бровкиной и Н.Д. Цибиковой [33] показана возможность использования микроРНК как неинвазивного маркера УМ. Экспрессии микроРНК-146a, микроРНК-155, микроРНК-223, микроРНК-126, микроРНК-27b, циркулирующих в плазме крови больных меланомой хориоидеи, могут быть использованы для подтверждения диагноза УМ даже на ранних стадиях. Выявлена высокая экспрессия микроРНК-27b при более агрессивном течении УМ. Однако микроРНК принимают участие во многих патологических процессах, поэтому не являются достаточно специфическими для меланомы хориоидеи.

По мнению А. Beasley и соавт. [34], микроРНК можно использовать в целях ранней диагностики опухоли, ЦОК помогают в определении прогноза, так как генетический профиль ЦОК полностью совпадает с генетическим профилем первичной опухоли; цоДНК используется для мониторинга раннего метастазирования и эффективности лечения.

Исследование цоДНК, как полностью специфического маркера раннего метастазирования УМ, представляет особый интерес. Набор определенных мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК характеризует опухолевую ткань в целом, при этом данные мутации ДНК отсутствуют при других патологических состояниях, в том числе других опухолях.

В связи с этим в данном обзоре подробно рассматриваются данные литературы о цоДНК и возможности ее применения в качестве специфического, неинвазивного прогностического маркера меланомы хориоидеи.

Источники литературы, посвященные цоДНК при меланоме хориоидеи, искали в базе научной электронной библиотеки России — eLIBRARY.RU, в международной базе PubMed, а также на электронных сайтах профильных научных журналов. Нами проанализированы полнотекстовые работы, опубликованные с 2000 по 2024 г. включительно и найденные по следующим ключевым словам: меланома хориоидеи, увеальная меланома, циркулирующая опухолевая ДНК, жидкостная биопсия.

цоДНК образуется в результате апоптоза или некроза опухолевых клеток. Она может выделяться также опухолями больших размеров и нести в себе те же мутации, что и сама опухоль.

Интерес к исследованию цоДНК начал возникать еще в середине XX в., когда было установлено, что уровень цоДНК при онкологических заболеваниях значимо выше, чем у здоровых людей [35]. С. Bettgowda и соавт. [36] провели исследование цоДНК методом ПЦР у 640 пациентов с различными видами злокачественных опухолей. Повышенный уровень цоДНК выявлен у 75 % пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, яичников, толстой кишки, мочевого пузыря, желудочно-пищеводного тракта, молочной железы, меланомой, гепатоцеллюлярным раком и опухолями головы и шеи, но менее чем у 50 % пациентов с первичными злокачественными опухолями головного мозга, почек, предстательной железы или рака щитовидной железы. В исследовании была показана также высокая чувствительность и специфичность данного метода для определения клинически значимых мутаций. Образование цоДНК отражает эволюционирующие генетические изменения всех солидных опухолей, присутствующих в любой момент времени у пациента [37].

Исследование цоДНК может предоставить важную клиническую информацию. Например, при раке толстой кишки II стадии обнаружение цоДНК после резекции свидетельствует о сохранении остаточной болезни. Это позволяет выявить пациентов с высоким риском рецидива и может быть использовано для назначения адъювантной химиотерапии [38].

Анализ цоДНК помогает в выборе тактики лечения. Так, определение в цоДНК мутации *EGFR T790M* при немелкоклеточном раке легкого позволяет использовать таргетную терапию ингибитором *EGFR* осимертинибом [39]. Уровень цоДНК при кожной меланоме довольно точно коррелирует с размером опухоли, позволяет выявить мутации в первичной опухоли, а также ранние рецидивы опухоли [40, 41]. Контроль уровня цоДНК используется при динамическом наблюдении за большими кожной меланомой. Разработаны методы формирования групп больных кожной меланомой с высоким риском прогрессирования после лечения и назначения неадъювантной и адъювантной лекарственной терапии [42].

При кожной меланоме достоверный уровень цоДНК выявляется постоянно только в случае метаболической нагрузки опухоли выше 10 единиц гликолиза и/или при размере опухоли больше 4 мм³ [43]. Еще одним важным фактором обнаружения цоДНК при метастазах является их локализация. Показано, что цоДНК не выявляется при метастазах кожной меланомы в головной мозг, однако легко выявляется при метастазах в печень. Учитывая частоту метастазирования УМ в печень, можно ожидать, что исследование цоДНК у пациентов с метастатической УМ будет более чувствительным, чем при метастазах кожной меланомы [44].

При УМ более 95 % пациентов имеют взаимоисключающие драйверные мутации, определяемые в генах *GNA11 (Q209, R183)*, *GNAQ (Q209, R183)*, *PLCβ4 (D630)* или *CYSLTR2 (L129)*. В данный момент нет единого мнения о возможности использования определения цоДНК при УМ как диагностического метода.

В эксперименте на кроликах Р. Bustamante и соавт. [45] создали модель УМ *in vitro*, которая подтвердила специфичность и точность использования ПЦР для обнаружения цоДНК УМ. В экспериментальной модели УМ у кроликов уровни цоДНК в плазме и влаге передней камеры коррелировали с размером опухоли. Примечательно, что обнаружение цоДНК предшествовало клиническому выявлению внутриглазной опухоли. В ходе эксперимента были также проанализированы данные 45 пациентов (14 пациентов с первичной УМ, 16 пациентов с невусами хориоидеи и 15 здоровых пациентов из группы сравнения). Обнаружено, что цоДНК не выявляется у здоровых людей, однако цоДНК была выявлена у всех пациентов с УМ. Обнаружено также, что пациенты с УМ имели значительно более высокие уровни цоДНК, чем пациенты с невусами хориоидеи. Авторы пришли к выводу, что жидкостная биопсия особенно актуальна для диагностики УМ, так как не всегда возможно и необходимо проведение традиционной биопсии. Будучи неинвазивной, чувствительной и специфичной, методика выявления мутаций в цоДНК позволяет отслеживать прогрессирование заболевания [45].

В исследовании С.В. Саакян и соавт. [46] показана возможность использования цоДНК для дифференциальной диагностики невуса хориоидеи и меланомы хориоидеи. Из 81 пациента с меланоцитарными новообразованиями хориоидеи у 61 пациента с прогрессирующим невусом и начальной меланомой хориоидеи в плазме крови была обнаружена цоДНК с мутациями в генах *GNAQ/GNA11*. Авторы рекомендуют использовать цоДНК для скрининга больных с мелано-

цитарными опухолями с целью выявления ранних признаков малигнизации невуса. В последующих работах авторов [47] была подтверждена эффективность использования цоДНК в дифференциальной диагностике стационарных невусов, прогрессирующих невусов и начальных меланом хориоидеи. В работе были проанализированы данные 272 пациентов с меланоцитарными опухолями хориоидеи. Показана прямая зависимость частоты выявления мутаций в генах *GNAQ/GNA11* от размеров и характера опухолевого очага, который был предварительно определен с помощью ультразвукового исследования, оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангиографии. Определена частота выявления мутаций при различных меланоцитарных новообразованиях хориоидеи. Гомозиготные мутации в генах *GNAQ/GNA11* выявляли только у пациентов с УМ. Частота генотипа СТ гена *ABCB1* в группе УМ значимо выше, чем в группе прогрессирующих невусов хориоидеи. Авторы рекомендуют использовать исследование цоДНК для скрининга пациентов из групп риска прогрессирования и озлокачествления невусов [47]. В последнее время появились данные об исследовании цоДНК во влаге передней камеры с диагностической целью. Показана высокая эффективность и специфичность данного метода, особенно у пациентов с УМ цилиарного тела и радужки [48]. В работе Р. Bustamante и соавт. [49] цоДНК выявлялась в 100 % случаев УМ и в 50 % случаев невусов хориоидеи. А. Beasley и соавт. [50] обнаружили цоДНК только у 26 % пациентов с УМ до начала лечения. Существует мнение, что уровень цоДНК коррелирует с объемом опухоли [51]. В работе V. Kim и соавт. [52] был проведен анализ цоДНК в малой группе пациентов (26 человек), выявлена возможность появления цоДНК в ходе органосохраняющего лечения (брахитерапии), а также корреляция цоДНК с базальным диаметром и высотой опухоли. Анализируя результаты лечения и выявления цоДНК у 69 пациентов с УМ, J. Francis и соавт. [53] отметили появление цоДНК после энуклеации у 2 из 8 больных, а на 2–3-е сутки после брахитерапии — у 11 из 35 больных.

Определение цоДНК может быть полезно для прогнозирования прогрессирования УМ. Так, цоДНК была выявлена у 21 из 135 пациентов с УМ, у 17 из которых развились отдаленные метастазы, в 10 случаях определение цоДНК на 2–10-й месяц предшествовало выявлению метастазов лучевыми методами диагностики [54, 55]. По данным J. Madic и соавт. [56], у пациентов с метастатической УМ был высокий уровень цоДНК, который напрямую коррелировал с размером метастазов в печени, что было подтверждено лучевыми методами диагностики.

Существует мнение, что МРТ — более чувствительный метод выявления метастазов, чем определение цоДНК [57]. При кожной меланоме для диагностики метастазов наиболее информативным является ПЭТ/КТ. К минусам данного лучевого исследования следует отнести высокую лучевую нагрузку и невозможность частого использования позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в качестве скрининга. Необходимо также отметить, что, по данным зарубежных исследователей, ПЭТ/КТ является менее чувствительным методом обнаружения метастазов УМ, чем МРТ с гепатотропным контрастом [58]. В работе А. Matos и соавт. [59] показано, что МРТ печени с гепатотропным контрастом является наиболее чувствительным и специфическим методом для выявления очаговых поражений печени малых размеров.

Таким образом, самым эффективным методом для диагностики единичных метастазов УМ в печень является МРТ с гепатотропным контрастом. Для персонализированного подхода к определению частоты необходимых

МРТ-исследований нужно формировать группы риска раннего метастазирования на основании выявления цоДНК после проведенного лечения первичной опухоли.

В настоящее время появляются первые препараты для системной терапии метастатической УМ. Определение цоДНК в ходе лечения может быть использовано для оценки эффективности проводимой терапии. Снижение уровня опухолевой цоДНК должно рассматриваться как маркер положительного ответа на лекарственную терапию у пациентов с метастатической УМ [60–62].

В данный момент имеется один зарегистрированный для использования в США и Европе препарат, предназначенный для лечения метастатической УМ, — Tabentafusp. Tabentafusp — специфическая молекула Т-клеточного рецептора, нацеленная на гликопротеин 100 и CD3, одобрена для взрослых пациентов с положительным HLA-A*02:01 и неоперабельной или метастатической УМ. Применение этого препарата увеличивает общую выживаемость в среднем на 4,7 мес среди взрослых HLA-A*02:01-позитивных пациентов с ранее не леченной метастатической УМ [63].

Продолжаются исследования возможности применения разнообразных молекул для лечения метастатической УМ. Особый интерес вызывают исследования молекул darovasertib и crizotinib, находящиеся во второй фазе.

Darovasertib — низкомолекулярный ингибитор протеинкиназы С (PKC), мишенью которого является УМ с мутациями *GNAQ* и *GNAI1* [64]. Darovasertib показывает потенциальную активность в ингибировании новых (δ , ϵ , η , θ) и классических (α , β) изоформ протеинкиназы С. В ходе второй фазы исследований выявлено также активное ингибирование пролиферации клеток УМ и значительное снижение жизнеспособности клеток метастатической УМ [64].

Показано синергическое влияние применения darovasertib и crizotinib [65]. В данный момент эта комбинация проходит вторую фазу клинических исследований.

Таким образом, несмотря на неоднозначные результаты исследований, изучение цоДНК при УМ может иметь большое значение в клинической практике. Анализ уровня цоДНК является неинвазивным, высокоспецифичным методом, который позволяет определить мутационные особенности первичной опухоли и может быть использован для дифференциальной диагностики новообразований со судистой оболочки глаза.

Анализ цоДНК помогает сформировать группы высокого риска раннего метастазирования УМ для определения необходимой частоты лучевых методов диагностики метастазов. Хотя в настоящее время не существует эффективных методов лечения метастатической УМ, в дальнейшем, при появлении протоколов лекарственной терапии, цоДНК может использоваться как маркер успешного ответа на лечение или, наоборот, подтвердить неэффективность используемой терапии и необходимость ее смены.

Литература/References

1. Steeb T, Hayani KM, Forster P et al. Guidelines for uveal melanoma: a critical appraisal of systematically identified guidelines using the AGREE II and AGREE-REX instrument. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Apr; 146 (4): 1079–88. doi: 10.1007/s00432-020-03141-w
2. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal melanoma treatment and prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Mar-Apr; 6 (2): 186–96. doi: 10.22608/APO.201734
3. Гришина Е.Е., Богатырев А.М., Лоскутов И.А. Офтальмогипертензия, ассоциированная с увеальной меланомой. Причины диагностических ошибок. *Национальный журнал Глаукома*. 2021; 20 (4): 45–9. [Grishina E.E., Bogatyrev A.M., Loskutov I.A. Ocular hypertension associated with uveal melanoma. Causes of diagnostic errors. *National journal of Glaucoma*. 2021; 20 (4): 45–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-45-49>

4. Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2005 Oct; 89 (10): 1270–4. doi: 10.1136/bjo.2005.069823
5. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1991 Mar; 98 (3): 383–9; discussion 390. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32285-1
6. Chew AL, Spilsbury K, Isaacs TW. Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981–2005. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jul; 43 (5): 422–8. doi: 10.1111/ceo.12490
7. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1; 23 (31): 8076–80. doi: 10.1200/JCO.2005.02.6534
8. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15; 22 (12): 2438–44. doi: 10.1200/JCO.2004.08.194
9. Stålhammar G, Herrspiegel C. Long-term relative survival in uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Commun Med*. 2022; 2 (18). <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00082-y>
10. Malclès A, Kivelä T, Svetlosakova Z, et al. Small metastasizing choroidal melanomas. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: e160–e166. <https://doi.org/10.1111/aos.12523>
11. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug; 127 (8): 989–98. doi: 10.1001/archophthol.2009.208
12. COMS-15. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001 May; 119 (5): 670–6. doi: 10.1001/archophth.119.5.670
13. Balasubramanya R, Selvarajan SK, Cox M, et al. Imaging of ocular melanoma metastasis. *Br J Radiol*. 2016; 89: 20160092–20160092. *Br J Radiol*. 2016 Sep; 89 (1065): 20160092. doi: 10.1259/bjr.20160092
14. Гришина Е.Е., Степанова Е.А., Богатырев А.М. Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет? *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (8): 712–20. [Grishina EE, Stepanova EA, Bogatyrev AM. Diagnosis of metastatic uveal melanoma. What has changed in 10 years? *Almanac of clinical medicine*. 2019; 47 (8): 712–20 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-050
15. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant therapy of uveal melanoma: Current status. *Ocul Oncol Pathol*. 2015; 1: 54–62. doi: 10.1159/000367715
16. COMS-26. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*. 2005 Dec; 123 (12): 1639–43. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639
17. Postow MA, Kuk D, Bogatch K, Carvajal RD. Assessment of overall survival from time of metastasis in mucosal, uveal, and cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (15): 9074. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9074
18. Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma: Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 8; 12 (9): 2557. doi: 10.3390/cancers12092557
19. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. 2013 Oct; 120 (10): 2066–71. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.012
20. Dogrusöz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96: 331–47. <https://doi.org/10.1111/aos.13580>
21. Robertson AG, Shih J, Yau C, et al. Integrative analysis identifies four molecular and clinical subsets in uveal melanoma. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14; 32 (2): 204–20.e15. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.003. Erratum in: *Cancer Cell*. 2018 Jan 8; 33 (1): 151. PMID: 28810145.
22. Яровая В.А., Яровой А.А., Клейанкина С.С. и др. Молекулярное тестирование увеальной меланомы. Находки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; 4: 297–9. [Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Kleyankina S.S., et al. Molecular testing of uveal melanoma. Finds. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018; 4: 297–9 (In Russ.)].
23. Nguyen JQN, Drabarek W, Vaarwater J, et al. Rotterdam Ocular Melanoma Study group. 8q Gain has no additional predictive value in SF3B1^{MUT} uveal melanoma but is predictive for a worse prognosis in patients with BAP1^{MUT} uveal melanoma. *Ophthalmol Sci*. 2023 Oct 16; 4 (2): 100413. doi: 10.1016/j.xops.2023.100413
24. Sellam A, Desjardins L, Barnhill R, et al. Fine Needle Aspiration Biopsy in Uveal Melanoma: Technique, Complications, and Outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2016 Apr; 100 (4): 456–62. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306921
25. Яровая В.А., Шацких А.В., Левашов И.А., Яровой А.А. Оценка диссеминации увеальной меланомы по склеральному каналу при тонкоигольной аспирационной биопсии. *Офтальмохирургия*. 2020; 4: 63–6. [Yarovaya V.A., Shatskikh A.V., Levashov I.A., Yarovoy A.A. Assessment

- of dissemination of uveal melanoma along the scleral canal during fine-needle aspiration biopsy. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2020; 4: 63–66 (In Russ.)). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-63-66>
26. Левашов И.А., Яровой А.А., Яровая В.А., Булгакова Е.С. Оценка риска метастазирования при проведении «прогностической» тонкоигольной аспирационной биопсии увеальной меланомы. *Злокачественные опухоли*. 2022; 12; 2: 29–35. [Levashov I.A., Yarovy A.A., Yarova V.A., Bulgakova E.S. Assessment of the risk of metastasis during “prognostic” fine-needle aspiration biopsy of uveal melanoma. *Malignant tumors*. 2022; 12; 2: 29–35 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-2-29-35>
 27. Singh AD, Medina CA, Singh N, et al. Fine-needle aspiration biopsy of uveal melanoma: outcomes and complications. *Br J Ophthalmol*. 2016 Apr; 100 (4): 456–62. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306921
 28. Ndulue JK, Mashayekhi A, Shields CL. Ciliary body seeding after pars plana transvitreal fine-needle aspiration biopsy of choroidal melanoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Apr 6; 15 (2): 252–5. doi: 10.18502/jovr.v15i2.6744
 29. McCannel TA, Chang MY, Burgess BL. Multi-year follow-up of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2012 Mar; 119 (3): 606–10. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.08.046
 30. Poulet G, Massias J, Taly V. Liquid biopsy: general Concepts. *Acta Cytol*. 2019; 63 (6): 449–55. doi: 10.1159/000499337
 31. Bande Rodríguez MF, Fernandez Marta B, Lago Baameiro N, et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: Current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 157–69. doi: 10.2147/OPHTH.S199064
 32. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 May; 25 (3): 234–9. doi: 10.1097/ICU.0000000000000051
 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. Beasley AB, Chen FK, Isaacs TW, Gray ES. Future perspectives of uveal melanoma blood based biomarkers. *Br J Cancer*. 2022 Jun; 126 (11): 1511–28. doi: 10.1038/s41416-022-01723-8
 35. Тельшешва Е.Н. Свободно циркулирующая ДНК плазмы крови. Возможности применения в онкологии. *Вестник РНЦРР*. 2017; 2. (Электронный ресурс) (дата обращения: 12.02.2024). [Telysheva E.N. Free circulating DNA in blood plasma. Possible applications in oncology. *Bulletin of Russian Research Center of Roentgenology and Radiology*. 2017; 2. (Electronic resource). (date of access: 12.02.2024) (In Russ.)]. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/telishева.pdf>
 36. Bettgeowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014 Feb 19; 6 (24): 224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094
 37. Aucamp J, Bronkhorst AJ, Badenhorst CPS, Pretorius PJ. The diverse origins of circulating cell-free DNA in the human body: a critical re-evaluation of the literature. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018 Aug; 93 (3): 1649–83. doi: 10.1111/brev.12413
 38. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016 Jul 6; 8 (346): 346ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
 39. Passiglia F, Rizzo S, Di Maio M, et al. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Sep 6; 8 (1): 13379. doi: 10.1038/s41598-018-30780-4. *Erratum in: Sci Rep*. 2018 Nov 19; 8 (1): 17270. doi: 10.1038/s41598-018-35524-y
 40. McEvoy AC, Pereira MR, Reid A, et al. Monitoring melanoma recurrence with circulating tumor DNA: a proof of concept from three case studies. *Oncotarget*. 2019 Jan 4; 10 (2): 113–22. doi: 10.18632/oncotarget.26451
 41. McEvoy AC, Warburton L, Al-Ogaili Z, et al. Correlation between circulating tumour DNA and metabolic tumour burden in metastatic melanoma patients. *BMC Cancer*. 2018 Jul 9; 18 (1): 726. doi: 10.1186/s12885-018-4637-6
 42. Tan L, Sandhu S, Lee RJ, et al. Prediction and monitoring of relapse in stage III melanoma using circulating tumor DNA. *Ann Oncol*. 2019 May 1; 30 (5): 804–14. doi: 10.1093/annonc/mdz048
 43. McEvoy AC, Warburton L, Al-Ogaili Z, et al. Correlation between circulating tumour DNA and metabolic tumour burden in metastatic melanoma patients. *BMC Cancer*. 2018 Jul 9; 18 (1): 726. doi: 10.1186/s12885-018-4637-6
 44. Lee JH, Menzies AM, Carlino MS, et al. Longitudinal monitoring of ctDNA in patients with melanoma and brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2020 Aug 1; 26 (15): 4064–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3926
 45. Bustamante P, Tsering T, Coblenz J, et al. Circulating tumor DNA tracking through driver mutations as a liquid biopsy-based biomarker for uveal melanoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Jun 16; 40 (1): 196. doi: 10.1186/s13046-021-01984-w
 46. Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю. и др. Морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации при меланоцитарных внутриглазных новообразованиях. *Голова и шея. Российский журнал = Head and neck. Russian Journal*. 2020; 8 (4): 8–16. [Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., et al. Morphometric and genetic predictors of tumor transformation in melanocytic intraocular neoplasms. *Head and neck. Russian Journal*. 2020; 8 (4): 8–16 (In Russ.)]. doi: 10.25792/HN.2020.8.4.8–16
 47. Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И. Минимально инвазивная дифференциальная диагностика меланоцитарных внутриглазных новообразований. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (4): 105–12. [Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Burdeny A.M., Loginov V.I. Minimally invasive differential diagnosis of melanocytic intraocular neoplasms. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (4): 105–12 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-105-112>
 48. Im DH, Peng CC, Xu L, et al. Potential of aqueous humor as a liquid biopsy for uveal melanoma. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 2; 23 (11): 6226. doi: 10.3390/ijms23116226
 49. Bustamante P, Tsering T, Coblenz J, et al. Circulating tumor DNA tracking through driver mutations as a liquid biopsy-based biomarker for uveal melanoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Jun 16; 40 (1): 196. doi: 10.1186/s13046-021-01984-w
 50. Beasley A, Isaacs T, Khattak MA, et al. Clinical application of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in uveal melanoma. *JCO Precis Oncol*. 2018 May 17; 2: PO.17.00279. doi: 10.1200/PO.17.00279
 51. Piperno-Neumann S, Madic J, Mariani P, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) in metastatic uveal melanoma (MUM): correlation with outcome in 87 patients (pts) from Institut Curie. *Acta Ophthalmologica*. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2013.4442.x>
 52. Kim V, Guberina M, Bechrakis NE, et al. Release of cell-free tumor DNA in the plasma of uveal melanoma patients under radiotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023 Oct 3; 64 (13): 35. doi: 10.1167/iov.64.13.35
 53. Francis JH, Barker CA, Brannon AR, et al. Detectability of plasma-derived circulating tumor dna panel in patients undergoing primary treatment for uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Dec 1; 63 (13): 17. doi: 10.1167/iov.63.13.17
 54. Le Guin CHD, Bornfeld N, Bechrakis NE, et al. Early detection of metastatic uveal melanoma by the analysis of tumor-specific mutations in cell-free plasma DNA. *Cancer Med*. 2021 Sep; 10 (17): 5974–82. doi: 10.1002/cam4.4153
 55. Francis JH, Canestraro J, Brannon AR, et al. Association of plasma circulating tumor DNA with diagnosis of metastatic uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Nov 1; 139 (11): 1244–5. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.3708
 56. Madic J, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Pyrophosphorylation-Activated Polymerization Detects Circulating Tumor DNA in Metastatic Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res* (2012) 18 (14): 3934–3941. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0309>
 57. Weight RM, Sato S, Orloff MM, Mastrangelo MJ, Sato T. Circulating cell free DNA to predict recurrence in uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 9569. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.956
 58. Strobel K, Bode B, Dummer R, et al. Limited value of 18F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Nov; 36 (11): 1774–82. doi: 10.1007/s00259-009-1175-0
 59. Matos AP, Velloni F, Ramalho M, et al. Focal liver lesions: Practical magnetic resonance imaging approach. *World J. Hepatol*. 2015; 7: 1987–2008. doi: 10.4254/wjv.v7.i16.1987
 60. Kaštelan S, Antunica AG, Oresković LB, et al. Immunotherapy for Uveal Melanoma — Current knowledge and perspectives. *Curr Med Chem*. 2020; 27 (8): 1350–66. doi: 10.2174/0929867326666190704141444
 61. Park JJ, Diefenbach RJ, Byrne N, et al. Circulating tumor DNA reflects uveal melanoma responses to protein kinase C inhibition. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 6; 13 (7): 1740. doi: 10.3390/cancers13071740
 62. Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, et al. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun*. 2018 May 14; 9 (1): 1866. doi: 10.1038/s41467-018-04322-5
 63. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14; 389 (24): 2256–66. doi: 10.1056/NEJMoa2304753
 64. Wei AZ, Maniar AB, Carvajal RD. New targeted and epigenetic therapeutic strategies for the treatment of uveal melanoma. *Cancer Gene Ther*. 2022 Dec; 29 (12): 1819–26. doi: 10.1038/s41417-022-00443-8
 65. Wagle MC, Ravindran N, Pankajakshan D, Lackner M, Mounir Z. Preclinical evaluation of a PKC and MET inhibitor combination in metastatic uveal melanoma. *Cancer Res*. 2021; 81, (13_Supplement): 1343. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-1343>

Вклад авторов в работу: А.М. Богатырев — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных литературы, написание статьи; Е.Е. Гришина — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных литературы, редактирование статьи; П.И. Семенихина — сбор данных литературы, написание статьи; А.Р. Зарецкий — редактирование статьи.

Authors' contribution: A.M. Bogatyrev — concept and design of the article, collection and processing of literature data, writing of the article; E.E. Grishina — concept and design of the article, collection and processing of literature data, editing of the article; P.I. Semenikhina — collection of literature data, writing of the article; A.R. Zaretsky — editing of the article.

Поступила: 12.02.2024. Переработана: 28.02.2024. Принята к печати: 01.03.2024
Originally received: 12.02.2024. Final revision: 28.02.2024. Accepted: 01.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия

Александр Михайлович Богатырев — научный сотрудник офтальмологического отделения

Елена Евгеньевна Гришина — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения

Полина Ивановна Семенихина — младший научный сотрудник офтальмологического отделения

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Андрей Ростиславович Зарецкий — научный сотрудник НИИ трансляционной медицины

Для контактов: Александр Михайлович Богатырев,
bogatyrev1994@mail.ru;
Елена Евгеньевна Гришина,
eyelena@mail.ru

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

Aleksandr M. Bogatyrev — researcher, ophthalmology department

Elena E. Grishina — Dr. of Med. Sci., professor, principal researcher, oncology department of surgical treatment methods

Polina I. Semenikhina — junior researcher, ophthalmology department
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Andrey R. Zaretsky — researcher, Research Institute of Translational Medicine

For contacts: Aleksandr M. Bogatyrev,
bogatyrev1994@mail.ru;
Elena E. Grishina,
eyelena@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-138-144>



Возможности использования микроимпульсной циклофотокоагуляции в лечении различных типов глаукомы.

Часть 2: применение микроимпульсной циклофотокоагуляции на разных стадиях глаукомы при сочетанной офтальмопатологии и при врожденной глаукоме

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 — это относительно новая методика лазерного лечения глаукомы, которая активно вошла в клиническую практику благодаря своей эффективности, относительной безопасности, технической простоте выполнения и скорости обучения. В первой части обзора представлена история, механизмы действия и протокол проведения МЦФК [РОЖ, 2024; 17(4): 111–115]. Вторая часть обзора посвящена месту МЦФК в ступенчатой парадигме лечения глаукомы, в том числе у пациентов с высокой остротой зрения. Представлен также анализ имеющихся публикаций о возможности применения МЦФК у пациентов с сочетанной патологией и у детей.

Ключевые слова: микроимпульсная циклофотокоагуляция; первичная открытоугольная глаукома; врожденная глаукома; внутриглазное давление; вторичная глаукома

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 2: применение микроимпульсной циклофотокоагуляции на разных стадиях глаукомы, при сочетанной офтальмопатологии и при врожденной глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 138-44. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-138-144>

Micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of various types of glaucoma.

Part 2: MPCPC at different stages of glaucoma, in combined ophthalmopathy and in congenital glaucoma

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 (MPCPC) is a relatively new method of laser treatment of glaucoma, which has actively entered clinical practice due to its effectiveness, relative safety, technical simplicity of implementation and speed of training. The first part of the review presents the history, mechanisms of action and protocol for performing MPCPC [ROJ. 2024; 17 (4): 111–115]. The second part of the review is devoted to the place of MPCPC in the stepwise paradigm of glaucoma treatment, including in patients with high visual acuity. An analysis of existing publications on the possibility of using MPCPC in patients with combined pathology and in children is also presented.

Keywords: micropulse cyclophotocoagulation; primary open-angle glaucoma; congenital glaucoma; intraocular pressure; secondary glaucoma

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Ermakova O.V., Ragozina E.A. Micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of various types of glaucoma. Part 2. MPCPC at different stages of glaucoma, in combined ophthalmopathy and in congenital glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1):138-44 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-138-144>

Место микроимпульсной циклофотокоагуляции (МЦФК) в ступенчатой парадигме лечения глаукомы. Современные клинические рекомендации и гайдлайны описывают четкий алгоритм лечения глаукомы, именуемый «ступенчатый подход», в котором каждый метод снижения внутриглазного давления (ВГД) имеет свое собственное место. Изначально МЦФК по аналогии с трансклеральной циклофотокоагуляцией (ТСЦФК) использовали на заключительных (продвинутой и терминальной) стадиях глаукомного процесса, когда другие методы были неэффективны или их проведение невозможно.

Ранее делали попытки исследования возможностей применения ТСЦФК в непрерывном режиме в качестве первичной хирургической терапии у пациентов с сохранной остротой зрения. В исследовании Р. Egbert и соавт. [1] сравнивали низкоэнергетическую и высокоэнергетическую ТСЦФК в глазах с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Испытание проводилось в Гане, включало 92 глаза, средний период наблюдения после лечения составил 13,2 мес. Мидриаз, не зарегистрированное ранее осложнение, возник в 28 %. Не отмечено достоверной разницы в эффективности низкоэнергетического и высокоэнергетического воздействия. ВГД снизилось в 47 % глаз в среднем на 20 %.

М. Michelessi и соавт. [2] в составе Кохрановской группы исследования глаз и зрения провели поиск и анализ публикаций до 2017 г. с целью изучения эффективности классической циклофотокоагуляции при неререфрактерной (не оперированной ранее) глаукоме. Из 7379 изученных публикаций только вышеупомянутое исследование Р. Egbert и соавт. [1]

признано релевантным и завершенным. Авторы отмечают, что доказательств для оценки относительной эффективности и безопасности лазерной циклофотокоагуляции для первичного лечения неререфрактерной глаукомы в их исследовании недостаточно [2].

МЦФК введена в клиническую практику позже, но уже имеет накопленную доказательную базу и характеризуется высоким профилем безопасности и эффективности, что делает возможным проведение МЦФК в разных точках временной прямой развития глаукомы, в том числе у пациентов с высокой остротой зрения, в качестве как первичного, так и добавочного антиглаукомного вмешательства [3–6].

S. Rajendrababu и соавт. [7] сравнивали эффективность МЦФК в двух группах: у пациентов с ранее проведенным хирургическим вмешательством с целью снижения ВГД и у пациентов, использовавших только медикаментозную терапию в качестве вмешательства первого выбора. Исследователи наблюдали одинаковую эффективность МЦФК в обеих группах (снижение ВГД в среднем на 40 % от исходного) при сроке наблюдения 6 мес.

Техническая простота операции и хорошая переносимость лазерного воздействия позволяют сочетать МЦФК практически с любым видом антиглаукомных операций.

Например, исследовалась эффективность МЦФК с одномоментной имплантацией микрошунта Ex-PRESS у 25 пациентов с далеко зашедшей стадией ранее оперированной ПОУГ. Непосредственно после имплантации микрошунта Ex-PRESS проводили секторальную МЦФК по дуге окружности длиной 90° в нижней полусфере. При этом использовали относительно щадящие параметры:

энергия — 1600–1800 мДж, экспозиция — 50–60 с. Авторы сообщают, что все операции были выполнены без осложнений [8].

Возможно также комбинированное хирургическое вмешательство при закрытоугольной глаукоме. А.В. Сидорова и соавт. [9] описали метод синустрабекулэктомии с последующей одномоментной МЦФК. Как и в предыдущем исследовании, авторы ограничивали протяженность воздействия до 90° в нижней полусфере.

При тяжелых формах рефрактерной глаукомы предложено сочетание имплантации клапанного устройства одномоментно с МЦФК в нижней полусфере. Авторы отмечают, что дополнительное щадящее воздействие на цилиарное тело позволяет достигнуть более стойкого гипотензивного эффекта как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде [10].

Н.С. Ходжаев и соавт. [11] доказали эффективность и безопасность МЦФК в сочетании с интраокулярным введением ингибитора VEGF у пациентов со вторичной неоваскулярной глаукомой. МЦФК у данных пациентов выполняли через 7–14 дней после инъекции. При проведении процедуры МЦФК использовали мощность лазерного воздействия 2000 мВт, экспозицию 160 с (80 с на каждую полусферу) и рабочий цикл 31,3 %.

МЦФК на глазах с высокой остротой зрения. Применение классической ТСЦФК ограничивается преимущественно пациентами с терминальной болящей глаукомой. Воспалительные реакции и тяжелые осложнения, потенциально угрожающие зрению, делают данную процедуру опасной для остальных групп пациентов. Появление в клинической практике микроимпульсного режима позволило применять диодный лазер не только на глазах с потерянными зрительными функциями, но и у пациентов с сохранным центральным зрением, которым по каким-либо причинам невозможно проведение антиглаукомных операций, а также у пациентов на ранних стадиях заболевания.

V. Varikuti и соавт. [12] провели ретроспективный анализ 61 глаза (46 пациентов) с высокой остротой зрения (максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) $\geq 20/60$), перенесших МЦФК, при этом в 15 глазах в анамнезе было антиглаукомное хирургическое вмешательство, а в 35 глазах — лазерная трабекулопластика. Через 12 мес после МЦФК уровень снижения ВГД в среднем составил 40,2 % от исходного, при этом снижение на ≥ 20 % наблюдали у 85,4 % глаз. Отмечено также уменьшение количества медикаментозных препаратов у 79,6 % на ≥ 1 лекарственное вещество. Не было значительного снижения зрения по сравнению с исходным уровнем в течение периода наблюдения, однако в 20,83 % обнаружена потеря ≥ 2 строк остроты зрения по шкале LogMAR, катаракта прогрессировала на 10 из 25 факических глаз, в 2 глазах зрение снизилось на фоне длительного иридоциклита и в 2 глазах причина снижения остроты зрения не была установлена [12].

Н.И. Курышева и М.М. Раджабов [13] показали эффективность и безопасность МЦФК у 10 пациентов (10 глаз) с начальной стадией глаукомы (ср. MD-3,35 dB), которым была выполнена МЦФК. И.Э. Иошин и соавт. [14] наблюдали ранее оперированных пациентов со II и III стадиями глаукомы, у которых МКОЗ на момент лазерного вмешательства составила в среднем $0,74 \pm 0,11$ и $0,32 \pm 0,13$ соответственно и сохранялась таковой на всем периоде наблюдения (6 мес). К концу исследования ВГД было снижено на 36,2 % от исходного уровня при развитой и на 29,8 % при далеко зашедшей стадии заболевания. Авторы не сообщают о каких-либо послеоперационных осложнениях у данных пациентов.

Во всех случаях во время процедуры МЦФК, вне зависимости от стадии глаукомы, применяли стандартные параметры лазера: энергия W = 2000 мДж, 31,3 % — скважность, время воздействия — 80 с на одну полусферу.

Та же группа авторов провела еще одно исследование, в которое вошли пациенты с ранними (I и II) стадиями глаукомы. МКОЗ составила в среднем 0,88 (от 0,6 до 1,0). Под наблюдением находились 38 пациентов, ранее не получавших лазерное или хирургическое лечение. МКОЗ у всех пациентов оставалась на дооперационном уровне весь период наблюдения (12 мес), снижение ВГД составило в среднем 31 % от исходного [15].

О. Tekeli и Н. Köse [16] сравнивали эффект МЦФК при длительности процедуры 160 с (32 пациента) и 240 с (44 пациента) у пациентов с высоким центральным зрением (20/60 и более по шкале LogMAR). Авторы делают вывод, что из-за высокой частоты необходимости повторного лечения в 160-с группе протокол продолжительностью 240 с представляется более эффективным, чем 160-с протокол для достижения адекватного снижения ВГД. На контрольном визите через 12 мес в группе с продолжительностью воздействия 240 с острота зрения улучшилась на 3 (6,8 %) глазах, осталась неизменной на 36 (81,8 %) глазах и ухудшилась на одну строку или более на 5 (11,3 %) глазах. В группе с протоколом в 160 с острота зрения улучшилась на 2 (6,25 %) глазах, осталась неизменной на 26 (81,25 %) глазах и ухудшилась на одну строку или более на 4 (12,5 %) глазах. Среди 4 глаз с ухудшением зрения в группе 160 с у 2 чел. наблюдалась потеря зрения ≥ 2 строк по сравнению с исходным уровнем при сроке наблюдения 12 мес. В первом случае имел место отек роговицы, во втором — заболевание передней поверхности глаза, которые развились de novo после МЦФК.

МЦФК у пациентов с сопутствующей патологией. Сочетание нескольких офтальмопатологий — частая ситуация в клинической практике. Предшествующие оперативные вмешательства по поводу сопутствующей патологии могут влиять на течение ранее диагностированной глаукомы, на эффективность применяемых методов снижения ВГД, а также сами по себе могут способствовать возникновению вторичной глаукомы.

При изучении эффективности различных методов лечения коморбидные состояния обычно являются критерием исключения, поэтому особый интерес представляют редкие исследования, фокус внимания которых направлен на пациентов с сопутствующей патологией.

Например, в работе I. Kuciel-Polczak и соавт. [17] изучалась эффективность МЦФК у пациентов с наличием в анамнезе витрэктомии по поводу отслойки сетчатки, дислокации или сублюксации хрусталика или интраокулярной линзы, эпиретинального фиброза, макулярного отверстия и гемофтальма. Эндотампонада осуществлялась силиконовым маслом, газозооной смесью SF₆ или раствором BSS. Авторы сравнивали эффективность МЦФК как между группами с разными показаниями к витрэктомии, так и между группами с различным видом тампонады. Во всех группах количество используемых гипотензивных препаратов было снижено в среднем с 3 до 1 к концу периода наблюдения (180 дней). Авторы пришли к выводу, что эффективность МЦФК зависит от этиологии заболевания, по поводу которого была проведена витрэктомия, а также от вида эндотампонады. Меньшую эффективность МЦФК наблюдали у пациентов с предшествующим гемофтальмом и тампонадой силиконовым маслом, большую — в группах эпиретинальной мембраны и макулярного отверстия и тампонадой SF₆.

Развитие гемофтальма нередко сопровождается выраженной офтальмогипертензией. В случае отсутствия медикаментозного контроля ВГД выбор метода хирургического лечения затруднен в связи с риском геморрагических осложнений.

Под наблюдением Т.В. Соколовской и соавт. [18] находилось 11 пациентов (11 глаз). У всех пациентов был свежий гемофтальм (до 1 мес) и вторичная некомпенсированная офтальмогипертензия. У 4 пациентов наблюдалась гифема (от 2,0 до 4,0 мм). Уровень ВГД (P_0) составил 30–35 мм рт. ст. на фоне максимальной гипотензивной терапии. Всем пациентам была выполнена МЦФК. Через 1 мес после вмешательства ВГД составляло 15–25 мм рт. ст. Витрэктомия была выполнена в 4 случаях при отсутствии резорбции гемофтальма. Авторы делают вывод об эффективности МЦФК у пациентов с гемофтальмом и офтальмогипертензией как в случае его самостоятельного рассасывания, так и в качестве первого этапа лечения перед проведением витреоретинального вмешательства.

Данные исследования А.В. Сидоровой и соавт. [19] показали эффективность комбинированного лечения пациентов с вторичной глаукомой, вызванной эмульгированием силикона после операций по поводу отслойки сетчатки с тампонадой силиконовым маслом, включающего одномоментную имплантацию металлического микрошунта ExPRESS Model P-50 с введением дренажа Healaflo и проведением МЦФК.

Оперативное лечение заболеваний роговицы методом сквозной кератопластики часто приводит к повышению ВГД и развитию вторичной глаукомы. Поддержание нормального офтальмотонуса у данных пациентов имеет большое значение для приживления трансплантата. Трудность измерения ВГД, низкая МКОЗ, невозможность проведения компьютерной периметрии, непрозрачность оптических сред затрудняют динамическое наблюдение пациентов после кератопластики. Наличие комплекса факторов развития глаукомы снижает эффективность гипотензивных мер. Выполнение антиглаукомных операций у данных пациентов во многих случаях негативно влияет на состояние трансплантата. Трабекулэктомия повышает риск отторжения трансплантата ввиду травмы, наносимой роговичному эндотелию, а также из-за использования антиметаболитов, которые могут вызвать язвы и помутнение роговицы. Использование дренажей у пациентов с посткератопластической глаукомой более эффективно, чем трабекулэктомия, однако оно также ассоциировано с потерей эндотелиальных клеток, критичной для данных пациентов [20].

Для стабилизации офтальмотонуса у таких пациентов А.В. Сидоровой и соавт. [21] предложено использовать МЦФК с увеличенной до 2800 мВт мощностью при прочих стандартных настройках. В их исследовании участвовали 27 пациентов, при этом только у 3 из них диагноз «глаукома» присутствовал в анамнезе до проведения кератопластики, а у одного пациента ранее была проведена антиглаукомная операция. Ни в одном случае авторы не наблюдали воспалительную реакцию после лазерного воздействия. Срок наблюдения данных пациентов составлял 12 мес; ВГД к концу исследования было $24,9 \pm 1,8$ мм рт. ст. при исходном уровне $33,2 \pm 3,7$ мм рт. ст.

Частота декомпенсации ВГД после кератопластики варьирует от 10 до 42 % в зависимости от вида вмешательства, при этом повышение ВГД и развитие вторичной глаукомы возможны после проведения всех видов кератопластики, в том числе после передней послойной или эндотелиальной [22].

М. Zemba и соавт. [23] провели ретроспективное исследование 26 пациентов с вторичной глаукомой после сквозной кератопластики. Перед МЦФК медианное значение используемых топических гипотензивных средств составило 3 против 1 через 12 мес после лазерного лечения. Уменьшилось также количество пациентов, использовавших ацетазоламид *per os*: до лечения его применяли 46,2 % пациентов, к концу периода наблюдения — 11,5 %. У 80,7 % пациентов не наблюдали изменений в состоянии роговичного трансплантата, кроме того, у одного (3,84 %) пациента изначально отечный трансплантат после вмешательства стал прозрачным. Успешность снижения ВГД через 12 мес составила 76,9 %. Медианная разница значений исходного ВГД и через 12 мес составила 10 мм рт. ст.

Под наблюдением J. Lee и соавт. [24] находилось 30 глаз, при этом на 16 из них ранее была проведена сквозная кератопластика, а на 14 — задняя кератопластика DSAEK. Через 12 мес критерии успеха МЦФК отмечены в 21 (70 %) глазу, при этом гипотензивная эффективность сочеталась не только с отсутствием изменения толщины роговицы и снижения остроты зрения, но и с отсутствием статистически значимой разницы в количестве используемых гипотензивных препаратов. По мнению авторов, эффективность МЦФК не зависит от типа кератопластики. Из осложнений МЦФК отмечена эрозия роговицы в одном (3,3 %) глазу, воспалительная реакция в передней камере в 12 (40 %) глазах, отслойка сосудистой оболочки в одном (3,3 %) глазу, гипотония в одном (3,3 %) глазу, отек макулы в одном (3,3 %) глазу. Отторжение трансплантата роговицы, потребовавшее повторного проведения кератопластики, наблюдали в одном случае.

При проведении трансклеральных вмешательств решающее значение имеет состояние склеры пациента. Участки неизменной и истонченной склеры характеризуются разной степенью проницаемости для лазерного излучения. При МЦФК необходимо избегать участков истонченной склеры и производить продвижение наконечника в пределах здоровых тканей. Однако в исследовании О.В. Ермаковой показана возможность проведения МЦФК у пациентов с выраженной склеромаляцией на фоне длительного течения ревматоидного артрита, когда проведение операций фильтрующего типа и дренажная хирургия технически невозможны. При этом потребовалось уменьшение мощности лазерного излучения до 1300–1800 мВт [25].

Применение МЦФК у пациентов с субкомпенсированной открытоугольной глаукомой и токсикоаллергическим синдромом глазной поверхности (ТАСГП) позволяет уменьшить интенсивность режима инстилляций с максимального до 1–2 раз в день или полностью отменить гипотензивную терапию. Это в свою очередь уменьшает проявления ТАСГП на 47 % и повышает качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [26].

Еще одним достоинством МЦФК является возможность сочетания данного антиглаукомного вмешательства с фактоэмulsionификацией катаракты (ФЭК) у пациентов с сочетанной патологией. Лазерное вмешательство при этом выполняют непосредственно после ФЭК, используя стандартные параметры и протяженность длиной 360° [27]. В качестве осложнений после данного вида комбинированного вмешательства отмечены кистозный макулярный отек, персистирующий передний увеит, персистирующий мидриаз, дальнейшие операции по поводу глаукомы и потеря остроты зрения более чем на 2 линии Снеллена [28].

Применение МЦФК у детей. Немногочисленные исследования применения МЦФК в педиатрической практике показывают противоречивые данные о ее эффективности.

Так, через 1 мес после 15 операций методом МЦФК, выполненных по поводу врожденной глаукомы у детей от 7 мес до 17 лет, абсолютная эффективность (достижение уровня ВГД от 8 до 25 мм рт. ст. без дополнительной гипотензивной терапии) составила 14,3 %, относительная (достижение тех же цифр ВГД на фоне дополнительного медикаментозного лечения) — 100 %. К концу срока наблюдения (1–6 мес, в среднем $2,5 \pm 0,4$ мес) абсолютная эффективность — 0 %, относительная — 66,7 %. Среднее число гипотензивных препаратов, получаемых в виде инстилляций до и после МЦФК, достоверно не изменилось и составило, соответственно, $3,45 \pm 0,22$ и $2,91 \pm 0,39$ ($p = 0,167$). Осложнения после МЦФК выявлены в шести (40 %) глазах, во всех случаях наблюдалось появление или увеличение воспалительной реакции в передней камере. В двух (13,3 %) глазах, кроме того, развился незначительный мидриаз (4–5 мм) [29].

О.А. Коникина и О.В. Дискаленко [30], анализируя результаты лечения 11 детей (14 глаз) с рефрактерной глаукомой, из них 9 (11 глаз) на фоне ретинопатии недоношенных, 1 (1 глаз) с увеальной и 1 (2 глаза) с врожденной глаукомой, наблюдали ареактивное течение послеоперационного периода без признаков циклита, в отличие от высокой встречаемости увеальной реакции при первичной врожденной глаукоме, описанной в предыдущем исследовании.

На клинических примерах показана возможность использования технологии МЦФК при истончении склеры, возникшем в связи с растяжением глазного яблока при буфтальме на фоне врожденной глаукомы. В данном случае потребовалось понижение мощности лазерного излучения до 1500–2000 мВт [31].

Е. Elhefney и соавт. [32] показали эффективность и безопасность использования МЦФК у детей. В исследование были включены дети с диагнозом «врожденная глаукома», которым уже было проведено хирургическое вмешательство, и ВГД оставалось некомпенсированным на максимально переносимой медикаментозной терапии. Ни в одном из случаев (36 глаз) авторы не наблюдали послеоперационных осложнений. При сроке наблюдения 15 мес критерии успеха процедуры были достигнуты в 61 % случаев.

А. Abdelrahman и У. El Sayed [33] сравнивали МЦФК и классическую ТСЦФК у детей с рефрактерной глаукомой и пришли к выводу об эффективности обоих методов, при этом послеоперационные осложнения, отмечавшиеся у взрослых, реже наблюдались при МЦФК. Результаты указанных выше двух исследований разнятся с данными, полученными J. Lee и соавт. [34] при сравнении результатов МЦФК у детей и взрослых. Одним из ограничений данного исследования было маленькое количество пациентов в детской группе (9 глаз в группе детей и 27 в группе взрослых пациентов). Авторы отмечают, что в группе взрослых результаты аналогичны другим исследованиям данной возрастной категории, в то время как у педиатрических пациентов наблюдается непродолжительность гипотензивного эффекта. Через 12 мес повторное вмешательство было необходимо у 7 из 9 пациентов.

Низкий успех МЦФК у детей авторы объясняют несколькими причинами. Во-первых, более высокий темп регенеративных процессов у детей, в том числе происходящих в цилиарном теле, может приводить к повторному скорому подъему ВГД в этой группе. Во-вторых, наконец, для МЦФК устроен таким образом, чтобы лазерное воздействие осуществлялось в 3 мм от лимба, а у детей, в свою очередь, расположение цилиарного тела может варь-

ировать от пациента к пациенту, отличаясь от такового у взрослых [34].

Таким образом, ограниченное количество исследований у детей и противоречивость их результатов оставляют много вопросов относительно использования МЦФК при врожденной глаукоме.

Эффективность и безопасность повторной МЦФК. Решение вопроса об эффективности и профиле безопасности повторной процедуры МЦФК имеет терапевтическое значение.

Е. Lim и соавт. [35] провели ретроспективное исследование с более чем 2-летним наблюдением 43 пациентов после повторной МЦФК. Медиана успешности повторной МЦФК составила 4,6 мес. Среднее количество гипотензивных препаратов уменьшилось с $3,3 \pm 0,9$ до операции до $2,8 \pm 1,3$ на финальном осмотре ($p = 0,007$). Из послеоперационных осложнений отмечена длительная гипотония (3 глаза, 7,0 %) и фтизис глазного яблока (2 глаза, 4,7 %).

В ретроспективном исследовании S. Hooshmand и соавт. [36] наблюдали 67 глаз в течение 12 мес после первичной и 6 мес после повторной процедуры МЦФК, которая проводилась пациентам, не достигшим целевого ВГД. В отличие от предыдущего исследования, ни в одном случае не возникало послеоперационных осложнений. Полученные данные свидетельствовали о том, что повторная процедура МЦФК безопасна и даже более эффективна, чем первичное вмешательство: целевое ВГД достигнуто у 23,5 % после первой процедуры и у 44,1 % — после повторной.

В русскоязычной литературе опыт повторной процедуры описан И.Э. Иошиным и соавт. [37]. При проведении повторной процедуры суммарная лазерная энергия была увеличена до 125 Дж (при проведении первой процедуры — 100 Дж). По мнению авторов, для достижения более длительного и при этом безопасного снижения ВГД возможно использование именно такого режима. Стоит отметить, что в данном исследовании участвовали пациенты со II, III и IV стадиями глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплено достаточно много свидетельств эффективности применения МЦФК при разных типах глаукомы и на разных стадиях заболевания. МЦФК доказала свою безопасность и постепенно получает более широкое распространение в сравнении с классической ТСЦФК. МЦФК на сегодняшний день является альтернативой хирургическому вмешательству как для пациентов, которые по каким-то причинам не могут или не хотят проводить антиглаукомную операцию, или в случаях, когда операция опасна ввиду высокой вероятности *wipe out* эффекта (обвала зрительных функций). Имеющиеся литературные данные показывают эффективность МЦФК не только у пациентов с рефрактерными формами глаукомы, но и на ранних стадиях заболевания, при сочетанной офтальмопатологии, в комбинации с другими видами хирургических вмешательств. Однако на сегодняшний день еще нет информации об отдаленных результатах и возможностях МЦФК касательно ее длительного гипотензивного эффекта. Применение МЦФК в педиатрической практике изучено мало, но, по имеющимся данным, ограничено ввиду анатомии детского глаза и короткой длительности эффекта от лазерного воздействия. Процедура также нуждается в модификации и стандартизации настроек лазерного воздействия для разных типов и стадий глаукомы. Остаются также неизученными прогностические факторы успешности МЦФК у разных пациентов и подробности механизма действия данного вида лазерного воздействия.

- Egbert PR, Fiadoyor S, Budenz DL, Dadzie P, Byrd S. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation as a primary surgical treatment for primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (3): 345–50. doi: 10.1001/archophth.119.3.345
- Michelessi M, Bicket AK, Lindsley K. Cyclodestructive procedures for non-refractory glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 25; 4 (4): CD009313. doi: 10.1002/14651858.CD009313.pub2
- Bernardi E, Töteberg-Harms M. MicroPulse Transscleral Laser therapy demonstrates similar efficacy with a superior and more favorable safety profile compared to continuous-wave transscleral cyclophotocoagulation. *J Ophthalmol*. 2022 Feb 8; 2022: 8566044. doi: 10.1155/2022/8566044
- Chen HS, Yeh PH, Yeh CT, et al. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in a Taiwanese population: 2-year clinical outcomes and prognostic factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 260 (4): 1265–73. doi: 10.1007/s00417-021-05468-7
- Basto RC, Almeida J, Roque JN, et al. Clinical outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation: 2 years of experience in portuguese eyes. *J Curr Glaucoma Pract*. 2023; 17 (1): 30–6. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1395
- Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисева М.А. Микроимпульсная трансклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (2): 105–11. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V., Eliseeva M.A. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (2): 105–11 (In Russ.)]. doi: org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111
- Rajendrababu S, Senthilkumar VA, Tara TD, et al. Short-term outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation as a primary versus additional therapy in eyes with uncontrolled glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2023; 71 (1): 140–5. doi: 10.4103/ijo.IJO_1289_22
- Сидорова А.В., Ходжаев Н.С., Елисева М.А., Старостина А.В. Дренажная хирургия рефрактерной глаукомы в сочетании с микроимпульсной циклофотокоагуляцией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020; 16 (1): 273–6. [Sidorova A.V., Khodzhaev N.S., Eliseeva M.A., Starostina A.V. Drainage surgery of refractory glaucoma in combination with micro-pulse cyclophotocoagulation. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2020; 16 (1): 273–6 (In Russ.)]. https://ssmj.ru/2020/1/273
- Сидорова А.В., Козлова Е.Е., Елисева М.А., Будаева Т.А. Способ комбинированного лечения первичной закрытоугольной глаукомы. Патент РФ № 2741374; 2021. [Sidorova A.V., Kozlova E.E., Eliseeva M.A., Budaeva T.A. Method of combined treatment of primary angle-closure glaucoma. Patent RF № 2741374; 2021 (In Russ.)].
- Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисева М.А., Смирнова Е.А. Способ комбинированного лечения тяжелых форм рефрактерной глаукомы. Патент РФ № 2741373; 2021. [Sidorova A.V., Starostina A.V., Eliseeva M.A., Smirnova E.A. Method of combined treatment of severe forms of refractory glaucoma. Patent RF № 2741373; 2021 (In Russ.)].
- Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Елисева М.А. Микроимпульсная циклофотокоагуляция в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы. *Новости глаукомы*. 2020; 1 (53): 71–5. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Eliseeva M.A. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in the combine treatment of neovascular glaucoma. *Novosti glaukomy*. 2020; 1 (53): 71–5 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2227-8281-1-71-75
- Varikuti VNV, Shah P, Rai O, et al. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in eyes with good central vision. *J Glaucoma*. 2019; 28 (10): 901–5. doi: 10.1097/IJG.0000000000001339
- Курешева Н.И., Раджабов М.М. Трансклеральная циклофотокоагуляция в микроимпульсном режиме в лечении начальной первичной открытоугольной глаукомы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 4: 156. [Kuryseva N.I., Radzhabov M.M. Transscleral cyclophotocoagulation in the micropulse mode in the treatment of the initial stage of primary open angle glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020; (4): 156 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-136-137
- Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В. Сравнительный анализ лечения пациентов с рефрактерной глаукомой различных стадий методом микроимпульсной трансклеральной циклофотокоагуляции (мЦФК). *Офтальмология*. 2022; 19 (2): 318–24. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Maximov I.V. Comparative analysis of treatment of patients with refractory glaucoma of various stages by microimpulse transscleral cyclophotocoagulation. *Ophthalmology in Russia*. 2022; 19 (2): 318–24 (In Russ.)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-318-324
- Иошин И.Э., Толчинская А.И., Ракова А.В., Максимов И.В. Результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2022; 21 (4): 22–8. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Rakova A.V., Maximov I.V. Results of micropulse cyclophotocoagulation in patients with early stages of primary open-angle glaucoma. *Nacjonal'ny' zhurnal Glaukoma*. 2022; 21 (4): 22–8 (In Russ.)]. doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-4-22-28
- Tekeli O, Köse HC. Comparative efficacy and safety of micropulse transscleral laser cyclophotocoagulation using different duration protocols in eyes with good visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259 (11): 3359–69. doi: 10.1007/s00417-021-05265-2
- Kuciel-Polczak I, Helemejko M, Dobrowolski D, et al. Assessment of the effectiveness of glaucoma treatment using micropulse transscleral cyclophotocoagulation in patients with glaucoma who have previously undergone vitreoretinal surgery. *Ophthalmol Ther*. 2023; 12 (1): 179–93. doi: 10.1007/s40123-022-00598-5
- Соколовская Т.В., Белоусова Е.В., Кислицына Н.М., Ибрагимова Р.Р. Гипотензивный эффект микроимпульсной лазерной циклофотокоагуляции при гемофтальме с высоким внутриглазным давлением. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021; 3 (38): 262–4. [Sokolovskaja T.V., Belousova E.V., Kislicyna N.M., Ibragimova R.R. Hypotensive effect of micropulse laser cyclophotocoagulation in hemophthalmos with high intraocular pressure. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2021; 3 (38): 262–4 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-262-264
- Сидорова А.В., Елисева М.А., Смирнова Е.А. Возможности применения комбинированного способа хирургического лечения вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силикона. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 1: 169–72. [Sidorova A.V., Eliseeva M.A., Smirnova E.A. The application possibilities of the method of combined surgical treatment of secondary glaucoma causing by silicone emulsification. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019; 1: 169–72 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-1-169-172
- Anders LM, Gatziofufas Z, Grieshaber MC. Challenges in the complex management of post-keratoplasty glaucoma. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021 Jul 20; 13: 25158414211031397. doi: 10.1177/25158414211031397
- Сидорова А.В., Старостина А.В., Печерская К.А., Стефанкова К.А. Преимущества технологии Micropulse как метода выбора лечения вторичной глаукомы у пациентов с заболеваниями роговицы. *Офтальмология*. 2022; 19 (3): 515–23. [Sidorova A.V., Starostina A.V., Pecherskaia M.A., Stefankova K.A. Advantages of micropulse technology as a method of choice for the treatment of secondary glaucoma in patients with corneal diseases. *Ophthalmology in Russia*. 2022; 19 (3): 515–23 (In Russ.)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-515-523
- Сидорова А.В., Гелястанов А.М., Елисева М.А. Современные возможности применения технологии Micropulse в лечении вторичной глаукомы у пациентов после кератопластики (клинический случай). *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 5: 342–5. [Sidorova A.V., Geljastanov A.M., Eliseeva M.A. The application possibilities of the technology micropulse in treatment of secondary glaucoma in patients after keratoplasty (clinical case). *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019; 5: 342–5 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-5-342-345
- Zemba M, Dumitrescu OM, Stamate AC, et al. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for glaucoma after penetrating keratoplasty. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (5): 1143. doi: 10.3390/diagnostics12051143
- Lee JH, Vu V, Lazcano-Gomez G, et al. Clinical outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in patients with a history of keratoplasty. *J Ophthalmol*. 2020 Jul 9; 2020: 6147248. doi: 10.1155/2020/6147248
- Ермакова О.В. Двухэтапный хирургический подход лечения катаракты и вторичной глаукомы на фоне тяжелой склеромалии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 4 (35): 127–8. [Ermaikova O.V. A two-step surgical approach for the treatment of cataract and secondary glaucoma associated with severe scleromalacia. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020; (35): 127–8 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-127-128
- Швайликowa И.Е., Беликова Е.И., Корнеева А.В. Результаты применения трансклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме у пациентов с первичной субкомпенсированной открытоугольной глаукомой и токсико-аллергическим синдромом глазной поверхности. *Офтальмология*. 2021; 18 (1): 77–82. [Shvailikova I.E., Belikova E.I., Korneeva A.V. The results of transscleral diode laser cyclophotocoagulation in micropulse mode treatment in patients with primary subcompensated open-angle glaucoma and toxic-allergic syndrome of the ocular surface. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (1): 77–82 (In Russ.)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-77-82
- Брусков И.А., Ермакова О.В. Способ комбинированного хирургического лечения глаукомы в сочетании с катарактой. Патент РФ № 2769820 РФ; 2022. [Bruskov I.A., Ermaikova O.V. A method of combined surgical treatment of glaucoma in combination with cataracts. Patent RF # 2769820 RF; 2022 (In Russ.)].
- Daas A, Sherman T, Danieliute L. Phacoemulsification combined with micropulse cyclodiode laser in glaucoma patients: efficacy and safety. *Eye (Lond)*. 2022; 36 (11): 2188–91. doi: 10.1038/s41433-021-01826-1
- Панова А.Ю., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Сорокин А.А. Ближайшие результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции при глаукоме

- у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2022; 17 (3): 21–9. [Panova A.Yu., Katargina L.A., Denisova E.V., Sorokin A.A. Immediate results of micropulse cyclophotocoagulation in glaucoma in children. *Russian pediatric ophthalmology*. 2022; 17 (3): 21–9 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/proj107300>
30. Коникина О.А., Дискаленко О.В. Микроимпульсная циклофотокоагуляция в лечении рефрактерной глаукомы у детей. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 4 (35): 213–4. [Konikova O.A., Diskalenko O.V. Micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma in children. *Sovremennye tekhnologii v ofal'mologii*. 2020; 4 (35): 213–4 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-213-214
 31. Соколовская Т.В., Тихонова М.И. Микроимпульсная лазерная циклофотокоагуляция в лечении врожденной глаукомы. Клиническое наблюдение. *Офтальмохирургия*. 2019; 3: 44–7. [Sokolovskaya T.V., Tikhonova M.I. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of congenital glaucoma. *Ofal'mokhirurgiya*. 2019; 3: 44–7 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2019-3-44-47
 32. Elhefney EM, Mokbel TH, Hagra SM, et al. Micropulsed diode laser cyclophotocoagulation in recurrent pediatric glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30 (5): 1149–55. doi: 10.1177/1120672119858226
 33. Abdelrahman AM, El Sayed YM. Micropulse versus continuous wave transscleral cyclophotocoagulation in refractory pediatric glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (10): 900–5. doi: 10.1097/IJG.0000000000001053
 34. 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): 936–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000757
 35. Lim EY, Aquino CM, Lun KWX, et al. Efficacy and safety of repeated micropulse transscleral diode cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 2021; 30 (7): 566–74. doi: 10.1097/IJG.0000000000001862
 36. Hooshmand S, Voss J, Hirabayashi M, McDaniel L, An J. Outcomes of initial and repeat micro-pulse transscleral cyclophotocoagulation in adult glaucoma patients. *Ther Adv Ophthalmol*. 2022 Feb 14; 14: 25158414211064433. doi: 10.1177/25158414211064433
 37. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., Ракова А.В. Микроимпульсная циклофотокоагуляция при лечении рефрактерной глаукомы. Опыт повторной процедуры. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 18–25. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Maksimov I.V., Rakova A.V. Repeated micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. A clinical experience. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 18–25 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-3-18-25

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

ФГАУ НМИЦ «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

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/10.21516/2072-0076-2025-18-1-145-149>



Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 2. Факторы риска

Н.С. Измайлова, С.Ю. Петров✉, А.Д. Епхиева

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

Хирургическое лечение глаукомы является распространенным методом нормализации офтальмотонуса при отсутствии достаточной эффективности других методов лечения. Однако проведение гипотензивного вмешательства не гарантирует достижения стойкого гипотензивного эффекта, что обусловлено процессами избыточного рубцевания с затруднением оттока внутриглазной жидкости в зоне антиглаукомной операции. При выборе тактики хирургического лечения и методов послеоперационного ведения следует учитывать факторы риска развития избыточного рубцевания. Среди них выделяют молодой возраст пациентов, расовую принадлежность, высокое исходное внутриглазное давление, длительное применение местной гипотензивной терапии, наличие воспалительной патологии, предшествующего гипотензивного вмешательства и/или интраокулярной хирургии, неоваскулярной глаукомы, сахарного диабета.

Ключевые слова: глаукома; хирургия глаукомы; внутриглазное давление; избыточное рубцевание; 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., Епхиева А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 2. Факторы риска. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 145-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-145-149>

Wound healing in glaucoma surgery. Part 2. Risk factors

Natalia S. Izmailova, Sergey Yu. Petrov✉, Anzhela D. Epkhieva

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

Surgical treatment of glaucoma is a common method of intraocular pressure normalizing when other treatment methods are not effective enough. However, hypotensive intervention does not guarantee a stable hypotensive effect, which is due to the processes of excessive scarring with difficulty in the outflow of intraocular fluid in the area of antiglaucoma surgery. When choosing the tactics of surgical treatment and methods of postoperative management, risk factors for the development of excessive scarring should be taken into account. Among them are the young age of patients, race, high initial intraocular pressure, long-term use of local hypotensive therapy, the presence of inflammatory pathology, previous hypotensive intervention and / or intraocular surgery, neovascular glaucoma, diabetes mellitus.

Keywords: glaucoma; glaucoma surgery; intraocular pressure; bleb scarring; 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., Epkhieva A.D. Wound healing in glaucoma surgery. Part 2. Risk factors. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1):145-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-145-149>

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]. В развитых странах уровень слепоты, индуцированной глаукомой, достигает 2–5 % взрослого населения.

Доказанным условием предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии является снижение внутриглазного давления (ВГД). Согласно клиническим рекомендациям («Глаукома первичная открытоугольная», утверждены Минздравом РФ 16.02.2021), лечение начинают с местной гипотензивной терапии, при ее недостаточной эффективности проводят лазерное лечение или прибегают к хирургии [5].

Современное хирургическое лечение включает операции фистулизирующего, непроникающего и дренажного типа. В то же время проведение гипотензивного вмешательства не гарантирует достижения стойкого гипотензивного эффекта [6], что обусловлено образованием соединительной ткани в зоне антиглаукомной операции и, как следствие, избыточного рубцевания путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) [7–10]. Рубцевание является ключевым фактором, определяющим эффективность гипотензивного вмешательства в отдаленном периоде. Во время избыточного рубцевания происходит обструкция сформированных в ходе операции путей оттока, что приводит к снижению эффективности хирургического лечения [11].

При наличии у пациента определенных клинических факторов риск избыточного рубцевания и снижения эффекта гипотензивного вмешательства повышается. В разных подгруппах риск может варьироваться, а совокупность факторов невысокого риска может привести к его потенциальному росту.

В 2004 г. А.М. Бессмертный и В.П. Еричев [12] предложили 3 степени рефрактерности. Деление основано на вероятности получения стойкого гипотензивного эффекта при условии выполнения пациенту традиционной фистулизирующей операции: I степень: наличие 1–2 из нижеперечисленных факторов риска (далеко зашедшая стадия глаукомы, псевдоэкзофthalmическая глаукома, возраст менее 50 лет, высокий уровень ВГД); II степень: наличие 3 и более из вышеперечисленных факторов риска, а также оперированная первичная глаукома, афакичная/артифакичная глаукома, юношеская глаукома, увеальная глаукома без неоваскуляризации; III степень: многократно оперированная первичная и вторичная (афакичная, увеальная) глаукома, неоваскулярная глаукома (НВГ), увеальная глаукома с неоваскуляризацией, группа иридокорнеальных синдромов.

В последнем, 5-м издании Европейского глаукомного руководства (2020) факторы риска избыточного рубцевания приведены единым списком: молодой возраст, африканское происхождение, воспалительные заболевания глаза, длительная комбинированная местная гипотензивная терапия, афакия, осложненная хирургия катаракты, интраокулярная хирургия (ранее 3 мес), конъюнктивальная хирургия в анамнезе, ранее выполненная неэффективная антиглаукомная хирургия, неоваскулярная глаукома [13]. Тот же перечень приведен в клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытоугольная» [5].

Р. Khaw и соавт. [14] опубликовали градацию факторов риска избыточного рубцевания зоны трабекулэктомии (ТЭ), каждый фактор они охарактеризовали по степени от «+» до «+++». Целью создания являлась возможность определения необходимого объема противорубцовых мер в каждом отдельном случае. Среди факторов риска были отмечены: пожилой возраст «(+)»; выполнение ТЭ в нижнем секторе «+»; молодой возраст пациента (16–40 лет) «+(+)»; местная терапия β-блокатор + пилокарпин + адреналин «+(+)»; высокое ВГД до операции (±) превышение на каждые 10 мм рт. ст. «+(+)»; местная гипотензивная терапия в анамнезе «+(+)»; детский возраст «+++»; хирургия конъюнктивы в анамнезе «+++»; офтальмохирургия в анамнезе «+++»; увеит «+++»; «красный» глаз «+++»; антиглаукомная хирургия в анамнезе «+++»; хроническое воспаление конъюнктивы «+++»; экстракция катаракты (с конъюнктивальным разрезом) в анамнезе «+++»; сроки после последней глазной операции (в особенности в пределах 30 дней) «+++»; местная терапия: β-блокатор + пилокарпин «+++»; афакия после интракапсулярной экстракции «+++»; неоваскулярная глаукома «+++».

Возраст. Согласно данным The Advanced Glaucoma Intervention Study (2002), молодой возраст является достоверным фактором риска неуспеха как трабекулопластики, так и ТЭ [15]. М. Sussman [16] подтвердил, что у более молодых пациентов наиболее выраженная воспалительная реакция в зоне проведения хирургии и само рубцевание развивается интенсивнее. J. Landers и соавт. [17] провели ретроспективное исследование эффективности ТЭ за 20-летний период на 330 случаях, показав, что у пациентов старше 80 лет частота неудачных операций значимо ниже, чем у пациентов моложе 40 лет. К аналогичному выводу пришли и другие авторы, указавшие молодой возраст в качестве важного фактора избыточного рубцевания [18, 19].

Некоторые исследователи связывают менее продолжительный эффект гипотензивной хирургии в молодом возрасте с более выраженной теноновой капсулой, поскольку ее возрастное истончение сопровождается лизисом коллагена, что снижает степень послеоперационных фибропластических процессов [20].

Расовая принадлежность. В ряде исследований доказан менее продолжительный эффект глаукомной хирургии у представителей негроидной расы в сравнении с европеоидами [21–23]. D. Broadway и соавт. [24] проанализировали эффективность ТЭ у представителей негроидной и европеоидной рас, показав успех вмешательства в 68 % в афроамериканской группе против 80 % в контрольной и выявив различия в профилях клеток конъюнктивы: больше стромальных макрофагов и фибробластов выявлено у представителей негроидной расы. Схожие отличия были отмечены и в строении кожи лица в этой группе: высокое содержание фибробластов, макрофагов и многоядерных гигантских клеток [25]. Выявлены особенности черной кожи, позволяющие легче переносить инсоляцию, в результате чего она более склонна к образованию келоидов, что коррелирует с тенденцией тканевого переднего отрезка глаза к избыточному рубцеванию [26]. S. McNair [27] отметил более массивную теноновую капсулу у представителей негроидной расы, вследствие чего одно время отмечалась тенденция по ее интраоперационному иссечению. Однако позже от данной тактики отказались из-за противоречивости полученных результатов. Существует также теория о повышенном риске ретенции ВГЖ в глазах с более пигментированной радужкой, в том числе из-за большей компрессии угла передней камеры, однако данная точка зрения дискуссионна. Согласно J. Scott [28],

более выраженная пигментация у представителей негроидной расы может потребовать применения более сильных мидриатиков, что потенциально может повлиять на эффективность антиглаукомной операции.

Уровень офтальмотонуса. В ряде рандомизированных исследований высокое предоперационное ВГД относят к значимым факторам риска неудачной операции. В отчетах The Advanced Glaucoma Intervention Study (2002) риск неудачи ТЭ увеличивается на 4 % на каждый 1 мм рт. ст. ВГД [15]. По данным D. Musch и соавт. [29], высокое исходное ВГД прогностически приводит к более высокому послеоперационному ВГД в течение следующих 9 лет. Согласно ретроспективному исследованию J. Landers и соавт. [17], эффективность ТЭ снижается при предоперационном уровне ВГД более 30 мм рт. ст. S. Hallaj и соавт. [30] описали более длительную эффективность антиглаукомной хирургии пациентов с исходным ВГД менее 19 мм рт. ст.

Патология передней поверхности глаза. Состояние глазной поверхности имеет тесную связь с продолжительностью эффекта глаукомной хирургии, поскольку именно структуры конъюнктивы являются базисом для формирования фильтрационной подушки [31]. На состояние глазной поверхности оказывает существенное влияние местная гипотензивная терапия, индуцирующая хроническое аутоиммунное воспаление. Многочисленные исследования показали, как длительная местная терапия меняет клеточный профиль поверхности глаза, вызывая активацию воспалительных клеток и потенцируя субклиническое хроническое воспаление, что ускоряет процесс заживления тканей в области фильтрационной подушки [32–39]. Ключевая роль в этих процессах принадлежит прямому токсическому воздействию бензалкония хлорида (БХ) [40]. Помимо десквамации поверхностного эпителия конъюнктивы и роговицы, БХ стимулирует аллергический и воспалительный ответ в субконъюнктивальных тканях. Доказана связь многочисленных провоспалительных биомаркеров с применением БХ: интерлейкины-1, -10, -12; фактор некроза опухоли; С-реактивный белок и др. длительные инстилляций консерванта стимулируют также фибробластогенез и субконъюнктивальный фиброз, значимо снижая эффективность хирургии [34, 41]. R. Noescker продемонстрировал способность БХ накапливаться в тканях различных отделов глазного яблока, что пролонгирует его токсическое действие даже после отмены местной терапии [42]. Результаты исследования J. Pilat и соавт. [43] продемонстрировали, что длительное применение гипотензивной терапии перед ТЭ сопровождается повышением в теноновой капсуле провоспалительных цитокинов, способствующих избыточному рубцеванию, а предоперационное назначение дексаметазона способствовало снижению их концентрации, существенно повышая эффективность вмешательства.

Повторная хирургия. Вероятность успеха повторной гипотензивной операции может быть ниже, поскольку ко всем предшествующим факторам риска присоединяются последствия предыдущего вмешательства. Согласно Z. Inaba [44], описавшему результаты 427 глаукомных операций, продолжительность эффекта повторной ТЭ существенно ниже первичного вмешательства. Операции, сопровождающиеся нарушением целостности конъюнктивы (витреоретинальная хирургия, операции по исправлению косоглазия), запускают процессы аутоиммунного воспаления, потенцирующие риски избыточного рубцевания [45]. При конъюнктивальной хирургии в анамнезе отсутствие фильтрационной подушки после последующей ТЭ P. Watson и I. Grierson [46] отмечали в 50 %. По данным D. Broadway и соавт. [37], успех ТЭ после вмешательств на конъюнктиве составил 38 % по срав-

нению с 98 % в группе с первой операцией, а по данным гистологического исследования зоны операции биоптаты конъюнктивы повторной группы содержали больше фибробластов, макрофагов и лимфоцитов. Указанные клетки ответственны за секрецию провоспалительных цитокинов и факторов роста, активирующих фибробластогенез [47, 48]. Снижение гипотензивного эффекта ТЭ при афакии/артифакции связывают с нарушением метаболизма глазного яблока после первого вмешательства: нарушением продукции ВГЖ с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов [49]. Согласно T. Inoue и соавт. [50], при проведении хирургического вмешательства, а именно факэмульсификации катаракты, происходит активация факторов воспаления, которые в последующем приводят к неэффективности ТЭ. R. Radius и соавт. [51] показали, что подобное изменение состава ВГЖ способно стимулировать фибробластогенез. Афакия, особенно с повреждением/отсутствием задней капсулы, считается более значимым фактором риска неудачи глаукомной хирургии, чем артифакция. Это связано не только с риском механической блокады стекловидным телом (СТ) зоны операции, но и с продукцией СТ ряда факторов, стимулирующих рубцовые процессы [52, 53]. Так, J. Herschler [53] описал низкую эффективность ТЭ на глазах после витрэктомии.

Диабет и неоваскулярная глаукома. Состояние субконъюнктивальных тканей при НВГ отличается более выраженным провоспалительным статусом, что обеспечивает агрессивный послеоперационный тканевой ответ, требующий дополнительного интраоперационного применения цитостатических препаратов и дренажных устройств [54]. D. Karalekas и соавт. [55] показали, что ВГЖ пациентов с НВГ стимулирует пролиферацию фибробластов в клеточной культуре в существенно большей степени (176 %), чем у пациентов с катарактой (30 %) или первичной открытоугольной глаукомой (60 %). K. Chen и соавт. [56] выявили повышенный уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-6 во ВГЖ при НВГ. Хотя прямой стимулирующий эффект IL-6 на фибробласты теноновой капсулы не доказан, его ангиогенные свойства могут способствовать увеличению послеоперационной конъюнктивальной васкуляризации, что доказанно коррелирует с выраженностью рубцевания. По данным I. Costa и соавт. [57], высокие концентрации провоспалительных цитокинов в структурах переднего отрезка глаза у пациентов с сахарным диабетом способствуют выраженным рубцовым процессам в зоне ТЭ. Более низкий эффект глаукомной хирургии при сахарном диабете также подтвердили S. Law и соавт. [58] в ретроспективном исследовании первичной ТЭ с митомицином-С.

Посттравматическая глаукома считается фактором неуспеха фистулизирующей хирургии в связи с посттравматической рецессией угла передней камеры, а также, как это описано выше в случае с интраокулярной хирургией в анамнезе, по причине метаболических нарушений в структурах переднего отрезка глаза, сопровождающихся повышением провоспалительного тканевого статуса [59].

Глаукома при иридокорнеальных синдромах. H. Laganowski и соавт. [60] показали, что при вторичной глаукоме, связанной с иридокорнеальными синдромальными состояниями, в 45 % случаев требовалось повторное фистулизирующее вмешательство. В отдаленном периоде при синдроме Когана — Риза отмечали вторичную эндотелизацию фильтрационной подушки [61], а также низкую эффективность применения цитостатиков [62], что потенциально может свидетельствовать о связи неудачи в большей степени с патогенезом самого синдрома, нежели с субконъюнктивальным фиброзом.

Увеальная глаукома. Воспалительные процессы в глазном яблоке коррелируют с более высоким риском избыточного рубцевания. По данным D. Broadway и соавт. [63], конъюнктив пациентов, перенесших увеит, инфильтрирована фибробластами, лимфоцитами и макрофагами, что приводит к более выраженной реакции заживления. Позже D. Broadway и L. Chang [45] отметили высокий уровень провоспалительных цитокинов в ВГЖ у пациентов, ранее перенесших увеит. Риск неэффективности хирургии при увеальной глаукоме составил 82 % в сравнении с 45 % при ТЭ у пациентов с первичной глаукомой. Н. Towler и соавт. [64] отметили, что классическая ТЭ зачастую недостаточно эффективна у увеальных пациентов и требуется активное применение цитостатических препаратов. Иммуногистохимические исследования подтвердили значимую роль профиброгенных цитокинов: трансформирующего фактора роста TGF- β , факторов роста тромбоцитов, фибробластов и фактора некроза опухоли ФНО- α [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исход гипотензивного вмешательства определяется количеством факторов риска, присутствующих в каждом конкретном случае. Их совокупность приводит к увеличению риска развития избыточного рубцевания и, как следствие, снижению эффективности гипотензивного вмешательства. Тщательно собранный анамнез и комплексное офтальмологическое обследование призваны предоставить необходимую информацию для прогнозирования потенциального хирургического исхода и выработки комплекса интра- и послеоперационных методов для пролонгации гипотензивного эффекта.

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): 2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.)].
3. 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
4. Sotimelin A.E., Ramulu P.Y. Measuring Disability in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (11): 939–49. doi:10.1097/IJG.0000000000001068
5. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» 2020 (16.02.2021), утверждены Минздравом РФ. [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma”. 2020 (16.02.2021), Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)].
6. 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
7. Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Колбенева И.О., Петрова Ю.В. Влияние различных консервантов на состояние роговицы при инстилляциях аналогов простагландинов. *Национальный журнал Глаукома*. 2015; 14 (3): 49–57. [Kamenskikh T.G., Veselova E.V., Kolbeneva I.O., Petrova Y.V. Effect of different preservatives on the cornea during instillation of prostaglandin analogues. *Russian journal of Glaucoma*. 2015; 14 (3): 49–57 (In Russ.)].
8. Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламзова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132 (3): 96–102. [Petrov S.Yu., Vostukhin 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:10.17116/oftalma2016132396-102
9. 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:10.18008/1816-5095-2015-4-9-17

10. 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.)].
11. Измайлова Н.С., Петров С.Ю., Дзедисова А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 1. Морфология рубцового процесса. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (4): 116–20. [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
12. Бессмертный А.М., Еричев В.П. Алгоритм хирургического лечения рефрактерной глаукомы. В кн.: Глаукома: проблемы и решения. Москва; 2004. 271–2. [Bessmertny A.M., Erichev V.P. Algorithm of surgical treatment of refractory glaucoma. In the book: Glaucoma: problems and solutions. Moscow. 271–2 (In Russ.)].
13. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition ed: Savona, Italy PublComm; 2020.
14. Khaw PT, Chiang M, Shah P, et al. Enhanced trabeculectomy: the Moorfields safer surgery system. *Dev Ophthalmol*. 2017; 59: 15–35. doi: 10.1159/000458483
15. Investigators A. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (4): 481–98. doi:10.1016/s0002-9394(02)01658-6
16. Sussman MD. Aging of connective tissue: physical properties of healing wounds in young and old rats. *Am J Physiol*. 1973; 224 (5): 1167–71. doi:10.1152/ajplegacy.1973.224.5.1167
17. Landers J, Martin K, Sarkies N, Bourne R, Watson P. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology*. 2012; 119 (4): 694–702. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.043
18. Fontana H, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Trabeculectomy with mitomycin C in pseudophakic patients with open-angle glaucoma: outcomes and risk factors for failure. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141 (4): 652–9. doi:10.1016/j.ajo.2005.11.039
19. Khaw PT, Chiang M, Shah P, et al. Enhanced trabeculectomy: the Moorfields Safer Surgery. *System Dev Ophthalmol*. 2012; 50: 1–28. doi:10.1159/000334776
20. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK, 2nd. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology*. 1984; 91 (10): 1242–6. doi:10.1016/s0161-6420(84)34179-3
21. Merritt JC. Filtering procedures in American blacks. *Ophthalmic Surg*. 1980; 11 (2): 91–4.
22. Miller RD, Barber JC. Trabeculectomy in black patients. *Ophthalmic Surg*. 1981; 12 (1): 46–50. PMID: 7231869.
23. Shingleton BJ, Distler JA, Baker BH. Filtration surgery in black patients: early results in a West Indian population. *Ophthalmic Surg*. 1987 Mar; 18 (3): 195–9. PMID: 3587859.
24. Broadway D, Grierson I, Hitchings R. Racial differences in the results of glaucoma filtration surgery: are racial differences in the conjunctival cell profile important? *Br J Ophthalmol*. 1994; 78 (6): 466–75. doi:10.1136/bjo.78.6.466
25. Montagna W, Carlisle K. The architecture of black and white facial skin. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24 (6 Pt 1): 929–37. doi:10.1016/0190-9622(91)70148-u
26. Berardesca E, de Rigal J, Leveque JL, Maibach HI. In vivo biophysical characterization of skin physiological differences in races. *Dermatologica*. 1991; 182 (2): 89–93. doi:10.1159/000247752
27. McNair SS. Chronic simple glaucoma in the Negro. *Am J Ophthalmol*. 1951; 34 (1): 70–6. doi:10.1016/0002-9394(51)91929-0
28. Scott JG. The eye of the West African Negro. *Br J Ophthalmol*. 1945; 29 (1): 12–9. doi:10.1136/bjo.29.1.12
29. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Cashwell LF, Lichter PR, Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study G. Factors associated with intraocular pressure before and during 9 years of treatment in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (6): 927–33. doi:10.1016/j.ophtha.2007.08.010
30. Hallaj S, Wong JC, Hock LE, et al. Long-term surgical outcomes of glaucoma drainage implants in eyes with preoperative intraocular pressure less than 19 mmHg. *J Ophthalmol*. 2024; 2024: 6624021. doi:10.1155/2024/6624021
31. Yu DY, Morgan WH, Sun X, et al. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28 (5): 303–28. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.06.004
32. Baudouin C, Hamard P, Liang H, et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology*. 2004; 111(12): 2186–92. doi:10.1016/j.ophtha.2004.06.023
33. Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010; 29 (4): 312–34. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
34. Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both

- T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008; 115 (1): 109–15. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.036
35. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999; 106 (3): 556–63. doi:10.1016/S0161-6420(99)90116-1
 36. Broadway DC, Grierson I, Hitchings RA. Local effects of previous conjunctival incisional surgery and the subsequent outcome of filtration surgery. *Am J Ophthalmol*. 1998; 125 (6): 805–18. doi:10.1016/S0002-9394(98)00045-2
 37. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112 (11): 1446–54. doi:10.1001/archoph.1994.01090230060021
 38. Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V. Conjunctival modifications induced by medical and surgical therapies in patients with glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13 (1): 56–64. doi:10.1016/j.coph.2012.10.002
 39. Villani E, Sacchi M, Magnani F, et al. The ocular surface in medically controlled glaucoma: An in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57 (3): 1003–10. doi:10.1167/iovs.15-17455
 40. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther*. 2010; 27 (11): 837–45. doi:10.1007/s12325-010-0070-1
 41. Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009; 25 (5): 415–24. doi:10.1089/jop.2008.0140
 42. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*. 2001; 18 (5): 205–15. doi:10.1007/BF02853166
 43. Pilat J, Przekora A, Wrobel-Dudzinska D, et al. Analysis of the impact of different schemes of preparation to trabeculectomy on the healing markers on the Tenon fibroblasts cultures. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 16353. doi:10.1038/s41598-023-43246-z
 44. Inaba Z. Long-term results of trabeculectomy in the Japanese: an analysis by life-table method. *Jpn J Ophthalmol*. 1982; 26 (4): 361–73. PMID: 7166896
 45. Broadway DC, Chang LP. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma*. 2001; 10 (3): 237–49. doi:10.1097/00061198-200106000-00017
 46. Watson PG, Grierson I. The place of trabeculectomy in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology*. 1981; 88 (3): 175–96. doi:10.1016/S0161-6420(81)35051-9
 47. Schultz G, Khaw PT, Oxford K, et al. Growth factors and ocular wound healing. *Eye (Lond)*. 1994; 8 (Pt 2): 184–187. doi:10.1038/eye.1994.43
 48. Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am*. 1997; 77 (3): 575–86. doi:10.1016/S0039-6109(05)70569-7
 49. Joseph JP, Grierson I, Hitchings RA. Chemotactic activity of aqueous humor. A cause of failure of trabeculectomies? *Arch Ophthalmol*. 1989; 107 (1): 69–74. doi:10.1001/archoph.1989.01070010071030
 50. Inoue T, Kawaji T, Inatani M, et al. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudophakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38 (8): 1389–97. doi:10.1016/j.jcrs.2012.04.028
 51. Radius RL, Herschler J, Claflin A, Fiorentino G. Aqueous humor changes after experimental filtering surgery. *Am J Ophthalmol*. 1980; 89 (2): 250–4. doi:10.1016/0002-9394(80)90119-1
 52. Herschler J. The effect of total vitrectomy on filtration surgery in the aphakic eye. *Ophthalmology*. 1981; 88 (3): 229–32. doi:10.1016/S0161-6420(81)35045-3
 53. Herschler J. Medically uncontrolled glaucoma in the aphakic eye. *Ann Ophthalmol*. 1981 Aug; 13 (8): 909. PMID: 7294631.
 54. Susanna R, Jr, Nicoletta MT, Takahashi WY. Mitomycin C as adjunctive therapy with glaucoma implant surgery. *Ophthalmic Surg*. 1994 Jul; 25 (7): 458–62. PMID: 7970517.
 55. Karalekas DHA, Rosenberg L, Ruderman J, Krupin T. Effects of human glaucomatous and non-glaucomatous aqueous humor on fibroblast proliferation in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35 (4): 1898.
 56. Chen KH, Wu CC, Roy S, Lee SM, Liu JH. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Oct; 40 (11): 2627–32. PMID: 10509659.
 57. Costa L, Cunha JP, Amado D, Pinto LA, Ferreira J. Diabetes mellitus as a risk factor in glaucoma's physiopathology and surgical survival time: A literature review. *J Curr Glaucoma Pract*. 2015; 9 (3): 81–5. doi:10.5005/jp-journals-10008-1190
 58. Law SK, Hosseini H, Saidi E, et al. Long-term outcomes of primary trabeculectomy in diabetic patients with primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97 (5): 561–6. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302227
 59. Mermod A, Salmon JF, Straker C, Murray AD. Post-traumatic angle recession glaucoma: a risk factor for bleb failure after trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77 (10): 631–4. doi:10.1136/bjo.77.10.631
 60. Laganowski HC, Kerr Muir MG, Hitchings RA. Glaucoma and the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110 (3): 346–50. doi:10.1001/archoph.1992.01080150044025
 61. Daicker B, Sturrock G, Guggenheim R. Clinicopathologic correlation in Cogan-Reese syndrome. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1982; 180 (6): 531–8. doi:10.1055/s-2008-1055140
 62. Wright MM, Grajewski AL, Cristol SM, Parrish RK. 5-Fluorouracil after trabeculectomy and the iridocorneal endothelial syndrome. *Ophthalmology*. 1991; 98 (3): 314–6. doi:10.1016/S0161-6420(91)32294-2
 63. Broadway DC, Bates AK, Lightman SL, Grierson I, Hitchings RA. The importance of cellular changes in the conjunctiva of patients with uveitic glaucoma undergoing trabeculectomy. *Eye (Lond)*. 1993; 7 (4): 495–501. doi:10.1038/eye.1993.108
 64. Towler HM, Bates AK, Broadway DC, Lightman S. Primary trabeculectomy with 5-fluorouracil for glaucoma secondary to uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1995; 3 (3): 163–70. doi:10.3109/09273949509069109
 65. Elder MJ. The role of cytokines in chronic progressive conjunctival cicatrization. *Dev Ophthalmol*. 1997; 28: 159–75. doi:10.1159/000060714

Вклад авторов в работу: Н.С. Измайлова — концепция и написание обзора; С.Ю. Петров, А.Д. Епхиева — анализ литературы, написание статьи.
Authors' contribution: N.S. Izmailova — concept of publication, writing of the article; S.Yu. Petrov, A.D. Epkhieva — literature analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 07.02.2024. Переработана: 14.02.2024. Принята к печати: 15.02.2024
 Originally received: 07.02.2024. Final revision: 14.02.2024. Accepted: 15.02.2024

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 Епхиева — 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. Epkhieva — PhD student, glaucoma department

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-150-156>



Диагностика и восстановительное лечение аккомодационной астенопии с позиции применяемых методов, эффективности и этапности: систематический обзор

И.Г. Овечкин , Д.А. Шавшина, Е.И. Беликова

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское ш., д. 91, Москва, 125310, Россия

Систематический обзор выполнен с использованием баз данных RSCI и PubMed, при этом ключевыми словами поиска являлись «аккомодация», «астенопия», «компьютерный зрительный синдром», «качество жизни», «зрительная работоспособность». Выбор источников осуществлялся в соответствии с критериями проспективных или ретроспективных исследований. Всего проанализировано 614 источников с дальнейшим использованием фильтров систематического обзора и знаний авторов по теме. К настоящему моменту определены следующие основные закономерности диагностики аккомодационной астенопии (АА) у пациентов зрительно-напряженного труда (ЗНТ): критерии, связанные с объективными (аккомодография), субъективными (качество жизни) и офтальмо-эргономическими параметрами зрительной системы; персонализированный подход к диагностике АА, рассматривающий в качестве отдельных функциональных нарушений привычное избыточное напряжение аккомодации (ПИНА) и астеническую форму аккомодационной астенопии (АФАА); комплексный подход к диагностике АА, рассматривающий возникновение данного нарушения в сочетании с функциональными расстройствами психологической адаптации, которые связаны со стрессовым характером профессиональной деятельности. Наряду с этим определены следующие закономерности проведения лечебно-профилактических мероприятий пациентам ЗНТ с явлениями АА: ведущее место занимают воздействие низкоэнергетического лазерного излучения и магнитофореза, а также аппаратные оптико-рефлекторные тренировки. Основой адекватного лечения АА является определение формы данного функционального нарушения (ПИНА или АФАА). Выбор восстановительного лечения базируется на предлагаемых методологических принципах (персонализация, комплексность, последовательность, стандартизация, повторяемость), а также временных и амплитудных параметрах воздействия физических факторов на аккомодационную систему глаза. Для повышения эффективности восстановительного лечения аккомодационных нарушений у лиц ЗНТ с явлениями АА необходим мультидисциплинарный синдромо-патогенетический подход к применению физических методов.

Ключевые слова: аккомодация; астенопия; компьютерный зрительный синдром; качество жизни; зрительная работоспособность

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Овечкин И.Г., Шавшина Д.А., Беликова Е.И. Диагностика и восстановительное лечение аккомодационной астенопии с позиции применяемых методов, эффективности и этапности: систематический обзор. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 150-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-150-156>

Diagnostics and restorative treatment of accommodation asthenopia from the position of applied methods, effectiveness and staging: systematic review

Igor G. Ovechkin✉, Daria A. Shavshina, Elena I. Belikova

Academy of Postgraduate Education, 91, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125371, Russia
doctoro@mail.ru

A systematic review was performed using the RSCI and PubMed databases, with the following search keywords: “accommodation”, “asthenopia”, “computer vision syndrome”, “quality of life”, “visual performance”. The sources were selected according to the criteria of prospective or retrospective studies. A total of 614 sources were analyzed with further use of the systematic review filters and the authors’ knowledge on the topic. To date, the following main patterns of diagnosing accommodative asthenopia (AA) in patients with visually-strained work (VSW): criteria related to objective (accommodography), subjective (quality of life), and ophtho-ergonomic parameters of the visual system; a personalized approach to AA diagnostics, considering habitual excess accommodation tension (HEAT) and asthenic form of accommodative asthenopia (AFAA) as separate functional disorders; a comprehensive approach to AA diagnostics, considering the occurrence of this disorder in combination with functional disorders of psychological adaptation, which are associated with the stressful nature of professional activity. Along with this, the following patterns of therapeutic and preventive measures for patients with VSW with AA phenomena are determined: the leading place is occupied by the effect of low-energy laser radiation and magnetophoresis, as well as optical-reflex training. The basis for adequate AA treatment is to determine the form of this functional disorder (PINA or AFAA). The choice of restorative treatment is based on the proposed methodological principles (personalization, complexity, consistency, standardization, repeatability), as well as time and amplitude parameters of the impact of physical factors on the accommodative system of the eye. To improve the effectiveness of restorative treatment of accommodative disorders in individuals with VSW with AA phenomena, a multidisciplinary syndrome-pathogenetic approach to the use of physical methods is necessary.

Keywords: accommodation; asthenopia; computer vision syndrome; quality of life; visual performance

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Ovechkin I.G., Shavshina D.A., Belikova E.I. Diagnostics and restorative treatment of accommodation asthenopia from the position of applied methods, effectiveness and staging: systematic review. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 150-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-150-156>

Общие аспекты возникновения астенопии у пациентов зрительно-напряженного труда. В настоящее время возникновение миопии и астенопии является одной из ведущих проблем в современной офтальмологической практике. По данным литературы, близорукость встречается более чем у 50 % населения во многих промышленно развитых странах. При этом этиология миопии и астенопии сложна и включает в себя факторы окружающей среды, из которых одно из ведущих мест занимает интенсивная зрительная деятельность [1–5]. В этой связи выделяют контингент лиц зрительно-напряженного труда (ЗНТ), профессиональная повседневная деятельность которых связана с интенсивной визуальной работой, требующей высокого уровня «профессионального» зрения и зрительной работоспособности. В современных условиях выделяют два основных контингента ЗНТ: водители и пользователи персональных компьютеров (ПК) [6]. Безусловно, ведущее место среди пациентов ЗНТ отводится профессиональным пользователям персональных компьютеров. Возникновение специфического для данной деятельности компьютерного зрительного синдрома (КЗС) является фактором риска развития (прогрессирования) близорукости и сопровождается характерными объективными и субъективными астенопическими прояв-

лениями [7–10]. В настоящее время КЗС является растущей проблемой общественного здравоохранения, так как увеличение распространенности данного состояния приводит не только к большому количеству проблем со здоровьем, но и является фактором риска значительного снижения производительности труда [11]. Важно подчеркнуть две базовые позиции КЗС. Первая связана с возникновением астенопии как физиологической реакции на длительную зрительную работу, вторая определяется рядом принципиальных отличий электронных систем отображения информации от традиционного бумажного текста, обуславливающих риск развития астенопии [12–15].

К настоящему моменту установлено, что возникновение астенопии является ведущим функциональным нарушением зрения у пациентов ЗНТ в процессе профессиональной визуальной деятельности. При этом важно отметить, что проблема астенопии достаточно полно освещена в комплексных исследованиях, выполненных отечественными специалистами Экспертного совета по аккомодации и рефракции (ЭСАР), которые предложили следующее определение данного термина: «астенопия» — функциональное расстройство зрения с характерными симптомами, при котором выполнение зрительной работы затруднено

или невозможно...». ЭСАР предлагает классификацию, различающую следующие четыре формы астенопии: аккомодационная астенопия (рефракционно-аккомодационная), связанная с нарушениями в системе рефракции-аккомодации; мышечная (моторная), связанная с нарушениями в монокулярных и содружественных движениях глаз (глазодвигательной системы); сенсорная (нейрорецептивная), связанная с нарушением переработки зрительных сигналов в нервные импульсы, и психоэмоциональная, связанная с нарушениями психологической адаптации к зрительной работе. При этом отмечается, что доминирующее место занимает аккомодационная астенопия (АА) в виде спазматической (привычное избыточное напряжение аккомодации, ПИНА) или астенической (астеническая форма аккомодационной астенопии, АФАА) форм. Как правило, в реальной деятельности наблюдаются смешанные формы астенопии [16].

Систематический обзор выполнен с использованием баз данных RSCI и PubMed, при этом ключевыми словами поиска являлись «аккомодация», «астенопия», «компьютерный зрительный синдром», «качество жизни» (КЖ), «зрительная работоспособность». Выбор источников осуществлялся в соответствии с критериями проспективных или ретроспективных исследований. Всего было проанализировано 614 источников с дальнейшим использованием фильтров систематического обзора и знаний авторов по теме.

Диагностические аспекты аккомодационной астенопии. Диагностика функционального состояния органа зрения пациентов ЗНТ на современном этапе развития офтальмологии осуществляется по следующим основным направлениям: определение остроты зрения и рефракции (с учетом оптико-физиологического моделирования аккомодационных нарушений); исследование состояния аккомодационной системы глаза; оценка субъективного зрительного статуса; исследование «качества жизни»; оценка медико-психологического статуса и офтальмо-эргономическая оценка зрительной работоспособности [16–19]. Применительно к обследованию аккомодационной системы глаза важно подчеркнуть, что результаты традиционных методов оценки АА (по показателям объема абсолютной и запасов относительной аккомодации) зависят от множества факторов: освещения, размера и контраста тестовых стимулов, способа и скорости измерения, использования оптических средств, размера зрачка испытуемого, его физического состояния, наличия заболеваний органа зрения, возраста, уровня образования, интеллекта, натренированности и ряда других, поэтому их нельзя признать безусловно точными [20–22]. Наряду с этим следует отметить, что современные методы исследования аккомодации (ультразвуковая биомикроскопия, динамическая ретиноскопия, оптическая когерентная томография, aberрометрия) не нашли широкого применения в практике диспансерного наблюдения за пациентами ЗНТ в силу длительности обследования и необходимости закупки дорогостоящего оборудования [23–25].

Развитие офтальмологической техники привело к разработке объективных методов исследования аккомодации — с помощью бинокулярных авторефрактометров «открытого поля» Grand Seiko «WR-5100K» и «WAM-5500c» (Япония), а также аппарата Righton Speedy (Япония), позволяющего объективно оценить функции цилиарной мышцы. Несмотря на различные принципы работы указанных приборов, результаты их использования свидетельствуют о высоких диагностических возможностях определения дифференциально-диагностических критериев различных расстройств аккомодации [26–29]. Интересно отметить, что предприняты попытки изучить взаимосвязь параметров рефлекторной

и тонической аккомодации, измеренных с помощью указанных методов. Полученные авторами данные показывают, что с помощью объективных методов исследования качественно различных характеристик одного процесса можно получить фактические и прогностические параметры аккомодации и разработать индивидуализированный подход к лечению пациента с миопией с использованием оптических и медикаментозных воздействий [30].

В качестве отдельного и эффективного метода диагностики АА следует отметить исследование субъективного статуса пациента по показателю «качества жизни» (КЖ) с помощью специальных опросников. Анализ литературы указывает, что результаты оценки КЖ коррелируют с объективными показателями функционального состояния зрительного анализатора, а также позволяют дифференцировать наличие/отсутствие АА и степень выраженности данного состояния. Показатель КЖ нашел практическое применение в качестве достаточно информативного критерия оценки различных методик лечения АА [16, 30–32].

Одним из актуальных направлений диагностики АА является исследование офтальмо-эргономических показателей, отражающих уровень зрительной работоспособности пациента ЗНТ. В отечественной литературе данные исследования выполняются, как правило, с помощью специальных компьютерных программ («Глазомер», «Зрительный поиск», «Сопровождающее слежение»), моделирующих элементы профессиональной визуальной деятельности человека — оператора зрительного профиля [33, 34]. В зарубежной литературе практикуется применение специальных стенов, моделирующих вождение автомобиля с оценкой специфических для данного вида деятельности показателей (время реакции торможения, рассчитываемый тормозной путь) [35, 36].

Необходимо также отметить практическую целесообразность оценки медико-психологического статуса пациента ЗНТ с позиции взаимосвязи АА с психоэмоциональной формой астенопии. Данное положение определяет расстройство психологической адаптации, связанные, как правило, со стрессовым характером профессиональной деятельности. При этом рассматриваются субклинические проявления дезадаптации или даже относительно небольшое снижение уровня психологической адаптации, которые могут оказывать существенное негативное влияние на работоспособность и КЖ пациента. Важно отметить, что указанные нарушения возникают у практически здоровых людей вследствие различных психотравмирующих ситуаций, ведущим фактором риска которых признаются условия профессиональной деятельности [37, 38].

Анализ основных направлений (методов) восстановительного лечения аккомодационной астенопии. Базовые положения основных направлений восстановительного лечения АА определены в исследованиях специалистов НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в рамках сравнительной оценки эффективности различных методов лечения расстройств аккомодации и приобретенной прогрессирующей близорукости. Полученные результаты показали, что оптимальная комбинация методов включает аппаратные оптико-рефлекторные тренировки в сочетании с воздействием непосредственно на цилиарную мышцу глаза низкоэнергетического лазерного излучения и магнитофореза. Проведение указанного курса лечения приводит к повышению запасов аккомодации, ее объема и объективного аккомодационного ответа и к снижению тонуса аккомодации [39, 40]. В этой связи следует подчеркнуть важность комплексного подхода к восстановительному лечению АА, основанного на применении различных методов воздействия на аккомодационную систему глаза.

Наряду с этим важно подчеркнуть практическую целесообразность дифференцированного подхода к лечению в зависимости от вида АА, так как при ПИНА требуются расслабляющие аккомодационную мышцу методы, при АФАА лечение направлено на повышение объема абсолютной аккомодации. С этих позиций достаточно новыми представляются результаты работы, авторы которой указывают, что при ПИНА (как спазмическом состоянии) основная задача заключается в расслаблении цилиарной мышцы глаза, что диагностируется снижением (до нормативных показателей) параметров объективной аккомодографии — коэффициента микрофлюктуаций аккомодационной мышцы (КМФ) и коэффициента аккомодационного ответа (КАО) [41]. При АФАА (как астеническом состоянии) основная задача заключается в стимуляции цилиарной мышцы глаза, что диагностируется повышением (до нормативных показателей) КМФ и КАО. Одним из определяющих факторов лечебного эффекта является адекватная последовательность применения физических факторов, а также временные и амплитудные параметры собственно воздействия. При этом важно подчеркнуть предлагаемые методологические принципы проведения комплекса лечебно-восстановительных мероприятий — это персонализация, комплексность, последовательность, стандартизация, повторяемость.

Следует отметить важность мультидисциплинарного подхода к восстановительной коррекции астенопии у пациентов ЗНТ. В большинстве случаев проблема коррекции аккомодационных нарушений рассматривается с позиций интердисциплинарного подхода, базовым положением которого является непосредственное воздействие на орган зрения различных физических методов. Безусловно, такой подход является традиционным для офтальмологической практики, хотя в базовых исследованиях указывается на положительную роль рефлексотерапии и массажа шейно-воротниковой зоны [39]. Мультидисциплинарный подход связан с включением в методику восстановительного лечения различных физических факторов, воздействующих на организм в целом, исходя из положения физиологии труда, что зрительное утомление является функциональным проявлением общего утомления. С этих позиций на основании синдрома-патогенетического подхода к применению физических методов лечения, наряду с базовой специфической стимуляцией органа зрения, рассматриваются тонизирующие (краниальная остеопатическая терапия, тренировка мышц шейного отдела позвоночника на основе специальных систем, кислородные ванны) и психорелаксирующие (аудиовизуальная релаксация, хвойные ванны, гальванизация шейно-воротниковой зоны) методы. Данное положение представляется особенно актуальным в связи с существенным увеличением многопрофильных лечебно-диагностических учреждений и реабилитационных центров [42–45].

С позиции изложенного подхода следует отдельно остановиться на возможности применения цветотерапии (ЦТ) как альтернативного метода воздействия на зрительную систему в комплексном восстановительном лечении пациентов ЗНТ с астенопией. Анализ литературы показывает, что к настоящему моменту ЦТ достаточно успешно применялась в комплексном физиотерапевтическом лечении пациентов с открытоугольной глаукомой, при периферических дистрофиях сетчатки и нарушениях бинокулярного зрения [46–48]. Наряду с этим в отдельных исследованиях рассматривалось влияние различных цветов на функциональное состояние зрительного анализатора [49]. Целесообразность применения ЦТ закономерно определяется с позиции фотобиомодуляции как нетермического биоло-

гического процесса, активируемого определенными длинами волн света [50]. Практическая ценность методики ЦТ в комплексном восстановительном лечении пациентов ЗНТ с явлениями астенопии обосновывается тем, что существующие комплексные методики базируются исключительно на лечении АА. В то же время установлено, что в большинстве случаев астенопия носит смешанный характер и при выделении разных форм этого состояния стоит говорить лишь о превалировании одного из факторов ее возникновения [16]. С этих позиций АА у пользователей ПК, как правило, сочетается с сенсорной (нейрорецептивной) астенопией, связанной с нарушением переработки зрительных сигналов в нервные импульсы [51, 52]. Применительно к данному состоянию адекватная ЦТ представляется актуальным и, что особенно важно, обособленным направлением восстановительной коррекции сенсорной астенопии.

Рассмотрение восстановительного лечения пациентов с АА с позиции этапности проведения мероприятий включает в себя два аспекта. Первый связан с непосредственным проведением аппаратного курса лечения на базе лечебного учреждения. В этой связи применительно к АФАА предлагается два этапа: воздействие низкоэнергетического лазерного излучения в сочетании с магнитофорезом (первый этап) и аппаратные оптико-рефлекторные тренировки (второй этап) [41]. Второй аспект определяет сохранение эффекта аппаратного лечения на основе домашних тренировок аккомодации (домашний аккомодотренер «Ракетка», тренажер дезаккомодационный оптический «Зеница») [53].

В данном направлении отдельного внимания заслуживает методика домашних тренировок пациентов с АФАА, основанная на монокулярном воздействии 14 отрицательными линзами по экспоненциальной возрастающей силе. Для практической реализации методики разработано специальное устройство, состоящее из трех скрепленных шарниром пластиковых пластин (по типу скиаскопической линейки) с расположенными на каждой, по экспоненциальному закону нарастания силы, пятью линзами разных диоптрий, изготовленными монолитно из оптического поликарбоната термолитьем с пластиной. Нагрузка на аккомодационную мышцу осуществляется монокулярно с помощью стандартных опто типов на расстоянии 5 м при полной коррекции миопии. Воздействие каждой линзой выполняется в течение 3–5 с при невозможности чтения текста через какую-либо линзу, при воздействии более 5 с переходят к расслаблению аккомодационной мышцы слабыми линзами, удерживая каждую линзу перед глазом на 1–2 с, заканчивая тренировку линзой +1,0 дптр. Тренировку проводят для каждого глаза отдельно не более 1 мин однократно и ежедневно, с повышением силы стекла на следующий день [54].

В заключение данного раздела следует подчеркнуть два достаточно важных, с нашей точки зрения, положения. Первое связано с оценкой влияния на функциональные нарушения аккомодационной системы глаза эксимер-лазерной коррекции близорукости. Полученные различными авторами результаты свидетельствуют, что изменение после операции формы АА было статистически незначимо, или, иными словами, проведение ЛАСИК пациентам ЗНТ при различных степенях близорукости практически не оказывает влияния на динамику АА. Эти данные закономерно отражают состояние АА как адекватной физиологической реакции аккомодационной системы глаза на длительную интенсивную зрительную работу с достаточно высоким уровнем ответственности за результат. В связи с этим и с учетом желания пациента сохранить (в ряде случаев даже увеличить) после операции объем повседневной зрительной нагрузки суще-

ственное улучшение состояния аккомодации маловероятно, что, в свою очередь, требует проведения таким пациентам комплекса лечебно-восстановительных мероприятий с позиций дифференцированного подхода к форме АА и базовых положений медицинской реабилитации [55, 56].

Второе положение связано с ограниченным кругом исследователей проблемы восстановительной коррекции АА у пациентов ЗНТ. В иностранной литературе данная проблема рассматривается, как правило, с позиции тренировок и медикаментозной терапии в домашних условиях [57–59]. В отечественной литературе данное положение отражено лишь в представленном списке литературы. Между тем, как указывалось ранее, широкая распространенность АА не только приведет к большому количеству проблем со здоровьем, но и является фактором риска значительного снижения производительности труда. Следовательно, в офтальмоэргonomике назрела необходимость дополнительного привлечения различных специалистов, использующих в своей деятельности физические факторы для коррекции проявлений АА. Врачам-офтальмологам целесообразно использовать комплексный подход, основанный на применении специфических и неспецифических физических методов воздействия при коррекции зрения у широкой категории операторов ЗНТ, предъявляющих характерные жалобы астенопического характера. Практическая реализация указанного подхода основывается на работе мультидисциплинарной врачебной бригады с ведущей ролью (при определении тактики лечебно-восстановительных мероприятий) врача-офтальмолога (желательно после обучения организации и методам реабилитационного лечения) и других специалистов (по медицинской реабилитации, остеопатической терапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуре и др.), что в целом обеспечит требуемый уровень зрительной работоспособности и профессионального долголетия пациентов ЗНТ [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту определены следующие основные закономерности диагностики АА: критерии, связанные с объективными (аккомодография), субъективными (КЖ) и офтальмо-эргономическими параметрами зрительной системы; персонализированный подход к диагностике АА, рассматривающий в качестве отдельных функциональных нарушений ПИНА и АФАА; комплексный подход к диагностике АА, рассматривающий возникновение данного нарушения в сочетании с функциональными расстройствами психологической адаптации, связанными со стрессовым характером профессиональной деятельности. Наряду с этим определены следующие закономерности проведения лечебно-профилактических мероприятий пациентам ЗНТ с явлениями АА: ведущее место занимает воздействие низкочастотного лазерного излучения и магнитофореза, а также аппаратные оптико-рефлекторные тренировки; основой адекватного лечения АА является определение формы данного функционального нарушения (ПИНА или АФАА). При этом методика восстановительного лечения базируется на предлагаемых методологических принципах (персонализация, комплексность, последовательность, стандартизация, повторяемость), а также временных и амплитудных параметрах воздействия физических факторов на аккомодационную систему глаза. Для повышения эффективности восстановительного лечения аккомодационных нарушений у лиц ЗНТ с явлениями АА необходим мультидисциплинарный синдромо-патогенетический подход к применению физических методов.

Литература/References

1. Тарутта Е.П., Хубиева Р.Р., Маркосян Г.А. Сравнение некоторых хориоретинальных параметров глаз с врожденной и приобретенной миопией и изучение их взаимосвязи с анатомо-оптическими показателями. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (3): 46–53. [Tarutta E.P., Khubieva R.R., Markosyan G.A. Certain chorioretinal parameters of the eye in congenital and acquired myopia and their relationship with anatomical and optical parameters. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (3): 46–53 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-46-53>
2. Тарутта Е.П., Филинова О.Б., Кваратсхелия Н.Г., Толорая Р.Р. Исследование привычного и вегетативного тонуса аккомодации у детей с миопией и гиперметропией. *Вестник офтальмологии*. 2010; 6: 18–21. [Tarutta E.P., Filinova O.B., Kvaratskhelia N.G., Toloraya R.P. Study of the habitual and autonomic tone of accommodation in children with myopia and hypermetropia. *Vestnik oftalmologii*. 2010; 6: 18–21 (In Russ.).]
3. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Прогностическое и диагностическое значение объективного аккомодационного ответа. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; 1: 27–9. [Tarutta E.P., Tarasova N.A. Prognostic and diagnostic value of objective accommodative response. *Russian pediatric ophthalmology*. 2015; 1: 27–9 (in Russ.).]
4. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. Анализ факторов риска развития близорукости в дошкольном и раннем школьном возрасте. *Анализ риска здоровью*. 2019; 3: 26–33. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Markosyan G.A. Analysis of risk factors that cause myopia in pre-school children and primary school students. *Health Risk Analysis*. 2019; 3: 26–33 (In Russ.).] doi: 10.21668/health.risk/2019.3.03
5. Страхов В.В., Климова О.Н., Корчагин Н.В. Клиника активной аккомодации вдаль. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (1): 42–51. [Strakhov V.V., Klimova O.N., Korchagin N.V. The clinical picture of active accommodation for far vision. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (1): 42–51 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-1-42-51>
6. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Perera YS, et al. Computer vision syndrome among computer office workers in a developing country: an evaluation of prevalence and risk factors. *BMC Res Notes*. 2016 Mar 9; 9: 150. doi: 10.1186/s13104-016-1962-1
7. Zalut MM, Amer SM, Wassif GA, El Tarhouny SA, Mansour TM. Computer vision syndrome, visual ergonomics and amelioration among staff members in a Saudi medical college. *Int J Occup Saf Ergon*. 2022 Jun; 28 (2): 1033–41. doi: 10.1080/10803548.2021.1877928
8. Lema AK, Anbesu EW. Computer vision syndrome and its determinants: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2022 Dec 9; 10: 20503121221142402. doi: 10.1177/20503121221142402
9. Long J, Cheung R, Duong S, Paynter R, Asper L. Viewing distance and eyestrain symptoms with prolonged viewing of smartphones. *Clin Exp Optom*. 2017 Mar; 100 (2): 133–37. doi: 10.1111/cxo.12453
10. Овечкин И.Г., Коновалов М.Е., Лексунов О.Г., Ковригина Е.И., Юдин В.Е. Основные субъективные проявления компьютерного зрительного синдрома. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (3): 83–7. [Ovechkin I.G., Kononov M.E., Leksunov O.G., Kovrigina E.I., Yudin V.E. The main subjective manifestations of computer vision syndrome. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (3): 83–7 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-83-87>
11. Turkistani AN, Al-Romaih A, Alrayes M.M, et al. Computer vision syndrome among Saudi population: An evaluation of prevalence and risk factors. *J Family Med Prim Care*. 2021; 10 (6): 2313–18. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2466_20
12. Antona B, Barrio AR, Gascó A, et al. Symptoms associated with reading from a smartphone in conditions of light and dark. *Appl Ergon*. 2018 Apr; 68: 12–7. doi: 10.1016/j.apergo.2017.10.014
13. Porcar E, Pons AM, Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jun 18; 9 (6): 881–5. doi: 10.18240/ijo.2016.06.16
14. Assefa NL, Weldemichael DZ, Alemu HW, et al. Prevalence and associated factors of computer vision syndrome among bank workers in Gondar City, northwest Ethiopia, 2015. *Clin Optim (Auckl)*. 2017; 10 (9): 67–76. doi: 10.2147/OPTO.S126366
15. Bogdănici CM, Săndulache DE, Nechita CA. Eyesight quality and computer vision syndrome. *Rom J Ophthalmol*. 2017; 61 (2): 112–16. doi: 10.22336/rjo.2017.21
16. Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Страхов В.В., Бржешкий В.В. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (4): 69–73. [Proskurina O.V., Tarutta E.P., Iomdina E.N., Strakhov V.V., Brzheshkiy V.V. Current classification of asthenopia: clinical forms and stages. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (4): 69–73 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73
17. Катаргина Л.А., ред. Аккомодация: руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012. [Katargina L.A., ed. Accommodation: a guide for doctors. Moscow: April, 2012 (In Russ.).]

18. Овечкин И.Г., Гаджиев И.С., Кожухов А.А., Беликова Е.И. Диагностические критерии астенической формы аккомодационной астенопии у пациентов с компьютерным зрительным синдромом. *Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (4): 169–174. [Ovechkin I.G., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., Belikova E.I. Diagnostic criteria for the asthenic form of accommodative asthenopia in patients with computer vision syndrome. *Clinical ophthalmology*. 2020; 20 (4): 169–74 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-169-174
19. Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодационных и субъективных критериев различных видов нарушений аккомодации. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (3): 13–9. [Makhova M.V., Strakhov V.V. Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (3): 13–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19>
20. Lara F, Del Águila-Carrasco AJ, Marín-Franch I, et al. The effect of retinal illuminance on the subjective amplitude of accommodation. *Optom Vis Sci*. 2020; 97 (8): 641–47. doi: 10.1097/OPX.0000000000001544
21. Stokkermans TJ, Reitingen JC, Tye G, Kao CY, et al. Accommodative exercises to lower intraocular pressure. *J Ophthalmol*. 2020 Dec 18; 2020: 6613066. doi: 10.1155/2020/6613066
22. Миронов А.В., Овечкин И.Г. Сравнительная оценка объективных и субъективных показателей аккомодационной системы глаза у лиц зрительно-напряженного труда. *Современная оптометрия*. 2015; 6: 16–9. [Mironov A.V., Ovechkin I.G. Comparative assessment of objective and subjective indicators of the accommodative system of the eye in individuals engaged in visually intense work. *Modern Optometry*. 2015; 6: 16–9 (In Russ.)].
23. Kashif RF, Rashad MA, Said AMA, Rabie MA, Gomaa WA. Ultrasound biomicroscopy study of accommodative state in Smartphone abusers. *BMC Ophthalmol*. 2022 Aug 3; 22 (1): 330. doi: 10.1186/s12886-022-02557-x
24. Fernández-Vigo JI, Kudsieh B, Shi H, et al. Diagnostic imaging of the ciliary body: Technologies, outcomes, and future perspectives. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jan; 32 (1): 75–88. doi: 10.1177/11206721211031409
25. Aboumourad R, Anderson HA. Comparison of dynamic retinoscopy and autorefractometry for measurement of accommodative amplitude. *Optom Vis Sci*. 2019 Sep; 96 (9): 670–77. doi: 10.1097/OPX.0000000000001423
26. Тарутта Е.П., Аклаева Н.А., Тарасова Н.А., Ларина Т.Ю., Кушнаревич Н.Ю. Объективные параметры аккомодации при сопутствующем косоглазии. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (6): 11–6. [Tarutta E.P., Aklaeva N.A., Tarasova N.A., Larina T.Yu., Kushnarevich N.Yu. Objective parameters of accommodation in concomitant strabismus. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (6): 11–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913506111>
27. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Кушнаревич Н.Ю., Ларина Т.Ю. Объективное исследование отрицательной аккомодации. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (1): 64–8. [Tarutta E.P., Tarasova N.A., Markosyan G.A., Kushnarevich N.Yu., Larina T.Yu. An objective study of negative accommodation. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (1): 64–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-1-64-68>
28. Тарутта Е.П., Лузнов П.В., Тарасова Н.А. и др. Новый способ количественной оценки параметров аккомодации на основе объективной динамической аккомодометрии. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (2): 38–46. [Tarutta E.P., Luzhnov P.V., Tarasova N.A., et al. A new method for quantifying accommodation parameters based on objective dynamic accommodometry. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (2): 38–46 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-38-46>
29. Овечкин И.Г., Гаджиев И.С., Кожухов А.А., Беликова Е.И. Диагностические критерии астенической формы аккомодационной астенопии у пациентов с компьютерным зрительным синдромом. *Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (4): 169–74. [Ovechkin I.G., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., Belikova E.I. Diagnostic criteria for the asthenic form of accommodative asthenopia in patients with computer vision syndrome. *Clinical ophthalmology*. 2020; 20 (4): 169–74 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-169-174
30. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Ковригина Е.И., Будко А.А., Матвиенко В.В. Методологические принципы разработки опросника «качества жизни» у пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома. *Офтальмология*. 2021; 18 (4): 926–31. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Kovrigina E.I., Budko A.A., Matvienko V.V. Methodological principles for the development of a questionnaire “Quality of Life” in patients with computer visual syndrome. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (4): 926–31 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-926-931>
31. Seguí Mdel M, Cabrero-García J, Crespo A, Verdú J, Ronda E. A reliable and valid questionnaire was developed to measure computer vision syndrome at the workplace. *J Clin Epidemiol*. 2015 Jun; 68 (6): 662–73. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.01.015
32. Şahlı E, İdil ŞA. Comparison of quality of life questionnaires in patients with low vision. *Turk J Ophthalmol*. 2021 Apr 29; 51 (2): 83–88. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.99975
33. Беликова Е.И., Гатилов Д.В., Овечкин Н.И., Эскина Э.Н. Современные аспекты диагностики и лечения субъективных проявлений и аккомодационных нарушений у пациентов — профессиональных пользователей персональных компьютеров (систематический обзор). *Российский медицинский журнал*. 2023; 29 (3): 217–27. [Belikova E.I., Gatilov D.V., Ovechkin N.I., Eskina E.N. Modern aspects of diagnosis and treatment of subjective manifestations and accommodation disorders in patients — professional users of personal computers (systematic review). *Russian medicine*. 2023; 29 (3): 217–27 (In Russ.)]. doi: 10.17816/medjrf340800
34. Покровский Д.Ф., Медведев И.Б., Овечкин Н.И., Овечкин И.Г., Павлов А.И. Сравнительная оценка динамики зрительной работоспособности пациента зрительно-напряженного труда с бинокулярной катарактой после применения различных технологий фактоэмульсификации. *Офтальмология*. 2022; 19 (3): 603–8. [Pokrovsky D.F., Medvedev I.B., Ovechkin N.I., Ovechkin I.G., Pavlov A.I. Comparative assessment of the dynamics of visual performance of a patient with visually intense work with binocular cataract after various technologies of cataract phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia*. 2022; 19 (3): 603–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-603-608>
35. Nowosielski Y, Leitner B, Raueheger T, et al. Bilateral cataract surgery improves neurologic brake reaction time and stopping distance in elderly drivers. *Acta Ophthalmol*. 2021 Nov; 99 (7): e1013-17. doi: 10.1111/aos.14748
36. Huisingsh C, Levitan EB, Irvin MR, et al. Visual sensory and visual-cognitive function and rate of crash and near-crash involvement among older drivers using naturalistic driving data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jun 1; 58 (7): 2959–67. doi: 10.1167/iovs.17-21482
37. Емельянов Г.А. Основные закономерности возникновения зрительно-го утомления у человека — оператора зрительно-напряженного труда без патологии органа зрения в современных условиях профессиональной деятельности. *Военно-медицинский журнал*. 2013; 134 (1): 58–60. [Emelianov G.A. Basic patterns of occurrence of visual fatigue in a human operator of visually intense work without pathology of the organ of vision in modern conditions of professional activity. *Military medical journal*. 2013; 134 (1): 58–60 (In Russ.)].
38. Емельянов Г.А., Шакула А.В. Клинико-функциональные проявления психологической дезадаптации у человека — оператора зрительно-напряженного труда. *Военно-медицинский журнал*. 2013; 334 (9): 71–3. [Emelianov G.A., Shakula A.V. Clinical and functional manifestations of psychological maladaptation in a human operator of visually intense work. *Military medical journal*. 2013; 334 (9): 71–3 (In Russ.)].
39. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости. РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2016; 4: 204–10. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Nonsurgical treatment of progressive myopia. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2016; 4: 204–10 (In Russ.)]. doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-204-210
40. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения расстройств аккомодации и приобретенной прогрессирующей близорукости. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131 (1): 24–9. [Tarutta E.P., Tarasova N.A. Comparative evaluation of the effectiveness of various treatment modalities for accommodation disorders and acquired progressive myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; 131 (1): 24–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma201513124-28>
41. Юдин В.Е., Ярошенко В.П., Беликова Е.И. и др. Методологические принципы медицинской реабилитации пациентов зрительно-напряженного труда с явлениями аккомодационной астенопии после эксимер-лазерной коррекции близорукости. *Вестник медицинского института непрерывного образования*. 2023; 3 (2): 64–9. [Yudin V.E., Yaroshenko V.P., Belikova E.I., et al. Methodological principles of medical rehabilitation of patients with visually strenuous work with the symptoms of accommodative asthenopia after excimer laser correction of myopia. *Bulletin of the medical institute of continuing education*. 2023; 3 (2): 64–9 (In Russ.)]. doi: 10.36107/2782-1714_2023-3-2-64-69
42. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Емельянов Г.А., Миронов А.В. Мультидисциплинарный подход к коррекции аккомодационно-рефракционных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда. *Офтальмология*. 2015; 12 (2): 68–73. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Emel'yanov G.A., Mironov A.V. Multidisciplinary approach to the correction of accommodation refraction disorders in visually intensive labor persons. *Ophthalmology in Russia*. 2015; 12 (2): 68–73 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-68-73>
43. Шакула А.В., Емельянов Г.А., Овечкин И.Г. Методы медицинской реабилитации пациентов зрительно-напряженного труда с социально значимыми расстройствами психологической адаптации. *Вестник восстановительной медицины*. 2013; 6: 74–9. [Shakula A.V., Emelianov G.A., Ovechkin I.G. Methods of medical rehabilitation of patients with visually intense work and socially significant disorders of psychological adaptation. *Bulletin of restorative medicine*. 2013; 6: 74–9 (In Russ.)].

44. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Миронов А.В., Емельянов Г.А. Коррекция аккомодационно-рефракционных нарушений у лиц зрительно-напряженного труда с позиций современных методов физического воздействия. *Современная оптометрия*. 2015; 5: 24–8. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Mironov A.V., Emelianov G.A. Correction of accommodative-refractive disorders in persons engaged in visually intense work from the standpoint of modern methods of physical influence. *Modern optometry*. 2015; 5: 24–8 (In Russ.)].
45. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Миронов А.В., Емельянов Г.А., Азарова Е.К. Применение краниальной остеопатической терапии в комплексном лечении аккомодационно-рефракционных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2015; 15 (2): 52–3. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Mironov A.V., Emelianov G.A., Azarova E.K. Application of cranial osteopathic therapy in complex treatment of accommodation-refractive disorders in patients with visually-intense work. *Cataract and refractive surgery*. 2015; 15 (2): 52–3 (In Russ.)].
46. Дракон А.К., Корчажкина Н.Б. Применение автоматизированной периметрии для оценки влияния магнитотерапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Функциональная диагностика*. 2011; 3: 108–9. [Drakon A.K., Korchazhina N.B. Application of automated perimetry to assess the effect of magnetic therapy in patients with primary open-angle glaucoma. *Functional diagnostics*. 2011; 3: 108–9 (In Russ.)].
47. Корчажкина Н.Б., Кашнелсон В.В., Дракон А.К. Сочетанное применение транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем и синхронизированной офтальмохромотерапии для улучшения когнитивных способностей у спортсменов боевых видов с периферическими дистрофиями сетчатки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018; 1: 171–4. [Korchazhina N.B., Katsnelson V.V., Drakon A.K. Combined use of transcranial magnetic therapy with a running reverse magnetic field and synchronized ophthalmochromotherapy to improve cognitive abilities in combat athletes with peripheral retinal dystrophies. *Kremlin medicine. Clinical bulletin*. 2018; 1: 171–4 (In Russ.)]. <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1074>
48. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Результаты использования разных режимов предъявления стереостимулов в исследовании стереозрения у детей в норме и при содружественном косоглазии без функциональной скотомы подавления. *Офтальмология*. 2021; 18 (2): 296–308. [Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. Results of using different modes of presentation of stereostimuli in the study of stereo vision in normal children and in children with non-paralytic strabismus without functional scotoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (2): 296–308 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-296-308>
49. Fan Q, Xie J, Dong Z, Wang Y. The effect of ambient illumination and text color on visual fatigue under negative polarity. *Sensors (Basel)*. 2024 May 30; 24 (11): 3516. doi: 10.3390/s24113516
50. Valter K, Tedford SE, Eells JT, Tedford CE. Photobiomodulation use in ophthalmology - an overview of translational research from bench to bedside. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2024 Aug 15; 4: 1388602. doi: 10.3389/fopht.2024.1388602
51. Игнатъев С.А. Зрительное утомление при работе с видеодисплейными терминалами и современные методы его профилактики. Москва: Мик; 2013. [Ignatiev S.A. Visual fatigue when working with video display terminals and modern methods of its prevention. Moscow: Mick; 2013. (In Russ.)].
52. Шаповалов С.Л., Милявская Т.И., Игнатъев С.А. Основные формы астенопии. Москва: Мик; 2012. [Shapovalov S.L., Milyavskaya T.I., Ignatiev S.A. The main forms of asthenopia. Moscow: Mick; 2012 (In Russ.)].
53. Овечкин И.Г., Гаджиев И.С., Кожухов А.А., Беликова Е.И. Оптико-рефлекторное лечение близорукости и астенической формы аккомодационной астенопии с позиций применяемых методов, эффективности и этапности. *Офтальмология*. 2020; 17 (3): 422–8. [Ovechkin I.G., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., Belikova E.I. Optical reflex treatment of myopia and asthenic form of accommodation asthenopia form the standpoint of the methods used, effectiveness and staging. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (3): 422–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-422-428>
54. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Гаджиев И.С., Кожухов А.А., Беликова Е.И. Диагностика и комплексное восстановительное лечение астенической формы аккомодационной астенопии при астено-невротическом состоянии психосоматического генеза. Клинический случай. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 83–6. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., Belikova E.I. Diagnostics and comprehensive recovery treatment of an astenic form of accommodative asthenopia in an asteno-neurotic state of psychosomatic genesis. A clinical case. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 83–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-83-86>
55. Ханджян А.Т., Тарутта Е.П., Ходжабекян Н.В., Храброва М.А. Сдерживает ли прогрессирование миопии монолатеральная эксимер-лазерная коррекция? *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (3): 56–60. [Khandzhyan A.T., Tarutta E.P., Khodzhabekyan N.V., Khrabrova M.A. Can the progression of myopia be restrained by monolateral excimer laser correction? *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (3): 56–60 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-56-60>
56. Беликова Е.И., Гатиллов Д.В., Овечкин И.Г., Эскина Э.Н. Динамика аккомодационной астенопии у пациентов зрительно-напряженного труда после проведения ЛАСИК при различных степенях близорукости. *Офтальмология*. 2023; 20 (3): 479–84. [Belikova E.I., Gatilov D.V., Ovechkin I.G., Eskina E.N. Dynamics of accommodative asthenopia in patients with visually intense work with different degrees of myopia after LASIK. *Ophthalmology in Russia*. 2023; 20 (3): 479–84 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-479-484>
57. Allen PM, Radhakrishnan H, Rae S, et al. Aberration control and vision training as an effective means of improving accommodation in individuals with myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Nov; 50 (11): 5120–9. doi: 10.1167/iov.08-2865
58. Vasudevan B, Ciuffreda KJ, Ludlam DP. Accommodative training to reduce nearwork-induced transient myopia. *Optom Vis Sci*. 2009 Nov; 86 (11): 1287–94. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181bb44cf
59. Allen PM, Charman WN, Radhakrishnan H. Changes in dynamics of accommodation after accommodative facility training in myopes and emmetropes. *Vision Res*. 2010 May 12; 50 (10): 947–55. doi: 10.1016/j.visres.2010.03.007

Вклад авторов в работу: И.Г. Овечкин — основная идея, дизайн статьи, редактирование; Д.А. Шавшина — анализ литературных источников, написание текста; Е.И. Беликова — редактирование статьи.

Author's contribution: I.G. Ovechkin — main idea, article design, editing; D.A. Shavshina — analysis of literary sources, writing the text; E.I. Belikova — editing the article.

Поступила: 06.12.2024. Переработана: 17.12.2024. Принята к печати: 18.12.2024

Originally received: 06.12.2024. Final revision: 17.12.2024. Accepted: 18.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское ш., д. 91, Москва, 125310, Россия

Игорь Геннадьевич Овечкин — д-р мед. наук, профессор, ORCID 0000-0003-3996-1012

Дарья Александровна Шавшина — врач-офтальмолог, ORCID 0000-0002-7055-4098

Елена Ивановна Беликова — д-р мед. наук, доцент, ORCID 0000-0001-9646-4747

Для контактов: Игорь Геннадьевич Овечкин,
doctoro@mail.ru

Academy of Postgraduate Education, 91, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125371, Russia

Igor G. Ovechkin — Dr. of Med. Sci., professor, ORCID 0000-0003-3996-1012

Darya A. Shavshina — ophthalmologist, ORCID 0000-0002-7055-4098

Elena I. Belikova — Dr. of Med. Sci., associate professor, ORCID 0000-0001-9646-4747

For contacts: Igor G. Ovechkin,
doctoro@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-157-162>

Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола 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

Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола (ФКЛТ) обеспечивает клинически значимое снижение внутриглазного давления (ВГД) с благоприятным профилем переносимости у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией, недостаточно контролируемых на монотерапии. ФКЛТ способствует лучшему контролю ВГД по сравнению с ее отдельными компонентами, демонстрируя при этом благоприятный профиль безопасности и переносимости. ФКЛТ в режиме однократной вечерней инстилляций обеспечивает лучшее качество 24-часового контроля ВГД. Применение ФКЛТ сопровождается меньшим количеством побочных эффектов, более удобным дозированием и меньшим воздействием консервантов. Эти преимущества положительно влияют на качество жизни, приверженность терапии и, возможно, на будущий результат хирургического лечения глаукомы.

Ключевые слова: глаукома; фиксированная комбинация; латанопрост; тимолол; гипотензивная терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: обзор подготовлен при поддержке компании «Виатрис».

Для цитирования: Петров С.Ю., Маркелова О.И. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 157-62. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-157-162>

Latanoprost/timolol fixed combination 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/timolol fixed combination (FCLT) provides clinically significant IOP reduction with a favorable tolerability profile in patients with glaucoma and ocular hypertension inadequately controlled on monotherapy. FCLT provides better IOP control compared to its components, while demonstrating a favorable safety and tolerability profile. FCLT as a single dose evening instillation provides better 24-hour IOP control. FCLT is associated with fewer side effects, more convenient dosing, and lower exposure to preservatives. These advantages have a positive impact on quality of life, compliance, and possibly on the future outcome of glaucoma surgery.

Keywords: glaucoma; fixed combination; latanoprost; timolol; hypotensive treatment

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the review was prepared with the support of Viartis.

For citation: Petrov S.Yu., Markelova O.I. Latanoprost/timolol fixed combination in the treatment of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 157-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-157-162>

Глаукома представляет собой гетерогенную группу заболеваний с прогрессирующей оптической нейропатией, вызывающую развитие дефектов поля зрения и необратимую слепоту вследствие истончения слоя нервных волокон сетчатки, вызванного дегенерацией ее ганглиозных клеток [1–3]. Глобальная социальная значимость глаукомы определяется ее высокой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту. Общемировые тенденции старения населения приводят к увеличению распространенности глаукомы, поскольку ассоциированные возрастные дистрофические процессы и офтальмокоморбидность прогрессируют с увеличением возраста пациентов. Заболеваемость глаукомой характеризуется прямой возрастной зависимостью: по данным Всемирной организации здравоохранения, у лиц 40–50 лет данная патология выявляется в 1 %, 60–70 лет — в 2,8 %, а старше 80 лет — в 14,3 % случаев [4]. По прогнозам, к 2040 г. количество пациентов с глаукомой в мире может вырасти до 111,8 млн [5]. В Российской Федерации, по данным федерального статистического наблюдения, в 2022 г. было зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой [6]. Практически во всех регионах России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности по зрению и в среднем по Российской Федерации в 2021 г. составляла 36,7 % [6]. На фоне общего снижения инвалидности по зрению распространенность инвалидности вследствие глаукомы растет, и в 2022 г. этот показатель составил 1,38 на 10 тыс. населения, что на 8,6 % выше, чем в 2021 г. [6].

Стартовым методом терапии глаукомы является назначение местных инстилляционных гипотензивных препаратов, которые применяют более 80 % пациентов с глаукомой [1, 2]. Доказана высокая эффективность гипотензивной терапии, способная при своевременном назначении замедлить ее прогрессирование как минимум на 60 % [7, 8].

При начальной и развитой стадиях глаукомы рекомендуется начальное снижение внутриглазного давления (ВГД) на 25–35 %, при далеко зашедшей стадии — на 40–50 %. В случае дальнейшего прогрессирования нейропатии целевое ВГД может быть пересмотрено в сторону уменьшения [9]. Начинают лечение обычно с монотерапии, которая зачастую не позволяет достичь целевых уровней офтальмотонуса, что требует комбинации двух и более препаратов.

За последние три десятилетия на рынке гипотензивных средств для терапии глаукомы и офтальмогипертензии появилось значительное количество фиксированных комбинаций (ФК), существенно повышающих эффективность, безопасность и комплаентность лечения [10–12]. Применение ФК имеет существенные преимущества в сравнении с раздельной комбинированной терапией. Минимизация доз активных ингредиентов, консервантов и вспомогательных веществ улучшает переносимость медикаментозной терапии глаукомы в долгосрочной перспективе [13]. На сегодняшний день ФК не вызывают специфических нежелательных явлений, а описанные клинические побочные эффекты в целом аналогичны их отдельным компонентам. Большинство ФК демонстрируют меньшую частоту возникновения и меньшую тяжесть нежелательных явлений по сравнению с нефиксированной терапией [2, 13].

Хроническое воспаление поверхности глаза, вызванное местной гипотензивной терапией, является важным фактором риска неудачи пожизненного медикаментозного лечения и последующей фильтрационной хирургии [14, 15]. Таким образом, назначение ФК, минимизирующих долгосрочное воздействие консервантов, обладает объективным преимуществом. Соответственно, когда показана дополнительная терапия, назначение ФК, а не раздельной комбинированной

сопутствующей терапии уменьшает воздействие активных ингредиентов, консервантов и вспомогательных веществ, что также призвано повысить безопасность и переносимость долгосрочной медикаментозной терапии [13].

Целесообразно комбинировать препараты с различным механизмом действия: улучшающие отток и снижающие секрецию внутриглазной жидкости (ВГЖ) [1, 2]. Фиксированные комбинированные формы, содержащие вещества с различным механизмом гипотензивного действия, применяют для повышения гипотензивной эффективности и приверженности лечению. У пациентов при развитой и далеко зашедшей стадиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и/или с исходно очень высоким уровнем ВГД возможен более быстрый переход или старт с комбинированного лечения [1, 2].

Многочисленные сравнительные клинические исследования свидетельствуют о сопоставимом гипотензивном эффекте ФК и нефиксированной комбинированной терапии компонентами, входящими в состав ФК, в отличие от профиля переносимости и безопасности [10, 11, 13]. Наиболее эффективной ФК в терапии глаукомы признаны препараты, содержащие аналоги простагландинов (АПГ) и неселективный бета-блокатор тимолол.

Гипотензивное действие тимолола малеата, связанное со снижением продукции ВГЖ, было впервые описано в 1977 г. [16]. Эффект тимолола составляет порядка 25 %, длится 12 ч и менее выражен в вечернее время. Однако его комбинация с АПГ пролонгирует гипотензивный эффект бета-блокатора, что позволяет не только закапывать ФК в вечернее время, но и снизить число инстилляций в 2 раза.

АПГ снижают ВГД на 30 % за счет увеличения увеосклерального оттока (УВО), активируя FP-рецепторы в цилиарной мышце, корне радужки и склере [4]. Латанопрост, первый препарат группы АПГ, был одобрен для клинического применения при глаукоме и офтальмогипертензии в 1996 г. и, благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости, а также удобной дозировке (один раз в день), стал препаратом первого выбора в местной гипотензивной терапии во всем мире [7, 17–19].

Коллектив авторов под руководством А.В. Золотарева исследовал механизм действия оригинальной ФК латанопроста и тимолола (ФКЛТ) по данным топографии оттока ВГЖ на донорских глазах [20]. Показано, что двумя основными направлениями действия ФКЛТ являются снижение продукции ВГЖ за счет действия тимолола и усиление УВО под действием латанопроста. Уменьшение скорости циркуляции ВГЖ вследствие снижения ее продукции приводит к замедлению вымывания латанопроста из его основной рабочей зоны — трабекулярного аппарата и цилиарной мышцы. Перераспределение оттока ВГЖ в пользу УВО дополнительно способствует накоплению латанопроста в цилиарном теле. Эти два фактора объясняют, почему концентрация латанопроста выше при инстиляции ФКЛТ, чем при монотерапии латанопростом, и держится дольше. Тимолол в составе ВГЖ также перенаправляется в цилиарное тело, что, по-видимому, позволяет препарату продолжать действовать в своей основной точке приложения вместо альтернативы быть выведенным из глаза через шлеммов канал. Возникновение подобного депо может объяснять отсутствие необходимости во второй инстиляции тимолола [20].

В данном обзоре основное внимание уделяется клиническому опыту применения наиболее эффективной ФК АПГ латанопроста 0,005 % и неселективного бета-блокатора тимолола малеата 0,5 % (ксалаком), первого доступного комбинированного препарата с АПГ тимололом [21].

Гипотензивная эффективность. Гипотензивная эффективность и безопасность применения ФКЛТ продемонстрирована в ряде клинических исследований [22–27]. Показано эффективное снижение офтальмотонуса у пациентов с офтальмогипертензией, первичной открытоугольной, псевдоэкзофолиативной, пигментной, нормотензивной и закрытоугольной глаукомой [22, 27–30]. По данным обзорных публикаций, среднее снижение ВГД варьируется приблизительно от 30 до 39 % от исходного уровня без гипотензивной терапии [31, 32].

У пациентов с офтальмогипертензией, по данным L. Larsson [33], средний среднесуточный гипотензивный эффект составил 9,8 мм рт. ст., сохраняясь в течение 2 сут после однократной инстилляцией.

Значительное количество исследований гипотензивной эффективности ФКЛТ посвящено переводу пациентов с глаукомой с монотерапии простагландинами и/или тимололом [23, 34–42]. По данным Ю.С. Астахова и соавт. [41, 42], смена гипотензивной терапии пациентов с первичной глаукомой I–III стадий с тимолола на ФКЛТ способствовала дополнительному снижению офтальмотонуса в среднем на 10 мм рт. ст., что составило 12 % от исходного уровня. В исследовании M. Diestelhorst, B. Almegard [35] назначение ФКЛТ позволило снизить ВГД при глаукоме на 35 % от исходных значений до назначения терапии и на 8–35 % при переводе с монотерапии тимолола и латанопроста. По данным N. Pfeiffer [40], переключение на ФКЛТ с различной монотерапии позволило получить клинически значимое дополнительное снижение ВГД до 2 мм рт. ст. за период наблюдения до 12 мес. По результатам двойного слепого исследования E. Higginbotham и соавт. [23] применение ФКЛТ в течение 6 мес позволило добиться лучшего контроля ВГД (19 мм рт. ст.), чем при монотерапии латанопростом (21 мм рт. ст.) или тимололом (24 мм рт. ст.) у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией. В 12-недельном рандомизированном проспективном исследовании пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией эффективность снижения ВГД с помощью ФКЛТ статистически превосходила как монотерапию латанопростом (на 1,29 мм рт. ст.), так и тимололом (на 2,83 мм рт. ст.) [36]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании P. Palmberg и соавт. [43] также отметили, что среднее ВГД было значительно ниже при инстиляции ФКЛТ, чем на фоне монотерапии латанопростом или тимололом.

По данным K. Inoue и соавт. [24], исследовавших пациентов с нормотензивной глаукомой с недостаточной эффективностью монотерапии латанопростом, переключение на ФКЛТ способствовало значительному снижению ВГД через 1, 3 и 6 мес. Выявлена значительная разница между средним ВГД на монотерапии латанопростом (17,3 мм рт. ст.) и через месяц (15,5 мм рт. ст.), 3 мес (14,9 мм рт. ст.) и 6 мес (15,1 мм рт. ст.) на фоне терапии ФКЛТ. Процент дополнительного снижения ВГД составил соответственно 9,9, 13,1 и 11,2 % [24].

В ряде исследований проведено сравнение эффективности ФКЛТ с другими фиксированными и нефиксированными комбинациями. По данным многоцентрового исследования T. Namacher и соавт. [44], перевод пациентов с различных нефиксированных комбинаций (тимолол, дорзоламид и бримонидин) обеспечил значительно лучший контроль ВГД в течение 6 мес терапии. В сравнительном исследовании пациентов с недостаточным контролем ВГД на ФК дорзоламида и тимолола ФКЛТ продемонстрировала достоверное снижение офтальмотонуса: 9,4 против 8,4 мм рт. ст. спустя 3 мес терапии [45]. В перекрестном двойном слепом

исследовании W. Stewart и соавт. [26] оценили эффективность ФКЛТ в сравнении с нефиксированной терапией бримонидином и тимололом у пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией. Среднее ВГД оказалось ниже на ФКЛТ: 17,9 против 19,0 мм рт. ст. В исследовании L. Magacho и соавт. [46] с переводом на ФКЛТ с нефиксированной терапии тимололом, бримонидином или местным ингибитором карбоангидразы было показано значимо эффективное снижение ВГД по сравнению с первоначальной терапией. По данным наблюдательного исследования O. Schwenn и соавт. [47], переключение на ФКЛТ с различной гипотензивной терапии при ее недостаточной эффективности и/или желании оптимизировать инстилляционный режим снижение среднего ВГД от исходного уровня составило 4,0 мм рт. ст. и сохранялось на протяжении 2 лет наблюдения с хорошей переносимостью у 87,5 % пациентов. Согласно результатам A.C. Апостоловой [48], переключение пациентов с первичной глаукомой на ФКЛТ с различной монотерапии способствовало дополнительному снижению ВГД в среднем на 2,1 мм рт. ст.

Отдельные исследования посвящены оценке 24-часовой эффективности ФК АПГ и тимолола [23, 34, 37, 40, 49, 50]. Время инстилляций препарата является не только активно diskutabelным, но и в действительности значимым фактором терапии, учитывая, что ВГД оценивается исключительно в дневное время. Еще в скандинавском 3-месячном перекрестном исследовании латанопроста (1995) была продемонстрирована статистически значимая разница в 0,8 мм рт. ст. между вечерней и утренней инстилляцией [51]. В 24-часовом исследовании нефиксированной комбинации латанопроста и тимолола при утренней инстиляции A. Konstas и соавт. [52] выявили большее ночное снижение ВГД, а при вечернем закапывании — большее дневное снижение. В своем дальнейшем 24-часовом исследовании вечерней инстиляции ФКЛТ A. Konstas показал статистически большее снижение ВГД в течение суток в сравнении с монотерапией латанопростом на 2,5 мм рт. ст. в каждой временной точке в диапазоне от 1,5 мм рт. ст. в 18:00 до 2,9 мм рт. ст. в 06:00. Таким образом, вечерний режим закапывания ФКЛТ представляется несколько более эффективным в течение дня, когда ВГД имеет тенденцию к повышению. Это также подтверждается исследованием T. Takmaz и соавт. [53], продемонстрировавшим как значимое снижение дневного уровня ВГД, так и лучший контроль суточных колебаний при вечерней инстиляции ФКЛТ в сравнении с утренним закапыванием. В рандомизированном перекрестном исследовании A. Konstas и соавт. [25] также подтвердили лучшее среднее снижение суточного офтальмотонуса при вечерней дозировке ФКЛТ в сравнении с двукратной инстилляцией тимолола с разницей в 2,7 мм рт. ст. По данным R. Varma и соавт. [54], применение ФКЛТ обеспечило значительно более низкие суточные колебания ВГД по сравнению с монотерапией латанопростом или тимололом. Результаты данных исследований являются клинически значимыми, поскольку суточные колебания являются важным фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [55].

К настоящему времени проведен ряд сравнительных клинических исследований различных гипотензивных комбинаций АПГ и тимолола [56–58]. В рандомизированном многоцентровом исследовании F. Torouzis и соавт. [58] эффективность утреннего применения ФК травопрост/тимолол у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией оказалась сопоставима с гипотензивным эффектом утренней инстиляции ФКЛТ с разницей в среднесуточном

уровне ВГД в 0,6 мм рт. ст. Перекрестное исследование А. Konstas и соавт. [59] у пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой также продемонстрировало сравнимые суточные показатели офтальмотонуса в группах с ФК травопроств/тимолол и ФКЛТ с разницей не более 0,9 мм рт. ст.

В исследовании А. Martinez, М. Sanchez [56] с переклещением пациентов с ПОУГ с недостаточно эффективной монотерапией АПГ на ФК с тимололом, ФК биматопроств/тимолол продемонстрировала некоторое преимущество в сравнении с ФКЛТ, снизив ВГД на 2,8 против 2,1 мм рт. ст. на ФКЛТ. В аналогичном исследовании А. Martinez, М. Sanchez [57] отличие гипотензивного эффекта при терапии псевдоэкссфолиативной глаукомы составило не более 0,8 мм рт. ст.

Переносимость и безопасность. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с терапией ФКЛТ, считаются характерные для латанопроста конъюнктивальная гиперемия, гиперпигментация радужки, гипертрихоз, редко требующие отмены лечения [40, 44, 47, 60]. Реже отмечают гиперпигментацию кожи век, кистозный макулярный отек, обострение герпетического кератита, обострение увеита, а также кисты радужной оболочки [60–63]. К настоящему времени применение латанопроста при увеальной глаукоме признано безопасным и эффективным [64, 65]. По данным 5-летнего многоцентрового исследования 828 пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией, в результате терапии ФКЛТ гиперпигментация радужки была выявлена в 28 %, а в большинстве случаев (80 %) отмечена слабая пигментация [66]. В 58 % авторами выявлено усиление роста ресниц и в 6 % — потемнение кожи век. По данным А.С. Апостоловой [48], терапия оригинальной ФКЛТ в течение 24 мес сопровождалась слабой конъюнктивальной гиперемией в 21 %, что не потребовало отмены препарата.

В работах последнего десятилетия встречаются данные о единичных случаях атрофии периорбитального жира на фоне терапии АПГ, что клинически выражается в виде легкого энофтальма, углубления борозды верхнего века и птоза верхнего века [67–69]. Применение ФКЛТ не оказывает отрицательного влияния на дневное или ночное систолическое или диастолическое артериальное давление [25, 70]. Ю.С. Астахов и соавт. [41, 42], исследуя безопасность применения оригинальной ФКЛТ у пациентов с ПОУГ, не выявил отрицательного влияния препарата на параметры системной гемодинамики даже у пациентов со склонностью к ночной артериальной гипотонии и брадикардии за весь период наблюдения в 90 дней. Однако, учитывая наличие в составе данной комбинации тимолола, даже в вдвое меньшей дозировке, чем при монотерапии, следует с осторожностью назначать данный препарат пациентам с астматическим компонентом и брадикардией в анамнезе [70]. Снижение выраженности побочных эффектов обоих компонентов ФК может быть объяснено, согласно исследованиям А.В. Золотарева, Е.В. Карловой [20], перераспределением оттока жидкости в пользу увеосклерального компонента на фоне уменьшения продукции внутриглазной влаги, что снижает отток ВГЖ через шлемов канал и способствует более медленному выведению содержащихся во ВГЖ веществ в системный кровоток.

ВЫВОДЫ

1. ФКЛТ обеспечивает клинически значимое снижение ВГД с благоприятным профилем переносимости у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией, недостаточно контролируемых на монотерапии.

2. ФКЛТ обеспечивает лучший контроль ВГД по сравнению с ее отдельными компонентами, демонстрируя при этом благоприятный профиль безопасности и переносимости.

3. ФКЛТ в режиме однократной вечерней инстилляций обеспечивает лучшее качество 24-часового контроля ВГД.

4. Применение ФКЛТ сопровождается меньшим количеством побочных эффектов, более удобным дозированием и меньшим воздействием консервантов. Эти преимущества положительно влияют на качество жизни, приверженность терапии и, возможно, на будущий результат хирургического лечения глаукомы.

Литература/References

1. 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
2. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol.* 2014; 61 (4): 639–49. PMID: 25343148.
3. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицина; 1995. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medicine; 1995 (In Russ.)].
4. 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
5. 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): 208–190. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
6. 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
7. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A Systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 129–40. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005
8. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 1999; 106 (4): 653–62. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90147-1
9. Prum BE, Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern guidelines. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): P41–P111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053
10. Babic N. Fixed combinations of glaucoma medications. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143 (9–10): 626–31. doi: 10.2298/sarh1510626b
11. Machen L, Razeghinejad R, Myers JS. Fixed-combination topical anti-hypertensive ophthalmic agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21 (10): 1269–82. doi: 10.1080/14656566.2020.1743264
12. Wang T, Cao L, Jiang Q, Zhang T. Topical medication therapy for glaucoma and ocular hypertension. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 749858. doi: 10.3389/fphar.2021.749858
13. Konstas AG, Schmetterer L, Costa VP, et al. Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19 (11): 1445–60. doi: 10.1080/14740338.2020.1826928
14. Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5 (5): 459–63. doi: 10.1097/01.all.0000183112.86181.9e
15. Hollo G, Katsanos A, Boboridis KG, Ircec M, Konstas AGP. Preservative-free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: Efficacy, safety and potential advantages. *Drugs.* 2018; 78 (1): 39–64. doi: 10.1007/s40265-017-0843-9
16. Zimmerman T.J. Timolol maleate — a new glaucoma medication? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977 Aug; 16 (8): 687–8. PMID: 407171.
17. 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
18. 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
19. Алексеев И.Б., Волкова А.В., Алексеева Л.И. Ксалаком: возможности и преимущества препарата в терапии глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2022; 138 (5): 119–25. [Alexeev I.B., Volkova A.V., Alekseeva L.I. Xalacom: possibilities and advantages of the drug in the treatment of patients with glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2022; 138 (5): 119–25 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2022138051119
20. Золотарев А.В., Карлова Е.В. О механизме действия фиксированной комбинации латанопроста и тимолола. *Офтальмологические ведомости.* 2011; 4 (2): 71–5. [Zolotaryov A.V., Karlova E.V. About the mechanism

- of action of the fixed combination of latanoprost and timolol. *Ophthalmology reports*. 2011; 4 (2): 71–5 (In Russ.).
21. Khouri AS, Realini T, Fechtner RD. Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. *Drugs Aging*. 2007; 24 (12): 1007–16. doi: 10.2165/00002512-200724120-00004
 22. Feldman RM. An evaluation of the fixed-combination of latanoprost and timolol for use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5 (4): 909–21. doi: 10.1517/14656566.5.4.909
 23. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H, Fixed Combination Investigative G. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120 (7): 915–22. doi: 10.1001/archophth.120.7.915
 24. Inoue K, Fujimoto T, Higa R, et al. Efficacy and safety of a switch to latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination eyedrops from latanoprost 0.005% monotherapy. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 771–5. doi: 10.2147/OPTH.S31085
 25. Konstas AG, Pikilidou MI, Tsironi S, et al. 24-hour intraocular pressure and blood pressure levels with latanoprost/timolol fixed combination versus timolol. *Curr Eye Res*. 2009; 34 (5): 369–77. doi: 10.1080/02713680902850075
 26. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe E.D. Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81 (3): 242–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00065.x
 27. Tabet R, Stewart WC, Feldman R, Konstas AG. A review of additivity to prostaglandin analogs: fixed and unfixed combinations. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1(S85-92). doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.011
 28. Cheng JW, Cai JP, Li Y, Wei RL. A meta-analysis of topical prostaglandin analogs in the treatment of chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18 (9): 652–7. doi: 10.1097/JG.0b013e31819c49d4
 29. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116 (7): 1243–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.01.036
 30. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e45079. doi: 10.1371/journal.pone.0045079
 31. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29 (4): 382–9. doi: 10.1089/jop.2012.0186
 32. Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, et al. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical beta-blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010; 117 (11): 2067–74 e1–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.024
 33. Larsson LI. Effect on intraocular pressure during 24 hours after repeated administration of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2001; 10 (2): 109–14. doi: 10.1097/00061198-200104000-00007
 34. Centofanti M, Oddone F, Vetrugno M, et al. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19 (1): 66–71. doi: 10.1177/112067210901900110
 35. Diestelhorst M, Almegard B. Comparison of two fixed combinations of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998; 236 (8): 577–81. doi: 10.1007/s004170050124
 36. Higginbotham EJ, Olander KW, Kim EE, et al. Fixed combination of latanoprost and timolol vs individual components for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, double-masked study. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128 (2): 165–72. doi: 10.1001/archophth.2009.384
 37. Konstas AG, Boboridis K, Tzetzis D, et al. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123 (7): 898–902. doi: 10.1001/archophth.123.7.898
 38. Konstas AG, Lake S, Economou AI, et al. 24-Hour control with a latanoprost-timolol fixed combination vs timolol alone. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124 (11): 1553–7. doi: 10.1001/archophth.124.11.1553
 39. Lazaridou MN, Montgomery DM, Ho WO, Jaberod D. Changes in intraocular pressure following a switch from latanoprost monotherapy to latanoprost/timolol fixed combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: results from a clinical practice database. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (10): 2725–8. doi: 10.1185/03007990802312567
 40. Pfeiffer N, European Latanoprost Fixed Combination Study G. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240 (11): 893–9. doi: 10.1007/s00417-002-0553-0
 41. Астахов Ю.С., Гозиев С.Д., Шихалиев Д.Р. Влияние нефиксированной и фиксированной комбинации 0,5% тимолола и 0,005% латанопроста на местную и системную гемодинамику при лечении пациентов с ПОУГ. *Офтальмологические ведомости*. 2009; 2 (1): 12–7. [Astakhov Yu. S., Goziev S. J., Shikhaliev D. J. The influence of unfixed and fixed combination of Timolol 0.5% and Latanoprost 0.005% on local and systemic hemodynamics in treatment of patients with POAG. *Ophthalmology reports*. 2009; 2 (1): 12–7 (In Russ.).]
 42. Астахов Ю.С., Логинов Г.Н., Акопов Е.Л., Гозиев С.Д. Оценка безопасности и эффективности применения препарата Ксалаком при лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Авиценны*. 2008; 1 (34): 63–8. [Astakhov Yu.S., Loginov G.N., Akopov E.L., Goziev S.D. The value of safety and effectivity of the prepare Ksalakom under treatment of patients with first openangle glaucoma. *Avicenna bulletin*. 2008; 1 (34): 63–8 (In Russ.).]
 43. Palmberg P, Kim EE, Kwok KK, Tressler CS, Canada, United States Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study G. A 12-week, randomized, double-masked study of fixed combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20 (4): 708–18. doi: 10.1177/112067211002000411
 44. Hamacher T, Schinzel M, Scholzel-Klatt A, et al. Short term efficacy and safety in glaucoma patients changed to the latanoprost 0.005% / timolol maleate 0.5% fixed combination from monotherapies and adjunctive therapies. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88 (10): 1295–8. doi: 10.1136/bjo.2004.043232
 45. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP, Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study G. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2004; 111 (2): 276–82. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.05.019
 46. Magacho L, Reis R, Shetty RK, Santos LC, Ávila MP. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology*. 2006 Mar; 113 (3): 442–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.11.011
 47. Schwenn O, Heckmann B, Guzy C, Miller PJ. Long-term effect of latanoprost/timolol fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension: a prospective, observational, noninterventional study. *BMC Ophthalmol*. 2010; 10: 21. doi: 10.1186/1471-2415-10-21
 48. Апостолова А.С. Сравнительное исследование эффективности препаратов Ксалаган и Ксалаком (Пфизер, США) в лечении псевдоэкзофалической глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 6 (3): 71–4. [Apostolova A.S. A comparative study of Xalatan and Xalacom (Pfizer, USA) efficacy in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmology reports*. 2013; 6 (3): 71–4 (In Russ.).]
 49. Konstas AG, Hollo G, Mikropoulos D, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (2): 209–13. doi: 10.1136/bjo.2008.155317
 50. Konstas AG, Mikropoulos D, Haidich AB, Ntampos KS, Stewart WC. Twenty-four-hour intraocular pressure control with the travoprost/timolol maleate fixed combination compared with travoprost when both are dosed in the evening in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93 (4): 481–5. doi: 10.1136/bjo.2008.147322
 51. 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
 52. Konstas AG, Nakos E, Tersis I, et al. A comparison of once-daily morning vs evening dosing of concomitant latanoprost/timolol. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133 (6): 753–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01460-5
 53. Takmaz T, Asik S, Kurkuoglu P, Gurdal C, Can I. Comparison of intraocular pressure lowering effect of once daily morning vs evening dosing of latanoprost/timolol maleate combination. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18 (1): 60–5. doi: 10.1177/112067210801800110
 54. Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW. Using diurnal intraocular pressure fluctuation to assess the efficacy of fixed-combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (1): 80–4. doi: 10.1136/bjo.2009.162107
 55. Konstas AG, Quaranta L, Mikropoulos DG, et al. Peak intraocular pressure and glaucomatous progression in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28 (1): 26–32. doi: 10.1089/jop.2011.0081
 56. Martinez A, Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2009; 23 (4): 810–8. doi: 10.1038/eye.2008.148
 57. Martinez A, Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23 (5): 1025–32. doi: 10.1185/030079907x182149
 58. Topouzis F, Melamed S, Danesh-Meyer H, et al. A 1-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004% / timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005% / timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17 (2): 183–90. doi: 10.1177/112067210701700206

59. Konstas AG, Mikropoulos DG, Embeslidis T, et al. 24-h Intraocular pressure control with evening-dosed travoprost/timolol, compared with latanoprost/timolol, fixed combinations in exfoliative glaucoma. *Eye (Lond)*. 2010; 24 (10): 1606–13. doi: 10.1038/eye.2010.100
60. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1(S93–105). doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004
61. 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
62. 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
63. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47 Suppl 1 (S219). doi: 10.1016/s0039-6257(02)00328-4
64. Markomichelakis NN, Kostakou A, Halkiadakis I, et al. Efficacy and safety of latanoprost in eyes with uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247 (6): 775–80. doi: 10.1007/s00417-009-1036-3
65. Alm A, Grunden JW, Kwok KK. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2011; 20 (4): 215–22. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181e08121
66. Jayaprakasam A, Ghazi-Nouri S. Periorbital fat atrophy — an unfamiliar side effect of prostaglandin analogues. *Orbit*. 2010; 29 (6): 357–9. doi: 10.3109/01676830.2010.527028
67. 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.0061638
68. Quaranta L, Gandolfo F, Turano R, et al. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47 (7): 2917–23. doi: 10.1167/iovs.05-1253
69. 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>
70. Taniguchi T, Kitazawa Y. The potential systemic effect of topically applied beta-blockers in glaucoma therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 1997; 8 (2): 55–8. doi: 10.1097/00055735-199704000-00010

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: 16.11.2024. *Переработана:* 11.12.2024. *Принята к печати:* 12.12.2024

Originally received: 16.11.2024. *Final revision:* 11.12.2024. *Accepted:* 12.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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-Chernogryzskaya 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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-163-170>



Слезная жидкость — источник биомаркеров глаукомы

Н.Б. Чеснокова , Т.А. Павленко, О.В. Безнос

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

Представлен анализ литературы, посвященной изменению при глаукоме содержания в слезной жидкости (СЖ) биологически активных соединений: данных масс-спектрометрического исследования протеома СЖ, цитокинов, нейротрофических факторов, протеолитических ферментов и их ингибиторов, экстраваккулярных везикул, микроРНК, катехоламинов, эндотелинов. Некоторые показатели метаболизма изменяются до появления клинических признаков глаукомы, что делает СЖ источником маркеров для прогноза развития и характера течения глаукомы. Показана зависимость изменения содержания компонентов СЖ от стадии глаукомы. На состав слезы оказывает влияние проводимое лечение не только за счет консервантов, содержащихся в гипотензивных препаратах, но и за счет действия самих препаратов, причем разными путями. Это может быть использовано для индивидуального подбора лекарственных препаратов. Данные о составе СЖ при первичной открытоугольной глаукоме и псевдоэксфолиативной глаукоме (ПЭС) подтверждают различие патогенеза этих видов глаукомы. Выявлены различия в изменении состава СЖ при псевдоэксфолиативном синдроме без глаукомы и ПЭС. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о перспективности использования СЖ в качестве источника биомаркеров для прогноза и персонализированной терапии глаукомы.

Ключевые слова: слеза; биомаркер; глаукома; псевдоэксфолиативный синдром; синдром сухого глаза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. Слезная жидкость — источник биомаркеров глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 163-70. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-163-170>

Tear fluid as a source of biomarkers for glaucoma

Natalya B. Chesnokova , Tatyana A. Pavlenko, Olga V. Beznos

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
nchesnokova2012@yandex.ru

Review presents the analysis of literature data about metabolic changes in tear fluid (TF) of patients with glaucoma. Data for mass-spectrometry of TF proteome, cytokine profile, neurotrophic factors, proteinases and their inhibitors, extracellular vesicles, miRNA, catecholamines, endothelins are presented. Changes of some of these metabolic parameters outpace clinical manifestation of glaucoma and thus may have prognostic value. TF composition vary depending on the glaucoma stage. The anti-glaucomatous therapy also has influence on the TF composition due to the preservatives in the hypotensive formulations and drug substances themselves via different pathways. TF analyses can be used for the personal therapy adjustment. Data concerning the difference of TF composition in primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma confirm the difference of their pathogenesis. Pseudoexfoliative syndrome with glaucoma and without one are also characterized by different alternations in TF. The data presented confirm the diagnostic value of TF as a source of biomarkers for the prognosis of glaucoma development and for the personal therapy adjustment.

Keywords: tears; biomarker; glaucoma; pseudoexfoliative syndrome; dry eye syndrome

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: Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V. Tear fluid as a source of biomarkers for glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 163-70 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-163-170>

В последние годы интерес к исследованию слезной жидкости (СЖ) как материала для поиска новых биомаркеров не только глазных, но и системных заболеваний значительно возрос. Взаимодействие механизмов регуляции образования СЖ и метаболических процессов, протекающих не только в тканях, омываемых слезой, но и во всех внутренних структурах глаза, а также в других органах, оказывает влияние на состав слезы и делает ее, наряду с другими биологическими жидкостями, источником биомаркеров различных заболеваний. Простая и неинвазивная процедура забора слезы и развитие технологий исследования микрообъемов биологического материала делают перспективным внедрение анализа СЖ в клиническую практику. Поиск биомаркеров в СЖ перспективен в плане прогноза, персонализированной терапии и мониторинга различных заболеваний.

Глаукома, как и другие нейродегенеративные заболевания, клинически проявляется на стадиях, когда в сетчатке уже произошли необратимые изменения, и поэтому поиск маркеров ранних доклинических стадий глаукомы и выявление групп риска являются актуальной проблемой. Среди работ, посвященных изучению изменений состава СЖ при патологии, глаукома занимает одно из ведущих мест, и цель настоящего обзора — представить основные исследования, касающиеся этой проблемы.

Белковый состав СЖ при глаукоме. Содержание белка в СЖ в несколько раз превышает содержание белка во внутриглазной жидкости (1–3 мг/мл) и составляет, по разным данным, от 6 до 20 мг/мл [1–3]. Большой разброс объясняется использованием различных методов забора СЖ, которые оказывают большое влияние на получаемые результаты и поэтому должны быть максимально щадящими и строго стандартизированными. В современных исследованиях для забора СЖ в основном используют стеклянный капилляр, с помощью которого забирают нестимулированную слезу свободным током, или полоски фильтровальной бумаги, которые закладывают за нижнее веко, как при выполнении теста Ширмера.

Разработанный в последнее десятилетие метод жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (LC-MS) позволил в малом объеме СЖ (до 1 мкл) идентифицировать и количественно определить сотни белков [4–6]. Предложен также новый метод диагностики глаукомы, основанный на быстром и высокоэффективном анализе протеома СЖ методом дифференциальной сканирующей флуориметрии (nanoDSF). Сравнение профилей термической денатурации белков СЖ с использованием этого метода у пациентов с аномалиями рефракции (контрольные субъекты) и у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) выявило при ПОУГ повышение концентрации сывороточного альбумина, сопровождающееся снижением содержания лизоцима С, липокалина-1 и лактотрансферрина. Авторы работы полагают, что метод nanoDSF может быть адаптирован для быстрого неинвазивного скрининга ПОУГ в клинических условиях [7].

Анализ протеома СЖ выявил большие возрастные изменения белкового состава слезы, которые заключались

в увеличении после 60 лет содержания белков, связанных с воспалением, иммунным ответом и гибелью клеток, аналогичные возрастным процессам в других тканях [8]. Эти изменения могут способствовать развитию глаукомы, а также указывают на необходимость учета возраста при подборе групп сравнения при исследовании СЖ.

Сравнение белкового состава слезы пациентов с ПОУГ, не получавших лечения, с контрольной группой здоровых добровольцев методом LC-MS выявило 27 белков, содержание которых различалось в этих группах. Большинство белков слезы, концентрация которых оказалась повышенной у пациентов с глаукомой, связаны с воспалительной реакцией, удалением свободных радикалов, межклеточной передачей сигналов [9]. В этой же работе показано, что содержание 12 белков снижено у пациентов с ПОУГ, получавших простагландины, по сравнению с нелечеными пациентами. Это белки, участвующие в воспалительной реакции: липокалин-1, лизоцим С, лактотрансферрин, богатый пролином белок 4, пролактининдуцируемый белок, цинк-альфа-2-гликопротеин, полимерный рецептор иммуноглобулина, цистатин S, различные фрагменты цепей иммуноглобулинов. Эти данные указывают на то, что простагландины, помимо снижения внутриглазного давления (ВГД), могут подавлять воспаление, которое способствует апоптозу нервных клеток сетчатки, то есть оказывают нейропротекторное действие. Обнаружены различия в концентрации 23 белков СЖ при ПОУГ и псевдоэксфолиативной глаукоме (ПЭГ). Содержание некоторых цистатинов, С-2 домена γ -цепи иммуноглобулинов и богатого пролином белка-4 увеличивается при ПОУГ, но не при ПЭГ, а уровень пероксиредоксина-1, J-иммуноглобулина, галектина-3, полимерного рецептора иммуноглобулина, кератина-19 цитоскелета I типа, кальцийсвязывающих белков S100A4, S100A8 и лакритина меньше при ПОУГ, чем при ПЭГ [10].

У пациентов с поставленным диагнозом ПОУГ, но еще не начавших применять лекарственные препараты, методом прямой инфузионной масс-спектрометрии обнаружено снижение содержания в СЖ некоторых аминокислот, а также L-карнитина и его ацетилированного производного [11]. Последние обладают нейропротекторным, антиапоптотическим и антиоксидантным действием, способны улучшать митохондриальный метаболизм, поэтому восполнение их дефицита в глазу может быть эффективным методом нейропротекции [12].

Местные антиглаукомные препараты оказывают влияние на состав СЖ. В СЖ пациентов, хронически получавших местные препараты, обнаружено повышение концентрации некоторых кальцийсвязывающих белков и белка 14-3-3 ζ/δ и снижение содержания богатого пролином белка PRR4 [13].

Консерванты, оказывающие негативное влияние на состояние поверхности глаза, влияют на состав СЖ. Исследование протеома слезы у пациентов с ПОУГ, перешедших с местного применения латанопроста, содержащего консервант, на тафлупрост без консервантов, показало, что после перехода в СЖ снижалось содержание провоспалительных

тельных цитокинов, изоферментов пируваткиназы M1/M2 и галектина 7, что авторы связывают с восстановлением эпителия поверхности глаза и стиханием хронического воспаления [14]. В другом исследовании влияния отмены консервантов на состав слезы сравнивали протеом СЖ при переходе с латанопроста (ксалатан), содержащего консервант, на тафлупрост (тафлотан) без консервантов. В этой работе определено количественно 785 белков до и далее в течение 12 мес после смены терапии. Обнаружено, что пациенты по-разному реагировали на смену препаратов: пациенты с повышенным уровнем провоспалительных белков и сниженным уровнем защитных белков больше всего выиграли от смены лечения [15].

Установлено, что после трабекулэктомии в СЖ снижается содержание провоспалительных белков, а содержание белков, ответственных за транспорт липидов, увеличивается, что коррелирует с улучшением состояния конъюнктивы и, как полагают авторы работы, может быть связано с уменьшением местного применения антигипертензивных препаратов [16].

При ПОУГ в СЖ увеличивается содержание эндотелина — пептида, который является сильнейшим вазоконстриктором, принимает участие в регуляции ВГД, развитии нейродегенеративных процессов в сетчатке [17]. Наряду с увеличением содержания эндотелина, в СЖ увеличивается содержание его предшественника — big-эндотелина, который под действием протеолитических ферментов превращается в эндотелин [18]. Big-эндотелин обладает более слабым, но более продолжительным вазоконстрикторным действием и пролонгирует эффекты эндотелина. При ПЭГ в СЖ обнаружено более высокое содержание эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста $\beta 1$, чем при ПОУГ, а также более низкое содержание нитрита (NO^2) [19].

Цитокины. Много исследований посвящено изучению низкомолекулярных пептидов цитокинов в СЖ больных глаукомой. Цитокины участвуют в аутокринной, паракринной и эндокринной передаче сигналов в иммунной системе и включают хемокины, интерфероны, интерлейкины, лимфокины и факторы некроза опухолей. Нередко противоречивые данные об изменении содержания цитокинов в СЖ при ПОУГ связаны с разными способами забора СЖ, подбора групп сравнения, методами медикаментозного лечения и методами измерения исследуемых показателей.

Интересные данные получены О.С. Слеповой и соавт. [20], которые сравнивали изменение содержания 16 цитокинов различного биологического действия в ходе естественного старения и при ПОУГ: интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18); факторов некроза опухоли (TNF- α , TNF- β); интерферонов (IFN- α , IFN- γ); фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A); трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta 1$). В отличие от крови, в СЖ не выявлено возрастного изменения содержания цитокинов. Но при подозрении на ПОУГ обнаружено значительное повышение содержания исследуемых цитокинов, за исключением IL-8 и VEGF-A. У пациентов с начальной стадией ПОУГ обнаружено повышение продукции IL-1 β , IL-5, IL-12p70, IL-18, TNF- α , TNF- β , VEGF-A, TGF- $\beta 1$. Поскольку цитокиновый статус СЖ изменяется на доклинической стадии, он, по мнению авторов, может быть полезен для прогноза развития глаукомы.

В развитой стадии ПОУГ в СЖ увеличено содержание IL-6, IL-8, IL-17 [21, 22]. В стимулированной СЖ больных с развитой стадией ПОУГ значительно повышен

уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-2, его растворимого рецептора, IL-17 и IFN γ [23].

При оценке факторов, участвующих в воспалительной реакции, в том числе цитокинов, встает вопрос, насколько изменение их содержания в СЖ больных глаукомой связано с самим заболеванием или вызвано действием применяемых препаратов, которые содержат консерванты. При сравнении содержания 27 цитокинов в СЖ пациентов с ПОУГ после двухмесячного лечения латанопростом, содержащим консервант, и латанопростом без консерванта обнаружено увеличение уровня IL-2, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и TNF- α только у пациентов, получавших препарат с консервантом. При этом клинические параметры поверхности глаза были одинаковыми в обеих группах пациентов [24]. Аналогичные данные получены при сравнении воздействия тимолола с консервантом и без него на содержание в СЖ IL-1 β [25]. Таким образом, продемонстрировано влияние консервантов на цитокиновый статус СЖ у больных глаукомой еще до появления клинических признаков их негативного эффекта.

Сами гипотензивные препараты могут различаться по их влиянию на содержание цитокинов в СЖ. Так, обнаружены различия в действии на состав слезы двух аналогов простагландина — латанопроста и биматопроста. В СЖ пациентов, получавших латанопрост, наблюдалось незначительное повышение уровня цитокинов, участвующих в ремоделировании тканей, в то время как в СЖ пациентов, получавших биматопрост, наблюдалось повышение уровня цитокинов, регулирующих аллергические реакции [26].

Несмотря на то, что у пациентов с глаукомой появляются признаки, характерные для синдрома сухого глаза (ССГ), разные профили экспрессии цитокинов в слезах пациентов с ПОУГ и ССГ убедительно свидетельствуют об участии разных сигнальных путей в патогенезе этих процессов [27].

Большие различия в содержании цитокинов в СЖ обнаружены при сравнении пациентов с псевдоэкзофальтическим синдромом (ПЭС) с глаукомой и без нее, что может быть использовано как сигнал о начале развития глаукомы или как тест для выявления пациентов с риском развития глаукомы при ПЭС [28]. Отличия в метаболизме СЖ при ПЭС без глаукомы и с глаукомой не ограничиваются содержанием цитокинов. При исследовании СЖ пациентов с ПЭС и ПЭГ обнаружена повышенная экспрессия белков — TGF- $\beta 1$, фибронектина, интерферон- γ -индуцированного белка-10. Экспрессия матриксной металлопротеазы-9 также повышалась, но активность этого фермента тем не менее была снижена. По сравнению с ПЭС при ПЭГ в СЖ значительно снижены уровни трансформирующего фактора роста- α , хемокина макрофагального происхождения, IL-8, VEGF-A и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Полученные данные свидетельствуют о локальном подавлении деградации межклеточного матрикса (снижение активности матриксной металлопротеиназы-9) и избыточном накоплении его компонентов (увеличение экспрессии фибронектина) при развитии глаукомы на фоне ПЭС.

Предоперационный уровень цитокинов в СЖ может служить биомаркером исхода трабекулэктомии. Так, показано, что уровни γ -интерферона, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и IL-5 в СЖ значительно ниже у тех пациентов, у которых через год после операции развились осложнения. При этом изменений в содержании цитокинов в водянистой влаге не наблюдалось [29]. Уровень IL-8 в СЖ положительно коррелировал со снижением ВГД в течение одного года после трабекулэктомии [30].

Нейротрофические факторы. В СЖ содержатся белковые компоненты, которые принимают непосредственное участие в жизнедеятельности нервных клеток. Это нейротрофические факторы, или факторы роста нервов, которые регулируют сигнальные пути, необходимые для развития и функционирования нейронов. Дефицит факторов роста нервов играет одну из ключевых ролей в патогенезе глаукомы [31]. Большинство нейротрофических факторов представляют собой небольшие пептиды, которые синтезируются в виде неактивных предшественников, и для их активации необходимы протеолитические ферменты. Нейротрофические факторы присутствуют в СЖ в норме, и, как показано в подавляющем большинстве работ, концентрация их снижается при глаукоме (табл. 1). Изменение содержания нейротрофических факторов в СЖ рассматривается в качестве маркера начала глаукомного процесса, а возможность системного и локального применения этих факторов в качестве нейропротекторов изучается в экспериментальных и клинических исследованиях. Показанием к применению нейротрофических факторов может быть снижение их содержания в СЖ.

В СЖ при ПОУГ также выявлено изменение концентрации факторов внешнего Fas-опосредованного пути апоптоза, что может быть использовано в прогностических целях и мониторинге терапии [32].

Протеолитические ферменты. Из ферментов, присутствующих в СЖ, при глаукоме наиболее изучены металлопротеиназы (ММП), а также их тканевые ингибиторы (ТИМП). Эти ферменты, содержащие в своем активном центре цинк, играют важную роль в ремоделировании межклеточного матрикса, регулируют деятельность нескольких рецепторов на внешней поверхности клетки и принимают участие в процессах пролиферации, ангиогенеза, миграции клеток, апоптоза. Они оказывают влияние на ВГД и развитие нейродегенеративных процессов при глаукоме. Металлопротеиназы экспрессируются в виде неактивных предшественников — про-ММП, которые активируются после отщепления пептидного фрагмента другими протеолитическими ферментами, и интенсивность этого процесса определяет активность ММП. Активность ММП также контролируется ингибиторами протеиназ — ТИМП и α_2 -макроглобулином (α_2 -МГ). Поэтому направленность из-

менений концентрации и активности этих ферментов в СЖ может не совпадать. В СЖ содержится большее, чем других белков, количество протеолитических ферментов и их ингибиторов. Так, показано, что из 320 белков, выявленных при масс-спектрометрическом исследовании СЖ человека, 63 белка приходится на протеиназы и их ингибиторы [39].

Необходимость изучения содержания ММП в СЖ при глаукоме в основном связана с оценкой влияния местного лечения на поверхностные структуры глаза. При местном применении более одного года препаратов на основе простагландинов обнаружено повышение содержания ММП-1, ММП-3 и ММП-9 и снижение концентрации их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в слезе, что является признаком воспалительного процесса, приводящего к повреждению роговицы и конъюнктивы [40].

Аналоги простагландинов различаются по действию на уровень ММП в СЖ. Так, показано, что экспрессия ММП-9 и ММП-1 у пациентов, получавших латанопрост, выше, чем у получавших биматопрост [41]. При лечении препаратами, не содержащими консервантов (тафлупрост), концентрация ММП-9 в СЖ ниже, чем при применении содержащего консервант (бензалкония хлорид) латанопроста [42].

В то же время в модельных экспериментах на животных показано, что гипотензивные препараты сами по себе могут влиять на активность ММП и вызывать изменения в роговице и конъюнктиве. У мышей латанопрост без консервантов вызывал повышение экспрессии ММП-3 и ММП-9 и индуцировал воспалительные изменения на поверхности глаза [43]. В других исследованиях с использованием моделей на крысах сообщалось, что простагландины, α -адреноблокаторы, β -адреноблокаторы и α_2 -агонисты без консервантов способствуют усилению дегградации межклеточного матрикса в роговице и конъюнктиве, влияя на баланс между ММП и их тканевыми ингибиторами [44].

При подборе контрольных групп для исследования ММП в СЖ при глаукоме следует учитывать возрастные изменения, так как уровень ММП-9 в СЖ с возрастом увеличивается [45].

Обнаружены различия в уровне ММП в СЖ при ПОУГ и ПЭГ. Показано, что активность ММП-9 в СЖ существенно повышена в глазах с ранней стадией ПОУГ, при закрыто-

Таблица 1. Содержание нейротрофических факторов в слезной жидкости больных глаукомой
Table 1. Neurotrophic factors in tear fluid of patients with glaucoma

Нейротрофический фактор Neurotrophic factor	Изменение содержания в СЖ при глаукоме Changes in tear fluid (TF) of patients with glaucoma	Источник литературы Reference
Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) Brain-derived neurotrophic factor	Снижение концентрации при ПОУГ Decreased in POAG	33
	Значительное снижение концентрации на ранней стадии ПОУГ и повышение на поздних (не выше нормы). Показана высокая степень корреляции между уровнем BDNF в слезе и водянистой влаге Dramatically decreased in POAG. Correlation between BDNF in TF and aqueous humor was revealed	34
	Снижение концентрации при глаукоме нормального давления Decreased in normal-tense glaucoma	35
	Повышение концентрации на всех стадиях ПОУГ и снижение при лечении ретиналамином Increased in POAG (all stages). Decreased after therapy with Retinalamine	36
Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) Glial cell line-derived neurotrophic factor	Значительное снижение на ранней стадии ПОУГ и повышение на поздних (не выше нормы) Significantly decreased on early stages of POAG, increased on late stages, but still lower than in healthy subjects	37
Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) Ciliary neurotrophic factor	Снижение концентрации на всех стадиях ПОУГ Decreased in POAG (all stages)	38

угольной глаукоме и ПЭС без глаукомы, что свидетельствует об активном процессе деградации внеклеточного матрикса и не отличается от контроля при ПЭГ и на поздних стадиях ПОУГ. Низкая активность ММП-9 при ПЭГ и поздних стадиях ПОУГ может способствовать отложению внеклеточных белков в трабекулярной сети [46].

Большую роль в регуляции активности ММП играет полифункциональный ингибитор широкого спектра протеолитических ферментов α_2 -МГ. Он не только подавляет активность ММП, но и ингибирует активность протеолитических ферментов, обеспечивающих переход неактивной проформы ММП в активную. Предлагается несколько механизмов участия α_2 -МГ в патогенезе оптической нейропатии при глаукоме. Нейротоксическое действие α_2 -МГ может реализовываться, в частности, благодаря его способности подавлять активность фактора роста нервов (NGF), ингибировать клиренс провоспалительных цитокинов, замедлять клиренс амилоидных белков, усиливать эксайтотоксичность NMDA-рецепторов [47]. Нами впервые обнаружено увеличение активности α_2 -МГ в СЖ при ПОУГ и отсутствие этого увеличения при ПЭГ [48]. Это подтверждает участие α_2 -МГ в патогенезе ПОУГ и указывает на различия в механизмах патогенеза ПОУГ и ПЭГ. Повышение активности α_2 -МГ при ПОУГ может быть связано с компенсаторной реакцией на активацию в СЖ протеолитических ферментов, в том числе ММП. При ПЭГ, как было отмечено выше, повышения активности ММП не отмечено.

У пациентов с ПОУГ в СЖ обнаружены изменения активности ферментов ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем, которые играют важную роль не только в регуляции тонуса сосудов и ВГД, но и в процессах, приводящих к нейродегенерации. При ПОУГ в СЖ выявлено повышение активности ангиотензинпревращающего фермента и калликреина, а также снижение активности прекалликреина, зависящее от стадии глаукомы. После антиглаукоматозной операции активность ферментов приближается к значениям нормы, но полностью ее не достигает [49]. При ПОУГ в СЖ обнаружено увеличение содержания предшественника плазмина — пламиногена, что свидетельствует об активации фибринолитической системы [50].

Приведенные выше данные литературы указывают на активацию в СЖ при ПОУГ протеолитических ферментов, связанных с различными метаболическими системами, что характерно для воспалительного процесса.

Внеклеточные везикулы и микро-РНК. В обеспечении межклеточной коммуникации большую роль играют внеклеточные везикулы, которые образуются всеми клетками организма и проникают во все биологические жидкости. Внеклеточные везикулы подразделяются на три основных

типа в зависимости от способа образования и высвобождения: экзосомы (Ø30–150 нм), микровезикулы (Ø100–1000 нм) и апоптотические тельца (Ø1000–5000 нм). Внеклеточные везикулы переносят биологически активные молекулы (например, нуклеиновые кислоты, белки и липиды) как в окружающие, так и в отдаленные клетки и могут влиять на фенотип клетки-реципиента [51]. Содержащиеся во внеклеточных везикулах метаболиты отражают состояние продуцирующих их клеток, что обуславливает возможность их использования в качестве биомаркеров различных заболеваний. Поступление везикул из клеток в тканевые жидкости позволяет оценить состояние различных органов, не прибегая к тканевой биопсии, а воспользоваться малоинвазивной, так называемой жидкостной биопсией.

Показана важная роль внеклеточных везикул в обеспечении взаимодействия различных клеток сетчатки, регуляции ВГД и в патогенезе глаукомы [52]. В СЖ обнаружены различные внеклеточные везикулы [53], изучение их состава открыло новые возможности поиска в СЖ биомаркеров глазных и прочих болезней. Однако пока количество исследований, в которых предпринимались попытки исследовать внеклеточные везикулы в СЖ, ограничено. S. Tamkovich и соавт. [54] были первыми, кто охарактеризовал содержание внеклеточных везикул в СЖ пациентов с ПОУГ. Показано, что полученные из СЖ везикулы содержат значительно более высокие, чем в контроле, концентрации геномной dsДНК и трех различных микро-РНК: miR-146b, miR-16 и miR-126, что свидетельствует об их участии в развитии глаукомы [54]. Во внеклеточных везикулах СЖ пациентов с ПОУГ обнаружены также провоспалительные белки [11]. Из метаболитов, переносимых внеклеточными везикулами, наибольший интерес в качестве кандидатов в биомаркеры глазных болезней вызывают микро-РНК. Они представляют собой короткие некодирующие РНК длиной 18–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию почти трети генома на посттранскрипционном уровне. Микро-РНК участвуют в патогенезе многих заболеваний человека [55, 56]. Недавно стала очевидной их роль при глаукоме [57] (табл. 2). В СЖ выявлено около 300 различных микро-РНК [58].

В работе М. Pinazo-Durán и соавт. [59] в СЖ идентифицировано 122 микро-РНК, из которых 95 экспрессировались как у пациентов с ПОУГ, так и в группе сравнения. Экспрессия остальных микро-РНК изменялась при глаукоме. Наиболее надежными кандидатами в диагностические биомаркеры глаукомы авторы сочли hsa-miR-26b-5p (участвует в клеточной пролиферации и апоптозе), hsa-miR-152-3p (регулятор клеточной пролиферации и экспрессии внеклеточного матрикса), hsa-miR-30e-5p (регулирует аутофагию и апоптоз) и hsa-miR-151a-3p (регулятор пролиферации миобластов).

Таблица 2. Содержание микро-РНК в слезной жидкости при глаукоме
Table 2. MiRNAs in tear fluid of patients with glaucoma

Изменение содержания микро-РНК Changes of miRNA expression	Источник литературы Reference
Содержание miR-146b, miR-16 и miR-126 значительно повышено при ПОУГ miR-146b, miR-16 and miR-126 are significantly increased in POAG	54
Идентифицировано 122 микро-РНК, из них 95 обнаружены и у пациентов с ПОУГ, и в контроле. Диагностическую ценность представляют hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-30e-5p и hsa-miR-151a-3p 122 miRNA identified, 95 are present in POAG and in healthy subjects. Diagnostically significant are hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-30e-5p, and hsa-miR-151a-3p	59
Содержание miR-26b-5p, miR-152-3p, miR-30e-5p, miR-125b-2-5p, miR-224-5p и miR-27a-3p повышено, а miR-151a-3p и miR-1307-3p понижено в СЖ пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой с преходящей глазной гипертензией miR-26b-5p, miR-152-3p, miR-30e-5p, miR-125b-2-5p, miR-224-5p and miR-27a-3p increased; miR-151a-3p and miR-1307-3p decreased in POAG in comparison with temporary ocular hypertension	60

В другом исследовании показано изменение содержания 8 микро-РНК при ПОУГ, из них содержание 5 микро-РНК было повышено, а 3 снижено. Большинство генов-мишеней, соответствующих этим 8 микро-РНК, связаны с изменениями во внеклеточном матриксе, апоптозом, воспалением и окислительным стрессом, а также с нарушением гомеостаза в водянистой влаге и нейродегенерацией. Повышение содержания miR-152-3p в СЖ пациентов с ПОУГ подтверждает данные о важной роли этой микро-РНК в изменениях трабекулярной сети при ПОУГ [60]. Следует отметить, что выделение микро-РНК из СЖ проводили по-разному: из выделенных внеклеточных везикул [54] и из нативной слезы [60], что затрудняет прямое сравнение этих исследований.

Высокая стабильность, устойчивость к деградации при хранении, относительная простота измерения обеспечивают возможность использования определения микро-РНК в клинической практике.

Катехоламины. При ПОУГ в СЖ изменяется содержание катехоламинов, которые играют важную роль в патогенезе глаукомы, участвуя в регуляции ВГД, тонуса и роста сосудов, восприятию светового сигнала в сетчатке [61]. Содержание дофамина в СЖ намного превышает его содержание в плазме крови [62]. В СЖ дофамин и его метаболиты могут поступать из нервных окончаний, находящихся в конъюнктиве, слезной железе и мейбомиевых железах. У пациентов с ПОУГ обнаружено снижение концентрации дофамина в СЖ, как и при нейродегенеративных процессах в центральной нервной системе [63–65]. Снижение содержания дофамина в СЖ может служить признаком как нарушения регуляции ВГД, так и начала развития нейродегенеративных процессов в сетчатке.

ВЫВОДЫ

1. Биохимический состав СЖ изменяется до появления клинических признаков глаукомы, что делает ее источником маркеров прогноза развития глаукомы.

2. Изменения состава СЖ при глаукоме отличаются от возрастных изменений.

3. Изменения состава СЖ зависят от стадии глаукомы, что важно для прогноза характера течения глаукомы и оценки эффективности терапии.

4. Проводимое лечение оказывает влияние на состав СЖ не только за счет консервантов, содержащихся в гипотензивных препаратах, но и за счет действия самих лекарственных веществ, что может быть использовано для индивидуального подбора терапии.

5. Изменения поверхности глаза при глаукоме, возникающие под влиянием лекарственных препаратов, сходны с признаками ССГ, но метаболические процессы в СЖ при глаукоме отличаются от тех, которые протекают в глазах с ССГ без глаукомы.

6. Существуют значительные различия состава СЖ при ПОУГ и ПЭС, которые отражают различия в механизмах возникновения этих заболеваний. Состав СЖ при ПЭС без глаукомы и с глаукомой различается, что делает возможным прогнозирование развития глаукомы при ПЭС.

Современные технологии, позволяющие проводить исследования в малом объеме материала, неинвазивность и простота забора слезы позволяют внедрить анализ СЖ в клиническую практику. Содержащиеся в СЖ в достаточном количестве регуляторные белки, материал внеклеточных везикул, в том числе микро-РНК, катехоламины и другие биологически активные компоненты, реагируют на патологические процессы, протекающие при глаукоме,

что может быть использовано в лабораторной диагностике. Во избежание методических ошибок, как и во всех методах лабораторной диагностики, при анализе состава СЖ важен преаналитический этап, а именно правильный, стандартизированный, атравматичный забор материала и правильное хранение его до проведения измерений.

Литература/References

1. Casemore RK, Wolffsohn JS, Dutta D. Human tear protein analysis using a quantitative microfluidic system: A pilot study. *Eye Contact Lens*. 2023; 49 (11): 498–504. doi: 10.1097/ICL.0000000000001036
2. Мошетьева Л.К., Волков О.А. Современное представление о слезной жидкости, значение ее в диагностике. *Клиническая офтальмология*. РМЖ. 2004; 5 (4): 138–41. [Moshetova L.K., Volkov O.A. Modern conception of lacrimal fluid, its role in diagnostics. *Klinicheskaya oftalmologia*. 2004; 5 (4): 138–41 (In Russ.).]
3. Gachon AM, Richard J, Dastugue B. Human tears: Normal protein pattern and individual protein determinations in adults. *Curr Eye Res*. 1982; 2 (5): 301–8. doi: 10.3109/02713688209000774
4. Näntinen J, Aapola U, Nukareddy P, Uusitalo H. Clinical tear fluid proteomics — A novel tool in glaucoma research. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (15): 8136. doi: 10.3390/ijms23158136
5. Ponzini E, Santambrogio C, De Palma A, et al. Mass spectrometry-based tear proteomics for noninvasive biomarker discovery. *Mass Spectrom Rev*. 2022; 41 (5): 842–60. doi: 10.1002/mas.21691
6. Zhan X, Li J, Guo Y, Golubnitschaja O. Mass spectrometry analysis of human tear fluid biomarkers specific for ocular and systemic diseases in the context of 3P medicine. *EPMA J*. 2021; 12: 449–75. doi: 10.1007/s13167-021-00265-y
7. Baksheeva VE, Tiulina VV, Iomdina EN, et al. Tear nanoDSF denaturation profile is predictive of glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (8): 7132. doi: 10.3390/ijms24087132
8. Näntinen J, Jylhä A, Aapola U, et al. Age-associated changes in human tear proteome. *Clin Proteom*. 2019; 16: 11. doi: 10.1186/s12014-019-9233-5
9. Pieragostino D, Agnifili L, Fasanella V, et al. Shotgun proteomics reveals specific modulated protein patterns in tears of patients with primary open angle glaucoma naïve to therapy. *Mol Biosyst*. 2013; 9 (6): 1108–16. doi: 10.1039/c3mb25463a. 2013;12
10. Pieragostino D, Bucci S, Agnifili L, et al. Differential protein expression in tears of patients with primary open angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Mol Biosyst*. 2012; 8: 1017–28. doi: 10.1039/C1MB05357D
11. Rossi C, Cicalini I, Cufaro MC, et al. Multi-omics approach for studying tears in treatment-naïve glaucoma patients. *Int J Mol. Sci*. 2019; 20 (16): 4029. doi: 10.3390/ijms20164029
12. Calandrella N, De Seta C, Scarsella G, Risuleo G. Carnitine reduces the liperoxidative damage of the membrane and apoptosis after induction of cell stress in experimental glaucoma. *Cell Death Dis*. 2010; 1 (8): e62. doi: 10.1038/cddis.2010.40
13. Wong TT, Zhou L, Li J, et al. Proteomic profiling of inflammatory signaling molecules in the tears of patients on chronic glaucoma medication. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 7385–91. doi: 10.1167/iovs.10-6532
14. Funke S, Beck S, Lorenz K, et al. Analysis of the effects of preservative-free Tafluprost on the tear proteome. *Am J Transl Res*. 2016; 8: 4025–39.
15. Näntinen J, Jylhä A, Aapola U, et al. Patient stratification in clinical glaucoma trials using the individual tear proteome. *Sci Rep*. 2018; 8: 12038. doi: 10.1038/s41598-018-30369-x
16. Vaajanen A, Näntinen J, Aapola U, Gielen F, Uusitalo H. The effect of successful trabeculectomy on the ocular surface and tear proteomics — a prospective cohort study with 1-year follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99: 160–70. doi: 10.1111/aos.14526
17. Marola OJ, Syc-Mazurek SB, Howell GR, Libby RT. Endothelin 1-induced retinal ganglion cell death is largely mediated by JUN activation. *Cell Death Dis*. 2020; 11 (9): 811. doi: 10.1038/s41419-020-02990-0
18. Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Н.Г. и др. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129 (4): 20–3. [Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Davydova N.G., et al. Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik Oftal'mologii*. 2013; 129 (4): 20–3 (In Russ.).]
19. Баранов В.И., Маркова Е.В. Определение маркеров сосудистой эндотелиальной дисфункции в слезной жидкости при псевдоэкзофалиативной глаукоме. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 13 (1): 58–61. [Baranov V.I., Markova E.V. Determination of vascular endothelial dysfunction markers in the tear fluid in pseudoexfoliation glaucoma. *Med Bull Bashkortostan*. 2018; 13 (1): 58–61 (In Russ.).]
20. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Балацкая Н.В., Куликова И.Г. Особенности местного и системного цитокинового статуса

- у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2016; 15 (1): 3–12. [Slepova O.S., Arapiev M.U., Lovpache D.N., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Specifics of local and systemic cytokine profile in healthy people of different ages and patients with early stage of primary open-angle glaucoma. *National journal Glaucoma*. 2016; 15 (1): 3–12 (In Russ.)]. doi:10.1097/00004647-199605000-00004
21. Черных В.В., Ермакова О.В., Орлов Н.Б. и др. Особенности содержания провоспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях при первичной открытоугольной глаукоме. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018; 38 (5): 5–10. [Chernykh V.V., Ermakova O.V., Orlov N.B., et al. Features of the content of proinflammatory cytokines in lacrimal and intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *Siberian Scientific medical journal*. 2018; 38 (5): 5–10 (In Russ.)].
 22. Агарков Н.М., Чухраев А.М., Яблокова Н.В. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (6): 1163–8. [Agarkov N.M., Chukhraev A.M., Yablokova N.V. Diagnosis and prediction of primary open-angle glaucoma by the level of local cytokine. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2019; 21 (6): 1163–8 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168
 23. Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В., Маркелова Е.В. Локальная цитокиновая регуляция на разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014; 4: 46–8. [Khokhlova A.S., Kiriienko A.V., Filina N.V., Markelova E.V. Local cytokine regulation at different stages of primary open-angle glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2014; 4: 46–8 (In Russ.)].
 24. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved latanoprost. *Ocul Surf*. 2017; 15 (4): 723–9. doi: 10.1016/j.jtos.2017.03.004
 25. Manni G, Centofanti M, Oddone F, Parravano M, Bucci MG. Interleukin-1 β tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139: 72–7. doi:10.1016/j.ajo.2004.08.028
 26. Reddy S, Sahay P, Padhy D, et al. Tear biomarkers in latanoprost and bimatoprost treated eyes. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0201740. doi:10.1371/journal.pone.0201740
 27. Benitez-Del-Castillo J, Cantu-Dibildox J, Sanz-Gonzalez SM, Zanon-Moreno V, Pinazo-Duran MD. Cytokine expression in tears of patients with glaucoma or dry eye disease: a prospective, observational cohort study. *Eur J Ophthalmol*. 2019; 29 (4): 437–43. doi: 10.1177/1120672118795399
 28. Sahay P, Reddy S, Prusty BK, Modak R, Rao A. TGF β 1, MMPs and cytokines profiles in ocular surface: possible tear biomarkers for pseudoexfoliation. *PLoS One*. 2021; 16 (4): e0249759. doi: 10.1371/journal.pone.0249759
 29. Csösz É, Deák E, Tóth N, et al. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. 2019; 9: 1020–8. doi: 10.1002/2211-5463.12637
 30. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Cytokine profile in tear and aqueous humor of primary open-angle patients as a prognostic factor for trabeculectomy outcome. *Eur J Ophthalmol*. 2021; 11206721211055964. doi: 10.1177/11206721211055965
 31. Lambuk L, Mohd Lazaldin MA, Ahmad S, et al. Brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection in glaucoma: a review of current state of the art. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 875662. doi: 10.3389/fphar.2022.875662
 32. Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Ловпаче Д.Н. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции. *Вестник офтальмологии*. 2012; 128 (4): 27–31. [Slepova O.S., Frolov M.A., Morozova N.S., Frolov A.M., Lovpache D.N. Markers of Fas-mediated apoptosis in primary open-angle glaucoma and opportunities of their pharmacological correction. *Vestnik Oftal'mologii*. 2012; 128 (4): 27–31 (In Russ.)].
 33. Wu Y, Hu Y, Jiang N, et al. Quantitative brain-derived neurotrophic factor lateral flow assay for point-of-care detection of glaucoma. *Lab Chip*. 2022; 22 (18): 3521–32. doi: 10.1039/d2lc00431c
 34. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Curr Eye Res*. 2018; 43: 224–31. doi: 10.1080/02713683.2017.1396617
 35. Ghaffariyeh A, Honaripisheh N, Shakiba Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with normal-tension glaucoma. *Optometry*. 2009; 80: 635–8. doi: 10.1016/j.optm.2008.09.014
 36. Габдрахманова А.Ф., Азнабаева Л.Ф., Абизгильдина Г.Ш., Курбанов С.А. Молекулярные механизмы нейроретинопротекции при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (5): 54–60. [Gabrakhmanova A.F., Aznabaeva L.F., Abizgil'dina G.Sh., Kurbanov S.A. Molecular mechanisms of neuroretinoprotection in primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (5): 54–60 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma201813405154
 37. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Mol Vis*. 2022; 28: 39–47.
 38. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, et al. Ciliary neurotrophic factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. 2017 Nov 17; 23: 799–809. PMID: 29225456.
 39. de Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol*. 2006; 7: R72. doi: 10.1186/gb-2006-7-8-r72
 40. Kim MH, Lim SH. Matrix metalloproteinases and glaucoma. *Biomolecules*. 2022; 12 (10): 1368. doi: 10.3390/biom12101368
 41. Reddy S, Sahay P, Padhy D, et al. Tear biomarkers in Latanoprost and Bimatoprost treated eyes. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0201740. doi: 10.1371/journal.pone.0201740
 42. Zaleska-Żmijewska A, Strzemecka E, Wawrzyniak ZM, Szaflik JP. Extracellular MMP-9-based assessment of ocular surface inflammation in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2019; 2019: 1240537. doi: 10.1155/2019/1240537
 43. Yang Y, Huang C, Lin X, et al. 0.005% preservative-free Latanoprost induces dry eye-like ocular surface damage via promotion of inflammation in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 3375–84. doi: 10.1167/iovs.18-24013
 44. Ito T, Ohguro H, Mamiya K, Ohguro I, Nakazawa M. Effects of antiglaucoma drops on MMP and TIMP balance in conjunctival and subconjunctival tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 823–30. doi: 10.1167/iovs.05-0902
 45. Micera A, Di Zazzo A, Esposito G, et al. Age-related changes to human tear composition. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 2024–31. doi: 10.1167/iovs.17-23358
 46. Sahay P, Rao A, Padhy D, et al. Functional activity of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in tears of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58: BIO106–BIO113. doi: 10.1167/iovs.17-21723
 47. Barcelona PF, Saragovi HU. A pro-neurite growth factor (proNGF) and NGF binding protein, α_2 -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
 48. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. и др. Мультифункциональный белок альфа-2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология*. 2022; 19 (4): 835–40. [Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., et al. Multifunctional protein Alpha2-macroglobulin in tear fluid and blood serum of patients with glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2022; 19 (4): 835–40 (In Russ.)]. doi:10.18008/1816-5095-2022-4-835-840
 49. Borovic D, Bendelic E, Chiselija D. Studijl sistemelor biochimice kinin-kalikreina și renină--angiotensină în glaucomul primitiv cu unghi deschis [Study of kinin-kalikein and renin--angiotensin systems in patients with primary open angle glaucoma]. *Oftalmologia*. 2009; 53 (2): 61–8.
 50. Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Н.Г. и др. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129 (4): 20–3. [Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Davydova N.G., et al. Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 129 (4): 20–3 (In Russ.)].
 51. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*. 2018; 7 (1): 1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750
 52. Lucci C, De Groef L. On the other end of the line: extracellular vesicle-mediated communication in glaucoma. *Front Neuroanat*. 2023; 17: 1148956. doi: 10.3389/fnana.2023.1148956
 53. Григорьева А.Е., Тамкович С.Н., Еремина А.В. и др. Экзосомы слезной жидкости здоровых людей: выделение, идентификация и характеристика. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (1): 99–106. [Grigor'eva A.E., Tamkovich S.N., Eremina A.V., et al. Characteristics of exosomes and microparticles discovered in human tears. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62 (1): 99–106 (In Russ.)].
 54. Tamkovich S, Grigor'eva A, Eremina A, et al. What information can be obtained from the tears of a patient with primary open angle glaucoma? *Clin Chim Acta*. 2019; 495: 529–37. doi: 10.1016/j.cca.2019.05.028
 55. Dai S, Li F, Xu S, Hu J, Gao L. The important role of miR-1-3p in cancers. *J Transl Med*. 2023; 21 (1): 769. doi: 10.1186/s12967-023-04649-8
 56. Katsiupa M, Kourampi I, Oikonomou E, et al. Novel biomarkers and their role in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome. *Life*. 2023; 13 (10): 1992. doi: 10.3390/life13101992
 57. Greene KM, Stamer WD, Liu Y. The role of microRNAs in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2022; 215: 108909. doi: 10.1016/j.exer.2021.108909
 58. Chan HW, Yang B, Wong W, et al. A pilot study on microRNA profile in tear fluid to predict response to anti-VEGF treatments for diabetic macular edema. *J Clin Med*. 2020; 9: 2920. doi: 10.3390/jcm9092920
 59. Pinazo-Durán MD, Zanon-Moreno V, García-Villanueva C, et al. Biochemical-molecular-genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor,

- and blood of primary open-angle glaucoma patients. *Front Med.* 2023; 10: 1157773. doi: 10.3389/fmed.2023.1157773
60. Raga-Cervera J, Bolarin JM, Millan JM, et al. miRNAs and genes involved in the interplay between ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. Oxidative stress, inflammation, and apoptosis networks. *J Clin Med.* 2021; 10 (11): 2227. doi: 10.3390/jcm10112227
 61. Pescosolido N, Parisi F, Russo P, Buomprisco G, Nebbioso M. Role of dopaminergic receptors in glaucomatous disease modulation. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 193048. doi: 10.1155/2013/193048
 62. Sharma NS, Acharya SK, Nair AP, et al. Dopamine levels in human tear fluid. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67 (1): 38–41. doi: 10.4103/ijo.IJO_568_18
 63. Зубарева Т.В., Киселева З.М. Содержание катехоламинов в слезной жидкости здоровых людей и больных глаукомой. *Офтальмология.* 1977; 175 (6): 339–44. [Zubareva T.V., Kiseleva Z.M. Catecholamine content of the lacrimal fluid of healthy people and glaucoma patients. *Ophthalmologica.* 1977; 175 (6): 339–44 (In Russ.).] doi: 10.1159/000308678
 64. Bogdanov V, Kim A, Nodel M, et al. A pilot study of changes in the level of catecholamines and the activity of α -2-macroglobulin in the tear fluid of patients with Parkinson's disease and Parkinsonian mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4736. doi: 10.3390/ijms22094736
 65. 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 oftal'mologii.* 2018; 134 (4): 41–6 (In Russ.).] doi:10.17116/oftalma201813404141

Вклад авторов в работу: Н.Б. Чеснокова — написание и редактирование статьи; Т.А. Павленко — редактирование статьи; О.В. Безнос — редактирование и оформление статьи.

Authors' contribution: N.B. Chesnokova — writing and editing of the article; T.A. Pavlenko — editing of the article; O.V. Beznos — editing and technical preparation of the article.

Поступила: 24.01.2024. Переработана: 15.02.2024. Принята к печати: 16.02.2024

Originally received: 24.01.2024. Final revision: 15.02.2024. Accepted: 16.02.2024

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

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

Ольга Валерьевна Безнос — врач отдела патофизиологии и биохимии

Для контактов: Наталья Борисовна Чеснокова,
nchesnokova2012@yandex.ru

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

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of pathophysiology and biochemistry

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry

Olga V. Beznos — physician, department of pathophysiology and biochemistry

For contacts: Natalya B. Chesnokova,
nchesnokova2012@yandex.ru