



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА: **Заболевания переднего отдела глаза**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Клинико-генетические особенности при полной и частичной врожденной аниридии**
Н.В. Суханова, В.В. Кадышев, Т.А. Васильева, А.В. Марахонов, Л.А. Катаргина, С.И. Куцев, Р.А. Зинченко 2
- Состояние липидного слоя слезной пленки при различных формах синдрома «сухого глаза»**
Т.Н. Сафонова, В.В. Аверич, Е.С. Медведева 9
- Синдром «сухого глаза» перед кераторефракционной хирургией: частота встречаемости и патогенетически ориентированная терапия**
Н.В. Майчук, И.С. Малышев, М.Р. Образцова 14
- Эффективность синустрабекулэктомии в современной клинической практике**
А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржецкий, А.Я. Вукс 21
- Изменение рефракции передней и задней поверхностей роговицы в раннем послеоперационном периоде после синустрабекулэктомии**
В.В. Аверич, А.В. Волжанин, Г.Б. Егорова 27
- Клиническое и экспериментальное обоснование применения фенилэфрина с гипромеллозой в лечении перенапряжения аккомодации у пациентов с миопией**
М.В. Махова, Е.В. Ших, В.В. Страхов, Д.С. Блинов, Г.К. Полуосьмак, Е.В. Семелева, Е.В. Блинова 33
- Оценка эффективности транспупиллярной гексагональной паттерновой лазеркоагуляции сетчатки в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных**
А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, Ю.А. Сидорова, В.В. Фирсова 39
- ОБЗОРЫ**
- Диагностика глаукомы на современном этапе**
А.Б. Мовсян, А.В. Куроедов 47
- К вопросу оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в схеме ведения пациента с катарактой**
Т.А. Морозова 54
- Каротиноиды в терапии возрастной макулярной дегенерации: система доставки имеет значение**
М.Л. Максимов, Ж.Г. Оганезова, И.Д. Каннер, А.А. Вознесенская 60
- Роль и механизмы интраокулярной инфузии при микроинвазивной гильотинной и ультразвуковой витрэктомии**
Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, Т.И. Дибаяев, Т.Н. Исмагилов 66



Главный редактор: ЕГОРОВ Евгений Алексеевич

(профессор, президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия)

Editor-in-Chief: Evgeniy A. EGOROV (Professor, Russian Glaucoma Society President, Moscow, Russia)**Зам. главного редактора: КУРОЕДОВ Александр Владимирович**

(д.м.н., профессор кафедры, Москва, Россия)

Deputy Editor-in-Chief: Aleksandr V. KUROYEDOV (Professor of Ophthalmology Department, Moscow, Russia)**Редакционная коллегия / Editorial board****АЛЕКСЕЕВ Владимир Николаевич**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Vladimir N. ALEKSEEV, Professor, St. Petersburg, Russia**БИКБОВ Мухаррам Мухтарамович**, чл.-корр. АН РБ, профессор, Уфа, Россия
Mukharram M. BIKBOV, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia**БОТАБЕКОВА Турсунгуль Кобжасаровна**, чл.-корр. НАН РК, профессор, Алматы, Казахстан
Tursungul K. BOTABEKOVA, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Kazakhstan, Professor, Almaty, Kazakhstan**БРЖЕСКИЙ Владимир Всеволодович**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Vladimir V. BRZHESKIY, Professor, St. Petersburg, Russia**БРОВКИНА Алевтина Федоровна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Alevtina F. BROVKINA, Academician of the Russian Academy Science, Professor, Moscow, Russia**ЗОЛОТАРЕВ Андрей Владимирович**, профессор, Самара, Россия
Andrey V. ZOLOTAREV, Professor, Samara, Russia**ЕГОРОВ Алексей Евгеньевич**, профессор, Москва, Россия
Aleksey E. EGOROV, Professor, Moscow, Russia**ЕРИЧЕВ Валерий Петрович**, профессор, вице-президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия
Valeriy P. ERICHEV, Professor, Russian Glaucoma Society Vice-President, Moscow, Russia**ИВАНОВА Нанули Викторовна**, профессор, Симферополь, Россия
Nanuli V. IVANOVA, Professor, Simferopol, Russia**КАСИМОВ Эльмар Мустафа Оглы**, чл.-корр. НАНА, профессор, Баку, Азербайджан
Elmar M. O. KASIMOV, Corresponding Member of the Azerbaijan National Academy of Sciences, Professor, Baku, Azerbaïdzhân**МОШЕТОВА Лариса Константиновна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия

Larisa K. MOSHETOVA, Professor, Academician of the Russian Academy Science, Moscow, Russia

СИДОРЕНКО Евгений Иванович, чл.-корр. РАН, профессор, Москва, Россия

Evgeniy I. SIDORENKO, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Professor, Moscow, Russia

СТРАХОВ Владимир Витальевич, профессор, Ярославль, Россия

Vladimir V. STRAKHOV, Professor, Yaroslavl, Russia

ЧЕРНЫХ Валерий Вячеславович, профессор, Новосибирск, Россия

Valeriy V. Chernykh, Professor, Novosibirsk, Russia

ЩУКО Андрей Геннадиевич, профессор, Иркутск, Россия

Andrey G. SHCHUKO, Professor, Irkutsk, Russia

DADA Tanuj, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India**HARRIS Alon**, Professor of Ophthalmology, Indiana, USA**HOLLÓ Gabor**, Professor of Ophthalmology, Budapest, Hungary**PFEIFFER Norbert**, Professor of Ophthalmology, Mainz, Germany**SHAARAWY Tarek**, Ass. Professor of Ophthalmology, Geneva, Switzerland**THYGESEN John**, Professor of Ophthalmology, Copenhagen, Denmark**TRAVERSO Carlo**, Professor of Ophthalmology, Genova, Italy**КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ** научно-клиническое рецензируемое издание

Том 23, №1, 2023

Учредитель ООО "Русский Медицинский Журнал"

Издатель и редакция ООО "Медицина-Информ"

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: +7(495) 545-09-80; факс: +7(495) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://clinophth.com/>

Главный редактор: профессор Е.А. Егоров

Научные редакторы: к.м.н. Ж.Г. Оганезова,

Л.С. Ладенкова,

М.В. Челюканова

Редактор-корректор: Т.В. Дека

Дизайн: Д.Б. Баранов, Ю.М. Тарабрина

Распространение: М.В. Казаков, Е.В. Федорова

Техническая поддержка и версия в Интернет: К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар» Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Заказ № 327191. Тираж 7000 экз.

Распространяется по подписке (индекс 57971)

Свободная цена

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-73422 от 03 августа 2018 года

Журнал является научно-клиническим рецензируемым изданием. В связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Правила оформления статей, представляемых к публикации в журнал «Клиническая офтальмология», указаны на сайте <https://clinophth.com>.

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021 — 0,884

▲ — на правах рекламы

Дата выхода в свет 27.02.2023

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY

Vol. 23, №1, 2023

Founder LLC "Russian Medical Journal"

Publisher and Editorial Office LLC "Meditsina-Infom"

Address: 8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7 (495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://clinophth.com/>

Editor-in-Chief: Evgeniy A. Egorov

Scientific editors: Janna G. Oganезova,

Lyudmila S. Ladenkova,

Marina V. Chelyukanova

Proof-reader: Tat'yana V. Deka

Design: Dmitry B. Baranov,

Yuliya M. Tarabrina

Distribution: Mikhail V. Kazakov, Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version: Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva Star» Address: 20-3, Electrozavodskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation

Order No. 327191. Circulation of 7000 copies

Distributed by subscription (index 57971)

Open price

Media outlet's registration certificate PI No. FS77-73422 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on August 03, 2018

This journal is a scientific issue for doctors. As a result, the requirements of the Federal law No. 436-FZ "On Protection of Children from Information Harmful to Their Health and Development" do not apply to this journal"

The Journal is indexed in Scopus

Date of issue: 27/02/2023



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Interregional public organization «Glaucoma Society»



MAIN TOPIC: Anterior eye segment diseases

ORIGINAL RESEARCH

- Clinical and genetic characteristics of a total or partial congenital aniridia**
N.V. Sukhanova, V.V. Kadyshchev, T.A. Vasilieva, A.V. Marakhonov, L.A. Katargina, S.I. Kutsev, R.A. Zinchenko 2
- The assessment of the tear film lipid layer in different types of dry eye syndrome**
T.N. Safonova, V.V. Averich, E.S. Medvedeva 9
- Dry eye syndrome before corneal refractive surgery: the prevalence and pathogenesis-oriented therapy**
N.V. Maychuk, I.S. Malyshev, M.R. Obratsova 14
- The efficacy of sinustrabeculectomy in the modern clinical practice**
A.V. Antonova, V.P. Nikolaenko, V.V. Brzhesky, A.Ya. Vuks 21
- Refraction changes in the anterior and posterior corneal surfaces during the early postoperative period following sinus trabeculectomy**
V.V. Averich, A.V. Volzhanin, G.B. Egorova 27
- Clinical and experimental rationale for using phenylephrine with hypromellose for the treatment of extra accommodation strain in patients with myopia**
M.V. Makhova, E.V. Shikh, V.V. Strakhov, D.S. Blinov, G.K. Poluosmak, E.V. Semeleva, E.V. Blinova 33
- Evaluation of the efficacy of transpupillary hexagonal pattern laser coagulation of the retina in the treatment of active stages of retinopathy of prematurity**
A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, Yu.A. Sidorova, V.V. Firsova 39

REVIEW ARTICLES

- Making a diagnosis of glaucoma at the present time**
A.B. Movsisyan, A.V. Kuroyedov 47
- On the optimal selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management scheme of cataract patients**
T.A. Morozova 54
- Carotenoids in the treatment of age-related macular degeneration: a drug delivery system does matter**
M.L. Maksimov, J.G. Oganezova, I.D. Kanner, A.A. Voznesenskaya 60
- The role and mechanisms of intraocular infusion during microinvasive guillotine and ultrasonic vitrectomy**
B.M. Aznabaev, T.R. Mukhamadeev, T.I. Dibaev, T.N. Ismagilov 66



Клинико-генетические особенности при полной и частичной врожденной аниридии

Н.В. Суханова¹, В.В. Кадышев¹, Т.А. Васильева¹, А.В. Марахонов¹, Л.А. Катаргина²,
С.И. Куцев¹, Р.А. Зинченко^{1,3}

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение клинико-генетических корреляций между особенностями клинических проявлений врожденной аниридии (ВА) и мутациями разного типа в гене PAX6 (включая хромосомные делеции, удаляющие часть или весь ген).

Материал и методы: в исследование включили 83 пациента из 76 неродственных семей с клиническими признаками ВА. Средний возраст пациентов составил 11,5±10,3 года. Всем больным выполняли полное офтальмологическое обследование, молекулярно-генетическое обследование и консультирование. Для поиска генетической причины ВА проводился анализ малых мутаций в гене PAX6 методом секвенирования по Сэнгеру нуклеотидной последовательности 13 экзонов и прилегающих интронных областей и анализ числа копий генов в хромосомной области 11p13 методом мультиплексной реакции лигазозависимой амплификации проб (MLPA). Далее, в случаях выявления хромосомной делеции, затрагивающей ген WT1, для подтверждения результатов MLPA проведена таргетная флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с локус-специфичным ДНК-зондом на ген WT1. Функциональное *in vitro* исследование последствий вариантов нуклеотидной последовательности в интронах проведено в лаборатории функциональной геномики ФГБНУ «МГНЦ» по оригинальной методике.

Результаты исследования: наиболее частыми признаками, сопутствующими ВА, стали гипоплазия фовеа, нистагм, изменения в хрусталике, недостаточность лимбальных стволовых клеток (НЛСК). Перечисленные признаки встречались более чем в 60% случаев. У пациентов с мутациями сайтов сплайсинга статистически значимо ($p=0,004996$) более часто встречается частичная ВА, чем при других видах мутаций. У пациентов с нонсенс-мутациями чаще встречались гипоплазия зрительного нерва ($p=0,04779$), сходящееся косоглазие ($p=0,010882$), аниридийная кератопатия в сочетании с НЛСК ($p=0,013236$). У пациентов с делецией 3'-цис-регуляторного региона отмечено более частое развитие вторичной глаукомы ($p=0,020381$).

Заключение: при анализе гено-фенотипических корреляций удалось обнаружить статистические закономерности, которые могут указывать на взаимосвязь между клиническими признаками ВА и типом мутационных изменений.

Ключевые слова: врожденная аниридия, гипоплазия радужки, PAX6, мутации, особенности клинической картины, гено-фенотипические корреляции.

Для цитирования: Суханова Н.В., Кадышев В.В., Васильева Т.А. и др. Клинико-генетические особенности при полной и частичной врожденной аниридии. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):2–8. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-2-8.

Clinical and genetic characteristics of a total or partial congenital aniridia

N.V. Sukhanova¹, V.V. Kadyshev¹, T.A. Vasilieva¹, A.V. Marakhonov¹, L.A. Katargina²,
S.I. Kutsev¹, R.A. Zinchenko^{1,3}

¹Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

²Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess clinical and genetic correlations between the specific clinical manifestations of congenital aniridia (CA) and the spectrum of mutations in the PAX6 gene (including chromosomal deletions involving the entire PAX6 gene or its regions).

Patients and Methods: the study included 83 patients from 76 unrelated families with clinical patterns of congenital aniridia. The mean age of patients was 11.5±10.3 years. All patients underwent a comprehensive eye exam, molecular and genetic testing, as well as specialist consultation. To find a genetic cause of CA, the analysis of minor mutations in the PAX6 gene was performed by Sanger sequencing in order to determine the nucleotide sequence of 13 exons and adjacent intronic regions. Also, the number of gene copies of a chromosomal region 11p13 was evaluated by using multiplex reaction of Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) assay. In those cases where a chromosomal deletion involving the WT1 gene was detected, a target fluorescent *in situ* hybridization (FISH) with a locus-specific DNA-probe for the WT1 gene was carried out to prove the MLPA results. The functional *in vitro* analysis of the impact of intronic nucleotide sequence variants was performed in the laboratory of functional genomics of the Research Center for Medical Genetics (RCMG) using the original technique.

Results: the most common features associated with CA included foveal hypoplasia, nystagmus, disorders of the eye lens, and limbal stem cells deficiency (LSCD). These findings were reported in more than 60% of cases. Partial CA was significantly more prevalent in patients with splice-site mutations ($p=0.004996$) as compared to other mutation types. Optic nerve hypoplasia ($p=0.04779$), internal strabismus ($p=0.010882$), aniridia-associated keratopathy co-occurring with LSCD ($p=0.013236$) were diagnosed more frequently in patients with nonsense mutations. Secondary glaucoma was a more common finding in patients with the deletion of 3'-cis-regulatory region ($p=0.020381$).

Conclusion: the analysis of genotypic and phenotypic correlations has revealed statistical regularities which may underpin the relationship between the clinical pattern of CA and the types of mutations.

Keywords: congenital aniridia, foveal hypoplasia, PAX6, mutations, features of the clinical picture, geno-phenotypic correlations.

For citation: Sukhanova N.V., Kadyshev V.V., Vasilieva T.A. et al. Clinical and genetic characteristics of a total or partial congenital aniridia. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):2–8 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-2-8.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная аниридия (ОМIM #106210) (ВА) — это редкая врожденная наследственная патология глаза. ВА наследуется по аутосомно-доминантному типу. Более половины случаев ВА спорадические, без отягощенной семейной истории. Частота ВА составляет, по данным разных авторов, 1 случай на 40 000–96 000 человек [1, 2]. ВА в большинстве (85%) случаев наблюдается как самостоятельный порок развития глаза, в 13% случаев является составной частью клинической картины синдрома WAGR (Wilms tumor — опухоль Вильмса, Aniridia — аниридия, Genitourinary anomalies — патологии мочеполовых органов) (ОМIM #194072), в 2% может выявляться при других наследственных синдромах.

При ВА отмечается полное отсутствие или частичный дефект ткани радужной оболочки разной степени выраженности. Частичная или полная аниридия сочетается с гипоплазией фовеальной зоны и диска зрительного нерва, а также сопровождается светобоязнью, нистагмом и значительным снижением зрительных функций. Часто при аниридии наблюдается сопутствующая окулярная патология, включая катаракту, вторичную глаукому, помутнение и васкуляризацию роговицы, которые могут развиваться с рождения или в первую декаду жизни с постепенным прогрессированием [3].

Синдром WAGR включает сочетание аниридии с опухолью Вильмса, аномалиями мочеполовой системы и умственной отсталостью [4].

Врожденная аниридия обусловлена внутригенными мутациями гена *PAX6* или хромосомными перестройками, затрагивающими локус 11p13. При синдроме WAGR наблюдаются хромосомные перестройки региона 11p13, захватывающие, по крайней мере, два локуса генов *PAX6* и *WT1*.

Основной механизм действия мутаций при ВА — это гаплонедостаточность функции гена *PAX6*, возникающая из-за инактивации одного аллеля гена вследствие наличия мутации. Несмотря на это, экспрессивность одинаковых мутаций и, как следствие, клиническая картина у отдельных пациентов может быть очень разной даже в пределах одной семьи.

Описание глазного фенотипа у пациентов с ВА из-за множественности поражений почти всех структур глаза представляет собой важную и еще не решенную задачу.

Целью исследования явилось изучение клинико-генетических корреляций между особенностями клинических проявлений ВА и мутациями разного типа в гене *PAX6* (включая хромосомные делеции, удаляющие часть или весь ген).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 83 пациента из 76 неродственных семей с клиническими признаками ВА,

в том числе 46 (55,4%) мужчин и 37 (44,6%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 0 до 46 лет (69 (83,13%) пациентов были младше 16 лет), в среднем $11,5 \pm 10,3$ года.

Все пациенты или их законные представители подписали письменное информированное согласие на проведение обследования. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

За период 2017–2019 гг. было проведено комплексное офтальмологическое и молекулярно-генетическое обследование, из них под наблюдением в динамике находились 59 (71,08%) человек.

Основным критерием включения являлась ВА.

Критерием невключения являлось отсутствие мутации в гене *PAX6*.

Обследование пациентов проводили в НИИ педиатрии ЦКБ РАН, ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, ФГБНУ «МГНЦ» по протоколу офтальмологического и молекулярно-генетического обследования.

При соматическом осмотре пациентов выделяли признаки дисморфогенеза для исключения случаев сопутствующей синдромальной патологии в составе аниридии. Всем больным выполняли полное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, авторефрактометрию. Рефракцию у детей грудного, раннего и дошкольного возраста исследовали с помощью метода скиаскопии. Для оценки внутриглазного давления использовали тонометрию. По данным биомикроскопии документировали морфологические изменения переднего отрезка, изменение роговицы, хрусталика и стекловидного тела и степень отсутствия радужной оболочки. Офтальмоскопию выполняли с использованием широкоугольной бесконтактной асферической линзы.

Диагноз ВА подтверждали в ФГБНУ «МГНЦ», где проводили офтальмологическое обследование, молекулярно-генетическое изучение и медико-генетическое консультирование.

Выделение ДНК из жидкой периферической крови пациентов проводили с использованием набора Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Для поиска генетической причины ВА проводился анализ малых мутаций в гене *PAX6* методом секвенирования по Сэнгеру нуклеотидной последовательности 13 экзонов и прилегающих интронных областей (выполнено для экзонов с 3 по 13 транскрипционной изоформы NM_000280.4 и экзон 5a изоформы NM_001604.5, расположенного внутри интрона 5 главной изоформы) и анализ числа копий генов в хромосомной области 11p13 методом мультиплексной реакции лигазозависимой амплификации проб (MLPA). Далее, в случаях выявления хромосомной делеции, затрагивающей ген *WT1*,

для подтверждения результатов MLPA проведена таргетная флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с локус-специфичным ДНК-зондом на ген *WT1*. MLPA анализ проводился с использованием *in situ* гибридизация набора проб P219-B2 PAX6 (SALSA® MLPA® MRC-Holland, Голландия) в соответствии с рекомендациями производителя [5].

Для проведения FISH использовался набор FA0275 (Abnova, Taiwan). *In situ* гибридизация (интерфазная FISH) выполнена на препаратах, приготовленных из суспензии фиксированных некультивированных лимфоцитов периферической крови пациентов. Статус патогенности выявленных вариантов нуклеотидной последовательности устанавливался на основе рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики, геномики и ассоциации молекулярной патологии [6].

Функциональное *in vitro* исследование последствий вариантов нуклеотидной последовательности в интронах проведено в лаборатории функциональной геномики ФГБНУ «МГНЦ» по оригинальной методике [7].

Анализ гено-фенотипических корреляций, а также соотношений признаков ВА в зависимости от типа повреждения радужки проводился с использованием критерия Фишера путем построения таблиц сопряженности 2×2. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полная ВА (ПВА) наблюдалась у 46 (55,4%) пациентов. У 37 (44,6%) пациентов отмечена частичная ВА (ЧВА) с асимметричным сохранением рудиментарных остатков радужки, в том числе включая глаза с колубоматозными дефектами и участками секторальной гипоплазии.

Среди 83 исследованных пациентов из 76 семей для 16 (19,28%) установленаотягощенная семейная история ВА, спорадические случаи аниридии выявлены у 67 (80,72%) пациентов.

У 9 (10,8%) пациентов ВА подтвержден синдром WAGR. При синдроме WAGR ВА сопровождалась другими соматическими поражениями, которые включали: крипторхизм, гипоспадию, аномалии развития влагалища, матки, умственную отсталость с сопутствующими нейро-, психомоторными и речевыми задержками.

В таблице 1 представлены данные о патологии глаза при врожденной аниридии с учетом деления на 2 группы — ПВА и ЧВА.

Как показано в таблице 1, наиболее частым симптомом, встречающимся у всех пациентов как при ПВА, так и при ЧВА, являлась гипоплазия фовеа. Офтальмоскопические признаки фовеальной гипоплазии характеризовались отсутствием фовеальной депрессии, неровностью пигментации макулярной области.

У 81 (97,5%) пациентов с ВА выявлен оптический нистагм, в 81 (97,5%) случае присутствовал горизонтальный компонент, у 3 (3,6%) диагностирован ротаторный компонент.

Острота зрения при оптическом нистагме была низкой и колебалась от 0,06 до 0,3. Средняя величина остроты зрения без оптической коррекции составила 0,15, после адекватной коррекции — 0,2.

Изменения в хрусталике были зарегистрированы у 67 (80,7%) пациентов с ВА и во всех случаях имели двусторонний характер. Изменения в хрусталике проявлялись в виде врожденных катаракт (капсуло-лентикулярная — 23 (34,3%), заднекапсулярная — 3 (4,5%), лентикулярная — 14 (20,9%), центральная — 11 (16,4%) и атипичная —

Таблица 1. Соотношение признаков ВА в зависимости от типа повреждения радужки (частота признаков указана в каждой группе независимо)

Table 1. Relationship between the CA signs and the iris disorders (the sign prevalence is presented independently for each of the groups)

Признак Sign	Количество пациентов / Number of patients, n (%)			p-value
	Полная ВА / Total CA (n=46)	Частичная ВА / Partial CA (n=37)	Всего / Total (n=83)	
Гипоплазия фовеа / Foveal hypoplasia	46 (100)	37 (100)	83 (100)	1,00
Нистагм / Nystagmus	46 (100)	35 (94,59)	81 (97,5)	0,876
Изменения в хрусталике / Eye lens disorders	32 (69,57)	35 (94,59)	67 (80,72)	0,412
НЛСК / LSCD	38 (82,61)	27 (72,97)	65 (78,31)	0,741
Косоглазие / Strabismus	31 (82,61)	29 (78,38)	60 (72,29)	0,735
Гипоплазия ЗН / ON hypoplasia	33 (71,74)	21 (56,76)	54 (65,06)	0,596
Аниридная кератопатия вторичная Secondary aniridia-associated keratopathy	38 (82,61)	3 (8,11)	41 (49,4)	0,000013
Микрокорнеа / Microcornea	17 (36,96)	14 (37,84)	31 (37,34)	1,000
Вторичная глаукома / Secondary glaucoma	16 (34,78)	7 (18,92)	23 (27,71)	0,244
Врожденный микрофтальм / Congenital microphthalmos	10 (21,74)	7 (18,92)	17 (20,48)	1,000
Врожденная глаукома / Congenital glaucoma	10 (21,74)	4 (10,81)	14 (16,87)	0,382
Аниридный фиброзный синдром / Aniridic fibrosis syndrome	4 (8,7)	3 (8,11)	7 (8,43)	1,000

Примечание. НЛСК — недостаточность лимбальных стволовых клеток, ЗН — зрительный нерв.

Note. LSCD — limbal stem cells deficiency, ON — optic nerve.

9 (13,4%) и приобретенных катаракт (7 (8,5%)), к которым относились пылевидная и полная осложненная. При синдроме WAGR изменения в хрусталике диагностированы в 7 (77,8%) случаях от общего количества пациентов с данным синдромом.

Изменения, обнаруженные в ДЗН, также носили различный характер, их частота существенно не различалась при ПВА и ЧВА. Патологические глаукомные изменения ДЗН выявлены в 12 (14,5%) случаях.

Нарушение функции глазодвигательных мышц выявлено у 49 (59,04%) пациентов и имело различный характер: в 37 (44,6%) случаях — альтернирующее сходящееся косоглазие, в 10 (12,05%) — альтернирующее расходящееся косоглазие, в 2 (2,41%) случаях диагностировано паретическое сходящееся косоглазие.

Аниридная кератопатия (АК) развивалась у 41 (49,4%) пациента, при ПВА АК отмечалась статистически значимо чаще, чем при ЧВА ($p=1,3 \times 10^{-5}$).

Сроки манифестации глаукомы определялись различной степенью выраженности гониодисгенеза. Аномалия угла передней камеры (УПК) выявлена у 79 (95,2%) пациентов. У 3 (3,61%) пациентов из 83 УПК не осмотрен из-за высокой амплитуды нистагма. В 1 (1,2%) случае УПК был открыт. При ЧВА аномалия УПК диагностирована у 33 (89,1%) человек (74 глаза), при ПВА — у всех 46 (100%). Различий в рассматриваемых группах не выявлено.

Степень аметропии удалось определить у 76 (91,6%) пациентов, у остальных 7 (8,4%) пациентов (3 (6,5%) с ПВА и 4 (10,8%) с ЧВА) рефрактокератометрия оказалась невозможна в связи с помутнением оптических сред из-за выраженной АК и помутнений хрусталика. В 46 (56,6%) случаях аномалии рефракции сочетались с астигматизмом. При частичной аниридии в разных возрастных группах выявлено 22 (59,4%) случая с астигматизмом. У пациентов с ЧВА наблюдалась тенденция к увеличению угла косоглазия при повышении степени аномалии рефракции, однако прямой взаимосвязи выявлено не было. У 76 (91,6%) из 83 пациентов обнаружены отклонения рефракции от эметропии и возрастной нормы. Данные представлены на рисунке.

При молекулярно-генетическом исследовании диагноз был подтвержден в 100% случаев. Методом секвенирования по Сэнгеру обнаружены 53 различных внутригенных патогенных варианта нуклеотидной последовательности гена *PAX6* в гетерозиготном состоянии. Варианты расположены в разных экзонах гена *PAX6* и фланкирующих их участках интронов. 42 варианта обнаружены в кодирующей части гена, 1 — в 5'-НТО (5'-нетранслируемой области гена) и 10 — в интронах. Методом MLPA выявлены 22 разные хромосомные делеции размером от 0,5 тыс. до 7,4 млн п. о. Обширные хромосомные делеции обнаружены у 13 пробандов с ВА (16 пациентов) и 9 пациентов (9 пробандов) с синдромом WAGR. Среди пробандов с ВА и выявленными делециями — 10 (80%) спорадических случаев и 3 (20%) семейных (6 пациентов). Все 9 случаев синдрома WAGR — спорадические.

Идентифицированные у пациентов с ВА патогенные варианты гена *PAX6* и соотношение выявленных мутаций различных типов представлены в таблице 2.

У 44 пробандов ((83,0%), 44 из 53 гетерозиготных носителей патогенных вариантов последовательности гена *PAX6*) обнаружены варианты последовательности, приводящие к потере функции (LOF — loss-of-function). Среди

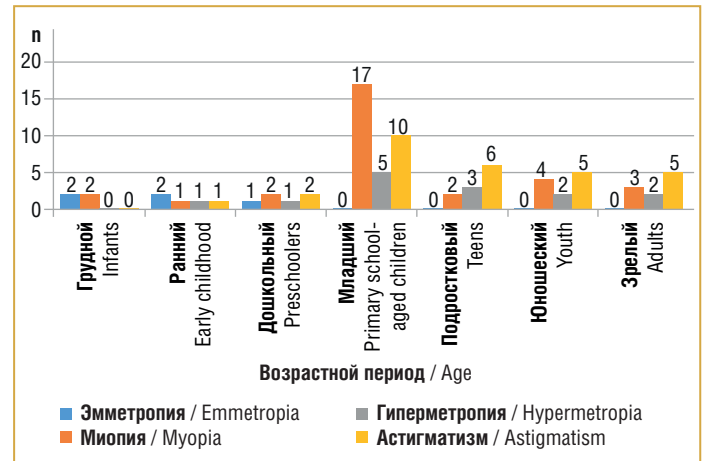


Рисунок. Рефракция при ВА в разные возрастные периоды

Figure. Refraction in patients with CA at different ages

них 18 нонсенс-замен, 15 вариантов, приводящих к сдвигу открытой рамки считывания, 10 вариантов, нарушающих сплайсинг (5 вариантов, нарушающих сайты сплайсинга, и 5 интронных вариантов) и 1 изменение сайта инициации трансляции.

При анализе клинико-генетических корреляций (табл. 3) было показано, что у пациентов с мутациями сайтов сплайсинга статистически значимо более часто встречается ЧВА, чем при других видах мутаций. В группе пациентов с нонсенс-мутациями чаще встречались гипоплазия зрительного нерва, сходящееся косоглазие, аниридная кератопатия в сочетании с недостаточностью лимбальных стволовых клеток (НЛСК). У большинства пациентов с делецией 3'-дис-регуляторного региона отмечено более частое развитие вторичной глаукомы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частичное или полное отсутствие радужной оболочки возникает вследствие нарушения дифференцировки эпителиальных клеток периферической части глазного бокала и миграции клеток периокулярной мезенхимы, формирующих строму радужки [8]. При ВА поражаются различные структуры глаза — это результат врожденного порока развития и следствие последующих осложнений.

Аниридная кератопатия обусловлена недостаточностью НЛСК, аномальным ответом на повреждения: сниженной экспрессией металлопротеиназы 9 (желатиназы В), миграцией эпителиальных клеток роговицы [9] и недостаточным подавлением неоангиогенеза [10]. Собственные исследования показали, что АК развивалась у 41 (49,4%) пациента, однако субклинические изменения роговицы встречаются у 90% людей с ВА [11].

Анализ рефракции и косоглазия показал существенные отклонения рефракции от возрастной нормы, а нарушение функции глазодвигательных мышц имело различный характер. Это согласуется с мнением других ученых, которые также отмечают нарушения рефракции (миопия, гиперметропия, астигматизм) [3], что может приводить к развитию косоглазия (по данным L.B. Nelson et al. [12], наиболее частым видом стробизма при данном заболевании является эзотропия) и амблиопии.

Таблица 2. Частота идентификации мутаций разного типа в изученной выборке пациентов с ВА и синдромом WAGR (76 пробандов), n (%)

Table 2. The prevalence of identification of various types of mutations in the studied sample of patients with CA and WAGR syndrome (76 probands), n (%)

Вид мутации Mutation type	Количество пациентов (доля среди пробандов с внутригенными патогенными вариантами) Number of patients (percentage of the probands with intragenic pathogenic variants) (n=54)	Количество пациентов (доля среди пробандов со всеми мутациями) Number of patients (percentage of the probands with all mutations) (n=76)
Изменение сайта инициации трансляции Translation initiation site abnormality	1 (1,9)	1 (1,3)
Нонсенс-мутации / Nonsense mutations	18 (34,0)	18 (24)
Мутации сдвига открытой рамки считывания Open reading frameshift mutations	15 (28,3)	15 (20)
Мутации в 5'-НТО 5' UTR mutations (UTR — untranslated region)	1 (1,9)	1 (1,3)
Мутации, удлиняющие открытую рамку считывания за естественный стоп-кодон / C-terminal extension mutation	3 (5,7)	3 (4)
Мутации сайтов сплайсинга / Splice-site mutations	5 (9,4)	5 (6,7)
Варианты интронной последовательности Intronic sequence variants	5 (9,4)	5 (6,7)
Несинонимичные замены (миссенс-мутации) Non-synonymous substitutions (missense mutations)	5 (9,4)	5 (6,7)
Всего внутригенных мутаций в гене <i>PAX6</i> Intragenic mutation in the <i>PAX6</i> gene, total	-	53 (70,7)
Всего обширных делеций <i>11p13</i> / Large deletions in the <i>11p13</i> region, total	-	22 (29,3)
Делеции области WAGR / Deletions in the WAGR region	-	9 (12)

Таблица 3. Значения p-value при анализе взаимосвязей между наличием или отсутствием отдельных признаков ВА и наличием различных типов мутаций в гене *PAX6*

Table 3. Analysis of the relationship between the presence/absence of individual CA signs and the presence of different mutations in the *PAX6* gene: p-value

Признак / тип мутаций Sign / mutation type	Делеции 3'-дистальной области Deletions in the 3'-distal region	Нонсенс-мутации Nonsense mutations	Мутации сдвига рамки считывания Reading frameshift mutations	Мутации сплайсинга Splicing mutations	Крупные хромосомные делеции (без 3'-дистальной области) Large chromosomal deletions (without the 3'-distal region)
ЧВА / Partial congenital aniridia (PCA)	0,623032	0,199489	0,582024	0,004996*	0,294205
Микрокорнея / Microcornea	1	0,078051	0,305585	0,247023	0,626584
Гипоплазия ЗН / ON hypoplasia	0,162907	0,04779*	0,566442	0,201377	0,780018
Врожденная глаукома Congenital glaucoma	1	0,449012	0,260102	0,679867	0,059325
Вторичная глаукома Secondary glaucoma	0,020381*	1	1	1	1
Сходящееся косоглазие Internal strabismus	0,152071	0,010882*	0,099387	0,546804	0,787286
НЛСК+ / LSCD+	0,651426	0,013236*	0,393223	1	0,788746

Примечание. * — статистически значимые различия (критерий Фишера).

Note. * — the differences are considered statistically significant (based on Fisher's exact test).

Развитие глаукомы в раннем детстве связано с дисгенезом УПК глаза и аплазией Шлеммова канала [1]; в более позднем возрасте — с обструкцией трабекулярной сети и закрытием УПК глаза вследствие формирования спаек между стро-мой радужки и периферической частью роговицы [13]. Проведенное нами исследование подтвердило данное мнение.

Мутации в гене *PAX6* приводят к ВА [3]. По данным N.G. Hall et al. [14], мутации в гене *PAX6* или его делеции объясняют до 90% случаев этого заболевания.

Около 96% всех описанных мутаций являются внут-ригенными. Самым частым типом внутригенных мута-ций *PAX6* являются нонсенс-мутации (около 39%), реже встречается сдвиг рамки считывания (27%), мутации сай-тов сплайсинга (15%), миссенс-мутации (12%). Остальные 4% мутаций составляют делеции всего гена и мутации в 5'- и 3'-регуляторных областях [15]. Нами было по-казано, что в группе пациентов с мутациями сплайсин-га более часто наблюдается частичная аниридия. В группе с нонсенс-мутациями статистически значимо чаще встре-чаются такие изменения, как гипоплазия зрительного нерва, сходящееся косоглазие, АК в сочетании с НЛСК. А в группе с делециями 3'-цис-регуляторного региона статистически значимо чаще выявляется вторичная глау-кома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение клинико-генетических корреляций прояв-лений врожденной аниридии и мутаций разного типа в гене *PAX6*, включая внутригенные и обширные делеции, имеет большое значение в диагностике и ведении паци-ентов. Наиболее частыми признаками, сопутствующи-ми ВА, являются нистагм, катаракта, гипоплазия фовеа, НЛСК, аномалии рефракции, которые встречались в 60% случаев. При анализе гено-фенотипических корреляций удалось обнаружить статистические закономерности, которые могут указывать на взаимосвязь между клини-ческими признаками ВА и типом мутационных измене-ний. Таким образом, прогрессирующий характер течения ВА и связанной с ней сопутствующей патологии требует от врачей-офтальмологов первичного звена постоян-ного медикаментозного и хирургического сопровожде-ния из-за неизменно присутствующей угрозы развития ассоциированной с аниридией кератопатии, глаукомы, а в случае хирургических вмешательств — еще и фиброз-ного синдрома.

Литература / References

- Lim H.T., Kim D.H., Kim H. PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(5):436–447. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000405.
- Wawrocka A., Budny B., Debicki S. et al. PAX6 3' deletion in a family with aniridia. *Ophthalmic Genet.* 2012;33(1):44–48. DOI: 10.3109/13816810.2011.615076.
- Hingorani M., Hanson I., van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(10):1011–1017. DOI: 10.1038/ejhg.2012.100.
- Fischbach B.V., Trout K.L., Lewis J. et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005;116(4):984–988. DOI: 10.1542/peds.2004-0467.
- Redeker E.J., de Visser A.S., Bergen A.A., Mannens M.M. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) enhances the molecular diagnosis of aniridia and related disorders. *Mol Vis.* 2008;14:836–840.
- Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- Filatova A.Y., Vasilyeva T.A., Marakhonov A.V. et al. Functional reassessment of PAX6 single nucleotide variants by in vitro splicing assay. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(3):488–493. DOI: 10.1038/s41431-018-0288-y.
- Davis-Silberman N., Ashery-Padan R. Iris development in vertebrates; genetic and molecular considerations. *Brain Res.* 2008;1192:17–28. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.03.043.
- Ramaesh K., Ramaesh T., Dutton G.N., Dhillon B. Evolving concepts on the pathogenic mechanisms of aniridia related keratopathy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(3):547–557. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.09.002.
- Shaham O., Menuchin Y., Farhy C., Ashery-Padan R. Pax6: a multi-level regulator of ocular development. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(5):351–376. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.04.002.
- Lagali N., Wowra B., Fries F.N. et al. PAX6 Mutational Status Determines Aniridia-Associated Keratopathy Phenotype. *Ophthalmology.* 2020;127(2):273–275. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.09.034.
- Nelson L.B., Spaeth G.L., Nowinski T.S. et al. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol.* 1984;28(6):621–642. DOI: 10.1016/0039-6257(84)90184-x.
- Khaw P.T. Aniridia. *J Glaucoma.* 2002;11(2):164–168. DOI: 10.1097/00061198-200204000-00013.
- Hall H.N., Williamson K.A., FitzPatrick D.R. The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome. *Hum Genet.* 2019;138(8-9):881–898. DOI: 10.1007/s00439-018-1934-8.
- Lima Cunha D., Arno G., Corton M., Moosajee M. The Spectrum of PAX6 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in the Eye. *Genes (Basel).* 2019;10(12):1050. DOI: 10.3390/genes10121050.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суханова Нателла Вахтанговна — врач-офтальмолог Научно-клинического центра генетики глазных болезней, научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4371-775X.

Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-генетик, врач-офтальмолог Научно-клинического центра генетики глазных болезней ФГБНУ «МГНЦ», заведующий кафедрой офтальмогенетики ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Васильева Татьяна Алексеевна — к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6744-0567.

Марахонов Андрей Владимирович — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0972-5118.

Катаргина Людмила Анатольевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ORCID iD 0000-0002-4857-0374.

Куцев Сергей Иванович — д.м.н., академик РАН, директор ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ», заведующая кафедрой организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического мониторинга ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; главный научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.

Контактная информация: Суханова Нателла Вахтанговна, e-mail: natelasukhanova@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.09.2022.

Поступила после рецензирования 20.10.2022.

Принята в печать 15.11.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Natella V. Sukhanova — ophthalmologist of the Scientific and Clinical Center for Genetics of Eye Diseases, researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4371-775X.

Vitaly V. Kadyshev — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology; geneticist, ophthalmologist of the Scientific and Clinical Center for Genetics of Eye Diseases, Research Center for Medical Genetics; Head of the Department of Ophthalmic Genetics of the Institute of the Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Tatyana A. Vasilieva — C. Sc. (Biol.), senior researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6744-0567.

Andrey V. Marakhonov — C. Sc. (Biol.), leading researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0972-5118.

Lyudmila A. Katargina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases; 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4857-0374.

Sergey I. Kutsev — Dr. Sc. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center for Medical Genetics; Chief External Expert of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

Rena A. Zinchenko — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Activities, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; Head of the Department of Public Healthcare Organization, Public Health and Medical Genetic Monitoring of the Institute of the Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; chief researcher of the Department of Public Health Studies, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; 12 build. 1, Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.

Contact information: Natella V. Sukhanova, e-mail: natelasukhanova@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 28.09.2022.

Revised 20.10.2022.

Accepted 15.11.2022.



Первичная открытоугольная глаукома: национальное руководство.
Под редакцией профессора Е.А. Егорова, профессора А.В. Куроедова.
М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»;
2023: 1140 с. + электронные материалы.

- Фундаментальные исследования, направленные на сохранение зрительных функций.
- Базовые и новейшие направления диагностики и лечения, используемые в современной глаукоматологии.
- Значимость внедрения рациональной стратегии организации диспансерного наблюдения.
- Подготовка организационно-методического обеспечения и реабилитации пациентов с этой патологией.

Предназначено врачам-офтальмологам (клиницистам и научным сотрудникам), слушателям системы дополнительного последипломного образования, клиническим ординаторам, аспирантам и студентам медицинских вузов.

Офтальмология: учебник.

Под редакцией профессора Е.А. Егорова.

3-е изд. переработанное и дополненное.

М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2023: 312 с.

В 3-м издании учебника даны актуальные представления об анатомии, физиологии и патологии органа зрения. Особое внимание уделено современным подходам к диагностике, медикаментозному, лазерному и хирургическому лечению глазных заболеваний с учетом объема знаний, полученных в исследованиях по смежным дисциплинам: физиологии, гистологии, микробиологии и др. В книге использована структура подачи материала, соответствующая программе высшей школы. Учебник предназначен студентам медицинских вузов.



Состояние липидного слоя слезной пленки при различных формах синдрома «сухого глаза»

Т.Н. Сафонова, В.В. Аверич, Е.С. Медведева

ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка липидного слоя слезной пленки (СП) при различных формах синдрома «сухого глаза».

Материал и методы: обследовано 60 пациентов (120 глаз) в возрасте 20–35 лет: 20 пациентов (40 глаз) с верифицированным диагнозом синдрома жжения глаз (СЖГ) составили первую группу, 20 пациентов (40 глаз) с установленным диагнозом синдрома «сухого глаза» (ССГ) — вторую группу. Третью группу (контрольную) составили 20 человек (40 глаз) аналогичного возраста, у которых не было выявлено каких-либо соматических и глазных заболеваний. Результаты тиаскопии у лиц группы контроля считали условной нормой. Критерием исключения из исследования служило наличие у пациентов с глазными нарушениями и лиц контрольной группы клинических признаков блефарита и дисфункции мейбомиевых желез. У всех пациентов определяли количество мигательных движений и полноту смыкания век, выполняли пробу Норна, проводили усовершенствованную тиаскопию. Снимки полученных изображений обрабатывали в компьютерной программе *Lacrima*.

Результаты исследования: в 70% случаев выявлено неполное смыкание век в группе пациентов с СЖГ при кратности мигательных движений, соответствующей норме. Показатели пробы Норна в группе пациентов с СЖГ составили 12 с, в группе пациентов с ССГ — 7 с, в группе контроля — 15 с. Зафиксировано отсутствие участков СП с величиной липидного слоя, превышающей 0,5 мкм ($p < 0,05$), уменьшение в 2,5 раза зоны с толщиной липидного слоя 0,13–0,27 мкм и в 3 раза — с толщиной липидного слоя 0,27–0,5 мкм, увеличение на 12% зоны неопределенности в группе пациентов с СЖГ по сравнению с результатами в группе с ССГ.

Заключение: изменения липидной составляющей СП более выражены при СЖГ.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», синдром жжения глаз, слезная пленка, *Lacrima*, тиаскопия, катионная эмульсия, липидо-содержащие препараты.

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Аверич В.В., Медведева Е.С. Состояние липидного слоя слезной пленки при различных формах синдрома «сухого глаза». *Клиническая офтальмология*. 2023;23(1):9–13. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-9-13.

The assessment of the tear film lipid layer in different types of dry eye syndrome

T.N. Safonova, V.V. Averich, E.S. Medvedeva

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the tear film (TF) lipid layer in different types of dry eye syndrome.

Patients and Methods: this study included 60 patients (120 eyes), 20–35 years old: group 1 consisted of 20 patients (40 eyes) with a verified diagnosis of burning eye syndrome (BES) and group 2 consisted of 20 patients (40 eyes) with an established diagnosis of dry eye syndrome (DES). Group 3 (control) comprised 20 individuals (40 eyes) of the same age range, who did not have any somatic or eye diseases. The results of thiascopy in the control group individuals were considered conditionally normal findings. The exclusion criterion used in the study was the presence of clinical signs of blepharitis and meibomian gland dysfunction (MGD) in patients and individuals of the control group. The evaluation of all patients included determining the number of blinking movements and the completeness of eyelid closure, conducting the Norn's test, and using an improved thiascopy method. The computed analysis of the obtained digital images was performed with "Lacrima" software.

Results: in 70% of cases, an incomplete eyelid closure was detected in the group of patients with BES, while the multiplicity of blinking movements was within the normal range. The Norn's test measurements in the group of patients with BES were 12 seconds, in the group of patients with DES — 7 seconds, and in the control group — 15 seconds. The absence of TF sections with a lipid layer exceeding 0.5 microns ($p < 0,05$); a 2.5-fold decrease in the zone with a lipid layer thickness of 0.13 — 0.27 μm a 3-fold decrease in the zone with a lipid layer thickness of 0.27 — 0.5 μm ; and a 12% increase in the uncertainty zone were reported in the group of patients with BES compared to those in the group of patients with DES.

Conclusion: changes in the tear film lipid layer were more pronounced in patients with BES.

Keywords: dry eye syndrome, burning eye syndrome, tear film, *Lacrima*, thiascopy, cationic emulsion, lipid-containing agents.

For citation: Safonova T.N., Averich V.V., Medvedeva E.S. The assessment of the tear film lipid layer in different types of dry eye syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023;23(1):9–13 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-9-13.

ВВЕДЕНИЕ

Слезная пленка (СП) — это жидкая, непрерывно возобновляемая биологическая среда. Она является неотъемлемой анатомической частью системы глазной поверхности и выполняет важные для жизнедеятельности глаза функции: защиты; транспорта питательных веществ и кислорода к поверхности роговицы и конъюнктивы (включая эпителий кожи края век и устья мейбомиевых желез); удаления продуктов метаболизма и отмерших клеток эпителия; формирования передней поверхности главной преломляющей среды [1]. У здоровых людей толщина СП, в зависимости от ширины глазной щели, колеблется от 7 до 40 мкм [2].

Слезная пленка неоднородна по своему строению. Она представлена водно-муциновым гелем (98% оптического среза, толщина 7–10 мкм) и тонким липидным слоем (1–2% оптического среза, толщина 1–100 нм), покрывающим снаружи СП. Водно-муциновый гель контактирует с поверхностью эпителиальных клеток и формирует структурированный муциновый слой у поверхности клеток эпителия роговицы и конъюнктивы. В его состав входят растворенные мукопротеины, концентрация которых возрастает по направлению к поверхности эпителия [3]. Муциновый слой обеспечивает равномерное распределение СП на гидрофобном эпителии, а также сглаживает все микронеровности эпителия роговицы. Дефицит муцинового слоя может способствовать десквамации эпителиальных клеток и запуску процесса воспаления. Муцин влияет на вязкость СП, что отражается на ее стабильности [4].

В строении тонкой липидной пленки выделяют 2 слоя: слой неполярных липидов (свободные жирные кислоты, триглицериды, холестеролы), формирующий воздушно-липидную границу, и слой полярных липидов (сфингомиелины, фосфолипиды и др.), граничащий с водно-муциновой частью СП. Липидный слой СП выполняет защитную роль за счет регуляции теплоотдачи с глазной поверхности и обеспечения нормальной скорости испарения водного компонента СП. Мейбомиевы железы (МЖ) являются основным источником различных липидов, участвующих в формировании липидного компонента СП, обеспечивающего сохранение гомеостаза глазной поверхности [5, 6]. Их секрет, мейбум, поступает на глазную поверхность и равномерно распределяется в результате мигательных движений век [4].

Нарушение стабильности СП, увеличение осмолярности, влекущее за собой изменение микробиома глазной поверхности и процесса нормальной кератинизации, в свою очередь, является триггерным фактором развития дисфункции МЖ (ДМЖ) и синдрома «сухого глаза» (ССГ) [5]. При развитии, длительной персистенции и отсутствии лечения ДМЖ у пациентов формируются стойкие эпителиальные дефекты, поверхностные точечные кератиты, отмечается снижение чувствительности роговицы, что свидетельствует о развитии кератопатии и ССГ [7]. В настоящее время среди пациентов с ССГ выделяют группу больных, ведущими жалобами у которых являются боль, жжение в глазах, сухость, дискомфорт в периокулярных тканях. Характерным признаком выступает несоответствие между интенсивностью субъективных ощущений и объективными функциональными данными, отражающими состояние глазной поверхности. В международной литературе данное патологическое состояние наиболее часто относят к ССГ (субтип) и обозначают термином «синдром жжения глаз» (СЖГ).

Доказано, что при ССГ процесс эвапоризации СП ускорен [1]. В работе С.Э. Аветисова и соавт. [8] показано, что ССГ характеризуется неравномерностью распределения липидного слоя, участками истончения вплоть до полного его отсутствия. При этом исследований, касающихся оценки состояния СП при СЖГ, субтипе ССГ, который в клинической практике при проведении скрининговых диагностических методов в большинстве случаев характеризуется показателями, не выходящими за пределы референсных значений, проведено не было.

Существуют инвазивные и неинвазивные методы, с помощью которых можно косвенно судить о состоянии СП: определение времени разрыва СП (проба Норна), проведение узкоугольного исследования в отраженном свете, а также с помощью кератометров и кератоскопов [9]. На основании анализа паттерна интерференционных полос был создан алгоритм количественной оценки толщины липидного слоя СП [10]. D. Finis et al. [11] представили прибор, автоматически измеряющий толщину липидного слоя. Чувствительность и специфичность данного метода составили 65,8 и 63,4% соответственно при пограничном для выявления ДМЖ значении толщины липидного слоя 75 нм. Однако его роль в клинической практике определена не до конца.

Визуализация липидного слоя возможна посредством тиаскопии. Метод основан на фоторегистрации цветового феномена интерференции, возникающей в результате взаимодействия лучей, отражающихся от двух поверхностей сред с различным коэффициентом преломления [12]. Цвет интерференционной картины в каждой точке зависит от длины волны луча света, проходящего через липидный слой и отражающегося от его внутренней поверхности. Толщина слоя определяется цветом интерференции в каждой точке исследуемой зоны. Для определения толщины липидного слоя существует номограмма Мишеля — Леви (цветовая шкала).

В связи с высокой актуальностью получаемых данных метод тиаскопии получил активное развитие, были созданы приборы, дающие качественные изображения интерференционной картины: Tearscope Plus, Keeler Instruments, Broomall, PA; DR-1, Kowa Co., Ltd., Torrance, CA. Для объективизации результатов исследования в ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова» разработана компьютерная программа Lacrima, которая позволяет на основе анализа цифрового изображения интерференционной картины получать информацию о толщине липидного слоя в целом и оценивать относительную площадь исследуемой зоны с определенной толщиной [8]. Исследование липидной части СП при СЖГ является актуальной задачей.

Для восстановления липидного слоя СП широкое распространение получили липидосодержащие препараты. Определенные преимущества имеет катионная эмульсия (Катионорм), которая более равномерно распределяется, длительно удерживается на глазной поверхности и имеет при этом высокий профиль безопасности за счет бесконсервантного состава. Данный препарат восстанавливает липидный слой и водно-солевой баланс слезы, тем самым препятствуя прогрессированию ССГ, а также способствуя длительному увлажнению, защите и заживлению глазной поверхности. К признакам, по которым можно заподозрить повреждение липидного слоя с необходимостью его восполнения, относятся: ДМЖ, наличие жалоб на сухость глаз постоянно (даже с утра), жалобы на сухость глаз у людей

с факторами риска в анамнезе (женщины старше 45 лет, длительное ношение контактных линз, хронические блефариты и конъюнктивиты).

Цель исследования: сравнительная оценка липидного слоя СП у пациентов с СЖГ и ССГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациентов (120 глаз) в возрасте 20–35 лет: 20 пациентов (40 глаз) с верифицированным диагнозом СЖГ составили первую группу, 20 пациентов (40 глаз) с установленным диагнозом ССГ — вторую группу. Контрольную группу составили 20 человек (40 глаз) сопоставимых по возрасту, у которых не было выявлено каких-либо соматических, и в частности глазных, заболеваний. Результаты тиаскопии у лиц группы контроля считали условной нормой.

Критерием исключения из исследования служило наличие у пациентов с глазными нарушениями и лиц контрольной группы клинических признаков блефарита и ДМЖ, отсутствие подписанного информированного согласия.

Определяли количество мигательных движений и полноту смыкания век. Выполняли пробу Норна. Для объективной оценки липидного слоя прекоorneальной СП применяли метод усовершенствованной тиаскопии. Цифровые изображения интерференционной картины липидной части СП получали с помощью осветителя оригинальной конструкции, адаптированного к фотоцелевой лампе. Снимки полученных изображений обрабатывали в компьютерной программе Lacrima (регистрационный номер 2010613451).

Полученные результаты представлены диаграммами, на которых в процентах отображена относительная площадь, занимаемая липидным слоем определенной толщины в пределах исследуемой зоны. Первый столбец диаграммы, обозначенный коэффициентом n/d , соответствует зоне неопределенности, в которой определение толщины СП с помощью данного метода невозможно. Далее столбцы диаграммы выстроены по возрастающей толщине липидов СП [8]. Статистическая обработка выполнена в программе IBM SPSS Statistics 23. Проверка нормальности распределения проведена с помощью критерия Шапиро — Уилка и оценки асимметрии и эксцесса. Непараметрические параметры сравнивали с помощью критерия ранговых знаков Манна — Уитни.

На первом этапе исследования было проведено сравнение: количества мигательных движений, результатов теста на полноту смыкания век и времени разрыва СП (проба Норна), данных компьютерного анализа изображений СП в группе пациентов с СЖГ с условной нормой и в группе пациентов с ССГ с условной нормой. На втором этапе было проведено сравнение результатов исследования липидной части СП у пациентов в группах с СЖГ и ССГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количество мигательных движений в группе пациентов с СЖГ составило 13 в отличие от 15 в группе контроля, у 14 (70%) пациентов выявлено неполное смыкание век. По результатам пробы Норна значимых отличий в группах не выявлено. По данным тиаскопии отмечено статистически значимое увеличение относительной площади зоны неопределенности на 36% ($p < 0,05$). Значимых изменений при определении зоны с минимальной толщиной липид-

ного слоя (0,07–0,13 мкм) и коэффициента распределения липидов в обеих группах получено не было. Показатели по исследуемым зонам с толщиной 0,13–0,27, 0,27–0,5 и более 0,5 мкм были снижены в 6, 4 и 2 раза соответственно и были статистически значимы ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе результатов количество мигательных движений у пациентов с ССГ составило в среднем 22 в мин., а в норме — 15. Неполное смыкание век зафиксировано у 3 (15%) пациентов с ССГ. Результаты пробы Норна у пациентов с ССГ составили 7 с, в контрольной группе — 15 с и более. При проведении тиаскопии в группе пациентов с ССГ отмечено увеличение относительной площади зоны неопределенности на 22% по сравнению с результатами исследования СП в норме, однако эти данные не были статистически значимыми. При определении зоны с минимальной толщиной липидного слоя (0,07–0,13 мкм) также не было зафиксировано статистически значимой разницы. В группе пациентов с ССГ выявлено уменьшение зоны с большей толщиной липидного слоя (0,13–0,27 и 0,27–0,5 мкм) в 2 и 1,5 раза соответственно, а участки, в которых величина липидного слоя превышала 0,5 мкм, практически отсутствовали ($p > 0,05$). Различия коэффициентов распределения липидов были статистически незначимы.

При сравнительном анализе результатов у пациентов с СЖГ не отмечено учащения миганий, в отличие от пациентов с ССГ. Выявлена также статистически значимая разница практически по всем показателям тиаскопии. У пациентов с СЖГ отмечено увеличение зоны неопределенности на 12% ($p < 0,05$) по сравнению с данными, полученными в группе пациентов с ССГ. При этом зона с толщиной липидного слоя 0,13–0,27 и 0,27–0,5 мкм значимо уменьшилась в 2,5 и 3 раза соответственно. У пациентов с СЖГ участки СП, где величина липидного слоя превышала 0,5 мкм, практически полностью отсутствовали ($p < 0,05$). Не отмечено статистически значимой тенденции при определении зоны минимальной толщины липидного слоя (0,07–0,13 мкм) и по данным коэффициента распределения липидов ($p > 0,05$). Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

С целью получения объективных данных для оценки состояния СП у пациентов с ССГ и СЖГ в исследование не были включены лица с клиническими проявлениями хронического блефарита и ДМЖ, что позволило исключить влияние воспалительного процесса в веках на количественный и качественный состав секрета МЖ. Известно, что секрет МЖ попадает на глазную поверхность при смыкании век и для полноценного восстановления целостности СП необходим определенный ритм мигания. Скорость мигания постоянна и составляет в норме 10–16 движений в минуту [13]. Истончение и разрыв СП, появление участков обнаженного эпителия роговицы служат запускающим механизмом для следующего мигательного движения. Скользя по передней поверхности роговицы, веки равномерно распределяют СП, восстанавливая ее целостность [14]. С помощью мигательных движений век осуществляется обмен слезы, удаление инородных частиц, восстановление целостности СП, а также стимулируется выделение секрета из устьев МЖ за счет работы мышцы Риолани [15]. По результатам проведенного исследования частота мигательных движений у пациентов с СЖГ близка к нормальным

Таблица 1. Результаты клинико-функционального обследования у пациентов с ССГ, СЖГ и в группе контроля, Me [Q1; Q3]
Table 1. Results of the clinical and functional examination in patients with DES, BES and individuals of the control group, Me [Q1; Q3]

Параметр Parameter	Группа контроля Control group	Группа ССГ DES group	Группа СЖГ BES group	p^*
Частота мигательных движений / Eye blink frequency	15 [14; 16]	22 [21; 24]	13 [11; 14]	$p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
Проба Норна / Norn's test	15 [13; 16]	7 [6; 8]	13 [11; 14]	$p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}=0,21$; $p_{2-3}<0,05$

Примечание. * — значимость по критерию Манна — Уитни, 1–2 — сравнение показателей в группе контроля и группе пациентов с ССГ, 1–3 — сравнение показателей в группе контроля и группе пациентов с СЖГ, 2–3 — сравнение показателей у пациентов с ССГ и пациентов с СЖГ.

Note. * — Mann Whitney test is used to assess a significance level; 1–2 — the comparison of parameters in the control group and in the group of patients with DES; 1–3 — the comparison of parameters in the control group in the group of patients with BES; 2–3 — the comparison of parameters in patients with DES and in patients with BES.

Таблица 2. Распределение толщины липидного слоя СП по площади (%) исследуемой зоны у пациентов с ССГ, СЖГ и в группе контроля, Me [Q1; Q3]

Table 2. Distribution of the tear film lipid layer thickness over the area (%) of the assessed zone in patients with DES, BES and in individuals of the control group, Me [Q1; Q3]

Толщина СП Tear film thickness	Группа контроля Control group	Группа ССГ DES group	Группа СЖГ BES group	p^*
Зона неопределенности / Zone of uncertainty	39 [33,7; 41,2]	47,5 [38,7; 53]	53 [50; 55]	$p_{1-2}=0,69$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
0,07–0,13 мкм / μm	42,5 [39; 48]	42 [34,7; 48]	42 [40; 45,5]	$p_{1-2}=0,77$; $p_{1-3}=0,98$; $p_{2-3}=0,63$
0,13–0,27 мкм / μm	7,9 [5,75; 8,7]	3,4 [2; 10,2]	1,4 [0,67; 2,75]	$p_{1-2}=0,92$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
0,27–0,5 мкм / μm	9,9 [8,92; 11]	6,2 [3,4; 9,1]	2,3 [0,78; 3,6]	$p_{1-2}=0,71$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
>0,5 мкм / μm	2 [1,43; 3]	0,05 [0; 0,32]	0 [0; 0,62]	$p_{1-2}=0,2$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
Коэффициент распределения / Distribution coefficient	1,55 [1,43; 1,6]	1,36 [0,77; 1,5]	1,35 [1,15; 1,5]	$p_{1-2}=0,4$; $p_{1-3}=0,45$; $p_{2-3}=0,66$

Примечание. * — значимость по критерию Манна — Уитни, 1–2 — сравнение показателей в группе контроля и группе пациентов с ССГ, 1–3 — сравнение показателей в группе контроля и группе пациентов с СЖГ, 2–3 — сравнение показателей у пациентов с ССГ и пациентов с СЖГ.

Note. * — Mann Whitney test is used to assess a significance level; 1–2 — the comparison of parameters in the control group and in the group of patients with DES; 1–3 — the comparison of parameters in the control group in the group of patients with BES; 2–3 — the comparison of parameters in patients with DES and in patients with BES.

значениям либо незначительно меньше, в то время как при ССГ частота мигательных движений значимо возрастает. Если принять во внимание, что процесс мигания является фактором, обеспечивающим восстановление СП, то это не может в полной мере служить объяснением тех изменений тиаскопической картины, которые были получены в результате проведенного исследования. Вероятно, именно неполное смыкание век в процессе мигания, выявленное у 70% пациентов с СЖГ, является тем механизмом, который влияет на изменение толщины СП и ее липидного слоя.

0,27–0,5 мкм в 3 раза, а также увеличение на 12% зоны неопределенности по сравнению с результатами в группе пациентов с ССГ. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженном изменении состава липидной составляющей СП при СЖГ в отличие от таковой при ССГ, что может быть обусловлено неполным смыканием век, влияющим на количественный показатель и распределение липидов по глазной поверхности. В свою очередь, применение усовершенствованного метода тиаскопии показало более высокую чувствительность в исследовании липидной составляющей СП в отличие от пробы Норна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали диагностическую ценность усовершенствованного метода тиаскопии с последующей обработкой полученных изображений в компьютерной программе Lacrima для выявления изменений липидного слоя у пациентов с СЖГ. В отличие от данных рутинного обследования (проба Норна), при котором показатели состояния стабильности СП в группе пациентов с СЖГ практически соответствовали показателям в группе контроля, применение усовершенствованного метода тиаскопии дало возможность зафиксировать отсутствие участков СП с величиной липидного слоя, превышающего 0,5 мкм ($p<0,05$), уменьшение зоны с толщиной липидного слоя 0,13–0,27 мкм в 2,5 раза и с толщиной липидного слоя

Литература

- Willcox M.D.P., Argüeso P., Georgiev G.A. et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):366–403. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.03.006.
- Prydal J.I., Artal P., Woon H., Campbell F.W. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(6):2006–2011. PMID: 1582805.
- Gipson I.K. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):379–388. DOI: 10.1016/s0014-4835(03)00204-5.
- Bron A.J., Tiffany J.M., Gouveia S.M. et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):347–360. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.019.
- Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Дисфункция мейбомиевых желез у пациентов с сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2022;25(2):186–191. DOI: 10.14341/DM12798.
- Butovich I.A., Uchiyama E., McCulley J.P. Lipids of human meibum: mass-spectrometric analysis and structural elucidation. *J Lipid Res.* 2007;48(10):2220–2235. DOI: 10.1194/jlr.M700237-JLR200.
- Chhadva P., Goldhardt R., Galor A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology.* 2017;124(11S):S20–S26. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.031.

8. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Кобзова М.В. и др. Клиническое значение современных методов исследования роговицы. Вестник офтальмологии. 2013;129(5):22–31.
9. Hirji N., Patel S., Callander M. Human tear film pre-rupture phase time (TP-RPT) - a non-invasive technique for evaluating the pre-corneal tear film using a novel keratometer mire. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1989;9(2):139–142. DOI: 10.1111/j.1475-1313.1989.tb00833.x.
10. Goto E., Tseng S.C. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(2):173–180. DOI: 10.1001/archophth.121.2.173.
11. Finis D., Pischel N., Schrader S., Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2013;32(12):1549–1553. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a7f3e1.
12. Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Современные возможности исследования состава секрета мейбомиевых желез. Вестник офтальмологии. 2022;138(1):84–89. DOI: 10.17116/oftalma202213801184.
13. Doughty M.J. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optom Vis Sci.* 2001;78(10):712–725. DOI: 10.1097/00006324-200110000-00011.
14. Naase T., Doughty M.J., Button N.F. An assessment of the pattern of spontaneous eyeblink activity under the influence of topical ocular anaesthesia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(4):306–312. DOI: 10.1007/s00417-004-0990-z.
15. Knop E., Knop N., Millar T. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1938–1978. DOI: 10.1167/iovs.10-6997c.

References

1. Willcox M.D.P., Argüeso P., Georgiev G.A. et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):366–403. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.03.006.
2. Prydal J.L., Artal P., Woon H., Campbell F.W. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(6):2006–2011. PMID: 1582805.
3. Gipson I.K. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):379–388. DOI: 10.1016/s0014-4835(03)00204-5.
4. Bron A.J., Tiffany J.M., Gouveia S.M. et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):347–360. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.019.
5. Safonova T.N., Medvedeva E.S. Dysfunction of the meibomian glands in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):186–191 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12798.
6. Butovich I.A., Uchiyama E., McCulley J.P. Lipids of human meibum: mass-spectrometric analysis and structural elucidation. *J Lipid Res.* 2007;48(10):2220–2235. DOI: 10.1194/jlr.M700237-JLR200.
7. Chhadva P., Goldhardt R., Galor A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology.* 2017;124(11S):S20–S26. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.031.
8. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Кобзова М.В. и др. Клиническое значение современных методов исследования роговицы. Вестник офтальмологии. 2013;129(5):22–31 (in Russ.).
9. Hirji N., Patel S., Callander M. Human tear film pre-rupture phase time (TP-RPT) - a non-invasive technique for evaluating the pre-corneal tear film using a novel keratometer mire. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1989;9(2):139–142. DOI: 10.1111/j.1475-1313.1989.tb00833.x.
10. Goto E., Tseng S.C. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(2):173–180. DOI: 10.1001/archophth.121.2.173.
11. Finis D., Pischel N., Schrader S., Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2013;32(12):1549–1553. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a7f3e1.
12. Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Современные возможности изучения состава секрета мейбомиевых желез. Вестник офтальмологии. 2022;138(1):84–89 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202213801184.
13. Doughty M.J. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optom Vis Sci.* 2001;78(10):712–725. DOI: 10.1097/00006324-200110000-00011.
14. Naase T., Doughty M.J., Button N.F. An assessment of the pattern of spontaneous eyeblink activity under the influence of topical ocular anaesthesia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(4):306–312. DOI: 10.1007/s00417-004-0990-z.

15. Knop E., Knop N., Millar T. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1938–1978. DOI: 10.1167/iovs.10-6997c.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сафонова Татьяна Николаевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, корп. Б; ORCID iD 0000-0002-4601-0904.

Аверич Вероника Валерьевна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, корп. Б; ORCID iD 0000-0001-5778-4123.

Медведева Екатерина Сергеевна — научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, корп. Б; ORCID iD 0000-0001-8466-8566.

Контактная информация: Медведева Екатерина Сергеевна, e-mail: arena0109@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.12.2022.

Поступила после рецензирования 12.01.2023.

Принята в печать 30.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana N. Safonova — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Department of Lacrimal Apparatus Disorders, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4601-0904.

Veronika V. Averich — C. Sc. (Med.), junior researcher of the Department of Refraction Disorders, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5778-4123.

Ekaterina S. Medvedeva — researcher of the Department of Lacrimal Apparatus Disorders, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8466-8566.

Contact information: Ekaterina S. Medvedeva, e-mail: arena0109@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 13.12.2022.

Revised 12.01.2023.

Accepted 30.01.2023.

Синдром «сухого глаза» перед кераторефракционной хирургией: частота встречаемости и патогенетически ориентированная терапия

Н.В. Майчук^{1,2}, И.С. Малышев¹, М.Р. Образцова³

¹ООО «Медицинский центр «Гиппократ», Химки, Россия

²ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

³ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка состояния глазной поверхности у пациентов, планирующих проведение кераторефракционной хирургии (КРХ), с помощью современных диагностических приборов, а также разработка дифференцированного подхода к предоперационной подготовке пациентов с выявленным синдромом «сухого глаза» (ССГ).

Материал и методы: было обследовано 298 пациентов (298 глаз) в возрасте от 18 до 36 лет, планирующих КРХ, с диагнозом «стабильная миопия слабой и средней степени», имеющих бинокулярный характер зрения, со средними параметрами кератометрии (43,0–45,0 дптр). Всем пациентам был выполнен комплекс стандартных диагностических исследований согласно протоколу обследования пациента рефракционного профиля. Оценка состояния глазной поверхности и слизистой век выполнялась с помощью диагностического модуля MediWorks (Китай).

Результаты исследования: по результатам объективных методов исследования было выявлено 112 (37,6%) случаев ССГ, из них 101 (33,9%) случай испарительной формы, 11 (3,7%) случаев гипосекреторной формы ССГ. Дополнительно пациентам с гипосекреторной формой ССГ был проведен тест Ширмера-1, подтвердивший резкое снижение слезопродукции. Пациентам рекомендовали отмену ношения контактных линз с назначением слезозамещающей терапии производными гиалуроновой кислоты с высокой молекулярной массой и относительно низкой концентрацией гиалуроната натрия (0,15%), назначали 0,01% раствор сульфатированных гликозаминогликанов. Купирование асептической воспалительной реакции достигалось назначением курса стероидных противовоспалительных препаратов с последующим переводом пациентов на циклоспорин А. Для пролонгированного увлажнения эпителия роговицы в ночное время и ускорения его обновления рекомендовали глазной гель. На фоне лечения отмечалась положительная динамика, позволившая через 6–8 мес. у 6 (54,5%) из 11 пациентов в этой группе выполнить коррекцию с высоким клинико-функциональным результатом и отсутствием клинически выраженного усиления ССГ в послеоперационном периоде. У 89 (88,1%) из 101 пациента с испарительной формой ССГ сочетание самомассажа век и протезирования липидного слоя слезной пленки с помощью катионной эмульсии («масло-вода»), представляющей собой двухфазный состав, состоящий из положительно заряженных нанокапель минеральных масел, диспергированных в воде, позволило нормализовать состояние глазной поверхности и параметры слезопродукции, что сделало возможным проведение КРХ.

Заключение: в группе обследованных пациентов частота ССГ составила 37,6% с практически десятикратным превалированием испарительной формы над гипосекреторной. Наличие двух форм ССГ требует дифференцированного подхода к диагностике и лечению. При этом испарительная форма ССГ демонстрирует отчетливую тенденцию к обратному развитию симптомов по сравнению с гипосекреторной формой при назначении комплексного патогенетически ориентированного лечения. Это делает пациентов с данной клинической картиной более вероятными кандидатами на КРХ по сравнению с теми, у кого выявляется гипосекреция слезы.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, кераторефракционная хирургия, дисфункция мейбомиевых желез, слезная пленка, нано-эмульсия.

Для цитирования: Майчук Н.В., Малышев И.С., Образцова М.Р. Синдром «сухого глаза» перед кераторефракционной хирургией: частота встречаемости и патогенетически ориентированная терапия. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):14–20. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-14-20.

Dry eye syndrome before corneal refractive surgery: the prevalence and pathogenesis-oriented therapy

N.V. Maychuk^{1,2}, I.S. Malyshev¹, M.R. Obratsova³

¹LLC Medical Center "Hippocrates", Khimki, Russian Federation

²N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

³S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the ocular surface in patients who were planned to undergo corneal refractive surgery (CRS), using latest diagnostic tools, and to develop a differentiated approach to the preoperative preparation of the patients with confirmed dry eye disease (DED).

Patients and Methods: the study included 298 patients (298 eyes), aged 18 to 36 years, with diagnosed mild and moderate myopia, who had binocular type of vision and average keratometry readings 43.0-20.0 D. The patients were planned to undergo CRS. A standardized preoperative diagnostic examination was performed in all patients according to the protocol of refraction eye testing. The diagnostic system manufactured by MediWorks (China) was used to evaluate the ocular surface and conjunctival mucous membranes.

Results: based on the results of the objective methods of examination 112 (37.6%) cases of DED were detected, including 101 (33.9%) cases of evaporative and 11 (3.7%) cases of hyposecretory forms. In addition, Schirmer-1 test was performed in patients with hyposecretory DED which showed a significantly reduced aqueous tear production. Patients with DED were advised to discontinue wearing contact lenses and to use tear substitutes containing high-molecular-weight hyaluronic acid and sodium hyaluronate in a relatively low concentration (0.15%). Also, a 0.01% solution of sulfated glycosaminoglycans was administered to the patients. To relieve the sterile inflammatory response, the patients received a course of steroids as anti-inflammatory agents followed by cyclosporin A. An eye gel was recommended for the long-lasting overnight hydration of the corneal epithelium and its faster renewal. As a result of the positive response to the treatment, after 6–8 months of therapy it was possible to perform surgical correction in 6 (54.5%) of 11 patients of this group. In post-operative period the patients demonstrated good clinical and functional outcomes and did not report any worsening of DED clinical signs. In 89 (88.1%) of 101 patients with evaporative DED the combination therapy consisting of the eyelid self-massage and two-phase cationic emulsion (oil-water), a mimic of tear film lipid layer, which contained the positively charged nanodrops of mineral oils dispersed in water, helped to normalize the ocular surface and tear production parameters, and thus enabled to perform CRS.

Conclusion: in the group of examined patients, DED was found in 37.6% of cases, and the prevalence of evaporative form was almost 10-fold higher than that of secretory form. The occurrence of two DED forms dictates a need for the differentiated approach to diagnostics and treatment. In contrast to hyposecretory form, a clear trend to the regression of symptoms was demonstrated for evaporative form of DED, when patients received pathogenesis-oriented therapy. Thus, patients with evaporative DED clinical pattern are more likely to become candidates for CRS than those with tear hyposecretion.

Keywords: dry eye syndrome, corneal refractive surgery, dysfunction of the meibomian glands, tear film, nanoemulsion.

For citation: Maychuk N.V., Malyshev I.S., Obratsova M.R. Dry eye syndrome before corneal refractive surgery: the prevalence and pathogenesis-oriented therapy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023;23(1):14–20 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-14-20.

ВВЕДЕНИЕ

Современная кераторефракционная хирургия (КРХ) представляет собой высокотехнологичную отрасль офтальмологии, обеспечивающую предсказуемый, быстрый и стабильный в долгосрочной перспективе рефракционный результат у пациентов с широким спектром аметропий [1–6]. Однако небезызвестными фактами являются появление ятрогенного синдрома «сухого глаза» (ССГ) или усиление выраженности уже имеющихся признаков дисбаланса слезной пленки после КРХ [7, 8]. Это может приводить к неудовлетворенности пациентов качеством зрения после операции, что объясняется оптической ролью слезной пленки. Также жалобами, обусловленными послеоперационным ССГ, могут быть дискомфорт и ощущение инородного тела в конъюнктивальной полости, утомляемость глаз и повышенная чувствительность к инстилляциям индифферентных препаратов [9]. В ряде работ показана прямая зависимость степени выраженности послеоперационного ССГ от его предоперационного наличия и метода КРХ. При субламеллярных методах кератоабляции отмечено более выраженное и длительное нарушение слезопroduкции по сравнению с поверхностными технологиями и рефракционной экстракцией линтикулы [9, 10]. Таким образом, актуальными являются своевременный комплексный диагностический скрининг ССГ у пациентов, планирующих КРХ, дооперационное купирование ССГ с максимально возможной нормализацией состояния глазной поверхности, выбор метода коррекции, минимально влияющий на слезопroduкцию, а также патогенетически ориентированное фармакологическое послеоперационное сопровождение.

Согласно данным литературы стабильная слезная пленка является отличительным показателем здоровья глаз. Она образует основную преломляющую поверхность для света, поступающего в зрительную систему, защищает и увлажняет роговицу [11]. Трехслойная модель слезной пленки, предложенная Вольфом [12], имеет следующее строение: слой муцина, покрывающий поверхность глаза и снижа-

ющий предполагаемую гидрофобность эпителиальных клеток, за счет чего молекулы воды удерживаются на его поверхности; водный слой, предназначенный для «ухода» за эпителием глаза за счет содержания питательных веществ и антимикробных белков и поддерживающий осмолярность слезной пленки; липидный слой, предотвращающий избыточную потерю водного слоя из-за испарения [13]. В настоящее время многие исследователи выделяют два слоя слезной пленки: водно-муциновый и липидный [14]. ССГ может развиваться как с тотальным снижением слезопroduкции, так и с потерей одного из слоев.

По результатам заключения рабочей группы, суммировавшей весь накопленный научный и клинический опыт по ССГ (TFOS DEWS II), частота его встречаемости среди лиц репродуктивного возраста колеблется от 5 до 50% [15]. Распространенность ССГ выше у женщин, чем у мужчин, линейно возрастает с возрастом, выше в азиатских популяциях, чем в европейских [16]. Эпидемиологическое половое неравенство распространенности ССГ предполагает, что дисбаланс половых гормонов может влиять на состав слезной пленки, а также на функции других компонентов глазной поверхности [17]. Общеизвестно, что поверхность глаза, включая слезные железы, мейбомиевы железы, конъюнктиву и эпителий роговицы, содержит рецепторы как для эстрогенов, так и для андрогенов, что может приводить к развитию или индуцированию ССГ при гормональных изменениях [17, 18]. Также отмечено, что системные половые гормоны и уровни экспрессии их местных рецепторов могут повышаться или понижаться во время физиологических колебаний менструального цикла или менопаузы [18].

Нестабильность и гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные нарушения вносят свой вклад в этиологию и патогенез ССГ, запуская и поддерживая патологический самоподдерживающийся круг заболевания [19]. Согласно заключению рабочей группы TFOS DEWS II в 75% случаев

ССГ связан с дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ) или обусловлен сочетанием повышенной испаряемости слезы и недостаточной слезопродукции [19].

На сегодняшний день выделяют следующие причины и провоцирующие факторы ДМЖ [20]:

- ♦ инволюционные изменения (возрастное снижение секреции мейбомиевых желез);
- ♦ климактерический синдром (снижение уровня андрогенов в крови приводит к угнетению работы андрогенозависимых мейбомиевых желез);
- ♦ хронические блефариты и конъюнктивиты;
- ♦ длительное применение глазных капель с консервантами (например, у пациентов с глаукомой);
- ♦ кожные заболевания (себорейный и атопический дерматит, розацеа);
- ♦ прием лекарственных препаратов (антиандрогены, гормональные контрацептивы и препараты, применяемые в период постменопаузы (эстрогены и прогестины), антигистаминные препараты, антидепрессанты и ретиноиды);
- ♦ системные заболевания соединительной ткани (псориаз, синдром Шегрена);
- ♦ заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, эзофагит, гастроудоденит);
- ♦ соматические заболевания (сахарный диабет, ревматоидный артрит, заболевания щитовидной железы).

Помимо факторов риска в пользу наличия повреждений липидного слоя слезной пленки (в отсутствие возможности провести полную диагностику) может говорить появление жалоб в утренние часы, сразу после пробуждения. Ночью, в отсутствие миганий, продукция липидного слоя мейбомиевыми железами замедляется, отсутствует полноценное распределение липидов по глазной поверхности, что и определяет болезненность и дискомфорт при открытии глаз после пробуждения. Сместившаяся в последние годы парадигма в понимании сути ССГ от простого недостатка увлажнения глазной поверхности до ее хронического воспаления и повреждения, создающего неблагоприятный фон, в том числе для протекания репаративно-регенераторных процессов после офтальмохирургических вмешательств, актуализирует вопрос выявления ССГ у пациентов до проведения КРХ. Вместе с этим в литературе нет однозначных данных о частоте встречаемости различных вариантов ССГ у пациентов, планирующих КРХ; в стандарт обследования пациентов перед операцией не всегда включают методы прицельной оценки состояния глазной поверхности, а выявленные особенности не приводят к изменению тактики ведения пациентов с учетом особенностей слезопродукции.

Среди субъективных методов диагностики ССГ большую роль играют корректно собранный анамнез и результаты тест-опросника оценки индекса поражения глазной поверхности (OSDI — Ocular Surface Disease Index) [21]. Вместе с тем у пациентов, длительно пользующихся контактными линзами, отмечено нарушение иннервации роговицы, приводящее к снижению продукции различных компонентов продукции слезы основной и добавочными слезными железами. Кроме того, такие пациенты из-за пониженной чувствительности роговицы субъективно не предъявляют жалоб на дискомфорт, ощущение сухости и инородного тела в глазу. Это может приводить к недооценке степени выраженности ССГ и направлению таких пациентов на операцию, что приводит к замедлению заживления роговицы и восстановления зрения в условиях

усугубления предсуществующих нарушений слезопродукции [22]. Существующая эмпирическая рекомендация по отмене использования линз перед операцией на срок 1–2 нед. не всегда реализуется на практике, а без дифференцированно подобранной терапии ее эффективность оказывается недостаточной [22, 23]. Ввиду этого требуется пересмотр подхода к оценке состояния глазной поверхности перед КРХ с применением объективных высокоточных методов оценки ее состояния, выявления ССГ с определением степени тяжести и варианта течения, а также подбором патогенетически ориентированной терапии. Внедрение в офтальмологическую практику инновационных приборов, таких как диагностический модуль для диагностики ССГ, интегрированный с фотоцелевой лампой, позволяющий провести комплексный неинвазивный диагностический скрининг состояния глазной поверхности, является одним из перспективных направлений в практике рефракционного хирурга.

Современные подходы к лечению ССГ включают использование слезозаместителей (препаратов, протезирующих один или несколько слоев слезной пленки), противовоспалительной терапии (кортикостероиды или иммуномодуляторы), диеты (употребление омега-3 жирных кислот), а также стимуляторов секреции (холинергические препараты) [24]. Кроме фармакологической коррекции заболевания важна роль контроля внешних факторов (например, влажность и чистота воздуха в помещении, уровень освещения, температурный режим) [25]. Вместе с тем в реальной клинической практике зачастую рекомендации перед проведением КРХ не всегда следуют принципам комплексного подхода и патогенетически ориентированной обоснованности.

В связи с вышеизложенным **целью исследования** являлась оценка состояния глазной поверхности у пациентов, планирующих проведение КРХ, с помощью современных диагностических приборов, а также разработка дифференцированного подхода к предоперационной подготовке пациентов с выявленным ССГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках данной работы, проводимой в период с сентября 2022 г. по февраль 2023 г., было обследовано 298 пациентов (298 глаз) в возрасте от 18 до 36 лет, планирующих КРХ, с диагнозом «стационарная миопия слабой и средней степени», имеющих бинокулярный характер зрения, со средними параметрами кератометрии (43,0–45,0 дптр), отсутствием противопоказаний к КРХ. Пациенты были проинформированы о проводимом исследовании, информированные согласия были получены. Проведение КРХ и применение препаратов осуществлялось в соответствии со стандартами. Права, безопасность и благополучие субъектов исследования были обеспечены.

Всем пациентам был выполнен комплекс стандартных диагностических исследований согласно протоколу обследования пациента рефракционного профиля: оценка жалоб и сбор анамнеза, проверка остроты зрения вблизи и вдаль в естественных условиях и в условиях медикаментозного мидриаза, измерение ВГД, авторефрактометрия, исследование полей зрения, А- и В-сканирование, офтальмоскопия с исследованием центральных и периферических областей глазного дна, кератотопография и исследование на Шеймпфлюг-камере, опрос с использованием тест-опросника оценки OSDI, тест Ширмера-1 и определение

времени разрыва слезной пленки (ВРСП), оценка состояния роговичного эпителия (выполнялась после инстилляции в конъюнктивальную полость 0,2% раствора флюоресцеина при биомикроскопии) с использованием 20-балльной шкалы, построенной по общепринятой 5-зонной модели роговицы Национального глазного института (The National Eye Institute, NEI), где зона 1 соответствует центру роговицы и имеет круглую форму, а остальные 4 зоны представлены в виде равноразмерных сегментов вокруг центральной зоны, где зона 2 — верхняя, 3 — темпоральная, 4 — нижняя и 5 — назальная [26]. Для цифровой оценки степени повреждения эпителия роговицу условно делили на 5 зон. Окраску в каждой зоне оценивали от 0 до 4 баллов: 0 — нет окрашивания, 1 — единичные точечные окрашивания эпителия, 2 — локальное окрашивание до 1/3 площади зоны, 3 — окрашивание от 1/3 до 1/2 площади зоны, 4 — более 1/2 площади. Баллы в каждой зоне суммировались [27]. Оценка состояния глазной поверхности и слизистой век выполнялась с помощью диагностического модуля MediWorks (Китай).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из всех обследованных пациентов 104 (34,9%) предъявляли жалобы, характерные для ССГ, такие как «сухость», «ощущение инородного тела» и др. Остальные 194 (65,1%) пациента жалоб не предъявляли. При детальном анализе жалоб лишь в 45 (15,1%) случаях можно было заподозрить нарушение слезопродукции, несмотря на то, что 200 (67,1%) пациентов пользовались контактной коррекцией более 5 лет. Выявлено 58 (19,5%) пациентов, предъявляющих жалобы без объективной картины наличия ССГ.

По результатам объективных методов исследования было выявлено 112 (37,6%) случаев ССГ, из них 101 (33,9%) случай испарительной формы, 11 (3,7%) случаев гипосекреторной формы.

Таким образом, количество больных с жалобами и объективно подтвержденным ССГ (n=46) было в 2,4 раза меньше, чем общее количество больных с ССГ (n=112), поскольку из-за нейротрофических нарушений жалобы возникали реже, чем выявлялась объективная картина ССГ.

Биомикроскопическая оценка состояния глазной поверхности позволила выявить в 100 (33,6%) случаях изменения в виде неоваскулярной кератопатии — маркера гипоксических явлений в роговице (рис. 1). В 123 (41,3%) случаях были выявлены особенности состояния краев век в виде закупорки протоков мейбомиевых желез (рис. 2), пенистого отделяемого, расширения сосудов и муфт у основания ресниц.

При проведении оценки состояния глазной поверхности в 11 (3,7%) случаях наблюдалось снижение высоты слезного мениска менее 0,2 мм и ВРСП от 2 до 4 с (рис. 3).

Дополнительно этим 11 (3,7%) пациентам с гипосекреторной формой ССГ был проведен тест Ширмера-1, подтвердивший резкое снижение слезопродукции (оно составило от 0 до 7 мм за 5 мин). Окрашивание витальными красителями (раствор флюоресцеина натрия) подтвердило поражение эпителия роговицы, соответствующее 8–12 баллам по 20-балльной шкале.

Этим пациентам было рекомендовано отменить контактные линзы на срок 3–6 мес. с назначением слезозамещающей терапии производными гиалуроновой кислоты с высокой молекулярной массой и относительно низкой концентрацией гиалуроната натрия (0,15%)

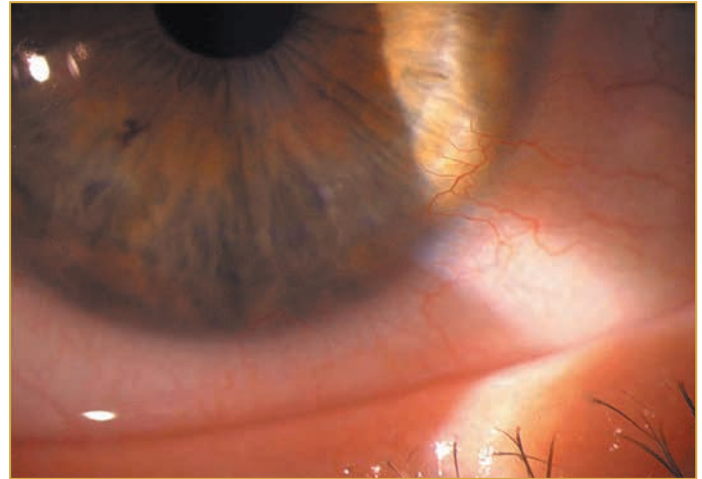


Рис. 1. Неоваскулярная кератопатия
Fig. 1. Neovascular keratopathy

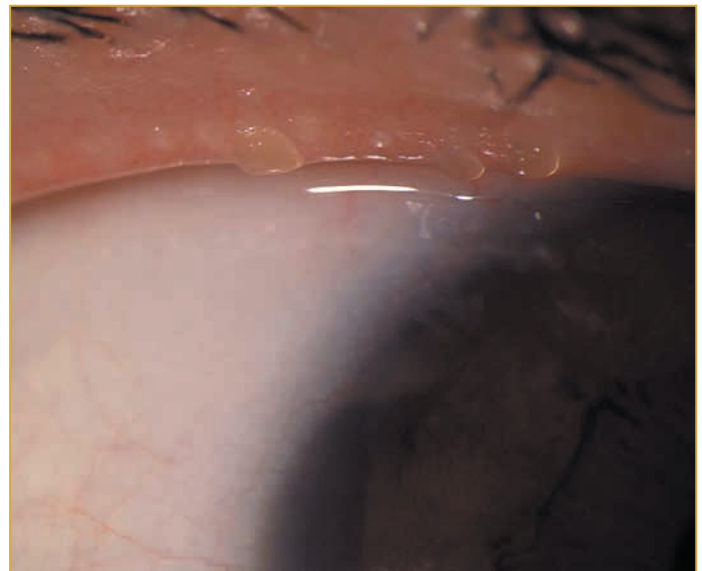


Рис. 2. Закупорка выводных протоков мейбомиевых желез
Fig. 2. Obstruction of the excretory ducts of the meibomian glands

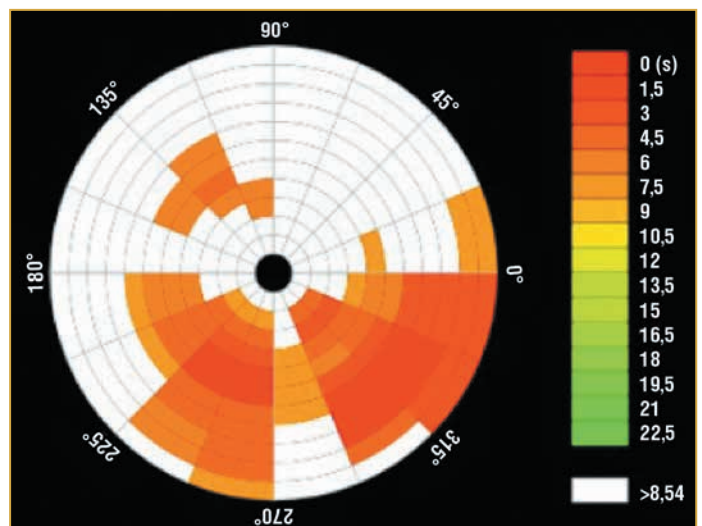


Рис. 3. Неинвазивная оценка ВРСП
Fig. 3. Noninvasive tear-film break-up time assessment



Рис. 4. Визуализация мейбомиевых желез
Fig. 4. Visualization of the meibomian glands

(Окутиарз®) 4–6 р/сут. Такое сочетание позволяет обеспечить пролонгированное увлажнение корнеального эпителия без выраженного затуманивания зрения, характерного для более высококонцентрированной гиалуроновой кислоты. Для улучшения трофики клеточных элементов роговицы назначали 0,01% раствор сульфатированных гликозаминогликанов, улучшающих регенеративные процессы в роговице, 3–4 р/сут. Купирование асептической воспалительной реакции достигалось назначением курса стероидных противовоспалительных препаратов — дексаметазона натрия фосфата (4 р/сут 2 нед. и 3 р/сут 2 нед.) с последующим переводом пациентов на циклоспорин А на срок 3–6 мес. Для пролонгированного увлажнения эпителия роговицы в ночное время и ускорения его обновления рекомендовали глазной гель с декспантенолом 5% на ночь на 1 мес. На фоне лечения отмечалась положительная динамика, позволившая через 6–8 мес. у 6 (54,5%) из 11 пациентов в этой группе выполнить коррекцию по технологии рефракционной экстракции лентикулы с высоким клинико-функциональным результатом и отсутствием клинически выраженного усиления ССГ в послеоперационном периоде.

В 100 (33,5%) случаях у пациентов, планирующих КРХ, при проведении инфракрасной мейбографии отмечалась потеря мейбомиевых желез 2–3-й степени (рис. 4).

При оценке толщины липидного слоя слезной пленки наблюдалось нарушение скорости движения липидной пленки, соответствующее 1–2-й степени. Тест Ширмера-1 составил от 14 до 20 мм, а значение OSDI — от 15 до 21 балла, что соответствовало легкой степени выраженности ССГ испарительной формы с сохраненной количественной слезопродукцией. В связи с этим был назначен курс патогенетически ориентированной терапии, направленной на нормализацию работы мейбомиевых желез и стабилизацию липидного слоя слезной пленки.

Согласно данным литературы функциональные аномалии мейбомиевых желез могут быть обусловлены гипосекреторной, гиперсекреторной и обструктивной формами [28]. Гипосекреторная форма включает снижение секреции мейбомиевой железы в результате ее аномальной функции без закупорки отверстия, в то время как обструктивная форма является результатом протоковой обструкции. Значительный объем мейбомиевого секрета характерен для гиперсекреторной формы, при которой большой объем липидов выделяется на поверхность края века при надавливании на тарзальную пластинку. Лечение вышеуказанных форм аномалии мейбомиевых желез подчинено общим принципам: поддержание гигиены век, теплые компрессы и противовоспалительная терапия [28, 29].

Для восстановления липидного слоя слезной пленки в клинической практике применяют эмульсии с содержанием минеральных масел и фосфолипидов [30]. Катионная эмульсия Катионорм, созданная по принципу «масло-вода», представляет собой двухфазный состав, состоящий из положительно заряженных наночастиц минеральных масел (масляная фаза), диспергированных в воде (непрерывная фаза). Показано, что катионные эмульсии имеют улучшенное время растекания и удерживания на глазной поверхности. Среди многочисленных липидов катионные фосфолипиды обладают большей способностью увеличивать толщину липидного слоя, чем анионные или нейтральные соединения [30, 31].

Относительно новой методикой лечения хронических блефаритов и, как следствие, ДМЖ является фотобиомодуляция, а именно трансдермальная светопульсовая терапия. Механизм ее действия обусловлен нагреванием закупоренного просвета мейбомиевой железы с последующим растворением мейбума и облегчением его эвакуации, а также с активацией фибробластов и увеличением синтеза новых волокон коллагена [32].

В качестве более доступной альтернативы светопульсовой терапии пациентам рекомендовали утром и вечером в течение 4 нед. проводить гигиенический самомассаж век после их предварительного распаривания с помощью смоченного горячей водой полотенца, помещенного на лицо на 3–5 мин. Также пациентам была рекомендована катионная эмульсия — глазные капли Катионорм, содержащие водно-масляную основу, препятствующую испарению слезы за счет положительно заряженных частиц с масляными ядрами, которые притягиваются к заряженной отрицательно поверхности глаза, позволяя раствору дольше находиться и лучше распределяться по глазной поверхности. Инстилляцию капель Катионорм рекомендовали 3–4 р/сут в течение 1 мес. Сочетание самомассажа век и протезирования липидного слоя слезной пленки с помощью препарата Катионорм позволило нормализовать состояние глазной поверхности и параметры слезопродукции у 89 (88,1%) из 101 пациента с испарительной формой ССГ, вошедших в исследование, что сделало возможным проведение КРХ, не сопровождавшейся существенным усугублением послеоперационных нарушений слезопродукции, по сравнению с пациентами с исходно нормальным состоянием глазной поверхности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром «сухого глаза» — хроническое мультифакторное комплексное поражение глазной поверхности, достаточно часто встречающееся среди пациентов, планирующих проведение КРХ. В группе обследованных оно составило 37,6% с практически десятикратным преобладанием испарительной формы над гипосекреторной. Наличие двух форм ССГ требует дифференцированного подхода к диагностике данного заболевания с использованием дополнительных диагностических приборов, поскольку длительное ношение контактных линз, приводящее к снижению чувствительности роговицы, не позволяет достоверно ориентироваться на опросники и жалобы пациентов. Так, в представленной выборке частота субъективных жалоб, характерных для ССГ, была в 2,4 раза ниже, чем объективная картина наличия ССГ, что обуславливает необходимость проведения скрининга ССГ.

Назначение адекватной патогенетически направленной терапии позволяет нормализовать секреторную функцию мейбомиевых желез, стабилизировать состояние слезной пленки и улучшить состояние других компонентов глазной поверхности. При этом испарительная форма ССГ демонстрирует отчетливую тенденцию к обратному развитию симптомов по сравнению с гипосекреторной формой при назначении комплексного патогенетически ориентированного лечения, включающего гигиену век и протезирование липидного слоя слезной пленки. Это делает пациентов с данной клинической картиной более вероятными кандидатами на КРХ по сравнению с теми, у кого выявляется гипосекретия слезы. Компенсация состояния глазной поверхности позволяет провести коррекцию рефракционных нарушений без существенного усугубления картины послеоперационного индуцированного нарушения слезообразования по сравнению с пациентами с исходно отсутствующими признаками ССГ.

Литература

1. Дога А.В., Мушкова И.А., Семенов А.Д. и др. Этапы развития и современные аспекты кераторефракционной хирургии. *Практическая медицина*. 2016;6(98):36–41.
2. Писаревская О.В., Шуко А.Г., Юрьева Т.Н. SMILE — инновационная технология в рефракционной хирургии. *Методика*. ТМЖ. 2016;3:74–76. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.76-78.
3. Morgan I.G., French A.N., Ashby R.S. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:134–149. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
4. Майчук Н.В., Дога А.В., Тахчиди Н.Х. Новый подход к повышению качества зрения у пациентов с кераторефракционными нарушениями. *Практическая медицина*. 2012;4(59):45–48.
5. Hyman L. Myopic and hyperopic refractive error in adults: an overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):192–197. DOI: 10.1080/09286580701535517.
6. Applegate R.A., Howland H.C. Refractive Surgery, Optical Aberrations, and Visual Performance. *J Refract Surg*. 1997;13:295–299. DOI: 10.3928/1081-597X-19970501-16.
7. Еременко А.И., Янченко С.В. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у лиц пожилого возраста. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009;16(1):150–151.
8. Tsubota K., Yokoi N., Shimazaki J. et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*. 2017;15:65–76. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.09.003.
9. D'Souza S., James E., Swarup R. et al. Algorithmic approach to diagnosis and management of post-refractive surgery dry eye. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12):2888–2894. DOI: 10.4103/ijjo.IJO_1957_20.
10. Ang R.T., Dartt D.A., Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(4):318–322. DOI: 10.1097/00055735-200108000-00013.
11. Бржеский В.В., Радхуан М. Глаукома и синдром «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2014;7(2):37–49.
12. Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1946;66:291–308.
13. King-Smith P.E., Fink B.A., Fogt N. et al. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(11):3348–3359. PMID: 11006224.
14. Dilly P.N. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol*. 1994;350:239–247. DOI: 10.1007/978-1-4615-2417-5_41.
15. Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K. et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15:276–283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
16. Tong L., Saw S.M., Lamoureux E.L. et al. A Questionnaire-Based Assessment of Symptoms Associated with Tear Film Dysfunction and Lid Margin Disease in an Asian Population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16(1):31–37. DOI: 10.1080/09286580802521317.
17. Paulsen A.J., Cruickshanks K.J., Fischer M.E. Dry eye in the Beaver Dam Offspring Study: Prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):799–806. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.023.
18. Schaumberg D.A., Uchino M., Christen W.G. et al. Patient reported differences in dry eye disease between men and women: Impact, management, and patient satisfaction. *PLoS One*. 2013;8(9):e76121. DOI: 10.1371/journal.pone.0076121.
19. Bron A.J., De Paiva C.S., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438–510. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.011.
20. Sullivan B.D., Crews L.A., Messmer E.M. et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):161–166. DOI: 10.1111/aos.12012.
21. Amparo F., Schaumberg D.A., Dana R. Comparison of two questionnaires for dry eye symptom assessment: the ocular surface disease index and the symptom assessment in dry eye. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1498–1503. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.02.037.
22. Майчук Н.В., Мушкова И.А., Казанцев А.Д. Нейротрофическая эпителиопатия у пациентов, длительно пользующихся контактными линзами до и после операций ReLEx SMILE и Фемто-ЛАЗИК. *Офтальмохирургия*. 2018;4:58–63. DOI: 10.25276/0235-4160-2018-4-58-63.

23. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1264–1268. DOI: 10.1001/archophth.118.9.1264.
24. Uchino M., Schaumberg D.A. Dry eye disease: Impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013;1(2):51–57. DOI: 10.1007/s40135-013-0009-1.
25. Shimmura S., Shimazaki J., Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea*. 1999;18(4):408–411. DOI: 10.1097/00003226-199907000-00003.
26. Lemp M.A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in Dry Eyes. *CLAO J*. 1995;21(4):221–232. PMID: 8565190.
27. Efron N., Morgan P.B., Katsara S.S. Validation of grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2001;21(1):17–29.
28. Viso E., Rodriguez-Ares M.T., Abelenda D. et al. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2601–2606. DOI: 10.1167/iops.11-9228.
29. Foulks G.N., Nichols K.K., Bron A.J. et al. Improving awareness, identification, and management of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2012;119(10 Suppl):S1–S12. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.06.064.
30. Sullivan B.D., Evans J.E., Dana M.R., Sullivan D.A. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(9):1286–1292. DOI: 10.1001/archophth.124.9.1286.
31. Knop E., Knop N., Millar T. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1938–1978. DOI: 10.1167/iops.10-6997c.
32. Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Цветкова Т.В. Алгоритм комплексной терапии синдрома «сухого глаза» с дисфункцией мейбомиевых желез интенсивным импульсным светом (IPL) в сочетании с гигиеной век и слезозамещением. *Офтальмология*. 2020;17(3S):670–674. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3S-640-647.

References

1. Doga A.V., Mushkova I.A., Semenov A.D. et al. Stages of development and modern aspects of keratorefractive surgery. *Practical medicine*. 2016;6(98):36–41 (in Russ.).
2. Pisarevskaya O.V., Shchuko A.G., Yurieva T.N. SMILE is an innovative technology of refractive surgery. *Pacific Medical Journal*. 2016;3:74–76. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.76-78 (in Russ.).
3. Morgan I.G., French A.N., Ashby R.S. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:134–149. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
4. Maychuk N.V., Doga A.V., Takhchidi N.H. A new approach to improving the quality of vision in patients with keratorefractive disorders. *Practical medicine*. 2012;4(59):45–48 (in Russ.).
5. Hyman L. Myopic and hyperopic refractive error in adults: an overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):192–197. DOI: 10.1080/09286580701535517.
6. Applegate R.A., Howland H.C. Refractive Surgery, Optical Aberrations, and Visual Performance. *J Refract Surg*. 1997;13:295–299. DOI: 10.3928/1081-597X-19970501-16.
7. Eremenko A.I., Yanchenko S.V. Epidemiology of dry eye syndrome in the elderly. *Journal of new medical technologies*. 2009;16(1):150–151 (in Russ.).
8. Tsubota K., Yokoi N., Shimazaki J. et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*. 2017;15:65–76. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.09.003.
9. D'Souza S., James E., Swarup R. et al. Algorithmic approach to diagnosis and management of post-refractive surgery dry eye. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12):2888–2894. DOI: 10.4103/ijjo.IJO_1957_20.
10. Ang R.T., Dartt D.A., Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(4):318–322. DOI: 10.1097/00055735-200108000-00013.
11. Brzhesky V.V., Radhuan M. Glaucoma and dry eye syndrome. *Ophthalmology journal*. 2014;7(2):37–49 (in Russ.).
12. Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1946;66:291–308.
13. King-Smith P.E., Fink B.A., Fogt N. et al. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(11):3348–3359. PMID: 11006224.
14. Dilly P.N. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol*. 1994;350:239–247. DOI: 10.1007/978-1-4615-2417-5_41.
15. Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K. et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15:276–283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
16. Tong L., Saw S.M., Lamoureux E.L. et al. A Questionnaire-Based Assessment of Symptoms Associated with Tear Film Dysfunction and Lid Margin Disease in an Asian Population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16(1):31–37. DOI: 10.1080/09286580802521317.
17. Paulsen A.J., Cruickshanks K.J., Fischer M.E. Dry eye in the Beaver Dam Offspring Study: Prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):799–806. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.023.
18. Schaumberg D.A., Uchino M., Christen W.G. et al. Patient reported differences in dry eye disease between men and women: Impact, management, and patient satisfaction. *PLoS One*. 2013;8(9):e76121. DOI: 10.1371/journal.pone.0076121.
19. Bron A.J., De Paiva C.S., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438–510. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.011.
20. Sullivan B.D., Crews L.A., Messmer E.M. et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):161–166. DOI: 10.1111/aos.12012.
21. Amparo F., Schaumberg D.A., Dana R. Comparison of two questionnaires for dry eye symptom assessment: the ocular surface disease index and the symptom assessment in dry eye. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1498–1503. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.02.037.

22. Maychuk N.V., Mushkova I.A., Kazantsev A.D. Neurotrophic epitheliopathy in patients who use contact lenses for a long time before and after ReLEx SMILE and Femto-LASIK operations. *Ophthalmosurgery*. 2018;4:58–63 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2018-4-58-63.
23. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1264–1268. DOI: 10.1001/archophth.118.9.1264.
24. Uchino M., Schaumberg D.A. Dry eye disease: Impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013;1(2):51–57. DOI: 10.1007/s40135-013-0009-1.
25. Shimmura S., Shimazaki J., Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea*. 1999;18(4):408–411. DOI: 10.1097/00003226-199907000-00003.
26. Lemp M.A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in Dry Eyes. *CLAO J*. 1995;21(4):221–232. PMID: 8565190.
27. Efron N., Morgan P.B., Katsara S.S. Validation of grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2001;21(1):17–29.
28. Viso E., Rodriguez-Ares M.T., Abelenda D. et al. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2601–2606. DOI: 10.1167/iovs.11-9228.
29. Foulks G.N., Nichols K.K., Bron A.J. et al. Improving awareness, identification, and management of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2012;119(10 Suppl):S1–S12. DOI: 10.1016/j.optha.2012.06.064.
30. Sullivan B.D., Evans J.E., Dana M.R., Sullivan D.A. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(9):1286–1292. DOI: 10.1001/archophth.124.9.1286.
31. Knop E., Knop N., Millar T. et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1938–1978. DOI: 10.1167/iovs.10-6997c.
32. Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Tsvetkova T.V. The Complex Treatment Algorithm for Dry Eye Syndrome with Meibomian Gland Dysfunction. Combination of Intense Pulsed Light (IPL) with Eyelid Hygiene and Artificial Tears. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3s):640–647 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3S-640-647.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Майчук Наталия Владимировна — к.м.н., руководитель ФЦОМГ *YourMed*, заместитель генерального директора и главный офтальмолог сети клиник «Гиппократ» и *YourMed*; 141407, Россия, г. Химки, ул. Молодежная, д. 7, к. 1; доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0000-0001-8740-3766.

Мальшев Илья Сергеевич — врач-офтальмолог сети клиник «Гиппократ» и *YourMed*; 141407, Россия, г. Химки, ул. Молодежная, д. 7, к. 1; ORCID iD 0000-0002-1035-1037.

Образцова Мария Романовна — аспирант ГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 127486, Россия, г. Москва, Бескудниковский бульв., д. 59а; ORCID iD 0000-0002-9933-9754.

Контактная информация: Мальшев Илья Сергеевич, e-mail: Malyshev_science@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.02.2023.

Поступила после рецензирования 15.02.2023.

Принята в печать 20.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Nataliya V. Maychuk — C. Sc. (Med.), Head of Federal Center of Ophthalmology and Microsurgery *YourMed*, Deputy Director General and chief ophthalmologist of the chains of clinics *Hippocrates* and *YourMed*; 7, bldn. 1, *Molodyozhnaya str.*, *Khimki*, 141407, Russian Federation; associate professor of the Department of Ophthalmology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, *Studencheskaya str.*, *Voronezh*, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8740-3766.

Ilya S. Malyshev — ophthalmologist of the chains of clinics *Hippocrates* and *YourMed*; 7, bldn. 1, *Molodyozhnaya str.*, *Khimki*, 141407, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1035-1037.

Mariya R. Obrazstova — postgraduate student, S.N. *Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution*; 59a, *Beskudnikovskiy blvd*, *Moscow*, 127486, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9933-9754.

Contact information: Ilya S. Malyshev, e-mail: Malyshev_science@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 07.02.2023.

Revised 15.02.2023.

Accepted 20.02.2023.

Эффективность синустрабекулэктомии в современной клинической практике

А.В. Антонова^{1,2}, В.П. Николаенко^{1,2}, В.В. Бржеский³, А.Я. Вукс⁴

¹СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии (СТЭ), выполняемой в рамках «каскадного» алгоритма лечения глаукомы.

Материал и методы: в проспективном интервенционном одноцентровом когортном открытом исследовании приняли участие 443 последовательно включенных пациента, прооперированных по поводу некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и затем наблюдавшихся на протяжении 6–24 мес. Исходы СТЭ были оценены по общепринятым критериям «полного успеха» и «частичного успеха», а также «частичной неудачи» и «полной неудачи». Послеоперационная динамика внутриглазного давления (ВГД) подвергнута анализу с помощью статистических методов исследования.

Результаты исследования: «полный успех» операции, достигнутый в 305 (68,9%) случаях, сопровождался выраженным и длительным (не менее 2 лет) снижением ВГД. «Частичный успех», подразумевающий возобновление консервативного лечения как непременное условие стойкой нормализации офтальмотонуса, достигнут в 118 (26,6%) случаях. Таким образом, хирургическое лечение в сочетании с послеоперационной гипотензивной терапией привело к нормализации ВГД на протяжении минимум 2 лет у 423 (95,5%) пациентов исследуемой группы. «Полная неудача» СТЭ в связи с утратой фильтрации и возникновением показаний к повторному вмешательству зафиксирована в 20 (4,5%) случаях. Трехкомпонентная терапия глаукомы не препятствует дальнейшей хирургической нормализации ВГД и может считаться безопасной для планируемой СТЭ. Статистически значимое снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем было достигнуто у всех (даже в случаях «полной неудачи») пациентов во всех трех контрольных точках исследования (6, 12 и 24 мес.). Наиболее выраженным и стабильным снижением ВГД на протяжении 2 лет наблюдения сопровождался «полный успех» СТЭ.

Заключение: статистически значимое снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем было достигнуто у всех пациентов, даже с «полной неудачей» хирургического вмешательства, во всех контрольных точках исследования. Наиболее выраженным и стабильным снижением ВГД на протяжении 2 лет наблюдения проявлялся «полный успех» СТЭ. Дооперационный уровень офтальмотонуса не коррелирует с результатами трабекулэктомии и не может выступать в роли фактора, прогнозирующего ее успех или неудачу.

Ключевые слова: глаукома, синустрабекулэктомия, внутриглазное давление, хирургия глаукомы, каскадный алгоритм, полный успех, частичный успех, полная неудача.

Для цитирования: Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В., Вукс А.Я. Эффективность синустрабекулэктомии в современной клинической практике. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):21–26. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-21-26.

The efficacy of sinustrabeculectomy in the modern clinical practice

A.V. Antonova^{1,2}, V.P. Nikolaenko^{1,2}, V.V. Brzhesky³, A.Ya. Vuks⁴

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

²City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the hypotensive effect of sinustrabeculectomy (STE) carried out within the "cascade" treatment algorithm for glaucoma.

Patients and Methods: this open prospective interventional single-center cohort study was performed in 443 consequently included patients who underwent surgery for primary open-angle non-compensated glaucoma (POAG) and then were under follow-up for 6–24 months. The STE outcomes were evaluated using commonly accepted criteria of "complete success" and "qualified success", as well as "qualified failure" and "complete failure". The analysis of postoperative intraocular pressure (IOP) changes over time was performed using statistical methods.

Results: the "complete success" of surgical operation achieved in 305 (68.9%) cases was associated with a significant and long-lasting decrease (at least for two years) in IOP values. The "qualified success", assuming that the renewal of medication therapy was an essential condition for maintaining a steady IOP was reported in 118 (26.6%) cases. Thus, the surgical treatment in combination with the postoperative hypotensive therapy helped to normalize IOP for at least two years in 423 (95.5%) patients of the study group. The "complete" STE failure due to the loss of filtration and the onset of indications for repeat surgery was reported in 20 (4.5%) cases. The triple combination treatment of glaucoma does not preclude from initiating further surgical IOP normalization and can be used safely prior to

planned STE. A statistically significant IOP decrease from the baseline was achieved in all patients (even in the "complete failure" cases) at all 3 endpoints of the study (at 6, 12 and 24 months). The most pronounced and stable decrease in IOP during a two-year follow-up was associated with the "complete success" STE.

Conclusion: a statistically significant IOP decrease from the baseline was achieved in all patients even after the "complete failure" of the surgical treatment at all endpoints of the study. The most pronounced and stable decrease in IOP during a two-year follow-up was associated with the "complete success" STE. The preoperative IOP level did not correlate with the results of STE and cannot be considered as a factor predicting its success or failure.

Keywords: glaucoma, sinustrabeculectomy, intraocular pressure, glaucoma surgery, cascade algorithm, complete success, qualified success, complete failure.

For citation: Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzhesky V.V., Vuks A.Ya. The efficacy of sinustrabeculectomy in the modern clinical practice. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):21–26 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-21-26.

ВВЕДЕНИЕ

Достижение целевого ВГД с помощью монокомпонентной или комбинированной терапии аналогами простагландина, β -адреноблокаторами, ингибиторами карбоангидразы, а также адреномиметиками является первым, основным и, в идеале, единственным этапом лечения глаукомы. Недостаточный эффект консервативного и лазерного методов служит показанием к применению хирургических приемов нормализации офтальмотонуса [1–3]. Закономерно возникает вопрос об ожидаемом гипотензивном эффекте вмешательства после многолетней фармакологической нагрузки, а иногда и предшествующих операций по поводу глаукомы [2–4].

В связи с этим **целью** нашего исследования стал анализ гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии (СТЭ), выполняемой в рамках «каскадного» алгоритма лечения глаукомы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном интервенционном одноцентровом когортном открытом исследовании приняли участие 443 последовательно включенных пациента (168 мужчин и 275 женщин), находившихся в 2016–2020 гг. на лечении в СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» (Санкт-Петербург, Россия) с различными клиничко-патогенетическими формами некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [4]. Профиль пациентов, составивших исследуемую группу, представлен в одной из наших предыдущих статей [5].

Все участники исследования подписали информированное согласие на обследование и хирургическое лечение.

Критериями включения явились возраст пациента старше 35 лет, наличие любой стадии некомпенсированной ПОУГ (в том числе ранее оперированной), требующей хирургического лечения.

Учитывая то, что современные технологии факоэмульсификации через чисто роговичный разрез не затрудняют последующую хирургическую нормализацию офтальмотонуса [2], артификаческую глаукому мы рассматривали как первичную.

Критерием невключения служила первичная закрытоугольная глаукома и вторичная глаукома, **критерием исключения** являлась неспособность пациентов соблюдать требования протокола исследования на протяжении минимум 6 мес.

В качестве гипотензивной операции использовалась СТЭ в модификациях, повышающих ее эффективность и безопасность [7–11].

Послеоперационное наблюдение осуществлялось на протяжении 6–24 мес. через каждые полгода. Контроль-

ное обследование включало в себя визометрию, тонометрию по Маклакову, кинетическую периметрию по Гольдману, офтальмобиомикроскопию с использованием высокодиоптрийных асферических линз. Результаты гипотензивной операции оценивали по принятым офтальмологическим сообществом критериям «полного успеха» и «частичного успеха», а также «частичной неудачи» и «полной неудачи» [5, 12, 13].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программ Microsoft Excel и SPSS. Нормальность распределения в исследуемой группе оценена с использованием критерия Шапиро — Уилка. Данные, имеющие ненормальное распределение, представлены в виде Me [Q1; Q3] и Xmin–Xmax — границы вариации. При сравнении нескольких выборок отличающихся от нормального распределения параметров использовали ранговый аналог дисперсионного анализа H-критерий Краскела — Уоллиса, для сравнения независимых выборок — U-критерий Манна — Уитни, а для зависимых переменных — критерий Уилкоксона. Для проверки нулевой гипотезы использовали двусторонние критерии. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате хирургического лечения пациентов (по данным последнего контрольного осмотра 443 человек) «полный успех» достигнут в 305 (68,9%) случаях, «частичный успех» — в 118 (26,6%), «полная неудача» отмечена в 20 (4,5%) случаях, что соотносится с показателями, достигнутыми С.Ю. Петровым и соавт. [14].

Чаще всего «полный успех» сопутствовал лечению ПОУГ (305; 69,0%), в том числе псевдоэкзофиативной (121/184 (65,8%)). Более низким данный показатель оказался среди пациентов с артификаческой (37/66 (56,0%)) и простой первичной ранее оперированной (12/25 (48,0%)) глаукомой.

По вероятности достижения «частичного успеха» лидирующее положение заняла подгруппа пациентов с псевдоэкзофиативной (55/184 (29,9%)), артификаческой (17/66 (25,7%)) и простой первичной ранее оперированной (7/25 (28,0%)) глаукомой.

«Полная неудача» лечения в большинстве случаев ассоциировалась с артификаческой (12/66 (18,3%)) и первичной простой ранее оперированной глаукомой (6/25 (24,0%)). Во всех 20 случаях причиной неэффективности хирургического лечения явилась утрата фильтрации.

Через 6 мес. после операции ВГД у пациентов, независимо от исхода операции, снижалось статистически значимо ($p=0,0001$) (табл. 1).

Таблица 1. Показатели офтальмотонуса в динамике у всех пациентов, мм рт. ст.**Table 1.** Indicators of intraocular pressure over time in all patients, mm Hg

Показатель Indicator	До СТЭ Before STE	Через 6 мес. After 6 months	Через 12 мес. After 12 months	Через 24 мес. After 24 months
Количество пациентов / Number of patients	443	407 (36)	345 (98)	226 (217)
Среднее / Mean (Xmin–Xmax)	22,93 (14–40)	16,49 (9–29)	16,41 (10–30)	16,57 (9–24)
Me [Q1; Q3]	22,00 [19; 26]	16,00 [15; 18]	16,00 [15; 18]	16,00 [15; 18]
Критерий знаковых рангов Уилкоксона* / Wilcoxon's Signed-Rank test*	-	16,382; p=0,0001	15,379; p=0,0001	12,223; p=0,0001

Примечание. В скобках указано число выбывших пациентов, * — по сравнению с исходным показателем.

Note. The number of patients who discontinued the study is given in brackets; * — compared to the baseline value.

Таблица 2. Показатели офтальмотонуса в зависимости от исхода СТЭ**Table 2.** Intraocular pressure medians and means depending on STE outcome

Исход СТЭ STE outcome	Показатель Indicator	До СТЭ Before STE	Через 6 мес. After 6 months	Через 12 мес. After 12 months	Через 24 мес. After 24 months
«Полный успех» Complete success	Количество пациентов / Number of patients	305	281 (24)	226 (79)	139 (166)
	Me [Q1; Q3]	22,00 [19,00; 25,5]	16,00 [15,00; 17,5]	16,00 [15,00; 17,00]	16,00 [15,00; 18,00]
	Критерий знаковых рангов Уилкоксона* Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test Summary*	-	13,829; p=0,0001	12,538; p=0,0001	9,795; p=0,0001
«Частичный успех» Qualified success	Количество пациентов / Number of patients	118	106 (12)	100 (18)	75 (43)
	Me [Q1; Q3]	22,00 [19,00; 27,00]	17,00 [15,00; 18,00]	17,00 [16,00; 18,00]	17,00 [15,00; 18,00]
	Критерий знаковых рангов Уилкоксона* Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test Summary*	-	8,315; p=0,0001	8,215; p=0,0001	6,713; p=0,0001
«Полная неудача» Complete failure	Количество пациентов / Number of patients	20	20	19 (1)	12 (8)
	Me [Q1; Q3]	25,00 [20,75; 27,00]	19,00 [17,25; 20,00]	17,00 [16,00; 19,00]	16,00 [15,00; 18,75]
	Критерий знаковых рангов Уилкоксона* Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test Summary*	-	2,859; p=0,004	3,466; p=0,001	2,909; p=0,004

Примечание. В скобках указано число выбывших пациентов, * — по сравнению с исходным показателем.

Note. The number of patients who discontinued the study is given in brackets; * — compared to the baseline value.

Медиана ВГД пациентов группы в целом через 12 и 24 мес. после операции, независимо от ее исхода, составила те же 16,00 мм рт. ст. (в обоих случаях $p=0,0001$), что свидетельствовало о сохранении существенного снижения офтальмотонуса и наличии значимого гипотензивного эффекта у пациентов группы в целом на протяжении 2 лет наблюдения (см. табл. 1).

В течение первых 6 мес. после успешной СТЭ медиана давления статистически значимо снизилась ($p=0,0001$) (табл. 2).

Через 12 и 24 мес. после операции сохранялось статистически значимое снижение ВГД ($p=0,0001$) по сравнению с исходным (см. табл. 2).

В 118 (26,6%) случаях «частичного успеха» СТЭ для нормализации ВГД потребовалось возобновление инстилляций аналогов простагландина, β -адреноблокаторов и ингибиторов карбоангидразы в различных комбинациях. В течение первых 6 мес. после операции ВГД у этих пациентов снизилось статистически значимо по сравнению с исходным

($p=0,0001$) (см. табл. 2). Через 12 и 24 мес. после операции медиана ВГД также была статистически значимо ниже исходной ($p=0,0001$ в обоих случаях).

Таким образом, хирургическое лечение привело к нормализации ВГД у 305/443 (68,9%) пациентов исследуемой группы, а в сочетании с послеоперационной гипотензивной терапией — у 423/443 (95,5%). При простой ПОУГ этот показатель составил 397/416 (95,4%), при псевдоэкзофолиативной — 176/184 (95,6%). Ранее перенесенные вмешательства по поводу глаукомы уменьшили это значение до 19/25 (76,0%).

Офтальмотонус у пациентов, чье лечение окончилось «полной неудачей», характеризовался наиболее высокими абсолютными значениями как до, так и спустя 6 мес. после операции. Тем не менее ВГД снизилось статистически значимо по сравнению с исходным ($p=0,004$). Утрата фильтрации, наступившая к концу 1-го года наблюдения, сопровождалась еще большим снижением медианы ВГД ($p=0,001$). При регистрации операции как неудачной после 2 лет на-

блюдения снижение ВГД по сравнению с исходным было статистически значимым ($p=0,004$).

Сравнение подгрупп «полного успеха» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» по уровню офтальмотонуса до операции не выявило статистически значимых различий во всех трех парах (критерий Краскела — Уоллиса для независимых выборок равен 4,213, значимость — 0,122). В связи с этим попарное сравнение подгрупп не проводилось. Однако, как уже упоминалось, исходный уровень офтальмотонуса у пациентов, впоследствии составивших подгруппу «полной неудачи», был самым высоким.

Сопоставление ВГД в подгруппах «полного успеха» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» через 6 мес. после операции выявило статистически значимые различия (критерий Краскела — Уоллиса для независимых выборок 29,191; $p=0,0001$). Попарное сравнение подгрупп «полного успеха» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» и «полной неудачи» определило U-критерий Манна — Уитни равным 38,147, 132,654 и 94,507, его значимость с поправкой Бонферрони — 0,0012, 0,0001 и 0,003 соответственно.

Сопоставление ВГД в подгруппах «полного успеха» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» через 1 год после операции выявило статистически значимые различия (критерий Краскела — Уоллиса 17,563; $p=0,0001$). При попарном сравнении подгрупп «полного успеха» и «частичного успеха», «полного успеха» и «полной неудачи», а также «частичного успеха» и «полной неудачи» критерий U-критерий Манна — Уитни оказался равным 46,055, 50,582 и 4,527, его значимость с поправкой Бонферрони — 0,0001, 0,095 и 1,000 соответственно.

Сопоставление ВГД в подгруппах «полного успеха» и «частичного успеха», а также «полной неудачи» через 2 года после операции выявило статистически незначимые различия (критерий Краскела — Уоллиса 1,817; $p=0,403$). В связи с этим попарное сравнение подгрупп не проводилось.

В отдаленном послеоперационном периоде у 257 (58%) человек в зоне гипотензивного вмешательства сформировалась плоская разлитая аваскулярная фильтрационная подушка (ФП), представленная на рисунке А. Второе место по частоте встречаемости заняла представленная на рисунке В плоская разлитая умеренно васкуляризованная ФП (143 (32,3%) пациента), третье (20 (4,5%) пациентов) — плоская ограниченная поверхностным склеральным лоскутом ФП (см. рисунок, С). Следует отметить, что у 23 (5,2%) прооперированных пациентов было зафиксировано отсутствие явной ФП (см. рисунок, D).

К хирургической нормализации ВГД при глаукоме, как правило, прибегают, исчерпав возможности консервативного и лазерного лечения. В редких ситуациях (впервые выявленная далеко зашедшая стадия болезни, высокие исходные цифры ВГД, не позволяющие рассчитывать на медикаментозное снижение офтальмотонуса, а также низкая приверженность лечению) СТЭ становится первым этапом лечения глаукомы [2, 4, 6, 15]. Очевидно, что эффективность конъюнктивальной хирургии в этих клинических ситуациях может существенно различаться.

Действительно, если вероятность успеха СТЭ у пациента с практически интактной глазной поверхностью достигает 90% [17], то 3-летнее комбинированное лечение глаукомы консервантными β -адреноблокаторами, холино- и адреномиметиками снижает вероятность успеха практиче-

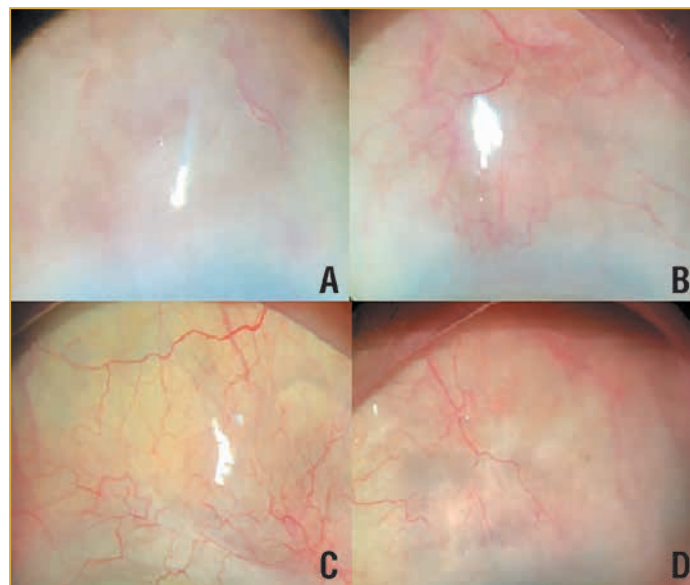


Рисунок. Типы ФП в отдаленные сроки после СТЭ.

A — плоская разлитая аваскулярная ФП; B — плоская разлитая умеренно васкуляризованная ФП; C — плоская, ограниченная поверхностным склеральным лоскутом ФП; D — отсутствие явной ФП

Figure. Types of filtering blebs (FB) in the long-term period after STE.

A — flat diffuse avascular FB; B — flat diffuse FB with moderate vascularization; C — flat FB limited by superficial scleral flap; D — the absence of identifiable FB

ски вдвое — до 45% [16–18]. Продление терапии до 6 лет в 5 раз повышает риск утраты фильтрации по сравнению с пациентами, у которых длительность консервативного лечения составила в среднем 2 мес. [19]. Свой негативный вклад вносит неизбежная послеоперационная утрата фильтрации, ежегодно увеличивающаяся на 10% удельный вес пациентов с «полной неудачей» хирургического лечения [20].

Анализ публикаций последних лет продемонстрировал сохранение этих тенденций. Так, из 57 пациентов, получавших до СТЭ максимальную гипотензивную терапию, через 1 год после операции «полный успех» сохранился лишь у 27 (47,0%), «частичный успех» — у 12 (21,0%), «полная неудача» по причине утраты фильтрации отмечалась в 18 (32,0%) случаях [21]. Каждый 4-й британский пациент, перенесший СТЭ с использованием митомицина С по поводу впервые выявленной далеко зашедшей стадии глаукомы, был вынужден возобновить гипотензивную терапию в течение 24 мес. после операции [15].

На этом фоне полученные нами (А.В. Антонова, В.П. Николаенко) результаты хирургического лечения пациентов после 3–6 и более лет комбинированной терапии глаукомы являются весьма репрезентативными и наглядно демонстрируют очевидный гипотензивный потенциал СТЭ, сохраняющийся даже в нынешних условиях интенсивного фармакологического воздействия на глазную поверхность.

Для достижения подобных результатов необходимо учитывать особенности взаимоотношения основных гипотензивных молекул с глазной поверхностью, не выходя за пределы безопасной для покровных тканей глаза длительности 3-компонентной (!) терапии, а также осуществлять тщательное периоперационное сопровождение конъюнктивальной хирургии глаукомы [22]. Принципиально важную роль играет оценка морфологии ФП на протяжении первых 3 мес. послеоперационного периода, сопрово-

ждающихся ремоделицией и инволюцией новообразованной соединительной ткани в зоне вмешательства, червчатой утратой фильтрации. Более подробному изложению перечисленных выше условий успеха СТЭ будет посвящена одна из наших ближайших публикаций.

Следует отметить, что в силу юридических, финансовых и организационных сложностей конъюнктивальная хирургия глаукомы осуществлялась без периоперационного использования 5-фторурацила и митомицина С, что тем не менее позволило обеспечить эффективную субконъюнктивальную фильтрацию в подавляющем большинстве случаев. Достигнутые результаты хирургического лечения иллюстрируют сопоставимую с применением антиметаболитов эффективность использовавшегося нами алгоритма послеоперационного ведения пациентов. Он включает модуляцию ранозаживления комбинацией топических глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, транспальпебральный массаж глазного яблока, при необходимости лазерный лизис склеральных нейлоновых швов и субконъюнктивальный нидлинг.

Планировавшаяся нами в 2016 г. 5-летняя длительность наблюдения за оперированными пациентами в итоге сократилась до 2 лет в связи с 4-кратным на протяжении 2020–2022 гг. изменением профиля учреждения на инфекционный стационар для лечения пациентов с COVID-19. Справедливости ради следует отметить, что аналогичное по тематике британское исследование также ограничилось 24-месячным наблюдением за прооперированными, тем не менее оказавшимся достаточным для получения ответов на поставленные перед исследователями вопросы [15].

В нашу группу вошло относительно небольшое количество (25) ранее оперированных по поводу глаукомы пациентов, что объясняется разочаровывающими результатами повторных СТЭ. В связи с этим предпринимавшиеся на начальных этапах попытки нормализации офтальмотонуса путем реопераций фильтрующего типа были прекращены, безоговорочно уступив место имплантации клапана Ахмеда.

Установлено, что исходный уровень офтальмотонуса не коррелирует с результатами СТЭ и, соответственно, не может выступать в роли фактора, прогнозирующего исход вмешательства. Можно лишь говорить о тенденции к более высоким цифрам давления среди пациентов, в последующем сформировавших подгруппу «полной неудачи».

Статистически значимое снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем было достигнуто у всех (даже составивших подгруппу «полной неудачи») пациентов во всех трех (6, 12 и 24 мес.) контрольных точках исследования. Но наиболее выраженным и стабильным снижением офтальмотонуса на протяжении 2 лет наблюдения сопровождался «полный успех» СТЭ, что может быть объяснено только одним обстоятельством — наилучшим среди 3 подгрупп исходным состоянием глазной поверхности и, как итог, формированием оптимальной — обширной разлитой — ФП.

Сравнительный анализ снижения ВГД (в зависимости от квалифицированного как «полный успех» и «частичный успех», а также «полная неудача» результата операции) продемонстрировал значимое преимущество пациентов с «полным успехом» в течение 1 года после вмешательства. Спустя 2 года после трабекулэктомии

эти различия теряют значимый характер, но, в отличие от пациентов с «полным успехом», пациентам в подгруппе «частичного успеха» для поддержания нормального офтальмотонуса требуется возобновление консервативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трехкомпонентная терапия глаукомы на протяжении 3–6 лет не препятствует дальнейшей хирургической нормализации ВГД и может считаться безопасной для планируемой СТЭ. Статистически значимое снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем было достигнуто у всех, даже относящихся к подгруппе «полной неудачи», пациентов во всех трех (6, 12 и 24 мес.) контрольных точках исследования. Наиболее выраженным и стабильным снижением ВГД на протяжении 24 мес. наблюдения проявлялся «полный успех» СТЭ. Дооперационный уровень ВГД не коррелирует с результатами трабекулэктомии и не может выступать в роли фактора, прогнозирующего ее успех или неудачу.

Литература

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. DOI: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
2. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th ed. Savona: PubliComm; 2020.
3. Gedde S.J., Vinod K., Wright M.M. et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern[®]. *Ophthalmology*. 2021;128(1):P71-P150. DOI: 10.1016/j.optha.2020.10.022.
4. Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. 2020. (Электронный ресурс.) URL: <http://avo-portal.ru/documents/fkr/odobr/%D0%9F%D0%9E%D0%A3%D0%93.pdf> (дата обращения: 15.11.2022).
5. Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В. Реализация «каскадного» алгоритма лечения глаукомы в Санкт-Петербурге. *Клиническая офтальмология*. 2021;21(3):123–128. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-123-128.
6. Weinreb R.N., Ramulu P., Topouzis F. et al. 11th Consensus Meeting: Glaucoma Surgery. World Glaucoma Association. (Electronic resource.) URL: <https://wga.one/wga/consensus-11/> (access date: 15.11.2022).
7. Петров С.Ю., Волжанин А.В. Синустрабекулэктомия: история, терминология, техника. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(2):82–91.
8. Хирургия глаукомы. Под ред. Чен Т. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2013.
9. Khaw P.T., Chiang M., Shah P. et al. Enhanced Trabeculectomy: The Moorfields Safer Surgery System. *Dev Ophthalmol*. 2017;59:15–35. DOI: 10.1159/000458483.
10. Khaw P.T., Chiang M., Shah P. et al. Enhanced trabeculectomy: the Moorfields Safer Surgery System. *Dev Ophthalmol*. 2012;50:1–28. DOI: 10.1159/000334776.
11. Sawchyn A.K., Slabaugh M.A. Innovations and adaptations in trabeculectomy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(2):158–163. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000236.
12. Еричев В.П., Петров С.Ю., Антонов А.А., Волжанин А.В. Международные стандарты проведения клинических исследований по хирургии глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(2):102–112.
13. Shaarawy T., Grehn F., Sherwood M. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. World Glaucoma Association. The Hague: Kugler Publications; 2009.
14. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С. и др. Влияние типа конъюнктивального разреза при первичной синустрабекулэктомии на метаболизм кислорода в зоне операции и ее гипотензивную эффективность. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1):64–75.
15. King A.J., Hudson J., Fernie G. et al. Primary trabeculectomy for advanced glaucoma: pragmatic multicentre randomised controlled trial (TAGS). *BMJ*. 2021;373:n1014. DOI: 10.1136/bmj.n1014.
16. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(11):1446–1454. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090230060021.
17. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(11):1437–1445. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090230051020.
18. Richter C.U., Shingleton B.J., Bellows A.R. et al. The development of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology*. 1988;95(9):1163–1168. DOI: 10.1016/s016-6420(88)33041-1.
19. Lavin M.J., Wormald R.P., Migdal C.S., Hitchings R.A. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(11):1543–1548. DOI: 10.1001/archophth.1990.01070130045027.
20. Minckler D.S., Francis B.A., Hodapp E.A. et al. Aqueous shunts in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1089–1098. DOI: 10.1016/j.optha.2008.03.031.

21. Agnifili L., Fasanella V., Mastropasqua R. et al. In vivo goblet cell density as a potential indicator of glaucoma filtration surgery outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(7):2928–2935. DOI: 10.1167/iovs.16-19257.
22. Strzalkowska A., Dietlein T., Erb C., Hoffmann E.M. Warum die Trabekulektomie besser ist als ihr Ruf. *Ophthalmologie.* 2022;119(10):1000–1005. DOI: 10.1007/s00347-022-01720-5.

References

- National Guidelines for Glaucoma Practitioners. Egorov E.A., Eriчев V.P., eds. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.). DOI: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th ed. Savona: PubliComm; 2020.
- Gedde S.J., Vinod K., Wright M.M. et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2021;128(1):P71–P150. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.10.022.
- Clinical guidelines. Glaucoma primary open-angle. 2020. (Electronic resource.) URL: <http://av-portal.ru/documents/fkr/odobr/%D0%9F%D0%9E%D0%A3%D0%93.pdf> (access date: 15.11.2022) (in Russ.).
- Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheskiy V.V. Realization of a cascade treatment algorithm for glaucoma in St. Petersburg. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2021;21(3):123–128 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-123-128.
- Weinreb R.N., Ramulu P., Topouzis F. et al. 11th Consensus Meeting: Glaucoma Surgery. World Glaucoma Association. (Electronic resource.) URL: <https://wga.one/wga/consensus-11/> (access date: 15.11.2022).
- Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Trabeculectomy: history, terminology, technique. *National Journal glaucoma.* 2017;16(2):82–91 (in Russ.).
- Surgery for glaucoma. Ed. Chen T. Translation from English. M.: Logosfera; 2013 (in Russ.).
- Khaw P.T., Chiang M., Shah P. et al. Enhanced Trabeculectomy: The Moorfields Safer Surgery System. *Dev Ophthalmol.* 2017;59:15–35. DOI: 10.1159/000458483.
- Khaw P.T., Chiang M., Shah P. et al. Enhanced trabeculectomy: the Moorfields Safer Surgery System. *Dev Ophthalmol.* 2012;50:1–28. DOI: 10.1159/000334776.
- Sawchyn A.K., Slabaugh M.A. Innovations and adaptations in trabeculectomy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(2):158–163. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000236.
- Eriчев V.P., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Volzhanin A.V. International standards of clinical trials in glaucoma surgery. *National Journal glaucoma.* 2016;15(2):102–112 (in Russ.).
- Shaarawy T., Grehn F., Sherwood M. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. World Glaucoma Association. The Hague: Kugler Publications; 2009.
- Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S. et al. The effect of conjunctival flap type in primary trabeculectomy on surgical site oxygen metabolism and the hypotensive effect of the operation. *National Journal glaucoma.* 2017;16(1):64–75 (in Russ.).
- King A.J., Hudson J., Fernie G. et al. Primary trabeculectomy for advanced glaucoma: pragmatic multicentre randomised controlled trial (TAGS). *BMJ.* 2021;373:n1014. DOI: 10.1136/bmj.n1014.
- Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(11):1446–1454. DOI: 10.1001/archoph.1994.01090230060021.
- Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(11):1437–1445. DOI: 10.1001/archoph.1994.01090230051020.
- Richter C.U., Shingleton B.J., Bellows A.R. et al. The development of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology.* 1988;95(9):1163–1168. DOI: 10.1016/s016-6420(88)33041-1.
- Lavin M.J., Wormald R.P., Migdal C.S., Hitchings R.A. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(11):1543–1548. DOI: 10.1001/archoph.1990.01070130045027.
- Minckler D.S., Francis B.A., Hodapp E.A. et al. Aqueous shunts in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2008;115(6):1089–1098. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.03.031.
- Agnifili L., Fasanella V., Mastropasqua R. et al. In vivo goblet cell density as a potential indicator of glaucoma filtration surgery outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(7):2928–2935. DOI: 10.1167/iovs.16-19257.
- Strzalkowska A., Dietlein T., Erb C., Hoffmann E.M. Warum die Trabekulektomie besser ist als ihr Ruf. *Ophthalmologie.* 2022;119(10):1000–1005. DOI: 10.1007/s00347-022-01720-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Антонова Анастасия Валерьевна — ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии СПбГУ; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-офтальмолог СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0002-2639-2765.

Николаенко Вадим Петрович — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии СПбГУ; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; заместитель главного врача по офтальмологии СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0002-6393-1289.

Бржеский Владимир Всеволодович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

Вукс Александр Янович — главный специалист научно-организационного отделения ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; ORCID iD 0000-0002-6700-0609.

Контактная информация: Анастасия Валерьевна Антонова, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.11.2022.

Поступила после рецензирования 20.12.2022.

Принята в печать 19.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Anastasiya V. Antonova — assistant of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, St. Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ophthalmologist of City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2639-2765.

Vadim P. Nikolaenko — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, St. Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; Head of the Department of Ophthalmology City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6393-1289.

Vladimir V. Brzheskiy — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

Aleksandr Ya. Vuks — Chief Specialist of the Research and Organizational Department, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatrics and Neurology; 3, Bekhterev str., St. Petersburg, 192019, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6700-0609.

Contact information: Anastasiya V. Antonova, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 28.11.2022.

Revised 20.12.2022.

Accepted 19.01.2023.

Изменение рефракции передней и задней поверхностей роговицы в раннем послеоперационном периоде после синустрабекулектонии

В.В. Аверич, А.В. Волжанин, Г.Б. Егорова

ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить кератотопографические показатели передней и задней поверхностей роговицы в краткосрочном послеоперационном периоде после синустрабекулектонии (СТЭ).

Материал и методы: обследовано 45 больных (45 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой II–III стадий, которым вследствие декомпенсации внутриглазного давления на медикаментозной терапии была выполнена СТЭ. С помощью Шаймпфлюг-камеры до операции, спустя 1 нед. и 1 мес. были оценены кератотопографические параметры передней и задней поверхностей роговицы.

Результаты исследования: через 1 нед. отмечено увеличение показателей общего и роговичного астигматизма (0,32 и 1,0 дптр соответственно). Кривизна передней поверхности роговицы усиливается в основном за счет вертикального меридиана, кривизна задней поверхности — за счет горизонтального меридиана. Топографически происходило асимметричное «укручение» отдельных сегментов роговицы, которые нельзя было как-либо классифицировать. Через 1 мес. наблюдалась тенденция к уплощению передней поверхности роговицы и увеличению астигматизма задней поверхности на 0,5 дптр. Согласно данным авторефкератометрии общий астигматизм снизился на 0,69 дптр, но роговичный астигматизм увеличился в среднем в 1,5 раза по сравнению с исходным состоянием. Сферический компонент спустя 1 нед. увеличился на 0,36 дптр, спустя 1 мес. — на 0,62 дптр. Толщина роговицы не изменилась за весь период наблюдения. Кератометрические показатели передней и задней поверхностей роговицы сильно коррелировали друг с другом на всех сроках наблюдения. Данные Шаймпфлюг-камеры коррелировали с данными авторефкератометрии. Роговичный астигматизм в различные сроки коррелировал со средней кривизной либо сильным меридианом передней и задней поверхностей роговицы.

Заключение: СТЭ вызывает индуцированный астигматизм за счет комплексного влияния как на переднюю, так и на заднюю кривизну роговицы. Ввиду неоднородного влияния на роговицу индуцированный астигматизм не удается классифицировать и, как правило, не получается скорректировать методами оптической коррекции.

Ключевые слова: глаукома, трабекулектония, роговица, рефракция, задняя кривизна роговицы.

Для цитирования: Аверич В.В., Волжанин А.В., Егорова Г.Б. Изменение рефракции передней и задней поверхностей роговицы в раннем послеоперационном периоде после синустрабекулектонии. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):27–32. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-27-32.

Refraction changes in the anterior and posterior corneal surfaces during the early postoperative period following sinus trabeculectomy

V.V. Averich, A.V. Volzhanin, G.B. Egorova

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate keratotopography of the anterior and posterior corneal surfaces in the early postoperative period following sinus trabeculectomy (STE).

Patients and Methods: the study included 45 patients (45 eyes) with primary open angle glaucoma, stages II–III, who underwent trabeculectomy, as it was impossible to reduce intraocular pressure (IOP) by the prescribed medications. Corneal topographic parameters of the anterior and posterior corneal surfaces were evaluated with Scheimpflug camera before surgery, 1 week and 1 month after STE.

Results: one week after surgery, general and corneal astigmatism increased (0.32 and 1.0 diopters, respectively). An increase in the anterior corneal curvature was usually associated with the vertical meridian and in the posterior corneal curvature — with the horizontal meridian. Topographically, there was an asymmetric steeping of individual corneal segments that cannot be explicitly classified. One month after the operation there was a trend to flattening of the anterior corneal surface and to increasing of the posterior curvature astigmatism by 0.5 diopters. Measurements taken with auto kerato-refractometer demonstrated that general astigmatism reduced by 0.69 diopters. However, the measurements revealed a 1.5-fold increase in mean corneal astigmatism compared to baseline. One week after surgery, the spherical component increased by 0.36 diopters, and following one month — by 0.62 diopters. The corneal thickness did not change during the entire follow-up period. Keratometric measurements of the anterior and posterior corneal surfaces strongly correlated at all follow-up evaluation points. There was a correlation between Scheimpflug imaging and measurements taken with auto kerato-refractometer. At different time points, a relationship was found between the corneal astigmatism and the mean curvature or the steep meridian of the anterior and posterior corneal surfaces.

Conclusion: *STE causes an induced astigmatism as it affects both the anterior and posterior corneal curvatures. Since the effect of induced astigmatism on the cornea is varying, it is not possible to find appropriate classification for such cases, and, as a rule, the astigmatism cannot be controlled with optical correction methods.*

Keywords: *glaucoma, trabeculectomy, cornea, refraction, posterior corneal curvature.*

For citation: *Averich V.V., Volzhanin A.V., Egorova G.B. Refraction changes in the anterior and posterior corneal surfaces during the early postoperative period following sinus trabeculectomy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):27–32 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-27-32.*

ВВЕДЕНИЕ

Топографические системы проекционного типа на основе принципа Шаймпфлюга (Pentacam, Galilei, Sirius) на сегодняшний день являются «золотым стандартом» диагностики анатомо-оптических изменений роговицы [1, 2]. Выстраивая трехмерную модель переднего отрезка глаза на основе оптических срезов во всех меридианах, прибор позволяет оценить топографию передней и задней поверхностей роговицы, исследовать биометрию структур передней камеры, выполнить пахиметрию в любой точке, а также получить полную характеристику роговицы для расчета интраокулярной линзы (ИОЛ).

Изменения кератометрических параметров роговицы и индуцированный астигматизм после антиглаукомной хирургии, в частности после «золотого стандарта» фистулизирующих вмешательств — синустрабекулэктомии (СТЭ), довольно хорошо изучены [3–7]. На основе данных кератотопографии была предпринята попытка описания и классификации послеоперационной кератотопографической картины роговицы [6]. Выдвинут ряд теорий о доминирующем факторе развития роговичного астигматизма: тракционное воздействие швов конъюнктивы и склерального лоскута [3, 4], углубление роговичного края фистулы [5], влияние каутеризации и рубцевания [6, 7]. Однако вышеперечисленные исследования основаны исключительно на рефракционных данных передней поверхности роговицы. В настоящее время вопрос об оценке влияния особенностей кривизны задней поверхности роговицы на показатели общего астигматизма до сих пор остается открытым [8]. Доказана необходимость оценки кривизны задней поверхности с целью избегания рефракционных ошибок при расчете параметров ИОЛ [9, 10]. Детальная оценка индуцированного роговичного астигматизма после хирургии глаукомы может позволить в будущем как модифицировать технику операций, так и предсказывать с высокой точностью изменение рефракции, что может быть особенно важно для подбора ИОЛ у таких пациентов. Таким образом, актуальным является более детальное изучение влияния хирургии глаукомы на кератотопографическую картину не только передней, но и задней поверхности роговицы.

Цель исследования: оценка кератотопографических показателей передней и задней поверхностей роговицы в краткосрочном послеоперационном периоде после СТЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 45 больных (45 глаз), из них 25 мужчин, с первичной открытоугольной глаукомой II–III стадий, которым вследствие декомпенсации внутриглазного давления (ВГД) на медикаментозной терапии была показана СТЭ. У всех больных было взято информированное согласие об обезличенном использовании их персональных медицинских данных в научном

исследовании, исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Средний возраст обследованных составил $67,4 \pm 8,3$ года. В исследование не включали пациентов с предшествующей офтальмохирургией в анамнезе, наличием воспалительных заболеваний глаза, вторичной глаукомой, аметропией свыше ± 3 дптр, а также пациентов, имеющих сопутствующие соматические заболевания в фазе обострения.

Синустрабекулэктомию выполняли по стандартной методике с доступом через лимбальный разрез конъюнктивы. После щадящей коагуляции выкраивали склеральный лоскут размером 5×5 мм и глубиной приблизительно на половину склеры. После снижения ВГД в передней камере путем парацентеза с помощью панча Келли создавали фистулу размером $1,5 \times 1,5$ мм, затем выполняли базальную иридэктомию. При необходимости для предотвращения развития гипотонии в переднюю камеру вводили вискоэластик (гидроксипропилметилцеллюлоза 2%). Склеральный лоскут фиксировали двумя швами (полипропилен 8/0), конъюнктиву также ушивали двумя швами (полипропилен 8/0).

У всех пациентов, включенных в исследование, операция прошла успешно, без осложнений в послеоперационном периоде и с достижением целевого ВГД без необходимости возобновлять медикаментозную терапию. По результатам предыдущих опубликованных исследований по данной тематике нами не было выявлено значимых взаимосвязей между биометрическими и кератометрическими показателями, поэтому данные биометрии в настоящем исследовании будут опущены [9–11].

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование: авторефрактометрию, визометрию, биомикроскопию. Помимо авторефрактометрии основные кератометрические показатели роговицы исследовали методом сканирующей кератотопографии с помощью Шаймпфлюг-камеры Pentacam (Oculus Inc., США; бессрочный регистрационный номер ФСЗ 2008/00005 от 28.01.2008). Для анализа использовали кератометрические показатели кривизны передней и задней поверхностей роговицы, рассчитанные автоматически в ходе обработки полученных оптических срезов переднего отрезка глаза: оптическую силу крутого меридиана (K_2) и плоского меридиана (K_1), а также среднюю величину по меридианам (K_m), астигматизм и ось астигматизма. Помимо этого, учитывали средние значения пахиметрии роговицы в оптической зоне. Пациентов обследовали до и спустя 1 нед. и 1 мес. после операции.

Статистическая обработка проведена в программе IBM SPSS Statistics 23. Проверка нормальности распределения была выполнена с помощью критерия Шапиро — Уилка и оценки асимметрии и эксцесса. В зависимости от типа распределения данные представлены соответственно в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Параметрические параметры

сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрические — с помощью критерия ранговых знаков Вилкоксона. Корреляции показателей рассчитывали с помощью коэффициента Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) в течение всего периода наблюдения составляла в среднем $0,65 \pm 0,18$. Некорригированная острота зрения (НКОЗ) через 1 нед. снизилась в среднем с $0,63 \pm 0,12$ до $0,35 \pm 0,17$. Далее наблюдался тренд к восстановлению НКОЗ: острота зрения составляла $0,57 \pm 0,12$, но не достигала дооперационных значений.

У всех обследованных пациентов до операции, как по данным авторефкератометрии, так и по данным Шаймпфлюг-камеры Pentacam, регистрировали преобладание слабовыраженного роговичного астигматизма прямого типа (табл. 1).

Через 1 нед. после операции по данным авторефкератометрии отмечали статистически значимое усиление общего и роговичного астигматизма относительно исходных значений: на 0,32 и 1,0 дптр соответственно (см. табл. 1).

По данным сканирующей кератотопографии были выявлены следующие изменения передней поверхности роговицы: статистически значимое увеличение средних кератометрических показателей оптической силы роговицы (Km) за счет усиления K2. Помимо этого, регистрировали усиление роговичного астигматизма, однако эти изменения были статистически незначимы. Средние значения роговичного астигматизма через 1 нед. увеличились почти в 2 раза в сравнении с дооперационными данными и составили 1,18 дптр. Ось астигматизма не претерпевала значимых изменений (см. табл. 1). Топографическая картина характеризовалась «укручением» роговичного астигматизма с явлениями выраженной асимметрии, не поддаю-

щимися какой-либо систематизации по его типу, что косвенно может подтверждать индуцированную природу астигматизма.

Схожие изменения кератометрических параметров наблюдали и со стороны задней поверхности роговицы: отмечался значимый тренд в усилении средних кератометрических показателей оптической силы (Km) с преобладанием рефракции K1 и статистически значимым усилением астигматизма на 0,2 дптр и изменением его оси.

Через 1 мес. после СТЭ отмечалась достоверная тенденция к уплощению топографического профиля передней поверхности роговицы с уменьшением оптической силы в K2. Однако средние значения оптической силы имели значимый тренд к дальнейшему увеличению рефракции, вероятно, за счет рефракционного сдвига K1. Роговичный астигматизм статистически незначимо уменьшился на 0,38 дптр в сравнении с показателями через 1 нед. после операции.

Отмечено возвращение к исходным значениям оптической силы задней поверхности роговицы, как ее средних значений, так и рефракции в двух главных меридианах, однако эти изменения были недостоверны. Ось астигматизма и толщина роговицы не претерпевали значимых изменений за весь период наблюдения.

Данные общего и роговичного астигматизма согласно авторефкератометрии также отображали уменьшенные разницы преломляющей способности роговицы в двух главных меридианах. Роговичный астигматизм снизился на 0,69 дптр, в то время как значение общего астигматизма уменьшилось в 1,5 раза по сравнению с дооперационными значениями. В дополнение к этому на протяжении всего периода наблюдения происходил постепенный сдвиг сферического компонента в сторону усиления миопической рефракции относительно исходных значений — на 0,36 дптр через 1 нед. и на 0,62 дптр через 1 мес. соответственно. Таким образом, рефракционный сдвиг после

Таблица 1. Показатели авторефкератометрии и кератотопографии

Table 1. Autokeratometry and keratotopography data

Кератометрический показатель Keratometric measurement	До операции Preop	Через 1 нед. 1 week postop	Через 1 мес. 1 month postop
Авторефкератометрия: / Autorefkeratometry:			
sph, дптр / sph, D	-0,72±3,26	-1,08±3,5	-1,34±3,28 (p=0,02)
cyl, дптр / cyl, D	-0,82±1,04	-1,14±0,72 (p=0,017)	-0,76±1,44
ось астигматизма / axis	83,86 [28,1; 141,3]	73,71 [18,8; 129,5]	75,62 [16,2; 132]
оптическая сила K2, дптр / optical power K2, D	45,61±1,75	45,61±1,9	45,27±1,9
оптическая сила K1, дптр / optical power K1, D	44,9±2,23	44,23±2,4	44,91±2,5
роговичный астигматизм, дптр / corneal astigmatism, D	-0,69±0,4	-1,69±2,2 (p=0,011)	-1,0±0,8
Передняя поверхность роговицы: / Anterior surface of the cornea:			
оптическая сила K2, дптр / optical power K2, D	44,9 [43,8; 46,4]	45,2 [44,4; 46,1] (p=0,009)	45,0 [43,8; 46,4] (p=0,048)
оптическая сила K1, дптр / optical power K1, D	43,9 [43,2; 45,3]	44,0 [43,5; 44,9]	44,5 [43,13; 45,25]
средняя оптическая сила Km, дптр / mean optical power Km, D	44,1 [43,2; 45,3]	44,4 [43,6; 45,5] (p=0,006)	44,56 [43,5; 45,6] (p=0,017)
ось астигматизма / axis	67,1 [19,0; 150,0]	73,5 [25,1; 158,8]	73,96 [14,83; 164,8]
астигматизм, дптр / astigmatism, D	0,6 [0,4; 1,2]	1,18 [0,6; 1,7]	0,8 [0,48; 1,6]
Задняя поверхность роговицы / Posterior surface of the cornea			
оптическая сила K2, дптр / optical power K2, D	-6,4 [-6,6; -6,11]	-6,5 [-6,7; -6,2]	-6,4 [-6,6; -6,27]
оптическая сила K1, дптр / optical power K1, D	-6,1 [-6,3; -6,0]	-6,2 [-6,3; -6,0] (p<0,001)	-6,1 [-6,4; -5,95]
средняя оптическая сила Km, дптр / mean optical power Km, D	-6,3 [-6,5; -6,1]	-6,26 [-6,4; -6,1] (p<0,001)	-6,3 [-6,5; -6,1]
ось астигматизма / axis	76,0 [19,3; 160,8]	87,0 [17,2; 166,2] (p=0,014)	52,85 [19,2; 161,85]
астигматизм, дптр / astigmatism, D	0,3 [0,1; 0,4]	0,32 [0,2; 0,6] (p=0,004)	0,33 [0,18; 0,5]
Пачиметрия, мкм (оптическая зона) / Pachymetry, μm (optical zone)			
	539,0±45,38	534±50,59	539,5±44,74

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями.

Note. Statistical significance of differences compared to baseline.

СТЭ можно условно разделить на превалирующий в сферическом компоненте и в цилиндрическом.

Сагитальные карты передней и задней поверхностей роговицы (см. рисунок) демонстрируют динамику их изменений в краткосрочном периоде наблюдений: до операции прослеживался топографический паттерн «песочных часов» передней кривизны роговицы, характерный для роговичного астигматизма прямого типа, через 1 нед. после СТЭ отмечалось выраженное «укручение» переднего и заднего профиля роговицы с увеличением ее оптической силы. Через 1 мес. в парацентральной зоне передней поверхности роговицы регистрировали перераспределение оптической силы — усиление рефракции в верхнем сегменте и ослабление в нижнем (указано стрелками), в то время как центральная рефракция оставалась неизменной. Параметры задней кривизны роговицы возвращались к дооперационным значениям.

Корреляционный анализ выявил сильную взаимосвязь между всеми кератометрическими показателями передней и задней поверхностей роговицы до операции: K1 $r=-0,842$ ($p<0,0001$); K2 $r=-0,862$ ($p<0,0001$); Km $r=-0,719$ ($p<0,001$); астигматизм $r=0,613$ ($p<0,002$). Эта зависимость прослеживалась через 1 нед. и 1 мес. после проведения СТЭ. Помимо этого, показатели оптической силы K1 и K2, полученные при авторефкератометрии, коррелировали с меридианами передней и задней поверхностей роговицы по результатам кератотопографии (табл. 2). Роговичный астигматизм демонстрировал корреляционную связь с данными рефракции в среднем по двум меридианам (Km) передней и задней поверхностей роговицы, а также с K2 задней поверхности и астигматизмом передней кривизны роговицы.

Через 1 нед. после операции корреляционная взаимосвязь между показателями главных меридианов по данным авторефкератометрии и кератотопографии усиливалась. Так, увеличилась зависимость между цилиндрическим компонентом авторефкератометрии (су1, роговичный астигматизм) и астигматизмом передней кривизны роговицы. Вдобавок к этому, спустя 1 нед. после СТЭ прослеживалась обратная корреляционная связь между оптической силой K2 передней поверхности роговицы и сферическим компонентом по авторефкератометрии. Кривизна задней поверхности, в свою очередь, коррелировала с силой цилиндрического компонента (см. табл. 2).

Через 1 мес. появлялась тенденция к ослабеванию корреляционной взаимосвязи между показателями круглого, плоского меридианов по данным авторефкератометрии и кератотопографии передней и задней поверхностей. Однако обратная зависимость между крутым меридианом передней поверхности и сферическим компонентом авторефкератометрии продолжала усиливаться. Та же тенденция прослеживалась с астигматизмом передней поверхности роговицы и его осью по отношению к цилиндрическому компоненту.

ОБСУЖДЕНИЕ

Параметры астигматизма и общая оптическая мощность роговицы обуславливаются кривизной не только передней, но и задней поверхности. Ранее данный факт не учитывался в силу сложности точного измерения кривизны задней поверхности роговицы на кератотопографах отражающего типа. Появление на мировом рынке сканиру-

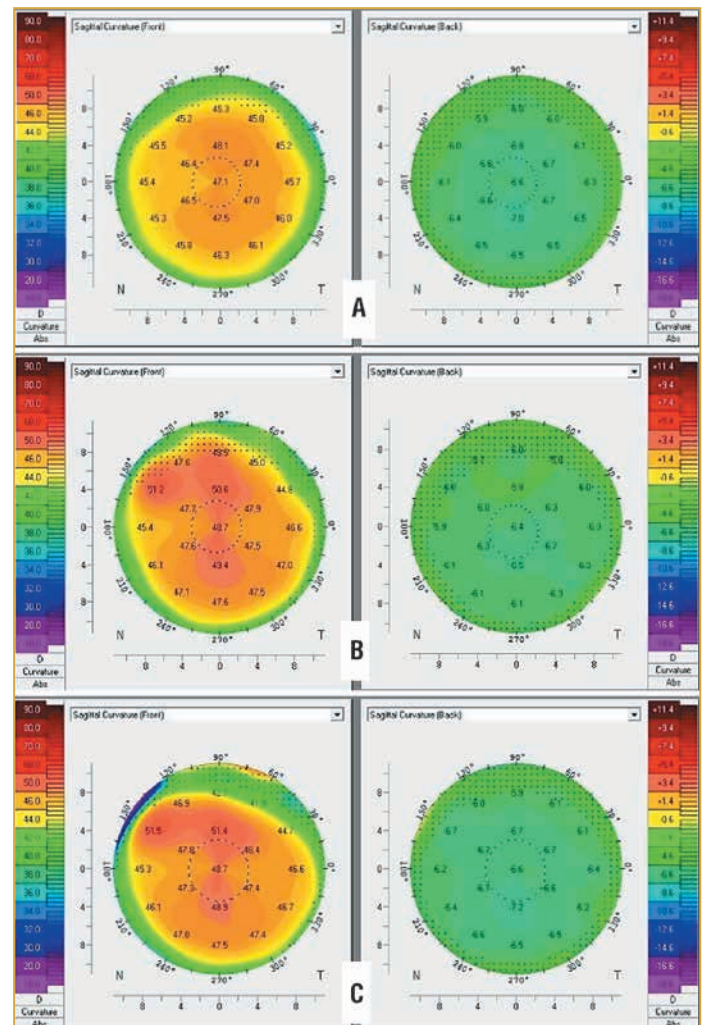


Рисунок. Топографическая картина сагитальных карт передней и задней поверхностей роговицы до СТЭ (А), через 1 нед. (В) и через 1 мес. (С) после операции

Fig. Topographic sagittal maps of the anterior and posterior corneal surfaces. A, B, C — preop, 1 week and 1 month postop

ющих кератотопографов, работающих на основе принципа Шаймпфлюга, позволило получать объективные данные с задней поверхности роговицы. Помимо этого, современные сканирующие кератотопографы учитывают разницу между показателями преломления между средами «воздух — передняя поверхность роговицы» и «задняя поверхность роговицы — водянистая влага передней камеры», что дает возможность точнее оценивать состояние роговицы, в том числе до и после хирургических вмешательств.

На сегодняшний день опубликовано множество исследований, описывающих кераторефракционные и биометрические изменения после СТЭ [12–14], однако, несмотря на применение Шаймпфлюг-камер, в них не оцениваются передняя и задняя поверхности роговицы. Изученные в настоящей работе индуцированные кератотопографические изменения передней кривизны роговицы и данные рефракции по авторефкератометрии в обобщенном виде согласуются с нашими предыдущими работами по данной теме [11, 15, 16]. Наши результаты на протяжении всего срока наблюдения демонстрируют сильную корреляционную зависимость параметров передней и задней поверхностей роговицы друг от друга, что подтверждает теорию

Таблица 2. Корреляции показателей авторефрактометрии и кератометрических параметров роговицы на разных сроках наблюдения (коэффициент Спирмена)**Table 2.** Correlation between autokeratorefractometry and keratometry measurements at different time points of the observation period (Spearman coefficient)

Показатель Indicator	Срок наблюдения Observation period	sph	cyl	Оптическая сила плоского меридиана K1 Optical power of flat meridian K1	Оптическая сила крутого меридиана K2 Optical power of steep meridian K2	Роговичный астигматизм Corneal astigmatism
Передняя поверхность роговицы: / Anterior surface of the cornea:						
Оптическая сила плоского меридиана K1 Optical power of flat meridian K	До СТЭ / Preop	($\rho=0,5$)	($\rho=0,9$)	0,630 ($\rho=0,007$)	0,645 ($\rho=0,005$)	($\rho=0,4$)
	Через 1 нед. / 1 week after	($\rho=0,3$)	($\rho=0,5$)	0,925 ($\rho<0,001$)	0,713 ($\rho=0,001$)	($\rho=0,5$)
	Через 1 мес. / 1 month after	($\rho=0,4$)	($\rho=0,6$)	($\rho=0,17$)	0,608 ($\rho=0,021$)	($\rho=0,1$)
Оптическая сила крутого меридиана K2 Optical power of steep meridian K2	До СТЭ / Preop	($\rho=0,2$)	($\rho=0,2$)	0,945 ($\rho<0,001$)	0,966 ($\rho<0,001$)	($\rho=0,12$)
	Через 1 нед. / 1 week after	-0,528 ($\rho=0,03$)	($\rho=0,12$)	0,759 ($\rho<0,001$)	0,806 ($\rho<0,001$)	($\rho=0,16$)
	Через 1 мес. / 1 month after	-0,618 ($\rho=0,003$)	($\rho=0,5$)	0,762 ($\rho=0,002$)	0,877 ($\rho<0,001$)	-0,479 ($\rho=0,033$)
Средняя кривизна (Km) Mean curvature (Km)	До СТЭ / Preop	($\rho=0,7$)	($\rho=0,3$)	0,537 ($\rho=0,026$)	0,583 ($\rho=0,014$)	-0,499 ($\rho=0,025$)
	Через 1 нед. / 1 week after	($\rho=0,3$)	($\rho=0,3$)	0,966 ($\rho<0,001$)	0,802 ($\rho<0,001$)	($\rho=0,2$)
	Через 1 мес. / 1 month after	($\rho=0,1$)	($\rho=0,5$)	($\rho=0,08$)	0,693 ($\rho=0,006$)	($\rho=0,04$)
Астигматизм Astigmatism	До СТЭ / Preop	($\rho=0,8$)	($\rho=0,3$)	($\rho=0,3$)	($\rho=0,14$)	-0,573 ($\rho=0,008$)
	Через 1 нед. / 1 week after	($\rho=0,6$)	-0,540 ($\rho=0,01$)	($\rho=0,8$)	($\rho=0,08$)	-0,638 ($\rho=0,002$)
	Через 1 мес. / 1 month after	($\rho=0,2$)	0,747 ($\rho<0,001$)	0,802 ($\rho<0,001$)	($\rho=0,2$)	($\rho=0,4$)
Ось астигматизма Axis	До СТЭ / Preop	($\rho=0,8$)	0,136 ($\rho=0,5$)	($\rho=0,8$)	($\rho=0,9$)	($\rho=0,5$)
	Через 1 нед. / 1 week after	($\rho=0,9$)	($\rho=0,7$)	($\rho=0,5$)	($\rho=0,7$)	($\rho=0,7$)
	Через 1 мес. / 1 month after	($\rho=0,2$)	-0,445 ($\rho=0,04$)	($\rho=0,9$)	($\rho=0,3$)	($\rho=0,7$)
Задняя поверхность роговицы: / Posterior surface of the cornea:						
Оптическая сила плоского меридиана K1 Optical power of flat meridian K1	До СТЭ / Preop	($\rho=0,7$)	($\rho=0,5$)	-0,583 ($\rho=0,014$)	-0,622 ($\rho=0,008$)	($\rho=0,091$)
	Через 1 нед. / 1 week after	($\rho=0,5$)	0,435 ($\rho=0,04$)	-0,774 ($\rho=0,001$)	-0,545 ($\rho=0,024$)	($\rho=0,1$)
	Через 1 мес. / 1 month after	($\rho=0,2$)	($\rho=0,2$)	-0,639 ($\rho=0,014$)	-0,739 ($\rho=0,001$)	($\rho=0,1$)
Оптическая сила крутого меридиана K2 Optical power of steep meridian K2	До СТЭ / Preop	($\rho=0,4$)	($\rho=0,3$)	-0,828 ($\rho=0,001$)	-0,847 ($\rho<0,001$)	0,472 ($\rho=0,036$)
	Через 1 нед. / 1 week after	($\rho=0,4$)	($\rho=0,2$)	-0,603 ($\rho=0,01$)	-0,694 ($\rho=0,002$)	($\rho=0,2$)
	Через 1 мес. / 1 month after	($\rho=0,3$)	($\rho=0,8$)	-0,707 ($\rho=0,05$)	-0,802 ($\rho=0,001$)	($\rho=0,3$)
Средняя кривизна Km Mean curvature Km	До СТЭ / Preop	($\rho=0,5$)	($\rho=0,5$)	-0,639 ($\rho=0,006$)	-0,679 ($\rho=0,003$)	0,444 ($\rho=0,05$)
	Через 1 нед. / 1 week after	($\rho=0,9$)	($\rho=0,09$)	-0,804 ($\rho<0,001$)	-0,678 ($\rho=0,003$)	($\rho=0,2$)
	Через 1 мес. / 1 month after	($\rho=0,3$)	($\rho=0,4$)	-0,666 ($\rho<0,009$)	-0,814 ($\rho<0,001$)	($\rho=0,2$)

о влиянии задней кривизны роговицы на общие кератометрические показатели [17]. Более того, выявленная зависимость рефракционных параметров главных меридианов передней поверхности и их средних значений с меридианами задней поверхности роговицы по данным Шаймпфлюг-камеры говорит о том, что задняя кривизна роговицы влияет на показатели авторефрактометрии не меньше, чем передняя. Как показали результаты проведенного нами исследования, как до, так и после СТЭ происходит взаимное увеличение оптической силы передней и задней поверхностей роговицы, достигающей своего максимума через 1 нед. после операции и постепенно возвращающейся к своим исходным значениям через 1 мес. Регистрируемый остаточный астигматизм, увеличение сферического компонента и преходящее ухудшение НКОЗ спустя 1 мес. после СТЭ связаны с большей преломляющей силой K2 и сред-

них значений меридианов передней поверхности роговицы по сравнению с дооперационными показателями. Таким образом, СТЭ оказывает равнозначное воздействие на всю роговицу, но с несколько большим перевесом по отношению к ее передней поверхности. В свою очередь, данный индуцированный рефракционный сдвиг имеет комплексный патогенез и может быть связан как с манипуляциями, которым подвергается глаз во время вмешательства, так и с послеоперационными факторами: тракционным воздействием швов и образованием фиброзной ткани в зонах воздействия. В клинической практике это может означать необходимость динамического наблюдения для подбора оптимальной коррекции аметропий и расчета ИОЛ. Точные сроки такого наблюдения остаются актуальным вопросом. Так, в большинстве упомянутых ранее работ срок наблюдения не превышал 1 год. Имеющиеся же данные

о влиянии рефракционного сдвига после СТЭ на возможную ошибку при подборе ИОЛ на сегодняшний день скудны и противоречивы [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проникающая хирургия глаукомы сопровождается изменением рефракции, которое может иметь различную степень выраженности и проявляться в виде преимущественного увеличения кератометрических параметров передней и задней поверхностей роговицы с усилением астигматизма, вызванным в большей степени изменениями передней поверхности роговицы. Сопутствующее изменение НК03 зачастую сопровождается невозможностью или недостаточностью использования ранее применяемых пациентом методов оптической коррекции. В отдаленном периоде, как правило, наблюдается восстановление зрительных функций, однако в большинстве случаев восстановление прежней рефракции после СТЭ может быть растянуто во времени и требовать более 1 мес.

Литература / References

- Ghemame M., Charpentier P., Mouriaux F. Corneal topography in clinical practice. *J Fr Ophthalmol.* 2019;42(10):e439–e451. DOI: 10.1016/j.jfo.2019.09.001.
- Anayol M.A., Güler E., Yağci R. et al. Comparison of central corneal thickness, thinnest corneal thickness, anterior chamber depth, and simulated keratometry using galilei, Pentacam, and Sirius devices. *Cornea.* 2014;33(6):582–586. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000119.
- Hugkulstone C.E. Changes in keratometry following trabeculectomy. *Br J Ophthalmol.* 1991;75(4):217–218. DOI: 10.1136/bjo.75.4.217.
- Van Rij G., Waring G.O. 3rd. Changes in corneal curvature induced by sutures and incisions. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(6):773–783. DOI: 10.1016/0002-9394(84)90697-4.
- Cunliffe I.A., Dapling R.B., West J., Longstaff S. A prospective study examining the changes in factors that affect visual acuity following trabeculectomy. *Eye (Lond).* 1992;6(Pt 6):618–622. DOI: 1038/eye.1992.133.
- Claridge K.G., Galbraith J.K., Karmel V., Bates A.K. The effect of trabeculectomy on refraction, keratometry and corneal topography. *Eye (Lond).* 1995;9(Pt 3):292–298. DOI: 10.1038/eye.1995.57.
- Sakamoto M., Matsumoto Y., Mori S. et al. Excessive scleral shrinkage, rather than choroidal thickening, is a major contributor to the development of hypotony maculopathy after trabeculectomy. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191862. DOI: 10.1371/journal.pone.0191862.
- Skrzypecki J., Sanghvi Patel M., Suh L.H. Performance of the Barrett Toric Calculator with and without measurements of posterior corneal curvature. *Eye (Lond).* 2019;33(11):1762–1767. DOI: 10.1038/s41433-019-0489-9.
- Zhang B., Ma J.X., Lu D.Y. et al. Effects of posterior corneal astigmatism on the accuracy of AcrySof toric intraocular lens astigmatism correction. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(9):1276–1282. DOI: 10.18240/ijo.2016.09.07.
- Eom Y., Rhim J.W., Kang S.Y. et al. Toric Intraocular Lens Calculations Using Ratio of Anterior to Posterior Corneal Cylinder Power. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(4):717–724.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.011.
- Петров С.Ю., Волжанин А.В., Аверич В.В. и др. Рефракционный сдвиг в ранний послеоперационный период после трабекулектоми: предварительные результаты. Современные технологии в офтальмологии. 2020;4(35):143–144. DOI: 10.25276/2312-4911-2020-4-143-144. [Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Averich V.V. et al. Refraction shift in the short postoperative period after trabeculectomy: preliminary report. *Modern technologies in ophthalmology.* 2020;4(35):143–144 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2020-4-143-144.
- Delbeke H., Stalmans I., Vandewalle E., Zeyen T. The Effect of Trabeculectomy on Astigmatism. *J Glaucoma.* 2016;25(4):e308–e312. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000236.
- Bormann C., Busch C., Rehak M. et al. Refractive Changes after Glaucoma Surgery—A Comparison between Trabeculectomy and XEN Microstent Implantation. *Life (Basel).* 2022;12(11):1889. DOI: 10.3390/life12111889.
- Iwasaki K., Takamura Y., Arimura S. et al. Prospective Cohort Study on Refractive Changes after Trabeculectomy. *J Ophthalmol.* 2019;2019:4731653. DOI: 10.1155/2019/4731653.
- Волжанин А.В., Петров С.Ю., Рыжкова Е.Г. и др. Морфологические основы изменения рефракции после антиглаукомных операций фистулизирующего типа. Национальный журнал глаукома. 2020;19(2):3–10. DOI: 10.25700/NJG.2020.02.01. [Volzhanin A.V., Petrov S.Yu., Ryzhkova E.G. et al. Morphologic basis of the refraction shift after penetrating glaucoma surgery. *National Journal glaucoma.* 2020;19(2):3–10 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2020.02.01.

- Петров С.Ю., Волжанин А.В., Рыжкова Е.Г. и др. Сравнительный анализ анатомо-топографических и рефракционных изменений после операций фильтрующего и фистулизирующего типов. Национальный журнал глаукома. 2020;19(2):23–29. DOI: 10.25700/NJG.2020.02.03. [Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Ryzhkova E.G. et al. Comparison of the anatomical, topographic and refractive shift in the eyes after the penetrating and non-penetrating glaucoma surgery. *National Journal glaucoma.* 2020;19(2):23–29 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2020.02.03.
- Næser K., Savini G., Bregnhøj J.F. Corneal powers measured with a rotating Scheimpflug camera. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(9):1196–1200. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307474.
- Yeh O.L., Bojkian K.D., Slabaugh M.A., Chen P.P. Refractive Outcome of Cataract Surgery in Eyes With Prior Trabeculectomy: Risk Factors for Postoperative Myopia. *J Glaucoma.* 2017;26(1):65–70. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000560.
- Zhang N., Tsai P.L., Catoira-Boyle Y.P. et al. The effect of prior trabeculectomy on refractive outcomes of cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(5):858–863. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.11.023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аверич Вероника Валерьевна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А; ORCID iD 0000-0001-5778-4123.

Волжанин Андрей Вячеславович — к.м.н., младший научный сотрудник отдела глаукомы ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А; ORCID iD 0000-0002-1421-8882.

Егорова Галина Борисовна — д.м.н., главный научный сотрудник отдела рефракционных нарушений ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А; ORCID iD 0000-0001-8557-0288.

Контактная информация: Аверич Вероника Валерьевна, e-mail: veronikky@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.02.2022.

Поступила после рецензирования 11.03.2022.

Принята в печать 05.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Veronika V. Averich — C. Sc. (Med.), junior researcher of the Division of Refractive Disorders, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5778-4123.

Andrey V. Volzhanin — C. Sc. (Med.), junior researcher of the Division of Glaucoma, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1421-8882.

Galina B. Egorova — Dr. Sc. (Med.), Chief Researcher of the Department of Refraction Disorders, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8557-0288.

Contact information: Veronika V. Averich, e-mail: veronikky@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 11.02.2022.

Revised 11.03.2022.

Accepted 05.04.2022.

Клиническое и экспериментальное обоснование применения фенилэфрина с гипромеллозой в лечении перенапряжения аккомодации у пациентов с миопией

М.В. Махова¹, Е.В. Ших², В.В. Страхов¹, Д.С. Блинов^{3,4}, Г.К. Полуосьмак²,
Е.В. Семелева⁵, Е.В. Блинова^{2,4}

¹ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

⁴НИЯУ МИФИ, Москва, Россия

⁵ФГБУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проведение сравнительного анализа клинической эффективности препаратов 2,5% фенилэфрина с гипромеллозой и без таковой для лечения перенапряжения аккомодации у пациентов-школьников с миопией и экспериментальное исследование фармакологического эффекта действующего вещества готовой лекарственной формы (ГЛФ) препаратов, содержащих 2,5% фенилэфрин с/без вспомогательных компонентов.

Материал и методы: в клиническое исследование вошли 122 ребенка в возрасте от 11 до 17 лет с разной степенью перенапряжения аккомодации, разделенных на 2 группы. 1-я группа детей получали Ирифрин® БК, содержащий 2,5% фенилэфрин с гипромеллозой, по 1 капле на ночь в течение 30 дней, 2-я группа — препарат А (2,5% фенилэфрин без гипромеллозы) по той же схеме. Аккомодативную функцию исследовали с помощью аккомодографа Speedy-i с расчетом аккомодографических коэффициентов до и через 30 дней после лечения. Экспериментальное исследование выполнено на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла, у которых была оценена динамика развития и длительность мидриатического эффекта, измерена концентрация действующего вещества — фенилэфрина со вспомогательным компонентом гипромеллозой (Ирифрин® и Ирифрин® БК), фенилэфрина без гипромеллозы (препарат А) и фенилэфрина со вспомогательным компонентом гиалуронатом натрия (препарат Б) во влаге передней камеры глаза методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты исследования: медикаментозное лечение перенапряжения аккомодации с помощью 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества (Ирифрин® БК), приводило к снижению степени перенапряжения аккомодации через 30 дней после его использования, тогда как препарат А не продемонстрировал своей эффективности. В экспериментальном исследовании по глубине и скорости достижения максимального мидриатического действия и его длительности Ирифрин® и Ирифрин® БК превосходили препараты А и Б без гипромеллозы в качестве вспомогательного вещества. Пики концентрации фенилэфрина в водянистой влаге передней камеры глаза через 5 мин после инстилляций 1 капли 2,5% растворов фенилэфрина с гипромеллозой значимо превышали таковые при введении препаратов А и Б — фенилэфрина в той же концентрации, не содержащих гипромеллозу.

Заключение: содержание в ГЛФ препарата 2,5% раствора фенилэфрина гипромеллозы в качестве вспомогательного вещества приводит к оптимизации фармакодинамики и фармакокинетики действующего вещества за счет ускорения его проникновения во влагу передней камеры глаза, повышения локальной биодоступности и пролонгирования времени экспозиции, что, вероятно, обеспечивает эффективность препаратов Ирифрин® и Ирифрин® БК в лечении перенапряжения аккомодации. Это наблюдалось нами при сравнении клинической эффективности 2,5% раствора фенилэфрина с гипромеллозой и его препаратов без гипромеллозы в лечении детей школьного возраста с перенапряжением аккомодации на фоне миопии и выражалось в достоверном улучшении индексов аккомодации в процессе терапии.

Ключевые слова: перенапряжение аккомодации, мидриатический эффект, пиковая концентрация, кролик, миопия, фенилэфрин, гипромеллоза.

Для цитирования: Махова М.В., Ших Е.В., Страхов В.В. и др. Клиническое и экспериментальное обоснование применения фенилэфрина с гипромеллозой в лечении перенапряжения аккомодации у пациентов с миопией. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):33–38. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-33-38.

Clinical and experimental rationale for using phenylephrine with hypromellose for the treatment of extra accommodation strain in patients with myopia

M.V. Makhova¹, E.V. Shikh², V.V. Strakhov¹, D.S. Blinov^{3,4}, G.K. Poluosmak²,
E.V. Semeleva⁵, E.V. Blinova^{2,4}

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁴National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russian Federation

⁵N.P. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to perform a comparative analysis of the clinical efficacy of 2.5% phenylephrine with and without hypromellose for the treatment of extra accommodation strain in schoolchildren with myopia and to perform an experimental evaluation of the pharmacological effective of active ingredient of the finished dosage form (FDF) of preparations containing 2.5% phenylephrine with and without excipients.

Patients and Methods: this clinical study enrolled 122 schoolchildren, 11–17 years old, with extra accommodation strain of various severity. The children were split into two groups. The group 1 patients received Irifrin® BK, containing 2.5% phenylephrine with hypromellose, one eye drop at the bedtime during 30 days, and the group 2 patients — Preparation A (2.5% phenylephrine without hypromellose) according to the same dosage regimen. The accommodative function was evaluated using the Speedy-i accommodation analyzer, and the coefficients of accommodation response before and 30 days after the treatment were determined. The experimental study was carried out in 40 sexually mature male rabbits of the Soviet Chinchilla breed to evaluate the development and duration of mydriatic effect and to measure the concentration of active ingredient — phenylephrine with hypromellose, as an excipient (Irifrin® and Irifrin® BK), phenylephrine without hypromellose (Preparation A) and phenylephrine with sodium hyaluronate as an excipient (Preparation B) in the aqueous humor within the eye anterior chamber using high-performance gas-liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.

Results: the drug therapy of extra accommodation strain comprising 2.5% phenylephrine hydrochloride solution with hypromellose as an excipient (Irifrin® BK) demonstrated a decrease in severity of extra accommodation strain after 30 days of treatment. At the same time, Preparation B did not demonstrate its efficacy. In the experimental study, Irifrin® and Irifrin® BK were superior to Preparations A and B (without hypromellose as an excipient) as regards the peak mydriatic effect and the time required to reach maximal mydriasis. The peak phenylephrine concentrations in the aqueous humor within the eye anterior chamber were reached five minutes after instilling 1 drop of 2.5% phenylephrine with hypromellose solutions. These peaks were significantly higher than those observed after instilling Preparations A and B — phenylephrine in the same concentration but without hypromellose.

Conclusion: the addition of hypromellose as an excipient to FDF of 2.5% phenylephrine solution helps to optimize pharmacodynamics and pharmacokinetics of the active ingredient by accelerating its inflow in the aqueous humor within the eye anterior chamber, increasing the topical bioavailability, and extending the exposure interval. It is likely that the above factors have underpinned the efficacy of Irifrin® and Irifrin® BK drugs used for the treatment of extra accommodation strain. The same results were obtained in this study comparing the clinical efficacy of 2.5% phenylephrine solution with hypromellose and its preparations without hypromellose used for the treatment of schoolchildren with extra accommodation strain amid myopia, as proven by the significant improvement of the accommodation indices during the treatment.

Keywords: extra accommodation strain, mydriatic effect, peak concentration, rabbit, myopia, phenylephrine, hypromellose.

For citation: Makhova M.V., Shikh E.V., Strakhov V.V. et al. Clinical and experimental rationale for using phenylephrine with hypromellose for the treatment of extra accommodation strain in patients with myopia. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):33–38 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-33-38.

ВВЕДЕНИЕ

Аккомодация — это адаптивная способность глаза человека, обеспечивающая четкое зрение при изменении линейного расстояния до визуальных целей [1]. К основным звеньям механизма аккомодации относятся хрусталик, связочный аппарат хрусталика и хориоидея. Однако в обеспечение биомеханизма аккомодации в той или иной степени вовлечены практически все структуры глазного яблока [2]. Сужение зрачка при аккомодации позволяет увеличить глубину резкости изображения и, следовательно, уменьшить объем затрачиваемой аккомодации при рассмотривании предметов, расположенных на близком расстоянии, или восполнить недостающий объем аккомодации, например, при ранних проявлениях пресбиопии [2]. Перенапряжение цилиарной мышцы может приводить к спазму аккомодации и, как следствие, к размытым изображениям.

Ведущую роль в возникновении и прогрессировании близорукости у детей играет расстройство аккомодации, возникающее в тот период, когда ребенок сталкивается с повышенными зрительными нагрузками [3]. Нормализация аккомодации у пациентов с миопией играет важную роль в стабилизации миопического процесса. Лечение перенапряжения аккомодации включает в себя комплекс профилактических и медикаментозных мероприятий: снижение зрительной нагрузки, увеличение времени на свежем воздухе, занятия физкультурой, спортом (бадминтон, теннис, плавание) и медикаментозное лечение [4]. Для медикаментозного лечения перенапряжения аккомодации использу-

ют α -адреномиметик — 2,5% фенилэфрин в виде глазных капель. На отечественном рынке в настоящее время появилось много лекарственных препаратов, содержащих 2,5% фенилэфрин, однако их клиническое применение приводит к различному по силе и длительности фармакологическому эффекту и нередко сопровождается развитием нежелательных явлений со стороны органа зрения, в частности местнораздражающим действием [5]. Это главным образом обусловлено составом вспомогательных компонентов, входящих в готовую лекарственную форму (ГЛФ).

Цель исследования: проведение сравнительного анализа клинической эффективности препаратов 2,5% фенилэфрина с гипромеллозой и без таковой для лечения перенапряжения аккомодации у пациентов-школьников с миопией и экспериментальное исследование фармакологического эффекта действующего вещества ГЛФ препаратов, содержащих 2,5% фенилэфрин с/без вспомогательных компонентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводилось на базе детского офтальмологического отделения ООО «Офтальмологическая Клиника Инновационных Технологий» (г. Ярославль). В исследовании приняли участие 122 школьника в возрасте от 11 до 17 лет с разной степенью перенапряжения аккомодации, наблюдавшиеся амбулаторно. Были сформированы 2 группы: 1-я получала по 1 капле на ночь в течение 30 дней

Ирифрин® БК, содержащий 2,5% фенилэфрин с гипромеллозой (Ирифрин® БК — форма Ирифрина без консервантов), 2-я группа — препарат А (2,5% фенилэфрин без гипромеллозы) по той же схеме. В рамках исследования одной группе пациентов выписывали рецепт на препарат Ирифрин® БК (фенилэфрин 2,5%), а другой группе пациентов выдавали препарат А, при этом родители не знали, какую лекарственную форму они применяли. Аккомодативную функцию исследовали с помощью аккомодографа Speedy-i с расчетом аккомодографических коэффициентов: коэффициента аккомодационного ответа (КАО) и коэффициента аккомодативных микрофлюктуаций (КМФ) в динамике (до лечения и через 30 дней от начала терапии).

Экспериментальная часть работы выполнена на базе Сеченовского Университета на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла, приобретенных в питомнике ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Работа выполнена в строгом соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

В исследование было включено 4 ГЛФ препаратов с 2,5% фенилэфрином, содержащих в качестве вспомогательного компонента гипромеллозу (Ирифрин® и Ирифрин® БК), гиалуроновую кислоту (препарат Б), и без вспомогательных веществ (препарат А). У животных оценивали динамику развития мидриатического эффекта (время начала, время достижения максимальной выраженности, продолжительность максимальной выраженности эффекта), глубину и длительность мидриатического эффекта, на 5-й минуте действия во влаге передней камеры глаза определяли концентрацию действующего вещества методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием [6] в собственной модификации. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 6.0, включала описательный анализ числовых характеристик признаков (рассчитывалось среднее значение (M) и стандартное отклонение), в клиническом исследовании оценивали значение R с использованием непараметрического критерия Спирмена и p-уровень критерия Уилкоксона. В эксперименте при сравнении количественных признаков проводили дисперсионный анализ для оценки нормальности распределения с последующим использованием ANOVA и применением функциональных возможностей критерия оценки множественных сравнений Ньюмена — Кейлса при 5% уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническом исследовании средний возраст школьников 1-й группы (85 пациентов (170 глаз)) составил $14,54 \pm 2,69$ года, средняя миопическая рефракция — $(-3,63) \pm 1,88$ дптр, пациенты получали препарат Ирифрин® БК. Во 2-ю группу вошли 37 пациентов (74 глаза), средний возраст составил $11,62 \pm 2,67$ года, средняя миопическая рефракция — $(-2,50) \pm 2,14$ дптр, детям назначался препарат А. При анализе результатов лечебного эффекта препарата Ирифрин® БК на перенапряжение аккомодации через 30 дней терапии было выявлено статистически значимое снижение коэффициентов КМФ (характеризующего состояние аккомодации) и КАО. Группа, получавшая препарат А, не показала статистически значимых изменений аккомодографических коэффициентов (см. таблицу).

На рисунке 1 представлены изменения аккомодографических коэффициентов в динамике медикаментозного лечения двух пациентов из разных исследуемых групп, демонстрирующие эффективность лечения перенапряжения аккомодации препаратом Ирифрин® БК (рис. 1А) через 30 дней после его использования, тогда как использование препарата А не привело к снижению напряжения аккомодации (рис. 1В).

В экспериментальных исследованиях было показано, что Ирифрин® и Ирифрин® БК имеют оптимальное соотношение эффективность/безопасность в сравнении с препаратом Б. Глубина мидриатического эффекта после однократной инстилляцией 1 капли 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества (Ирифрин® и Ирифрин® БК), была более выражена, чем после закапывания препарата А. Скорость достижения максимального мидриатического действия была быстрее, длительность — дольше на фоне применения 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу, чем у препарата А без вспомогательного вещества, и у препарата Б с гиалуронатом натрия (рис. 2). Это обстоятельство позволяет предположить большую эффективность применения препаратов Ирифрин® и Ирифрин® БК по сравнению с препаратами А и Б.

В ходе исследования также было изучено влияние ГЛФ (Ирифрин®, Ирифрин® БК, препараты А и Б) на уровень пиковой концентрации фенилэфрина во влаге передней камеры глаза кроликов (рис. 3). Через 5 мин после закапывания 1 капли исследуемых растворов ГЛФ установлены следующие средние концентрации действующего вещества фенилэфрина: после инстилляцией Ирифрина — $445,19 \pm 12,13$ мкг/мл, Ирифрина БК — $500,80 \pm 8,56$ мкг/мл, препарата А — $345,78 \pm 13,95$ мкг/мл, препарата Б — $389,00 \pm 8,75$ мкг/мл.

Таблица. Средние значения аккомодографических коэффициентов у пациентов с перенапряжением аккомодации в динамике наблюдения

Table. Mean values of accommodography coefficients in patients with extra accommodation strain at different timepoints

Препарат (действующее вещество) / Preparation (active substance)	До лечения / Before treatment		Через 30 дней / In 30 days	
	КАО / CAR	КМФ / CMF	КАО / CAR	КМФ / CMF
Ирифрин® БК (2,5% фенилэфрин и гипромеллоза) (170 глаз) / Irifrin® BK (2.5% phenylephrine and hypromellose) (170 eyes)	0,88±0,14	65,38±3,38	0,87±0,14*	63,07±4,47*
Препарат А (2,5% фенилэфрин) (74 глаза) / Preparation A (2.5% phenylephrine) (74 eyes)	0,94±0,11	64,45±2,67	0,94±0,19	65,02±3,95

Примечание. * — статистически значимые различия в динамике у одной группы до и после 30 дней инстилляцией, $p=0,0001$.

Note. * — the statistically significant difference over time in one group before and after 30 days of eye drop instillation, $p=0,0001$.

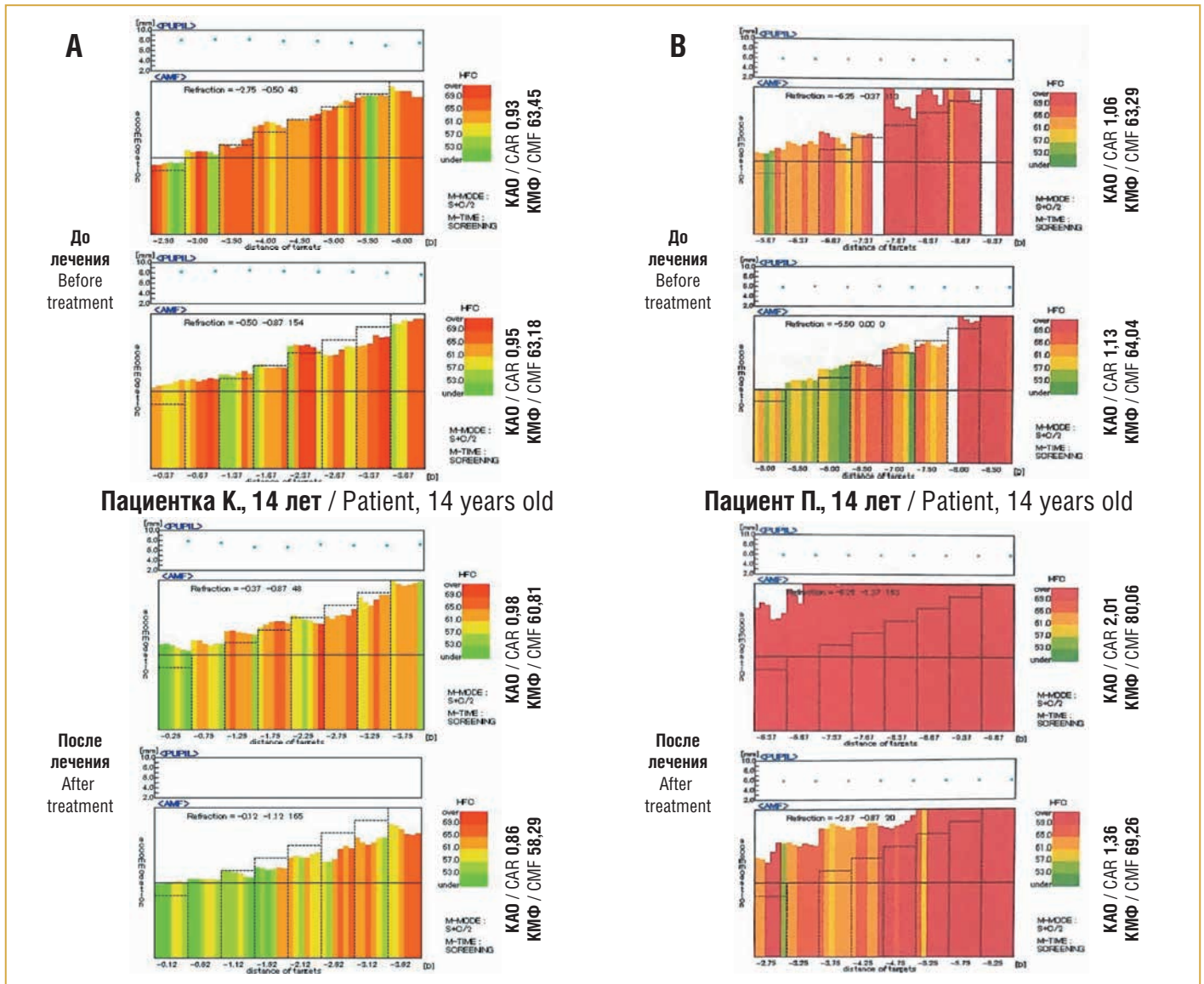


Рис. 1. Аккомодограммы и индексы аккомодации КАО и КМФ у детей из двух групп до назначения терапии и через 30 дней инстилляций 1 капли в сутки ГЛФ Ирифрина БК (А) и препарата А (В)

Вертикальная ось — величина аккомодационного ответа; горизонтальная ось — величина аккомодационного стимула; цветовая шкала — величина аккомодативных микрофлюктуаций.

Fig. 1. Accommodograms and accommodation indices, CAR and CMF, in children from two groups before therapy and 30 days after instillations of 1 drop per day of FDF Irifrin® BK (A) and Preparation A (B)

Vertical axis — accommodation response value; horizontal axis — accommodation stimulus value; color scale — accommodation fluctuation value.

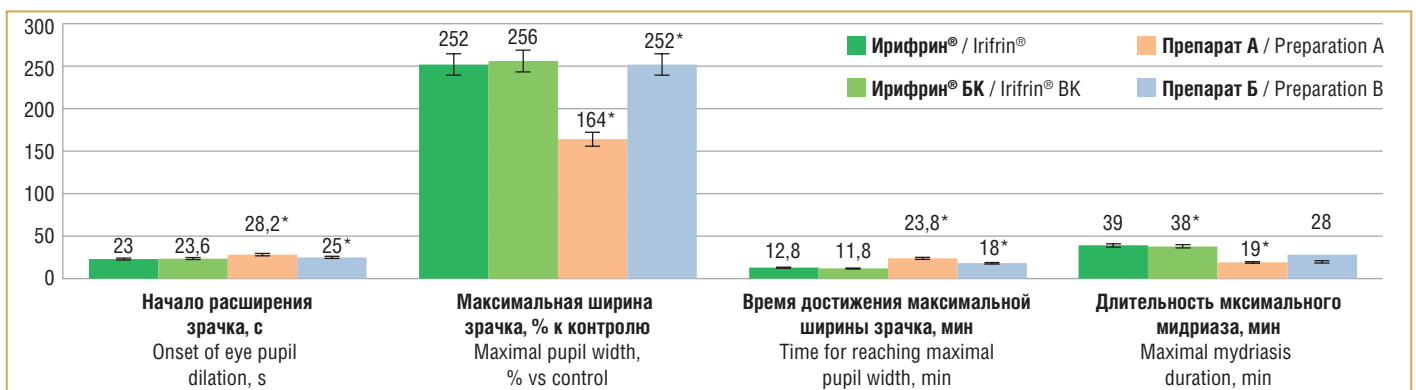


Рис. 2. Характеристика мидриатического эффекта исследуемых ГЛФ (M±SD)

* — различия при сравнении Ирифрина и Ирифрина БК с препаратом А и препаратом Б статистически значимы при p<0,05 (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса).

Fig. 2. Characteristics of mydriatic effect of the studied FDF (M±SD)

* — the differences found by comparing of Irifrin® and Irifrin® BK with Preparation A and Preparation B are statistically significant at p<0.05 (ANOVA, Newman – Keuls test).

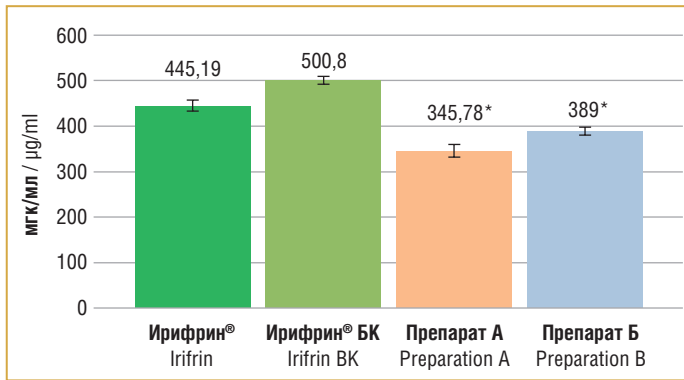


Рис. 3. Средняя пиковая концентрация фенилэфрина гидрохлорида во влаге передней камеры глаза кролика через 5 мин после закапывания ($M \pm SD$)

* — различия при сравнении с животными, получающими ГЛФ препаратов А и Б, статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса).

Fig. 3. Mean peak concentration of phenylephrine hydrochloride in the aqueous humor within the anterior chamber of the rabbit eye five minutes after instilling drops ($M \pm SD$)

* — the differences found by comparing with the animals receiving FDF of Preparations A and B are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для большей управляемости активным действующим веществом в современной офтальмологии в состав лекарственных форм для топического (местного) применения включаются природные биополимеры. Одним из таких повсеместно распространенных в природе биополимеров является гипромеллоза, или гидроксипропилметилцеллюлоза [7]. Уникальность этого полимера заключается в том, что в зависимости от выбранного при его производстве молекулярного веса можно получать вещество с заданными параметрами вязкости, эмульгирования, поверхностного натяжения, связи с активными веществами и внутренними средами организма, адгезии [8]. Применение гипромеллозы в глазных каплях эффективно и безопасно: описан хороший клинический эффект содержащих ее лекарственных форм нафазолина [9]; показано, что закапывание водного раствора гипромеллозы приводит к ускорению закрытия пункционного отверстия глазного яблока [10]. В данном исследовании при сравнении клинической эффективности ГЛФ Ирифрина БК и препарата А установлено, что ГЛФ Ирифрина БК с гипромеллозой более эффективна при медикаментозном лечении перенапряжения аккомодации у детей школьного возраста с миопией в течение 30 дней (однократная инстилляционная 1 капли глазных капель на ночь) по сравнению с ГЛФ препарата А без гипромеллозы.

По результатам экспериментального исследования Ирифрин® и Ирифрин® БК, содержащие в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу, обладают лучшими характеристиками мидриатического эффекта по сравнению с препаратами А и Б в данном исследовании, не содержащими в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу: глубина мидриатического эффекта после однократной инстилляционной 1 капли 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества, более выражена, чем после ГЛФ препарата А без вспомогательного вещества, а скорость достижения максимального мидриатического действия

и его длительность — оптимальнее, чем у препаратов А и Б в данном исследовании. Это, на наш взгляд, демонстрирует более стабильные фармакологические свойства Ирифрина и Ирифрина БК в сравнении с отобранными воспроизведенными лекарственными препаратами (препарат А и препарат Б) и позволяет предположить более предсказуемое действие при клиническом применении.

При исследовании экспериментальной пиковой концентрации различных ГЛФ фенилэфрина в водянистой влаге передней камеры глаза через 5 мин после инстилляционной 1 капли препаратов были получены статистически значимо более высокие концентрации у ГЛФ Ирифрин® и Ирифрин® БК, чем у препаратов А и Б, что также позволяет предполагать более полный и предсказуемый фармакологический эффект данных препаратов при клиническом применении по сравнению с отобранными воспроизведенными лекарственными препаратами. Полученные результаты позволяют предположить, что в основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики фенилэфрина гидрохлорида, являющегося действующим веществом ГЛФ Ирифрин® и Ирифрин® БК, лежит способность гипромеллозы облегчать прохождение фенилэфрина через тканевую барьер глаза и задерживать его элиминацию, повышая локальную экспозицию действующего вещества. Указанное предположение основано в том числе на известных данных о физико-химических свойствах и фармакодинамике гипромеллозы [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особое значение в терапии нарушения аккомодации, а также в профилактике прогрессирования истинной миопии у детей имеют быстрота всасывания ГЛФ препарата фенилэфрина, длительность его действия и, как результат, максимальный мидриатический эффект. Полученные результаты убедительно доказывают, что препараты Ирифрин® и Ирифрин® БК, содержащие 2,5% фенилэфрин и гипромеллозу, эффективны у детей с нарушением аккомодации при миопии. Содержание в ГЛФ, кроме 2,5% фенилэфрина, дополнительно гипромеллозы способствует улучшению фармакодинамики и фармакокинетики действующего вещества за счет ускорения его проникновения во влагу передней камеры глаза, повышения локальной биодоступности и пролонгирования времени экспозиции, что и обуславливает более выраженную клиническую эффективность ГЛФ Ирифрин® БК в лечении перенапряжения аккомодации на фоне миопии у детей по сравнению с препаратом А, которое выражается в статистически значимом улучшении индексов аккомодации в процессе лечения. ▲

Литература / References

- Shoji T., Kato N., Ishikawa S. et al. Association between axial length and in vivo human crystalline lens biometry during accommodation: a swept-source optical coherence tomography study. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(1):93–101. DOI: 10.1007/s10384-019-00700-8.
- Аккомодация: Руководство для врачей. Под ред. Л.А. Катаргиной. М.: Апрель; 2012. [Accommodation: A guide for doctors. Katargina L.A., ed. M.: April; 2012 (in Russ.).]
- Тарутта Е.П. Осложненная близорукость: врожденная и приобретенная. В кн.: Аветисов С.Э., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина; 2005. [Taruta E.P. Complicated myopia: congenital and acquired. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M. Visual functions and their correction in children. Moscow: Medicine; 2005 (in Russ.).]
- Махова М.В. Анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации у пациентов с ортокератологической коррекцией. *Российский офтальмологический журнал.* 2022;15(1):25–31. DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-1-25-31.

- [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.). DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-1-25-315.
5. Pandey S., Singh H., Mogra A. Evaluation of Pharmacological and Clinical Prophylactic Efficacy of Scrofoloso-12 Group of Electrohomoeopathy Medicine in Eye Disorder. J Med. Healthcare. SRC/JMHC-226. DOI: 10.47363/JMHC/2022(4)187.
6. Feng S., Zhao Q., Jiang J., Hu P. Determination of phenylephrine in human plasma using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013;915-916:28–32. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.12.019.
7. Guarve K., Kriplani P. HPMC — A Marvel Polymer for Pharmaceutical Industry-Patent Review. Recent Adv Drug Deliv Formul. 2021;15(1):46–58. DOI: 10.2174/1872211314666210604120619.
8. Ueda K., Hate S.S., Taylor L.S. Impact of Hypromellose Acetate Succinate Grade on Drug Amorphous Solubility and In Vitro Membrane Transport. J Pharm Sci. 2020;109(8):2464–2473. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.04.014.
9. Contreras-Salinas H., Barajas-Hernández M., Baiza-Durán L.M. et al. Real-Life Active Surveillance of a Naphazoline/Hypromellose Fixed Combination's Safety Profile in Peruvian Population. Integr Pharm Res Pract. 2021;10:127–133. DOI: 10.2147/IPRP.S332421.
10. Capita L., Chalita M.R., dos Santos-Neto L.L. Prospective evaluation of hypromellose 2% for punctal occlusion in patients with dry eye. Cornea. 2015;34(2):188–192. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000325.
11. Liesegang T.J. Viscoelastic substances in ophthalmology. Surv Ophthalmol. 1990;34(4):268–293. DOI: 10.1016/0039-6257(90)90027-s.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Махова Марина Валерьевна — ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

Ших Евгения Валерьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6589-7654.

Страхов Владимир Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

Блинов Дмитрий Сергеевич — д.м.н., доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии НИЯУ МИФИ; 115409, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 31; заведующий отделом научного проектирования и контролируемых клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117198, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8385-4356.

Полуосьмак Галина Константиновна — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Семелева Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева, 430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0001-6692-4968.

Блинова Екатерина Валериевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории бионанофотоники, профессор кафедры фундаментальной медицины НИЯУ МИФИ; 115409, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 31; ORCID iD 0000-0003-0050-0251.

Контактная информация: Блинова Екатерина Валериевна, e-mail: bev-sechenov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: экспериментальная часть исследования проведена при поддержке компании SENTISS.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.01.2023.

Поступила после рецензирования 20.01.2023.

Принята в печать 30.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Marina V. Makhova — assistant of the Department of Ophthalmology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation.

Evgeniya V. Shikh — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6589-7654.

Vladimir V. Strakhov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation.

Dmitry S. Blinov — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Molecular and Clinical Pharmacology, National Research Nuclear University MEPhI; 31, Kashirskoe highway, Moscow 115409, Russian Federation; Head of the Department of Research Design and Controlled Clinical Trials, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8385-4356.

Galina K. Poluosmak — postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Elena V. Semeleva — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare Services, N.P. Ogarev National Research Mordovia State University, 68, Bolshhevitskaya str., Saransk, 430000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6692-4968.

Ekaterina V. Blinova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; leading researcher of the Bionanophotonics Laboratory, Professor of the Department of Fundamental Medicine, National Research Nuclear University MEPhI; 31, Kashirskoe highway, Moscow 115409, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0050-0251.

Contact information: Ekaterina V. Blinova, e-mail: bev-sechenov@mail.ru.

Financial Disclosure: the experimental part of the study was supported by SENTISS.

There is no conflict of interests.

Received 10.01.2023.

Revised 20.01.2023.

Accepted 30.01.2023.

Оценка эффективности транспупиллярной гексагональной паттерновой лазеркоагуляции сетчатки в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных

А.В. Терещенко^{1,2}, И.Г. Трифаненкова^{1,2}, Ю.А. Сидорова¹, В.В. Фирсова¹

¹Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калуга, Россия

²КГУ им. К.Э. Циолковского, Калуга, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность транспупиллярной гексагональной паттерновой лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС) в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных (РН).

Материал и методы: с 2017 по 2020 г. транспупиллярная ЛКС была проведена 161 младенцу (161 глаз) с неблагоприятным типом течения 2-й и 3-й активных стадий РН. Все младенцы были разделены на основную и контрольную группы. В обеих группах лазерное лечение проводилось на паттерновой системе Integre Pro Scan 561 нм (Ellex, Австралия). В контрольной группе (n=83) проводилась ЛКС с выбором матричных паттернов квадратной формы 3×3 (суммарно 9 аппликаторов); в основной группе (n=78) — сотовидная ЛКС с использованием паттерна гексагональной формы (суммарно 7 аппликаторов). Параметры коагуляции в основной и контрольной группах отличались только интервалом между лазерными аппликаторами: межспотовое расстояние в основной группе было увеличено на 0,25 диаметра коагулята по сравнению с контрольной. Эффективность лечения оценивали на основании динамики клинических признаков (уплощение, уменьшение и исчезновение вала экстраретинальной пролиферации (ЭРП) и демаркационного вала) и морфометрических показателей (снижение толщины сетчатки в макулярной области) через 3–4 нед. после ЛКС.

Результаты исследования: эффективность методики гексагональной паттерновой ЛКС сопоставима с эффективностью паттерновой ЛКС с использованием паттернов квадратной формы: 100% в обеих группах при 2-й стадии заболевания и 96% — при 3-й стадии заболевания. Общее количество коагулятов, количество одиночных коагулятов, суммарная энергетическая нагрузка и общее время лечения при проведении паттерновой ЛКС с гексагональными паттернами были меньше, чем при использовании квадратных матричных паттернов. Шестиугольная форма паттерна удобна при работе вблизи от вала ЭРП, она обеспечивала топографически ориентированное проведение сеанса ЛКС с учетом индивидуальных особенностей локализации патологического процесса. Методика оптимально подошла для работы на сферической поверхности сетчатки глаза недоношенного ребенка и обеспечила точный и интуитивно понятный докинг каждого последующего паттерна к предыдущему.

Заключение: методика ЛКС с использованием гексагональной формы паттерна является тканесберегающей, дозированной, высокоточной и позволяет получить адекватный клинический эффект с минимальной энергетической нагрузкой на сетчатку глаза недоношенного ребенка.

Ключевые слова: активные стадии ретинопатии недоношенных, транспупиллярная паттерновая лазеркоагуляция сетчатки, гексагональный паттерн, сотовидный паттерн, матричный паттерн, вал экстраретинальной пролиферации.

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А., Фирсова В.В. Оценка эффективности транспупиллярной гексагональной паттерновой лазеркоагуляции сетчатки в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):39–46. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-39-46.

Evaluation of the efficacy of transpupillary hexagonal pattern laser coagulation of the retina in the treatment of active stages of retinopathy of prematurity

A.V. Tereshchenko^{1,2}, I.G. Trifanenkova^{1,2}, Yu.A. Sidorova¹, V.V. Firsova¹

¹Kaluga Branch of the S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Kaluga, Russian Federation

²K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University, Kaluga, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy of transpupillary hexagonal pattern laser coagulation of the retina (LCR) in the treatment of active stages of retinopathy of prematurity (ROP).

Patients and Methods: from 2017–2020, transpupillary LCR was performed for 161 infants (161 eyes) with an unfavorable course of ROP, active stages 2 and 3. All infants were divided into the study and control groups. Patients of both groups received laser treatment with the Integre Pro Scan 561 nm pattern system (Ellex, Australia). In the control group (n=83), LCR was performed with the chosen square matrix patterns 3×3 (totally 9 applications). In the study group (n=78), the "honeycomb" LCR was performed using a hexagonal pattern (totally 7 applications). Coagulation parameters in the study and control groups differed only in the interval between laser applications. The inter-spot distance was increased by 0.25 of the coagulum diameter in the study group as compared to the control group. The treatment efficacy was

evaluated by changes in the clinical manifestations (flattening, decrease and disappearance of the extraretinal proliferation (ERP) ridge and demarcation ridge) and morphometric indicators (reduction in retinal thickness in the macular region) 3–4 weeks following LCR.

Results: the efficacy of the hexagonal pattern LCR technique is comparable to that of the square pattern LCR: in both groups it was effective in 100% of patients with ROP stage 2 and 96% of patients with ROP stage 3. In patients treated with the hexagonal pattern LCR, the total number of coagulates, number of single coagulates, total energy load and the total treatment time were less than those in patients for whom the square matrix patterns were used. The hexagonal pattern shape is convenient for performing treatment close to the extraretinal proliferation ridge, as a topographically oriented LCR session can be performed on a case-by-case basis, considering individual characteristics of the pathological process location. The technique was optimal for treating the spherical retinal surface of a premature baby and provided an accurate and intuitive "docking" of every next pattern to the previous one.

Conclusion: the hexagonal pattern LCR is a tissue-saving, dosed and high-precision technique which enables to achieve an adequate clinical effect minimizing the energy load on the retina of a premature baby.

Keywords: active stages of retinopathy of prematurity, transpupillary pattern laser coagulation of the retina, hexagonal pattern, "honeycomb" pattern, matrix pattern, extraretinal proliferation (ERP) ridge.

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Sidorova Yu.A., Firsova V.V. Evaluation of the efficacy of transpupillary hexagonal pattern laser coagulation of the retina in the treatment of active stages of retinopathy of prematurity. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023;23(1):39–46 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-39-46.

ВВЕДЕНИЕ

Лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки в настоящее время продолжает оставаться безопасным и высокоэффективным методом лечения активных стадий ретинопатии недоношенных (РН) [1–12]. Однако, несмотря на доступность и широкую распространенность, технология проведения лазерного лечения при РН постоянно оптимизируется. До сих пор продолжаются споры между хирургами в отношении оптимальных энергетических параметров и режимов лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС).

Учитывая необходимость одновременного нанесения большого количества лазерных аппликатов на аваскулярную сетчатку, с 2009 г. в лечении активных стадий РН стали активно использовать сканирующую паттерновую коагуляцию сетчатки. Методика, получившая наименование по названию лазерной установки Pascal (Optimedica, США), основана на генерации ультракоротких лазерных импульсов в определенной последовательности в соответствии с заданными «шаблонами», или паттернами. Данная технология зарекомендовала себя как оптимально дозированная и безопасная, что подтверждается отдаленными результатами лечения. Было доказано, что своевременная паттерновая ЛКС при 2-й стадии классического течения заболевания приводит к регрессу РН в 100% наблюдений, а при 3-й стадии заболевания — в 96,4% [2, 11].

При проведении паттерновой ЛКС используются регулярные квадратные матричные решетки различных размеров — от 2×2 (суммарно 4 спота в паттерне) до 5×5 (суммарно 25 спотов в паттерне). Выбор размера паттерна и энергетических параметров зависит от тяжести течения, формы и стадии заболевания, а также от степени сосудистой активности и локализации патологического процесса (с учетом площади аваскулярной сетчатки) [1].

При большой площади аваскулярной сетчатки паттерновую ЛКС, как правило, начинают с применения квадратных паттернов большого размера (суммарно 25 или 16 спотов), постепенно уменьшая размер паттерна при работе на периферии (суммарно 9 или 4 спота), и переходят в режим одиночного импульса в конце операции при работе с оставшимися участками аваскулярной сетчатки, на которых лазерное воздействие еще не было проведено. Как показывает наш опыт, особенностью паттерновой ЛКС является сложность позиционирования паттернов квадратной формы на сферичную поверхность сетчатки и вблизи вала экстраретинальной пролиферации (ЭРП). Это объясняет необходимость использования во время операции боль-

шого количества одиночных коагулятов, что увеличивает время лечения и, соответственно, время нахождения недоношенного младенца в наркозе. А отсутствие оптимальной стыковки соседних квадратных паттернов друг с другом при повороте головы или глаза ребенка и/или изменении положения линзы приводит к неравномерной коагуляции.

Появление современного оборудования открыло для офтальмохирургов новые перспективы. Среди возможностей новых приборов особого внимания заслуживает функция свободной ротации паттернов и выбора их разнообразной геометрической формы [13, 14]. Анализ доступной литературы показал, что выбор конфигурации и размера паттерна зависит только от индивидуальных предпочтений хирурга. Также нет статей, в которых описывается работа с паттерном гексагональной формы (сотовидным), который относится к регулярным треугольным паттернам и состоит из 7 аппликатов. При работе с сотовидным паттерном, в отличие от квадратного, происходит оптимальный докинг соседних паттернов между собой. В результате за счет равноудаленного, доказанного математически, расположения спотов внутри гексагонального паттерна хирург получает равномерное распределение лазерных коагулятов на сферичной поверхности сетчатки глаза недоношенного ребенка [16].

Цель исследования: оценить эффективность транспупиллярной гексагональной паттерновой ЛКС в лечении активных стадий РН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2017 по 2020 г. транспупиллярная ЛКС была проведена 161 младенцу со 2-й и 3-й активными стадиями РН, с неблагоприятным типом течения (по классификации А.В. Терещенко и соавт., 2008) [15]. Постконцептуальный возраст (ПКВ) на момент лазеркоагуляции составил 34–37 нед. при 2-й стадии заболевания и 36–38 нед. при 3-й стадии. Диагноз с определением стадии и типа течения активной РН ставился на основе данных комплексного офтальмологического обследования. Комплексное диагностическое обследование и последующее лазерное лечение по показаниям проводились после получения добровольного информированного согласия родителей или законных представителей пациентов.

Всем детям проводили бинокулярную офтальмоскопию с использованием бинокулярного налобного офтальмоскопа (HEINE Omega 500, Германия), цифровую ретиноскопию на широкопольной цифровой ретинальной педиатриче-

Таблица 1. Характеристика пациентов основной и контрольной групп
Table 1. Characteristics of patients in the main and control groups

Критерий Criterion	2-я стадия, неблагоприятный тип Stage 2, unfavorable type		3-я стадия, неблагоприятный тип Stage 3, unfavorable type	
	контрольная группа control group	основная группа study group	контрольная группа control group	основная группа study group
Количество пациентов (глаз) / Number of patients (eyes)	28 (28)	29 (29)	55 (55)	49 (49)
Возраст на момент лечения, нед. Age at the time of treatment, weeks	5-6	5-6	6-7	6-7
Постконцептуальный возраст на момент поступления на лечение, нед. / Post-conception age at the time of admission for treatment, weeks	34-37	34-37	36-38	36-38

ской видеосистеме RetCam-3 (Massie Research Laboratories Inc, США) и оптическую когерентную томографию (ОКТ) на приборе RTVue XR Avanti Angiovue (Optovue, США). У 57 детей (57 глаз) был выявлен неблагоприятный тип течения 2-й стадии РН, а у 104 младенцев (104 глаза) — неблагоприятный тип течения 3-й стадии РН (табл. 1).

Лазерное лечение всем младенцам проводилось под аппаратно-масочным наркозом (кислородно-воздушной смесью с севофлураном) на системе Integre Pro Scan 561 нм (Ellex, Австралия) с использованием контактной роговичной линзы Quad Pediatric Fundus Lens (Volk, США). За 2–3 мин до начала лазерного лечения выполнялась эпibuльбарная анестезия (раствор проксиметакаина 0,5% однократно). Случайным образом все пациенты были распределены в две группы: основную и контрольную. В основной группе (n=78) проводилась сотовидная ЛКС (использовался паттерн гексагональной формы из 7 равноудаленных друг от друга аппликаторов), в контрольной группе (n=83) ЛКС проводилась с выбором матричных паттернов квадратной формы 3×3 (всего 9 аппликаторов в паттерне). На оставшиеся необработанными участки аваскулярной сетчатки лазерные аппликаты наносили в режиме одиночного импульса. Весь объем лазерного лечения у всех младенцев выполнялся за один сеанс. Единственным отличием в параметрах коагуляции основной и контрольной групп являлся интервал между лазерными аппликатами: в основной группе межспотовое расстояние было на 0,25 диаметра коагулята больше, чем в контрольной.

Эффективность лечения оценивали через 3–4 нед. после ЛКС на основании динамики клинических признаков (уплощение, уменьшение и исчезновение вала ЭРП и демаркационного вала) и морфометрических показателей (снижение толщины сетчатки в макулярной области), что и характеризовало устойчивый регресс заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении непрямой бинокулярной офтальмоскопии до лазерного лечения у 47 (83%) пациентов со 2-й стадией РН и у 45 (43%) пациентов с 3-й стадией заболевания макулярные рефлексы были сохранены; у всех остальных младенцев макулярные рефлексы отсутствовали. У младенцев со 2-й стадией с неблагоприятным типом течения, по данным цифровой ретиноскопии, выявлялся демаркационный вал, распространяющийся на 6–12 часовых меридианов и возвышающийся над поверхностью сетчатки; выявлялись извитые сосудистые коллатерали и артериовенозные шунты, определялась их штопорообразная извитость (рис. 1).



Рис. 1. Офтальмоскопическая картина при 2-й стадии РН, неблагоприятный тип течения

Fig. 1. Ophthalmoscopic findings in ROP, stage 2, an unfavorable course

У младенцев с 3-й стадией РН непрерывный вал фиброваскулярной новообразованной ткани занимал по протяженности не менее 6 последовательных часовых меридианов и определялся на границе между первой и второй зоной или во второй зоне глазного дна (рис. 2). Было зафиксировано резкое расширение и штопорообразная извитость сосудистых шунтов и коллатералей, определялись интра- и преретинальные кровоизлияния перед валом ЭРП.

В данной работе границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки, а также непосредственно форме демаркационного вала было уделено особое внимание. В нашей многолетней клинической практике мы встретились с многообразием и причудливостью форм демаркационного вала. На основании собственного опыта мы условно выделили следующие его формы: округлый/овальный, волнообразный, зигзагообразный/V-образный, кратерообразный, прямолинейный.

В настоящем исследовании чаще всего встречались округлая/овальная и волнообразная формы вала (табл. 2), поэтому гексагональная форма паттерна была предпочтительна при работе на границе аваскулярной и васкуляризированной сетчатки. При работе с гексагональным паттерном удается достичь оптимального повторения конфигурации демаркационного вала и дозированно провести коагуляцию вдоль него. За счет равноудаленного расположения аппликаторов внутри гексагонального паттерна и оптималь-

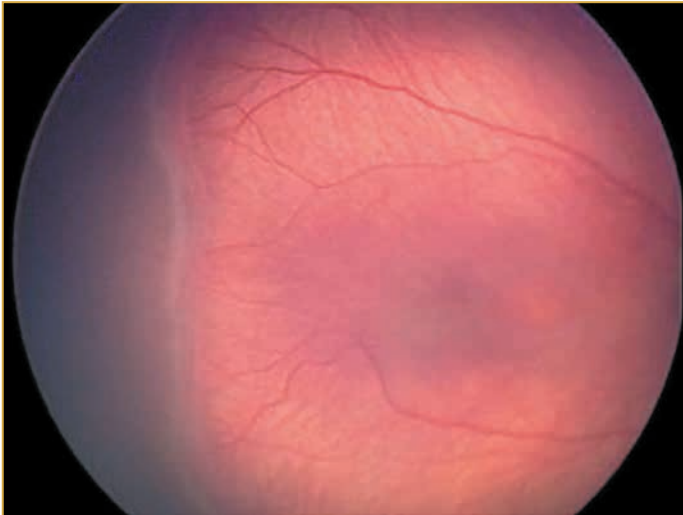


Рис. 2. Офтальмоскопическая картина при 3-й стадии РН, неблагоприятный тип течения

Fig. 2. Ophthalmoscopic findings in ROP, stage 3, an unfavorable course

ного сопоставления соседних паттернов друг с другом даже при повороте линзы или глаза пациента удается сохранить регулярность матричной структуры и получить равномерную коагуляцию всей аваскулярной сетчатки.

При проведении ОКТ в пределах перифовеальной области у детей с неблагоприятным типом течения 2-й стадии РН определялись участки дистрофии ретинального пигментного эпителия и слоя наружных сегментов фоторецепторов. Было зафиксировано усиление рефлексивности внутреннего плексиформного слоя по всей зоне сканирования (рис. 3). У 10 (17%) младенцев определялись кистозные изменения сетчатки в пределах парафовеальной области на уровне внутреннего ядерного слоя; фовеальная ямка у них была сглажена или отсутствовала, отмечалось увеличение толщины сетчатки в области фовеа до $266 \pm 11,82$ мкм. Толщина хориоидеи в макулярной области составляла $279 \pm 16,98$ мкм.

У пациентов с 3-й стадией активной РН с неблагоприятным типом течения, по данным ОКТ, толщина сетчатки в фовеа составляла $254 \pm 11,96$ мкм. У 45 (43%) младенцев область фовеа была сформирована, однако имела сглаженный профиль. Выявлялись зоны локального уплотнения внутренней пограничной мембраны. У 59 (57%) детей на уровне внутреннего ядерного слоя определялись кистозные полости различной формы и размера (рис. 4А). Толщина хориоидеи в макулярной области составляла $281 \pm 11,19$ мкм. Вал с участками плоскостной эпиретинальной неоваскуляризации перед ним и на его вершине визуализировался во 2-й зоне глазного дна (рис. 4В). Участки локальной эпиретинальной неоваскуляризации перед валом определялись в виде гиперрефлективных зон грибовидной формы с проминенцией в стекловидное тело.

При неблагоприятном типе течения 2-й стадии РН выполнялась коагуляция 2-й степени интенсивности (по классификации L'Esperance) всей аваскулярной зоны сетчатки пятном диаметром 200 мкм. При проведении ЛКС использовалась экспозиция 20 мс. Параметры коагуляции отличались только расстоянием между аппликатами в паттерне — в основной группе плотность коагуляции была на 0,25 диаметра коагулята меньше, чем в контрольной. Так, при квадратной ЛКС межспотовое расстояние составило 0,5 диаметра ко-

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от формы демаркационного вала
Table 2. Distribution of patients by demarcation ridge shape

Форма вала Ridge shape	Количество глаз Number of eyes
Округлый/овальный / Circular/oval	72 (44,7%)
Волнообразный / Wave-shaped	51 (31,7%)
Зигзагообразный/V-образный / Zigzag/V-shaped	15 (9,3%)
Кратерообразный / Crater-shaped	11 (6,8%)
Прямолинейный / Straight-lined	12 (7,5%)

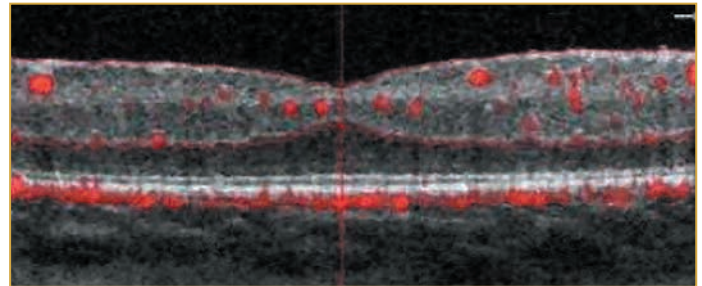


Рис. 3. Данные ОКТ на 2-й стадии РН с неблагоприятным типом течения: усиление рефлексивности внутреннего плексиформного слоя, фовеальная ямка сглажена

Fig. 3. OCT findings in ROP, stage 2, with an unfavorable course: reflectivity of the inner plexiform layer is increased, the foveal fossa is smoothed

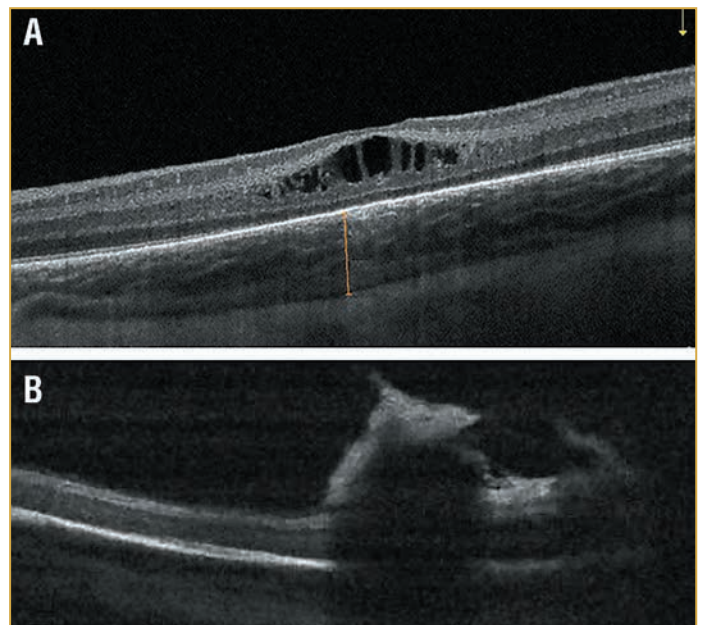


Рис. 4. Данные ОКТ на 3-й стадии РН с неблагоприятным типом течения.

A — кистозные изменения в пределах фовеа и парафовеальной области на уровне внутреннего ядерного слоя; B — вал ЭРП в виде гребня, который проминирует в полость стекловидного тела

Fig. 4. OCT in ROP, stage 3, with an unfavorable course.

A — Cystic changes within the fovea and parafoveal region at the level of the inner nuclear layer; B — the extraretinal proliferation ridge, extending into the vitreous cavity

агулята, а при гексагональной — 0,75 диаметра коагулята. Мощность лазерного излучения в обеих группах варьировала от 90 до 180 мВт. Общее время лечения в основной груп-

пе составило $9,6 \pm 0,9$ мин, в контрольной — $11,2 \pm 0,7$ мин (в зависимости от площади аваскулярной сетчатки и локализации патологического процесса). Общее количество коагулятов в основной группе было в 1,3 раза меньше, чем в контрольной группе, и составило $876 \pm 74,6$ и 1149 ± 88 соответственно. Среднее количество одиночных импульсов у детей со 2-й стадией РН при использовании гексагонального паттерна составило $30 \pm 1,4$, при использовании квадратного паттерна — $112 \pm 6,6$. Суммарная энергетическая нагрузка в основной группе была равна 1296 ± 79 Дж/см², в контрольной — 1700 ± 89 Дж/см², т. е. в основной группе в 1,3 раза меньше, чем в контрольной.

При неблагоприятном типе течения 3-й стадии РН выполнялась коагуляция 3-й степени интенсивности (по классификации L'Esperance) всей аваскулярной зоны сетчатки лазерными спотами диаметром 300 мкм с экспозицией 30 мс. При матричной ЛКС межспотовое расстояние было равно 0,25 диаметра коагулята, при гексагональной ЛКС — 0,5 диаметра коагулята. Мощность лазерного излучения в обеих группах варьировала от 100 до 200 МВт. Общее время лечения в основной и контрольной группах составило $11,3 \pm 0,8$ и $14 \pm 0,6$ мин соответственно. Общее количество коагулятов в основной группе было в 1,3 раза меньше, чем в контрольной группе ($1047 \pm 59,2$ и 1406 ± 112 соответственно). У детей с 3-й стадией РН при использовании гексагонального паттерна среднее количество одиночных импульсов составило $41 \pm 1,8$, при использовании квадратного паттерна — $165 \pm 4,9$, что подтверждает идеально равномер-

ное позиционирование гексагональных паттернов на сферической поверхности сетчатки. Суммарная энергетическая нагрузка в основной группе была равна 1717 ± 97 Дж/см², в контрольной — 2305 ± 101 Дж/см², т. е. в основной группе в 1,3 раза меньше, чем в контрольной.

На обеих стадиях РН и во всех группах у младенцев в раннем послеоперационном периоде (до 3 сут) наблюдалась реактивная сосудистая реакция, которая выражалась во временном увеличении кровенаполнения центральных и периферических ретинальных сосудов и артериовенозных шунтов [17]. На границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки в обеих группах отмечалось усиление кровенаполнения и проминенции демаркационного вала в стекловидное тело. В отдельных случаях у младенцев с 3-й стадией заболевания определялись умеренно выраженный отек сетчатки в области сосудистых аркад и интратетинальные петехиальные кровоизлияния. После проведенного сеанса лечения и в основной, и в контрольной группе визуализировались множественные светло-серые лазерные коагуляты с умеренно выраженным перифокальным отеком, которые покрывали всю аваскулярную сетчатку.

В раннем послеоперационном периоде при проведении ОКТ отмечалось реактивное увеличение толщины сетчатки в области фовеа до $282 \pm 10,84$ мкм при 2-й стадии заболевания (рис. 5) и до $273 \pm 4,88$ мкм при 3-й стадии заболевания. Следует особо отметить, что показатели увеличения толщины сетчатки в области фовеа зависели от степени выраженности дооперационного кистозного отека. Толщина

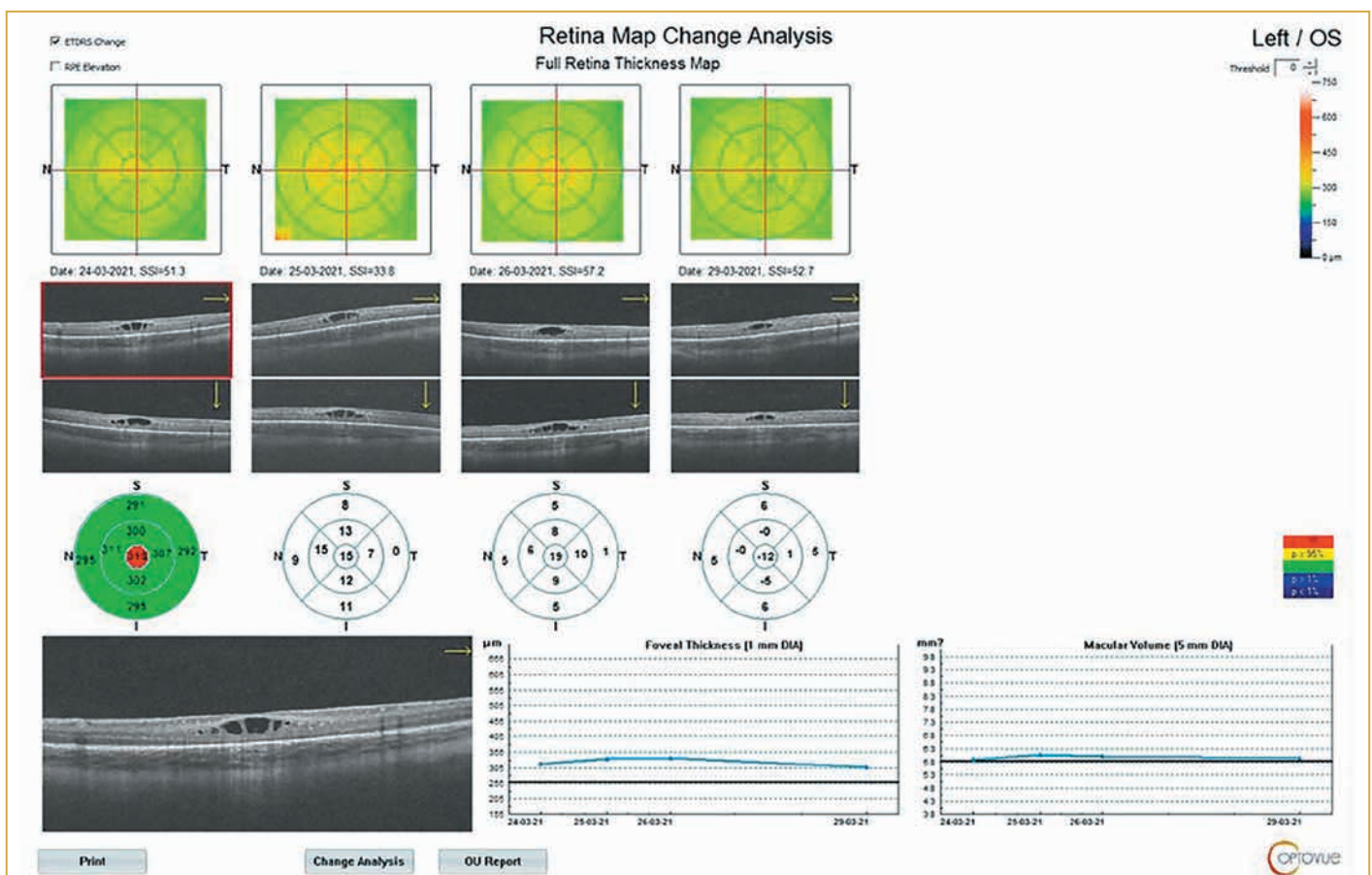


Рис. 5. Изменение толщины сетчатки у младенца основной группы в области фовеа на 2-й стадии РН с неблагоприятным типом течения до лазерного лечения, на 1, 2 и 5-е сутки после лазерного лечения

Fig. 5. Changes in the retinal thickness in the infant of the study group in the fovea region at stage 2 of ROP with an unfavorable course before the laser treatment and at days 1, 2 and 5 after the laser treatment

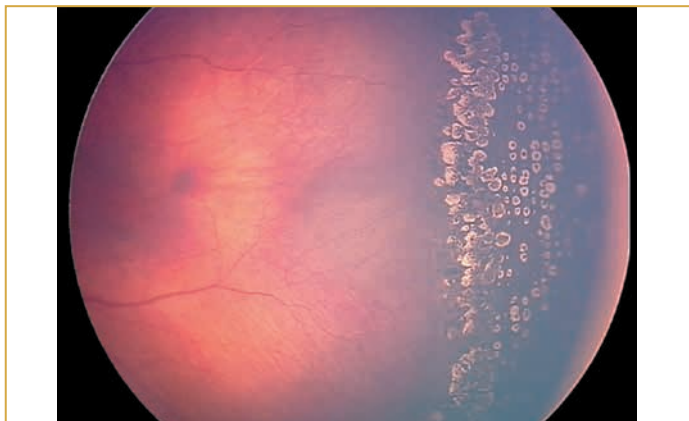


Рис. 6. Отдельные участки сливной атрофии аваскулярной зоны сетчатки у младенца контрольной группы с неблагоприятным типом течения 3-й стадии РН

Fig. 6. Individual regions of the confluent atrophy of the avascular retinal zone in the infant of the control group with ROP, stage 3, with an unfavorable course

сетчатки до и после лечения не менялась, признаков отека сетчатки не отмечалось у 47 (83%) младенцев со 2-й стадией заболевания и у 45 (43%) младенцев с 3-й стадией заболевания. Толщина хориоидеи в заднем полюсе глаза в 1-е сутки после лечения при 2-й и 3-й стадиях РН по сравнению с исходными значениями увеличивалась на $44 \pm 11,63$ мкм в контрольной группе и на $38 \pm 12,62$ мкм в основной группе. На 5-е сутки после лазерного лечения в основной группе было зафиксировано уменьшение толщины хориоидеи в заднем полюсе глаза и возвращение ее к исходным значениям, в то время как в контрольной группе отек хориоидеи сохранялся. К 7-м суткам после проведенной ЛКС показатели толщины хориоидеи у младенцев контрольной группы возвращались к нормальным значениям.

У всех младенцев через 2 нед. было зафиксировано уплощение демаркационного вала. У детей с 3-й стадией заболевания отмечалось уменьшение объема и высоты вала ЭРП и постепенное уменьшение количества интравитреальных геморрагий. Во всех группах в зоне лазерной коагуляции визуализировалась начальная пигментация. Уже через 3 нед. у 100 (96%) младенцев с 3-й стадией РН вала ЭРП зафиксировано не было. В отдельных сегментах определялись лишь очаги пролиферации.

Через 3 нед. при проведении ОКТ у всех детей со 2-й стадией заболевания и у 101 (97%) младенца с 3-й стадией заболевания отмечались резорбция отека и уменьшение толщины сетчатки в области фовеа. Только у 3 младенцев с 3-й стадией заболевания оставались единичные интравитреальные кисты.

Через 1 мес. после проведенного лазерного лечения в исследуемых группах у детей с 3-й стадией РН вал ЭРП не определялся. Отмечалось формирование зоны хориоретинальной атрофии с неодинаковой пигментацией в местах нанесения лазерных аппликаций. Соответственно расположению в паттерновой матричной решетке офтальмоскопировались участки посткоагуляционной атрофии с сохранением межретиальных «мостиков» между коагулятами. У 19 (16%) младенцев контрольной группы отмечали эффект гиперкоагуляции возле вала ЭРП и формирование в аваскулярной зоне сетчатки отдельных участков «сливной» атрофии (рис. 6), которых не было зафиксировано в основной группе. Между лазерными коа-

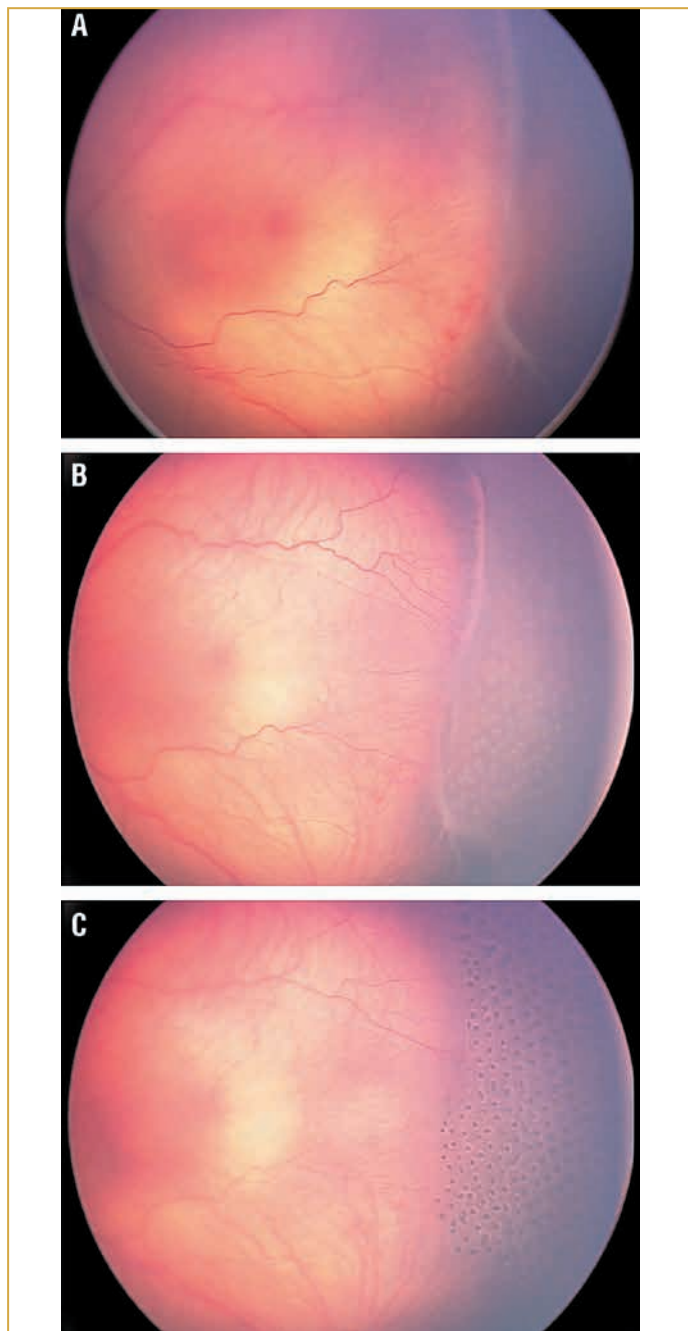


Рис. 7. Офтальмоскопическая картина у младенца с 3-й стадией РН, неблагоприятным типом течения заболевания до (А), через 1 нед. (В) и через 1 мес. (С) после гексагональной ЛКС.

В динамике отмечается регресс вала ЭРП, начальный рост сосудов в ранее аваскулярную сетчатку после проведения ЛКС

Fig. 7. Ophthalmoscopic findings in an infant with ROP, stage 3, with an unfavorable course before (A), 1 week after (B) and 1 month after (C) the hexagonal pattern LCR.

Changes occurred over time: regression of the ERP ridge and initial vascular growth into the previously avascular retina after LCR

гулятами по направлению к зубчатой линии определялось прорастание ретиальных сосудов в аваскулярную зону сетчатки.

В ходе дальнейшего наблюдения — через 3 и 6 мес. после лазерного лечения у пациентов обеих групп был отмечен продолженный рост ретиальных сосудов в зону коагуляции (ранее аваскулярную зону) (рис. 7).

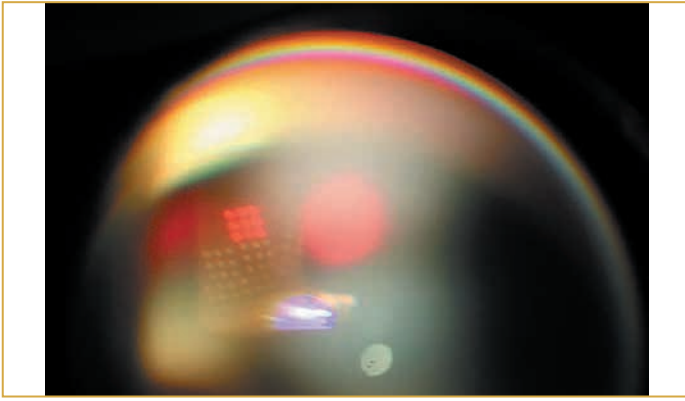


Рис. 8. Нарушение регулярности матричной структуры при работе квадратным паттерном

Fig. 8. Violation of the regularity of the matrix structure when a square pattern is used

На 2-й стадии заболевания и в основной, и в контрольной группе (57 глаз) паттерновая ЛКС обеспечила регресс заболевания в 100% случаев. На 3-й стадии заболевания в обеих группах регресс был достигнут в 96% случаев (53 глаза в основной группе и 47 глаз в контрольной группе).

ОБСУЖДЕНИЕ

АнтиVEGF-терапия рассматривается как перспективный метод лечения тяжелых форм РН, для которого, однако, остаются нерешенными вопросы об оптимальной дозе и риске развития общесоматических осложнений [18, 19].

В настоящее время патогенетически обоснованным, доказанным и безопасным методом лечения РН в активном периоде заболевания по-прежнему остается транспупиллярная ЛКС. Методика постоянно совершенствуется, и с 2009 г. в клинической практике успешно используется сканирующая паттерновая ЛКС [2, 11].

В данной работе была применена и оценена технология сотовидной паттерновой лазерной коагуляции в лечении активных стадий РН [16]. Анализ полученных результатов показал, что эффективность обеих описанных паттерновых методов сопоставима: 100% при 2-й стадии заболевания и 96% при 3-й стадии.

Коагуляция сетчатки с использованием квадратных лазерных паттернов идеальна для больших областей с относительно ровными границами при отсутствии искажений. Однако при работе на сферической поверхности аваскулярной сетчатки невозможно точно сопоставить квадратные паттерны по отношению друг к другу, что ведет к нарушению регулярности матричной структуры (рис. 8). На оставшиеся необработанными участки аваскулярной сетчатки приходится наносить лазерные коагуляты в режиме одиночного импульса, что увеличивает общее время лечения и, соответственно, время нахождения в наркозе недоношенного младенца.

Гексагональная, шестигранная, форма паттерна удобна при работе вблизи вала ЭРП, который у каждого недоношенного младенца имеет индивидуальную неповторимую, а порой и причудливую форму. Методика оптимальна для работы на сферической поверхности сетчатки глаза недоношенного ребенка и обеспечивает точный и интуитивно понятный докинг каждого последующего паттерна к предыдущему. При работе с гексагональным паттерном нами было использовано в 4 раза меньше коагулятов в ре-

жиме одиночного импульса по сравнению с коагуляцией квадратными паттернами, что позволяет уменьшить общее время лечения и является одним из основных преимуществ метода. Использование паттерна гексагональной формы позволяет унифицировать методику, получая дозированную и равномерную коагуляцию всей аваскулярной сетчатки, независимо от квалификации и опыта хирурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении активных стадий РН гексагональная сканирующая паттерновая транспупиллярная ЛКС показала себя как высокоэффективная и безопасная методика. Она является тканесберегающей, дозированной, позволяет достичь прогнозируемого клинического ответа с минимальной суммарной энергетической нагрузкой на сетчатку глаза недоношенного младенца.

Литература

1. Терещенко А.В., Чухраев А.М. Современные аспекты диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных. М.: Офтальмология; 2016.
2. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л. Новые технологии лазерного лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Лазерная медицина. 2011;15(3):25–28.
3. Асташева И.Б., Сидоренко Е.И., Аксенова И.И. Лазеркоагуляция в лечении различных форм ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2005;121(2):31–34.
4. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Современный взгляд на концепцию лечения активных стадий ретинопатии недоношенных. Офтальмология. 2013;10(1):8–13. DOI: 10.18008/1816-5095-2013-1-8-13.
5. Connolly V.P., McNamara J.A., Sharma S. et al. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1998;105(9):1628–1631. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)99029-7.
6. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Лечение активных стадий ретинопатии недоношенных с использованием современных технологий. Офтальмохирургия. 2013;2:73–77.
7. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. и др. Эволюция системы оказания офтальмологической помощи недоношенным детям. Офтальмология. 2018;15(2S):9–17. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-9-17.
8. Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В., Сидорова Ю.А. и др. Флуоресцентная ангиография в оценке результатов лазерной коагуляции сетчатки при активных стадиях ретинопатии недоношенных. Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(3):66–73. DOI: 10.15372/SSMJ20190310.
9. Володин П.Л., Яблокова И.А., Узунян Д.Г. Лазеркоагуляция сетчатки у детей с тяжелыми стадиями активной ретинопатии недоношенных. Современные технологии в офтальмологии. 2016;1:57–59.
10. Пшеничников М.В., Коленко О.В., Кравченко И.З., Сорокин Е.Л. Эффективность лечения пороговых стадий ретинопатии недоношенных с использованием паттерн-лазерной коагуляции сетчатки. Современные технологии в офтальмологии. 2016;1:190–192.
11. Яблокова И.А., Володин П.Л., Семенов А.Д. и др. Клинико-функциональные результаты лечения III стадии постпороговой активной ретинопатии недоношенных с использованием технологии паттерновой лазерной коагуляции сетчатки. Современные технологии в офтальмологии. 2017;1:365–368.
12. Садовникова Н.Н., Присич Н.В., Бржеский В.В. Лазеркоагуляция сетчатки в активный период ретинопатии недоношенных под визуальным контролем ретинальной камеры. Педиатр. 2017;8(S1):M284.
13. Nishida K., Miura K., Sakaguchi H. et al. The impact of spot size, spacing, pattern, duration and intensity of burns on the photocoagulation index in a geometric simulation of pan-retinal laser photocoagulation. Acta Ophthalmol. 2019;97(4):e551–e558. DOI: 10.1111/aos.13939.
14. Пшеничников М.В. Технические возможности повышения эффективности лазерной коагуляции сетчатки при пороговых стадиях ретинопатии недоношенных. Современные технологии в офтальмологии. 2017;2:84–86.
15. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. Офтальмохирургия. 2008;1:32–34.
16. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А. и др. Математическое обоснование паттерновой лазерной коагуляции сетчатки с использованием гексагональной формы паттерна в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных. Офтальмохирургия. 2020;1:40–46. DOI: 10.25276/0235-4160-2020-1-40-46.
17. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В. и др. Изучение динамики регресса II и III стадии ретинопатии недоношенных в различные сроки после лазеркоагуляции сетчатки на основе морфометрического анализа сосудов сетчатки. Вестник офтальмологии. 2014;130(4):49–56.

18. Law J.C., Recchia F.M., Morrison D.G. et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2010;14(1):6–10. DOI: 10.1016/j.jaapos.2009.10.011.
19. Honda S., Hirabayashi H., Tsukahara Y., Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(7):1061–1063. DOI: 10.1007/s00417-008-0786-7.

References

1. Tereshchenko A.V., Chukhrayov A.M. Modern aspects of diagnostics, treatment and organization of high-tech ophthalmic care for children with active stages of retinopathy of prematurity. *M.: Oftal'mologiya*; 2016 (in Russ.).
2. Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Volodin P.L. New technologies for laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Lazernaya meditsina*. 2011;15(3):25–28 (in Russ.).
3. Astasheva I.B., Sidorenko Ye.I., Aksenova I.I. Laser coagulation in the treatment of various forms of retinopathy of prematurity. *Vestnik oftalmologii*. 2005;121(2):31–34 (in Russ.).
4. Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. The modern view on the concept of treatment of active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2013;10(1):8–13 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2013-1-8-13.
5. Connolly B.P., McNamara J.A., Sharma S. et al. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105(9):1628–1631. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)99029-7.
6. Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. Treatment of active stages of retinopathy of prematurity using modern technologies. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2013; 2:73–77 (in Russ.).
7. Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. et al. The Evolution of Ophthalmological Healthcare System in Premature Children. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2S):9–17 (in Russ.).
8. Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V., Sidorova Yu.A. et al. Fluorescence angiography in evaluating the results of laser coagulation of the retina in active stages of retinopathy of prematurity. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2019;39(3):66–73 (in Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20190310.
9. Volodin P.L., Yablokova I.A., Uzunyan D.G. Laser coagulation of the retina in children with severe stages of active retinopathy of prematurity. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016;1:57–59 (in Russ.).
10. Pshenichnov M.V., Kolenko O.V., Kravchenko I.Z., Sorokin E.L. The effectiveness of the treatment of threshold stages of retinopathy of prematurity using pattern laser coagulation of the retina. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016;1:190–192 (in Russ.).
11. Yablokova I.A., Volodin P.L., Semenov A.D. et al. Clinical and functional results of the treatment of III post-threshold active retinopathy of prematurity using the technology of patterned laser coagulation of the retina. *Modern technologies in ophthalmology*. 2017;1:365–368 (in Russ.).
12. Sadovnikova N.N., Prisch N.V., Brzhesky V.V. Laser coagulation of the retina in the active period of retinopathy of prematurity under visual control of the retinal camera. *Pediatrician*. 2017;8(S1):M284 (in Russ.).
13. Nishida K., Miura K., Sakaguchi H. et al. The impact of spot size, spacing, pattern, duration and intensity of burns on the photocoagulation index in a geometric simulation of pan-retinal laser photocoagulation. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(4):e551–e558. DOI: 10.1111/aos.13939.
14. Pshenichnov M.V. Technical possibilities of increasing the efficiency of laser coagulation of the retina at threshold stages of retinopathy of prematurity. *Modern technologies in ophthalmology*. 2017; 2:84–86 (in Russ.).
15. Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. Working classification of early stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2008;1:32–34 (in Russ.).
16. Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Sidorova Yu. A. et al. Mathematical substantiation of patterned laser coagulation of the retina using a hexagonal pattern in the treatment of active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmicsurgery in Russia*. 2020;1:40–46 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2020-1-40-46.
17. Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Isaev S.V. et al. Studying the regression pattern of stage II and III retinopathy of prematurity by means of morphometric analysis of retinal vessels in different terms after laser retinal photocoagulation. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(4):49–56 (in Russ.).
18. Law J.C., Recchia F.M., Morrison D.G. et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2010;14(1):6–10. DOI: 10.1016/j.jaapos.2009.10.011.
19. Honda S., Hirabayashi H., Tsukahara Y., Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(7):1061–1063. DOI: 10.1007/s00417-008-0786-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Терещенко Александр Владимирович — д.м.н., директор Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Святослава Федорова, д. 5; профессор кафедры хирургии медицинского института КГУ

им. К.Э. Циолковского; 248023, Россия, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26; ORCID iD 0000-0002-0840-2675.

Трифаненкова Ирина Георгиевна — д.м.н., заместитель директора по научной работе Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Святослава Федорова, д. 5; профессор кафедры хирургии медицинского института КГУ им. К.Э. Циолковского; 248023, Россия, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26; ORCID iD 0000-0001-9202-5181.

Сидорова Юлия Александровна — к.м.н., заведующая лазерным отделением донной патологии Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Святослава Федорова, д. 5; ORCID iD 0000-0001-8396-4013.

Фирсова Виктория Владимировна — врач-офтальмолог лазерного отделения донной патологии Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Святослава Федорова, д. 5; ORCID iD 0000-0002-8333-2785.

Контактная информация: Трифаненкова Ирина Георгиевна, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.08.2022.

Поступила после рецензирования 20.09.2022.

Принята в печать 13.10.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandr V. Tereshchenko — Dr. Sc. (Med.), Director of Kaluga Branch of the S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 5, Svyatoslav Fedorov str., Kaluga, 248007, Russian Federation; Professor of the Department of Surgery of the Medical Institute, K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University; 26, Stepan Razin str., Kaluga, 248023, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0840-2675.

Irina G. Trifanenkova — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Research of Kaluga Branch of the S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 5, Svyatoslav Fedorov str., Kaluga, 248007, Russian Federation; Professor of the Department of Surgery of the Medical Institute, K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University; 26, Stepan Razin str., Kaluga, 248023, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9202-5181.

Yuliya A. Sidorova — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Laser Treatment of Eye Fundus Disorders, Kaluga Branch of the S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 5, Svyatoslav Fedorov str., Kaluga, 248007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8396-4013.

Victoria V. Firsova — ophthalmologist of the Department of Laser Treatment of Eye Fundus Disorders, Kaluga Branch of the S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 5, Svyatoslav Fedorov str., Kaluga, 248007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8333-2785.

Contact information: Irina G. Trifanenkova, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 26.08.2022.

Revised 20.09.2022.

Accepted 13.10.2022.

Диагностика глаукомы на современном этапе

А.Б. Мовсисян^{1,2}, А.В. Куроедов^{1,3}

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Практикующие врачи по сегодняшний день проводят скрининг глаукомы, основываясь на триаде признаков заболевания, выдвинутой Грефе. С учетом прогнозируемого роста заболеваемости глаукомой и наблюдаемой тенденции верификации диагноза на момент уже выраженных изменений зрительных функций назрела необходимость пересмотра данных «маркеров». Оценивая современные диагностические возможности проведения скрининга на глаукому, можно с уверенностью сказать, что ни один из методов диагностики на сегодняшний день не может «работать в одиночку». Только проведение динамических исследований позволяет с полной уверенностью поставить диагноз «глаукома» или исключить наличие глаукомных изменений у пациента, ввиду чего в стандарт диагностики глаукомы входит несколько методов обследования. Для получения достоверных данных о распространенности заболевания необходима его своевременная диагностика, которая на сегодняшний день затруднена. Решением этой задачи может стать усовершенствование имеющихся диагностических методик и/или внедрение новых методов обследования. С появлением технологии искусственного интеллекта, способного обучаться и проводить глубокий анализ, стало возможным развитие и этого направления. Однако вопрос его оптимизации для практической медицины на сегодняшний день остается открытым.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, скрининг глаукомы, диагностика глаукомы, нейросети.

Для цитирования: Мовсисян А.Б., Куроедов А.В. Диагностика глаукомы на современном этапе. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):47–53. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-47-53.

Making a diagnosis of glaucoma at the present time

A.B. Movsisyan^{1,2}, A.V. Kuroyedov^{1,3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation

³P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Thus far, practicing physicians perform glaucoma screening based on Graefe's triad of symptoms. Considering the predicted increase in glaucoma incidence and the current trend in diagnosis verification at the time when patients already demonstrate significant changes in visual function, the issue on the need to revise these "markers" is raised. Summarizing the available modern diagnostic capabilities for glaucoma screening, it is fair to say that nowadays none of the diagnostic methods can "work alone". Only monitoring of glaucoma patients will help to determine accurately the presence or absence of glaucoma changes. Thus, the current standard for glaucoma detection includes several diagnostic methods. To receive reliable data on the disease prevalence, its diagnosis should be established in a timely manner. However, there are still difficulties faced in diagnosing glaucoma. This problem can be solved through the improvement of the available diagnostic tools and/or the introduction of novel methods of patient assessment. The advent of artificial intelligence (AI) technology, capable of learning and conducting in-depth analysis, has enabled the development of this approach. At the same time, the question of optimizing its application for practical medicine remains open.

Keywords: primary open-angle glaucoma, glaucoma screening, glaucoma diagnosing, neural networks.

For citation: Movsisyan A.B., Kuroyedov A.V. Making a diagnosis of glaucoma at the present time. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):47–53 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-47-53.

Триада Грефе: насколько она актуальна сегодня в диагностике глаукомы?

Почти за два последних столетия накопилось достаточно научных данных, позволяющих понимать наблюдаемые морфофункциональные изменения при глаукоме. Вместе с тем практикующие врачи и по сегодняшний день проводят скрининг, основываясь на триаде признаков заболевания, выдвинутой Грефе [1, 2]. С учетом прогнозируемого роста заболеваемости глаукомой, связанного с естественным старением населения, вместе с верификацией диагноза на момент уже выраженных изменений зри-

тельных функций [3] поднимается вопрос о необходимости пересмотра данных «маркеров». Рассмотрим подробнее каждый из них.

В РФ измерение ВГД проводится всем гражданам, достигшим 40 лет, в рамках обязательной ежегодной диспансеризации населения [4]. Эффективность такого решения была проверена многолетним исполнением приказа Министерства здравоохранения СССР № 925 от 22.09.1976 («Об усилении мероприятий по раннему выявлению и активному наблюдению больных глаукомой»), утратившего свою силу по ряду причин более 30 лет на-

зад (приказ МЗ СССР № 221 от 21.03.1988 «О признании утратившими силу нормативных актов Минздрава СССР по разделу «Лечебно-профилактическая помощь населению») [5]. Не принимая во внимание организационные причины, способствующие понижению значимости метода тонометрии при использовании его в рамках скрининга глаукомы, были отмечены и исключительно медицинские составляющие, не способствующие его эффективности. Например, необходимость оценки данных тонометрии с учетом толщины роговицы в оптической зоне и рефракции глаза у отдельно взятых пациентов. Помимо этого, при глаукоме низкого давления (ГНД) изменения в отношении офтальмогипертензии и вовсе не будут выявлены. Именно поэтому встал закономерный вопрос о необходимости оценки уровня ВГД с учетом не только параметров глаза и существующих шкал оценки полученных значений согласно методике измерения, но и индивидуальных значений уровня офтальмотонуса. По ряду причин, в первую очередь связанных с оснащением диагностических кабинетов и ограничением времени, выделенного на обследование каждого пациента, врачами первичного звена здравоохранения и частных клиник могут быть упущены и недооценены клинически значимые изменения [6, 7].

Офтальмоскопия с оценкой состояния диска зрительного нерва (ДЗН) зачастую является ключевым исследованием при постановке диагноза: она должна проводиться с учетом нескольких параметров ДЗН, а также с анализом толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), при обязательном определении разницы этих параметров между парными глазами. Именно наличие асимметрии в состоянии ДЗН и СНВС является одним из признаков наличия глаукомы. Однако особенности описания состояния ДЗН и СНВС и правильная оценка выявляемых изменений, особенно при начальных проявлениях заболевания, в большей степени зависят от профессиональной компетенции врача-офтальмолога и даже от особенностей трактовки результатов, полученных при использовании специализированной техники [8, 9]. Минимизация риска снижения зрительных функций определяется комплексным подходом, включающим, в частности, точное определение стадии заболевания, оценку ожидаемой продолжительности жизни и скорости прогрессирования заболевания на основании состояния ДЗН, СНВС, полей зрения [10–13]. По этой причине, при отсутствии дефектов поля зрения, пропуске эпизодов повышенного уровня ВГД исследователи могут упускать как начало заболевания, так и возможность оценивать в будущем динамику процесса, что напрямую повлияет на продолжительность заболевания, а именно на время, в течение которого наступит слепота.

Характерные изменения поля зрения у пациентов с глаукомой долгое время служили важным ориентиром для постановки диагноза. Вместе с тем при подозрении на глаукому и даже при начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) специфические глаукомные изменения при проведении периметрии могут быть минимизированы или вовсе не наблюдаться. Проведение и оценка специфических тестов могут быть затруднены необходимостью обучения обследуемого, его недостаточной концентрацией внимания при исследовании и изменением прозрачности преломляющих сред, а также в связи с сопутствующей патологией глаза. Все эти факторы могут

в большей или меньшей степени повлиять на полученные результаты, которые уже не будут обладать высокой достоверностью [9, 14].

Исходя из вышесказанного, остается открытым вопрос об актуальности выявления всех трех признаков Грефе для постановки диагноза. На наш взгляд, данные признаки нельзя исключать из диагностических маркеров выявления глаукомы, однако стоит расширить и уточнить наиболее важные из них, в особенности роль офтальмоскопии. Также необходимо подчеркнуть важность применения (в достаточном количестве и при соблюдении индивидуальных временных интервалов) дополнительных специализированных методов исследования: статической автоматической периметрии (САП), периметрии с технологией удвоения пространственной частоты — Frequency Doubling Technology (FDT) perimetry, оптической когерентной томографии (ОКТ) и, частично, гейдельбергской ретинальной томографии (Heidelberg Retinal Tomography, HRT) [15–17]. На сегодняшний день применение именно этого набора методов дает возможность выявить заболевание и определить маркеры его прогрессирования.

Стоит отметить, что «расшифровка» полученных сканов заднего отрезка глаза также требует грамотного анализа с учетом популяционной индивидуальности. По этой причине следует продолжить поиск универсального морфометрического или комбинированного метода исследования с целью повышения вероятности получения однозначного ответа о наличии заболевания или его отсутствии, исключая субъективные факторы. При этом следует учитывать возможные факторы риска у обследуемых [1, 16].

Роль скрининговых и дополнительных методов исследования в современной диагностике ПОУГ

Как следует из приказа МЗ РФ 124н от 13.03.2019 «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [4], одним из обязательных методов обследования должна быть тонометрия, что должно помочь повысить выявляемость глаукомы среди населения. По данным мировой статистики, в развитых странах глаукома остается не диагностированной своевременно у 50% заболевших, тогда как в развивающихся странах данный показатель еще выше [18]. По этой причине раннее выявление и своевременная диагностика глаукомы имеют решающее значение, что по-прежнему является непростой задачей. Имеется достаточно данных о несоответствии между структурными и функциональными тестами — например, Исследование лечения офтальмогипертензии и Европейское исследование профилактики глаукомы, из которых следует, что только комплексная оценка результатов будет способствовать эффективно-му решению проблемы [19, 20].

Для измерения уровня ВГД могут использоваться различные аппараты и методы (контактные и бесконтактные). Бесконтактное измерение уровня ВГД является нечувствительным методом исследования (чувствительность — 22,1%, специфичность — 78,1%), однако недорогим и быстрым, поэтому может использоваться в качестве скрининга для выявления пациентов с глаукомой и повышенным уровнем офтальмотонуса (но доля таких пациентов является небольшой) [21].

Уже доказано, что почти в половине случаев ПОУГ развивается на фоне так называемого нормального уровня ВГД. В связи с этим ключевой в постановке диагноза становится оценка ДЗН: методом офтальмоскопии (требует наличия определенной квалификации специалиста), фотографиями (чувствительность методики — от 65 до 77%, специфичность — от 59 до 98%), визуализации с помощью компьютерных аппаратов (ОКТ, НРТ). Проведение последних подразумевает наличие соответствующей оснащённости кабинетов и правильной интерпретации полученных результатов. Чувствительность и специфичность методики НРТ с учетом анализа результатов Мурфильдского регрессионного анализа составляют 46 и 91% соответственно, что говорит о возможном большом числе ложноположительных результатов у здоровых лиц и низкой выявляемости заболевания у лиц с глаукомой. Оценка состояния ДЗН и макулы по данным ОКТ в настоящее время является важнейшим диагностическим тестом в отношении диагностики глаукомы и определения элементов ее прогрессирования. Вместе с тем применение данного метода обследования ограничено разрешающей способностью различных приборов, их программным обеспечением, с возможностью повторного построения карты поверхности и изменением прозрачности сред у пациентов. По данным литературы, высокая чувствительность спектральных моделей ОКТ позволяет выявлять заболевание при начальных изменениях в популяции высокого риска. Таким образом, ОКТ имеет преимущество перед НРТ как потенциально скрининговый метод, позволяя выявить глаукомные изменения (в том числе и допериметрические) на начальной стадии заболевания и провести отбор лиц, требующих дальнейшего динамического наблюдения [21, 22].

В течение последних лет при обследовании на глаукому с применением метода ОКТ принималось во внимание состояние нейроретинального пояса, СНВС, слоев ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов и оценка их состояния с учетом возможности применения приборов с разными принципами работы. Вместе с тем все чаще акцент делается на необходимость оценки новых «маркеров» при проведении ОКТ. Один из них — это диаметр отверстия мембраны Бруха (МБ), или расстояния между двумя противоположными краями МБ (Bruch's membrane opening, ВМО), и самого короткого расстояния от края мембраны до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (internal limiting membrane, ИЛМ). Такое расстояние было принято обозначать термином «минимальная ширина» (minimum rim width, MRW) [23–25].

В отношении ПОУГ, по данным исследований, одной из ключевых становится оценка толщины комплекса ганглиозных клеток (КГК), включающего слой нервных волокон макулярной зоны (СНВС МЗ), слой ГКС и внутренний плексиформный слой (ВПС). Изменения (апоптоз) затрагивают изначально слой ГКС (сначала гибнут ганглиозные клетки), затем ВПС (их дендриты), а потом уже СНВС МЗ (аксоны ганглиозных клеток). По этой причине важно оценивать весь КГК, а не только изменение толщины СНВС при обследовании пациента на предмет наличия глаукомных изменений [26].

В последние годы также появилось достаточно работ, в которых проводится оценка роли ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) в диагностике и мониторинге глаукомных изменений и сравнение их с нормой. Поскольку были предложены как механические, так и сосудистые теории патогенеза глаукомы,

проведение оценки состояния сосудов дополняет оценку структурных и функциональных изменений. Нарушение сосудистой ауторегуляции и снижение перфузии ДЗН играют важную роль при глаукоме [27–30]. Оценка плотности перипапиллярных поверхностных сосудов сетчатки позволяет диагностировать и обнаруживать прогрессирование глаукомы аналогично анализу изменения толщины перипапиллярного СНВС. Сильная корреляция плотности сосудов макулярной области со средним отклонением поля зрения по сравнению с толщиной ГКС и прогрессирующее снижение плотности сосудов центральной зоны сетчатки без истончения ганглиозных клеток у пациентов с развитой стадией глаукомы подчеркивают более высокую диагностическую эффективность измерения плотности сосудов макулы [31, 32]. Однако имеются исследования, по результатам которых снижение толщины слоя ГКС опережает изменение плотности сосудов макулы [33, 34], что может быть связано с использованием различных приборов и/или их программным обеспечением. По этой причине на сегодняшний день можно говорить о том, что ОКТ-А является лишь вспомогательным методом оценки состояния и прогрессирования глаукомного процесса, не исключающим другие структурные и функциональные методы обследования.

Проведение САП для выявления глаукомы является малодостоверным, особенно для обнаружения ранних изменений, и требует проведения серии последовательных исследований (не менее 6 за 2 года при подозрении на глаукому) [16], а также наличия определенной квалификации врача для правильной интерпретации полученных результатов. Выполнить эту рекомендацию бывает сложно в связи с недостаточным техническим оснащением, невысокой степенью комплаентности пациента и необходимостью выполнения одного и того же периметрического теста на одном аппарате [14, 35], поэтому на практике такого алгоритма действий мало кто придерживается [36].

Оценивая современные диагностические возможности проведения скрининга на глаукому, можно с уверенностью сказать, что ни один из методов диагностики на сегодняшний день не может «работать в одиночку». Только проведение динамических комплексных исследований позволит с полной уверенностью поставить диагноз «глаукома» или исключить наличие глаукомных изменений у пациента. Проведение диагностических исследований в полном объеме требует определенных временных затрат и привлечения высококвалифицированных специалистов, что является экономически невыгодным. По этой причине продолжается поиск универсального метода обследования, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью при небольших временных затратах и приемлемой стоимости.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ

Всеобщая диспансеризация населения в нашей стране как одно из направлений организации медицинской помощи населению берет свое начало в 1927 г., когда Наркомздравом было принято положение об амбулаториях, которые определялись как лечебно-профилактические учреждения, призванные осуществлять оказание лечебной помощи проходящим больным, а также организацию и проведение профилактических мероприятий среди обслуживаемого ими населения [37].

Первый диспансер для больных глаукомой был организован по инициативе академика В.П. Филатова в 1931 г. на базе глазной клиники Одесского медицинского института [38]. Позже глаукомные диспансеры были созданы в Москве, Ленинграде, Харькове, Куйбышеве, Баку и других городах. В 1946 г. вышло инструктивно-методическое указание Министерства здравоохранения СССР по диспансерному обслуживанию больных глаукомой [5]. С этого времени стало налаживаться диспансерное обслуживание.

В 1952 г. в Государственном научно-исследовательском институте глазных болезней им. Гельмгольца было проведено совещание, на котором признали необходимым шире внедрять в практику лечебных учреждений метод диспансеризации больных глаукомой. Резолюция этого совещания легла в основу приказа министра здравоохранения СССР (№ 753 от 27 августа 1952 г.) и приказа министра здравоохранения РСФСР (№ 748 от 27 октября 1952 г.) «О мероприятиях по улучшению лечения больных глаукомой». В том же 1952 г. министерствами здравоохранения СССР и РСФСР была разработана программа действий по улучшению офтальмологической помощи населению, организации раннего выявления больных глаукомой и более широкому внедрению диспансерного метода [38, 39].

С 1957 г. по инициативе Института им. академика В.П. Филатова начались массовые профилактические осмотры населения для ранней диагностики глаукомы, а в 1964 г. вышел приказ МЗ РСФСР № 275 «О мероприятиях по борьбе с глаукомой». Результаты профилактических осмотров 19 171 человека в 65 городах РСФСР были опубликованы в монографии «Успехи отечественной офтальмологии и профилактика глазных заболеваний» и позволили детально изучить заболеваемость глаукомой и установить различия показателей у людей разного возраста и пола, имеющих разные профессии и стаж работы, а также определить сроки начала заболевания, лечения и др. [40]. К 1973 г. в РСФСР функционировало 107 глаукомных кабинетов, 47 ночных стационаров.

Что касается обследования пациентов на глаукому, то первым документом, регламентирующим диспансерную работу в этом направлении, стал приказ МЗ СССР № 925 от 22.09.1976 «Об усилении мероприятий по раннему выявлению и активному наблюдению больных глаукомой». В нем были определены объемы работы с пациентами и утверждено активное выявление заболевания путем массовых профосмотров населения старше 40 лет. Анализ полученных результатов работы профилактических кабинетов показал увеличение выявляемости больных глаукомой на 70% по сравнению с тремя предыдущими годами, при этом количество обследованных лиц на глаукому возросло в 3 раза. Ежегодно в стране профилактические осмотры проходили 15–20 млн человек [41, 42]. В 1980-е гг. продолжались мероприятия по раннему выявлению и активному наблюдению больных глаукомой, регламентированные приказом № 1000 от 23.09.1981 и приложением № 9 к приказу № 770 от 30.05.1981 «Инструкция по диспансеризации больных, практически здоровых лиц с фактором риска в амбулаторно-поликлинических условиях» (раздел «Офтальмология»). В последующем, в связи с изменениями социально-экономических условий и с внедрением системы обязательного медицинского страхования, приказ утратил силу [5].

Лишь спустя годы и только благодаря взаимодействию Российского глаукомного общества, Ассоциации

врачей-офтальмологов и Общества офтальмологов России в приказе Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», вступившем в силу в 2020 г., был определен новый порядок проведения скрининга заболеваний органа зрения, в том числе глаукомы: измерение уровня ВГД при первом прохождении профилактического медицинского осмотра, далее в возрасте 40 лет и старше 1 раз в год [4].

Однако имеющиеся на сегодняшний день результаты профилактических осмотров все же не полностью отображают распространенность и закономерность распространения глаукомы, так как только при систематичности наблюдений и массовости охвата населения с достаточной квалификацией осмотра может быть определен уровень заболеваемости глаукомой и разработаны новые средства по борьбе с ней [43]. Для получения достоверных данных о распространенности заболевания необходима его своевременная диагностика, которая на сегодняшний день затруднена. Решением этой задачи может стать усовершенствование имеющихся диагностических методик и/или внедрение новых методов обследования.

МЕСТО НЕЙРОСЕТЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛАУКОМЫ

Сокращение времени от момента начала заболевания до постановки диагноза и начала этиопатогенетически обоснованного лечения является ключевым направлением современной медицины.

Диагностическое направление активно развивается: для анализа полученных результатов внедряются алгоритмы машинного анализа, неким образом страхующие и оператора, и врача. На сегодняшний день нельзя в полной мере исключить этап дифференциальной диагностики по результатам общеклинических и инструментальных обследований. С появлением технологии искусственного интеллекта (ИИ), способного обучаться и проводить глубокий анализ, стало возможным его применение [44, 45]. Использование ИИ легло в основу одного из направлений анализа данных ОКТ и/или САП с возможностью введения дополнительных данных для повышения точности обнаружения глаукомных изменений [45–48]. В настоящее время предпочтение отдается сверточным нейронным сетям (СНС), способным быстро обучаться [44, 45]. Одним из перспективных направлений можно считать использование данной технологии в оценке изображений глазного дна. Фотографии глазного дна могут быть подходящим «кандидатом» для популяционного скрининга на глаукому, поскольку это самый простой и широко распространенный метод оценки ДЗН [49], относительно недорогой и перспективный. В настоящее время разработаны модели ИИ, способные выявлять и определять изменения при диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации. ИИ был обучен по данным сканов ОКТ и фотографий глазного дна пациентов, определять наличие и стадийность патологического процесса по результатам фундус-фотографирования. Программное обеспечение, разработанное подразделением DeepMind компании Google, позволяет выполнять параллельный анализ сразу по нескольким заболеваниям сетчатки [50]. В отношении диагностики глаукомы были разработаны подобные программные алгоритмы, однако для постановки окончательного диагноза они требовали проведения нескольких диагностических об-

следований, по результатам анализа которых нейросеть сообщила о вероятности наличия глаукомного процесса у конкретного пациента.

Применение моделей глубокого обучения показало отличные результаты в диагностике глаукомы, однако исследователи столкнулись с рядом проблем, связанных с использованием эталонных глаз на этапе обучения нейросети, т. е. машина будет работать не хуже исследователя, но повторять его ошибки. Например, в исследовании Z. Li et al. [51] алгоритм глубокого обучения имел тенденцию исключать диагноз глаукомы у пациентов с миопией высокой степени, увеличивая количество ложноотрицательных результатов, но переоценивал наличие глаукомы при физиологически увеличенных размерах ДЗН, увеличивая количество ложноположительных результатов.

Альтернативный подход к настройке моделей глубокого обучения для оценки фотографий глазного дна у пациентов с глаукомой был предложен F.A. Medeiros et al. [52] и называется межмашинным (M2M). В такой модели алгоритм сформирован с использованием цветных фотографий глазного дна, маркированных количественным эталонным стандартом, соответствующим измерению общей толщины СНВС, измеренным с помощью спектральных ОКТ.

Следует отметить, что при использовании в обучении цветных изображений глазного дна решающим может стать качество полученного изображения, что повлияет на обучение нейросети. В этом направлении также велись работы с целью улучшения качества, увеличения масштаба, изменения контрастности и яркости изображения с использованием алгоритмов глубокого обучения для последующего их анализа нейросетью [53]. Остается открытым и вопрос использования разработанных алгоритмов на глазах с сопутствующей патологией, так как неизвестно, как их будет интерпретировать программа, поскольку обучение происходило на «стандартных» глазах, исключающих дегенеративные изменения сетчатки и миопию высокой степени.

Система Pegasus (Visulytix Ltd., Великобритания) представляет собой облачную систему ИИ для оценки фотографии глазного дна, которая использует набор СНС, каждая из которых специализируется на своей задаче в рамках оценки изображения: идентификация ключевых ориентиров (ДЗН, макула), клинических признаков и классификация патологий. Система предназначена для использования любой фотографии глазного дна, которая содержит ДЗН, с использованием сначала СНС для поиска и выделения изображения ДЗН, а затем для передачи его стандартизированного фото в другую СНС, которая выполняет классификацию. В исследовании T.W. Rogers et al. [54] система Pegasus AI сравнивалась с работой 243 европейских офтальмологов и 208 британских оптометристов. В частности, оценивались фотографии глазного дна на предмет наличия глаукомных повреждений. Система достигла точности диагностики порядка 83,7%, что было в среднем сопоставимо с показателем у офтальмологов и оптометристов (AUC=0,871).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На наш взгляд, возможности рутинной диагностики давно себя исчерпали. Подтверждением этого является продолжительная дискуссия по поводу сроков наблюдения и целесообразности лечения пациентов с подозрением на глаукому, а также высокий процент обнаружения

ПОУГ развитых стадий у пациентов даже в благополучных с точки зрения оснащения специализированным оборудованием регионах нашей страны.

Разработка новых программ, например нейросетей, позволяющих поставить диагноз по результатам одного диагностического обследования, с возможностью прогнозирования особенностей течения заболевания у каждого отдельно взятого пациента, является весьма перспективным и пациентоориентированным направлением, в последующем оно может рассматриваться в качестве скринингового. Вместе с тем обучение такой нейросети является очень трудной задачей, так как требует использования высококвалифицированных кадров и большого массива информации. Методы диагностики и мониторинга, применяемые у пациентов с ПОУГ, совершенствуются в разных направлениях — от развития приборной и программной составляющих, оптимизации организационной составляющей до развития альтернативных технологий (например, оценка структурных и функциональных изменений и их соотношение, анализ с применением нейросетей). Но как все это оптимизировать для практической медицины? Вопрос на сегодняшний день остается открытым.

Литература

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
2. Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/96_1 (дата обращения: 08.09.2021).
3. Куроедов А.В., Мовсисян А.Б., Егоров Е.А. и др. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации (предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования). Часть 1. Национальный журнал глаукома. 2021;20(1):3–15. DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01.
4. Приказ № 124 Н «Об утверждении порядка проведения профилактического осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». (Электронный ресурс.) URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904250016> (дата обращения: 08.08.2021).
5. Романова Т.Б., Романенко И.А. Диспансеризация глаукомы: прошлое и настоящее. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2007;8(2):75–78.
6. Егоров Е.А., Еричев В.П., Куроедов А.В. и др. Показатели офтальмотонометрии в здоровой популяции. Национальный журнал глаукома. 2018;17(2):91–98. DOI: 10.25700/NJG.2018.02.09.
7. Егоров Е.А., Петров С.Ю., Городничий В.В. и др. ТонOMETрическое внутриглазное давление у взрослого населения: популяционное исследование. Национальный журнал глаукома. 2020;19(2):39–50. DOI: 10.25700/NJG.2020.02.05.
8. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
9. Куроедов А.В., Городничий В.В., Огородникова В.Ю. и др. Офтальмоскопическая характеристика изменений диска зрительного нерва и слоя нервных волокон при глаукоме: пособие для врачей. М.: Дом печати «Столичный бизнес»; 2011.
10. Weinreb R.N., Khaw P.T. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004;363(9422):1711–1720. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16257-0.
11. Glaucoma diagnosis: structure and function: the 1st consensus report of the world glaucoma association. Weinreb R., Greve E., eds. Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications; 2004.
12. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. Am J Ophthalmol. 2011;152(4):515–522. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.06.004.
13. Zeiss Mastering GPA Instruction Manual. (Electronic resource.) URL: <https://manuals.plus/zeiss/zeiss-mastering-gpa-manual-pdf> (access date: 08.08.2021).
14. Еричев В.П., Антонов А.А. Клиническая периметрия в диагностике и мониторинге глаукомы. М.: Апрель; 2016.
15. Симакова И.Л., Сухинин М.В., Соболев А.Ф., Сердюкова С.А. Эффективность различных методов компьютерной периметрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Часть 2. Национальный журнал глаукома. 2016;15(2):44–53.
16. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2020.
17. Куроедов А.В., Городничий В.В. Компьютерная ретинометрия (HRT): диагностика, динамика, достоверность. М.: Издательский центр МНТК «Микрохирургия глаза»; 2007.
18. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90(3):262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224.
19. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701–713; discussion 829–830. DOI: 10.1001/archophth.120.6.701.

20. Miglior S., Zeyen T., Pfeiffer N. et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005;112(3):366–375. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.020.
21. Диагностика первичной открытоугольной глаукомы. 10-й Консенсус Всемирной глаукомной ассоциации. Под ред. Weinreb R.N., Garway-Heath D., Leung Ch. et al. Пер. с англ. М.: Авторский тираж; 2019.
22. Курешева Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконейропатии. Часть 2. Национальный журнал глаукома. 2016;15(3):60–70.
23. Гапонко О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Новые морфометрические маркеры диагностики глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;1:1–6.
24. Reis A.S., O'Leary N., Yang H. et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):1852–1860. DOI: 10.1167/iov.11-9309.
25. Chauhan C.B., Burgoyne C.F. From Clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):218–227. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.04.016.
26. Страхов В.В., Ярцев А.В., Алексеев В.В. и др. Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции. Вестник офтальмологии. 2019;135(2):70–82. DOI: 10.17116/oftalma.201913502170.
27. Tobe L.A., Harris A., Hussain R.M. et al. The role of retrolubar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):609–612. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305780.
28. Leske M.C., Connell A.M., Wu S.Y. et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(7):918–924. DOI: 10.1001/archoph.1995.01100070092031.
29. De Moraes C.G., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(4):702–711. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.04.015.
30. Harris A., Rechtman E., Siesky B. et al. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(3):345–353. DOI: 10.1016/j.ohc.2005.04.001.
31. Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz-Filho A. et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2498–2508. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.08.041.
32. Shoji T., Zangwill L.M., Akagi T. et al. Progressive macula vessel density loss in primary open-angle glaucoma: a longitudinal study. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:107–117. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.07.011.
33. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N. et al. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173930. DOI: 10.1371/journal.pone.0173930.
34. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N. et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Measurements in Eyes With Primary Open-Angle Glaucoma and Disc Hemorrhage. *J Glaucoma*. 2017;26(10):888–895. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000758.
35. Еричев В.П., Антонов В.П., Витков А.А. Базовые методы диагностики глаукомы. М.: Апрель; 2021.
36. Fung S.S., Lemer C., Russell R.A. et al. Are practical recommendations practiced? A national multicenter cross-sectional study on frequency of visual field testing in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7):843–847. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302903.
37. Карайланов М.Г., Русев И.Т., Федоткина С.А., Прокин И.Г. Исторические аспекты реформирования первичной медико-санитарной помощи в России. Социальные аспекты здоровья населения (электронный научный журнал). 2016;3(49). DOI: 10.21045/2071-5021-2016-49-3-4. (Электронный ресурс.) URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/752/30/> (дата обращения: 20.08.2021).
38. Котелянская К.Е. Развитие в советском здравоохранении идеи академика В.П. Филатова о профилактике слепоты от глаукомы методом диспансеризации. В кн.: Тезисы докладов конференции с участием иностранных специалистов «Реабилитация больных с патологией органа зрения». Одесса; 1986:317–318.
39. Левтюх В.И., Анина Е.И., Степанюк Г.И. Состояние диспансерного наблюдения больных глаукомой в УССР. В кн.: Тезисы докладов конференции с участием иностранных специалистов «Реабилитация больных с патологией органа зрения». Одесса; 1986:325–326.
40. Удинцов Е.И. Успехи отечественной офтальмологии и профилактика глазных заболеваний. М.: Наука; 1966.
41. Ерошевский Т.И., Нестеров А.П. Глаукома: основные достижения, нерешенные вопросы. В кн.: Тезисы докладов V Всесоюзного съезда офтальмологов. М.; 1979:3–13.
42. Козлова Л.П., Анджелов В.О., Соколова П.Д. и др. О мерах по дальнейшему улучшению диспансерной помощи больным первичной глаукомой. В кн.: Тезисы докладов V Всесоюзного съезда офтальмологов. М.; 1979:39–41.
43. Movsisyan A.B., Kuroedov A.V., Arkharov M.A. et al. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Клиническая офтальмология. 2022;22(1):3–10. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10.
44. Moraru A.D., Costin D., Moraru R.L., Branisteanu D.C. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology — present and future (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3469–3473. DOI: 10.3892/etm.2020.9118.
45. Thakoor K.A., Koorathota S.C., Hood D.C., Sajda P. Robust and Interpretable Convolutional Neural Networks to Detect Glaucoma in Optical Coherence Tomography Images. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021;68(8):2456–2466. DOI: 10.1109/TBME.2020.3043215.
46. Thakoor K.A., Li X., Tsamis E. et al. Strategies to Improve Convolutional Neural Network Generalizability and Reference Standards for Glaucoma Detection From OCT Scans. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(4):16. DOI: 10.1167/tvst.10.4.16.
47. Mirzania D., Thompson A.C., Muir K.W. Applications of deep learning in detection of glaucoma: A systematic review. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(4):1618–1642. DOI: 10.1177/1120672120977346.
48. Xiong J., Li F., Song D. et al. Multimodal Machine Learning Using Visual Fields and Peripapillary Circular OCT Scans in Detection of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2022;129(2):171–180. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.07.032.
49. Muramatsu C., Hayashi Y., Sawada A. et al. Detection of retinal nerve fiber layer defects on retinal fundus images for early diagnosis of glaucoma. *J Biomed Opt*. 2010;15(1):016021. DOI: 10.1117/1.3322388.
50. Using AI to predict retinal disease progression. (Electronic resource.) URL: https://deepmind.com/blog/article/Using_ai_to_predict_retinal_disease_progression (access date: 07.06.2021).
51. Li Z., He Y., Keel S. et al. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1199–1206. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.01.023.
52. Medeiros F.A., Jammal A.A., Thompson A.C. From Machine to Machine: An OCT-Trained Deep Learning Algorithm for Objective Quantification of Glaucomatous Damage in Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2019;126(4):513–521. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.033.
53. Ha A., Sun S., Kim Y.K. et al. Deep-learning-based enhanced optic-disc photography. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239913. DOI: 10.1371/journal.pone.0239913.
54. Rogers T.W., Jaccard N., Carbonaro F. et al. Evaluation of an AI system for the automated detection of glaucoma from stereoscopic optic disc photographs: the European Optic Disc Assessment Study. *Eye (Lond)*. 2019;33(11):1791–1797. DOI: 10.1038/s41433-019-0510-3.

References

23. Gaponko O.V., Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V. et al. New morphometric diagnostic markers of glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2016;1:1–6 (in Russ.).
24. Reis A.S., O'Leary N., Yang H. et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):1852–1860. DOI: 10.1167/iov.11-9309.
25. Chauhan C.B., Burgoyne C.F. From Clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):218–227. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.04.016.
26. Strahov V.V., Yartsev A.V., Alekseev V.V. et al. Structural and functional changes in the retinal layers in patients with primary glaucoma and possible means of retinoprotection. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(2):70–82 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201913502170.
27. Tobe L.A., Harris A., Hussain R.M. et al. The role of reticulobar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):609–612. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305780.
28. Leske M.C., Connell A.M., Wu S.Y. et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(7):918–924. DOI: 10.1001/archoph.1995.01100070092031.
29. De Moraes C.G., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(4):702–711. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.04.015.
30. Harris A., Rechtman E., Siesky B. et al. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(3):345–353. DOI: 10.1016/j.ohc.2005.04.001.
31. Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz-Filho A. et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2498–2508. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.08.041.
32. Shoji T., Zangwill L.M., Akagi T. et al. Progressive macula vessel density loss in primary open-angle glaucoma: a longitudinal study. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:107–117. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.07.011.
33. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N. et al. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173930. DOI: 10.1371/journal.pone.0173930.
34. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N. et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Measurements in Eyes With Primary Open-Angle Glaucoma and Disc Hemorrhage. *J Glaucoma*. 2017;26(10):888–895. DOI: 10.1097/JG.0000000000000758.
35. Eriчев V.P., Antonov A.A., Vitkov A.A. Basic methods for diagnosing glaucoma. *M.: Aprel*; 2021 (in Russ.).
36. Fung S.S., Lemer C., Russell R.A. et al. Are practical recommendations practiced? A national multicentre cross-sectional study on frequency of visual field testing in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7):843–847. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302903.
37. Karaylanov M.G., Rusev I.T., Fedotkina S.A., Prokin, I.G. Historical aspects of primary health care reforming in Russia. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [social online]*. 2016;3(49) (in Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2016-49-3-4. (Electronic resource.) URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/752/30/> (access date: 20.08.2021).
38. Kotlyanskaya K.E. The development of the idea of Academician V.P. Filatov on the prevention of blindness from glaucoma by the method of clinical examination. In: Abstracts of the conference reports with the participation of foreign experts "Rehabilitation of patients with pathology of the organ of vision." Odessa; 1986:317–318 (in Russ.).
39. Levtyukh V.I., Anina Ye.I., Stepanyuk G.I. Status of dispensary observation of patients with glaucoma in the Ukrainian SSR. In: Abstracts of the conference reports with the participation of foreign experts "Rehabilitation of patients with pathology of the organ of vision." Odessa; 1986:325–326 (in Russ.).
40. Udintsov Ye.I. Successes of domestic ophthalmology and prevention of eye diseases. *M.: Nauka*; 1966 (in Russ.).
41. Eroshvskij T.I., Nesterov A.P. Glaucoma: main achievements, unresolved issues. In: Abstracts of reports of the V All-Union Congress of Ophthalmologists. *M.*; 1979:3–13 (in Russ.).
42. Kozlova L.P., Andzhelov V.O., Sokolova P.D. et al. On measures to further improve dispensary care for patients with primary glaucoma. In: Abstracts of reports of the V All-Union Congress of Ophthalmologists. *M.*; 1979:39–41 (in Russ.).
43. Movsisyan A.B., Kuroyedov A.V., Arkharov M.A. et al. Epidemiological analysis primary open-angle glaucoma incidence and prevalence in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(1):3–10 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10.
44. Moraru A.D., Costin D., Moraru R.L., Branisteanu D.C. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology — present and future (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3469–3473. DOI: 10.3892/etm.2020.9118.
45. Thakoor K.A., Koorathota S.C., Hood D.C., Sajda P. Robust and Interpretable Convolutional Neural Networks to Detect Glaucoma in Optical Coherence Tomography Images. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021;68(8):2456–2466. DOI: 10.1109/TBME.2020.3043215.
46. Thakoor K.A., Li X., Tsamis E. et al. Strategies to Improve Convolutional Neural Network Generalizability and Reference Standards for Glaucoma Detection From OCT Scans. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(4):16. DOI: 10.1167/tvst.10.4.16.
47. Mirzania D., Thompson A.C., Muir K.W. Applications of deep learning in detection of glaucoma: A systematic review. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(4):1618–1642. DOI: 10.1177/1120672120977346.
48. Xiong J., Li F., Song D. et al. Multimodal Machine Learning Using Visual Fields and Peripapillary Circular OCT Scans in Detection of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2022;129(2):171–180. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.07.032.
49. Muramatsu C., Hayashi Y., Sawada A. et al. Detection of retinal nerve fiber layer defects on retinal fundus images for early diagnosis of glaucoma. *J Biomed Opt*. 2010;15(1):016021. DOI: 10.1117/1.3322388.
50. Using AI to predict retinal disease progression. (Electronic resource.) URL: https://deepmind.com/blog/article/Using_ai_to_predict_retinal_disease_progression (access date: 07.06.2021).
51. Li Z., He Y., Keel S. et al. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1199–1206. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.01.023.
52. Medeiros F.A., Jammal A.A., Thompson A.C. From Machine to Machine: An OCT-Trained Deep Learning Algorithm for Objective Quantification of Glaucomatous Damage in Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2019;126(4):513–521. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.033.
53. Ha A., Sun S., Kim Y.K. et al. Deep-learning-based enhanced optic-disc photography. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239913. DOI: 10.1371/journal.pone.0239913.
54. Rogers T.W., Jaccard N., Carbonaro F. et al. Evaluation of an AI system for the automated detection of glaucoma from stereoscopic optic disc photographs: the European Optic Disc Assessment Study. *Eye (Lond)*. 2019;33(11):1791–1797. DOI: 10.1038/s41433-019-0510-3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мовсисян Анна Борисовна — ассистент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-офтальмолог офтальмологического отделения ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ»; 109472, Россия, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 168; ORCID iD 0000-0001-8233-0385.

Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; начальник офтальмологического центра (с дневным стационаром) ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Большая Оленья, вл. 8А; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

Контактная информация: Мовсисян Анна Борисовна, e-mail: anna.movs@inbox.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.11.2021.

Поступила после рецензирования 02.12.2021.

Принята в печать 27.12.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Anna B. Movsisyan — assistant of the Acad. A.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ophthalmologist of the Ophthalmology Department, Hospital for War Veterans No. 2; 168, Volgogradskiy av., Moscow, 109472, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8233-0385.

Aleksandr V. Kuroyedov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Head of the Ophthalmological Center (with a day hospital), P.V. Mandryka Military Clinical Hospital; 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

Contact information: Anna B. Movsisyan, e-mail: anna.movs@inbox.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 09.11.2021.

Revised 02.12.2021.

Accepted 27.12.2021.

К вопросу оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в схеме ведения пациента с катарактой

Т.А. Морозова

Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Чебоксары, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью данной статьи является анализ современных подходов к контролю неспецифического воспалительного процесса после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярных линз. В работе рассмотрены основные цели нестероидной противовоспалительной терапии в хирургии катаракты в течение всего периоперационного периода, с акцентом на купирование воспалительной реакции, боли и снижение риска развития кистозного макулярного отека. В статье представлены обширные данные о результатах применения различных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в послеоперационном периоде. За последние годы пересмотрены классические подходы к выбору схемы ведения пациентов на основе данных большого количества мультицентровых исследований, построенных на принципах доказательной медицины. В работе обоснован выбор оптимального противовоспалительного препарата с учетом данных клинических исследований, показателей фармакодинамики и фармакокинетики НПВС нового поколения. Особое внимание уделено теме использования бромфенака у пациентов с катарактой. Дополнительно рассмотрены факторы риска и основные подходы к профилактике и лечению кистозного макулярного отека после хирургического вмешательства, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: хирургия катаракты, кистозный макулярный отек, НПВС, бромфенак, сахарный диабет, периоперационный период.
Для цитирования: Морозова Т.А. К вопросу оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в схеме ведения пациента с катарактой. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):54–59. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-54-59.

On the optimal selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management scheme of cataract patients

T.A. Morozova

The Cheboksary Branch Of Svyatoslav Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Ministry Of Health Of The Russian Federation, Cheboksary, Russian Federation

ABSTRACT

This article aims to review the up-to-date approaches to the control of a non-specific inflammatory response following cataract phacoemulsification with intraocular lens implantation. The authors highlight the key objectives of using nonsteroidal anti-inflammatory agents after cataract surgery during the entire postoperative period, primarily to control inflammatory response and pain and to reduce the risk of cystoid macular edema. The article presents a wide range of data on the outcomes of using various nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in postoperative patients. Over the past years, classical approaches to the selection of patient management schemes have been revised taking into consideration findings of the numerous multicenter trials constructed on the principles of evidence-based medicine. The authors provide rationale for the selection of an optimal anti-inflammatory drug underpinned by the clinical trial results, pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of NSAIDs of a new generation. The emphasis is made on the use of bromfenac in patients with cataract. In addition, the risk factors and the major strategies of prevention and treatment of macular edema following surgical procedures are reviewed, including those in patients with diabetes mellitus.

Keywords: cataract surgery, cystoid macular edema, NSAID, bromfenac, diabetes mellitus, perioperative period.

For citation: Morozova T.A. On the optimal selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management scheme of cataract patients. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):54–59 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-54-59.

ВВЕДЕНИЕ

Стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты являются основой контроля неспецифического воспалительного процесса в послеоперационном периоде.

В регуляции естественного течения воспалительной реакции участвуют молекулы различной биологической природы. Одну из центральных позиций здесь занимают метаболиты полиненасыщенных жирных кислот — эйкозаноиды. Наиболее известна классическая разновидность эйкозано-

идов, которые образуются благодаря активности ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, липооксигеназы (ЛОГ) 5 и 15. К ним относятся семейства простаноидов (простагландины (ПГ), простациклин и тромбоксан), лейкотриенов и эоксинов [1–3].

Важнейшим этапом понимания механизма действия и истории нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) стало открытие изомеров ЦОГ. Исследования ряда научных групп, проводившиеся одновременно в конце

1980-х — начале 1990-х гг., позволили выявить биохимическое различие между «структурным» ферментом ЦОГ-1 и его индуцируемой формой — ЦОГ-2. Известно, что ЦОГ-1 постоянно функционирует в клетках многих тканей организма, обеспечивая необходимую концентрацию эйкозаноидов (включая простагландины, тромбоксаны, ПГ), выполняющих функцию поддержания гомеостаза, определяя, в частности, цитопротективные свойства желудочной слизи или тонус артериол. ЦОГ-2 синтезируется клетками воспалительного ответа в очагах тканевого повреждения, ее задача — синтез медиаторов воспаления и боли [4–6]. Таким образом, стал понятен основной механизм терапевтического действия НПВС — они блокируют ЦОГ-2, что обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект. Ульцерогенность НПВС определяется блокированием фермента ЦОГ-1, который важен для поддержания защитного потенциала слизистой оболочки [7, 8]. Феномен различной ульцерогенности НПВС зависит от соотношения ЦОГ-1/ЦОГ-2-ингибирующей способности препаратов.

В рутинной практике катарактальной хирургии НПВС инстиллируются местно, крайне редко применяются системно и внутрикамерно (на российском рынке отсутствуют коммерчески доступные препараты для внутрикамерного введения). Все местные НПВС, используемые в офтальмологии, являются неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что определяет возможность развития таких побочных эффектов со стороны роговицы, как эрозирование, изъязвление, поверхностный точечный кератит. При этом степень проникновения в передний и задний отрезки глаза у современных НПВС сопоставимы [9–12].

Следует отметить, что НПВС представляют крайне гетерогенную группу фармпрепаратов, которая состоит из 8 классов соединений: салицилаты (ацетилсалициловая кислота, дифлунизал, лизинмоноацетилсалицилат), пиразолидины (фенилбутазон, метамизол натрия), производные индолуксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак), производные фенилуксусной кислоты (диклофенак, ацеклофенак), оксикамы (пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, декскетопрофен, тиапрофеновая кислота), алканоны (набутметон) и производные сульфонида (нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб). Первые 6 классов относятся к кислотам, последние 2 — к неокислотным производным [10, 13].

Хотя принципиальный механизм действия всех НПВС одинаков, тем не менее особенности их структуры определяют серьезные различия в их взаимодействии с ЦОГ. Это касается не только селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и стойкости и выраженности подавления ферментативной активности [3].

НПВС в хирургии катаракты

Первые публикации о применении НПВС в хирургии катаракты [14–16] свидетельствовали о возможности купирования кистозного макулярного отека (КМО) в послеоперационном периоде. Эффективное решение этой задачи определило прочные позиции препаратов данной группы в схемах ведения пациентов с катарактой. На сегодняшний день терапия с применением НПВС решает целый спектр вопросов, помимо профилактики и лечения КМО: контроль неспецифического воспалительного процесса и боли на протяжении всего периоперационного периода, предотвращение миоза в ходе

хирургического вмешательства, что особенно актуально у пациентов с синдромом атоничной радужки, псевдоэкзофтальмическим синдромом (ПЭС), на фоне фемтолазерного сопровожения хирургии катаракты [12]. Проведенные на сегодняшний день мультицентровые исследования выявили синергизм действия при одновременном использовании НПВС и глюкокортикостероидов (ГКС) в решении проблемы КМО. Кроме того, в некоторых публикациях отмечается возможность профилактики вторичной катаракты на фоне НВПС за счет предотвращения миграции и пролиферации эпителиальных клеток [12, 17].

Кистозный макулярный отек (синдром Ирвина — Гасса) был впервые описан S.R. Irvin в 1953 г. как осложнение после внутриглазных операций, в том числе после экстракции катаракты [18], и продемонстрирован при проведении ангиографических исследований J.D. Gass и E.W. Norton в 1966 г. [19, 20]. КМО — аномальное утолщение макулы, вызванное накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейросенсорной сетчатки и отеком глиальных клеток на фоне нарушения гематоретинального барьера (просачивание через расширенные перифовеальные капилляры) [21, 22]. КМО является одной из самых распространенных проблем несложной хирургии катаракты, приводящей к непрогнозируемой потере зрения [23–25]. Осложнение проявляется в срок до 3 мес. послеоперационного периода. Пик развития КМО приходится на период от 4-й до 6-й недели после операции [25–27]. Частота выявления осложнения определяется целым рядом факторов. В первую очередь она зависит от дизайна исследования, выбранной методики исследования (биомикроскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ), флюоресцентная ангиография сетчатки), сроков наблюдения после операции.

Клинически значимый КМО, приводящий к снижению остроты зрения, по данным литературы, возникает в диапазоне от 0 до 4% случаев [20, 28, 29]. Флюоресцентная ангиография и ОКТ могут быть использованы в диагностике не только клинически значимого, но и субклинического отека макулярной зоны, не приводящего к снижению зрительных функций. Частота КМО, выявленного методом флюоресцентной ангиографии, составляет от 9 до 30% после фактоэмульсификации катаракты [25, 26]. Усовершенствование методики ОКТ сделало возможным неинвазивное, бесконтактное исследование сетчатки, со значительно большей чувствительностью, отсутствием риска аллергических реакций и анафилактического шока на введение препаратов в отличие от флюоресцентной ангиографии. ОКТ позволяет объективизировать анализ, определяя толщину сетчатки в зоне отека, и стандартизировать исследование макулярного отека в динамике. Частота КМО после фактоэмульсификации катаракты по данным ОКТ в различных исследованиях составляет от 11 до 41% [20, 25, 26].

Частота проявления КМО также зависит от техники операции (интракапсулярная экстракция катаракты — до 60%, экстракапсулярная экстракция катаракты — до 10%, фактоэмульсификация катаракты — до 4%), операционных осложнений, включая разрыв задней капсулы хрусталика и выпадение стекловидного тела, манипуляции на радужке, нарушение диафрагмальной функции зрачка. Следует учитывать повреждающее действие света операционного микроскопа. Также риск возникновения осложнения увеличивается YAG-лазерная дисцизия задней капсулы хрусталика на фоне вторичной катаракты. Однозначно вероятность развития КМО увеличивается у пациентов группы риска. К ним

относят пациентов с катарактой на фоне сахарного диабета (СД) (даже без признаков диабетической ретинопатии (ДР)), увеита, синдрома атоничной радужки, псевдоэкзофтальмического синдрома, таких заболеваний сетчатки, как ДР, возрастная макулярная дегенерация, пигментный ретинит, тромбоз вен сетчатки, лучевой ретинит, эпиретинальные мембраны. Расовая принадлежность также влияет на риск возникновения КМО. По данным последних исследований, у афроамериканцев риск КМО выше [12, 20, 28, 30, 31].

Для клинической практики имеют значения макулярные отеки, приводящие к снижению остроты зрения в послеоперационном периоде. Обычно они хорошо поддаются медикаментозной терапии или спонтанно резорбируются, однако могут служить причиной стойкой потери центрального зрения или контрастной чувствительности. Клинически значимые КМО, персистирующие более 6 мес., рассматриваются как хронические и составляют от 9,4 до 12,8% от всех случаев КМО после хирургии катаракты [12, 27].

Патогенез КМО включает активацию каскада воспалительной реакции вследствие хирургической травмы — триггера процесса, вследствие чего вырабатываются медиаторы воспаления первично в переднем отрезке глазного яблока [10, 32]. Медиаторы воспаления повышают проницаемость гематофтальмического барьера и являющегося его составной частью гематоретинального барьера. В зависимости от степени травмы изменения могут происходить на уровне как иридоцилиарной, так и хориоретинальной гистогематических систем. Последняя включает пигментный эпителий сетчатки, мембрану Бруха, эндотелий артерий и капилляров сетчатки, базальную мембрану капилляров, перициты, глиальные элементы сетчатки. В результате происходит аккумуляция жидкости в межклеточном пространстве нейросенсорной сетчатки и отек глиальных клеток. ПГ способствуют вазодилатации и миграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Инстилляции НПВС ограничивают синтез ПГ, простагландинов и тромбоксанов, блокируя ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и прерывая каскад арахидоновой кислоты [9–12].

Длительное время существовало несколько подходов к контролю неспецифического воспалительного процесса в схемах ведения пациентов с катарактой: монотерапия НПВС (изолированное применение препаратов), монотерапия ГКС, комбинированная терапия НПВС и ГКС. Большинство метаанализов и обзоров по данной теме доказывали эффективность терапии НПВС в лечении КМО после хирургии катаракты [20, 24, 33, 34]. В метаанализе, проведенном в 1998 г. на основе 16 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включающих 2898 глаз, был сделан вывод о значительном снижении риска субклинического и клинически значимого отека макулярной зоны при местном применении НПВС и ГКС в монотерапии или в комбинации. Более того, по мнению исследователей, монотерапия НПВС или комбинация с ГКС были более эффективны, чем монотерапия ГКС. Также в исследованиях была доказана эффективность комбинированной терапии у больных СД [24, 33]. Позже в систематическом анализе 2015 г., посвященном эффективности НПВС в профилактике снижения зрения в течение 3 мес. после хирургии катаракты и проведенном на основании 12 РКИ, был сделан вывод об отсутствии исследований 1 уровня доказательности, поскольку в большинстве работ проводилась только ОКТ или флюоресцентная ангиография в сроки наблюдения менее 3 мес. [12, 20, 35]. Несмотря на то, что метаанализ 2012 г. РКИ эффективности различ-

ных НПВС (местные инстилляции фенопрофена, кеторолака, диклофенака и прием внутрь индометацина) в лечении острого и хронического КМО выявил большую клиническую эффективность кеторолака в монотерапии или в комбинации с ГКС, он также констатировал, что в ряде работ данные были противоречивы [12, 36]. Однако в рекомендациях Американской академии офтальмологии с 2011 г. указывается на тот факт, что НПВС в монотерапии или в сочетании с ГКС предотвращают острый КМО [12, 28].

Длительное время не существовало утвержденного протокола ведения пациентов с катарактой и объективного доказательства необходимости комбинированной терапии в послеоперационном периоде. Тем более что различные препараты группы НПВС имеют различную фармакокинетику и фармакодинамику, влияющие на клинический результат.

Преимущества комбинированной терапии НПВС и ГКС очевидны. Кроме быстрого купирования боли и воспаления, появляется возможность контроля токсического синдрома переднего отрезка глаза. Основанный на принципах доказательной медицины анализ и лекарственные препараты нового поколения в современных исследованиях заставили пересмотреть классические подходы к решению проблемы КМО и послеоперационного воспаления. По данным мультицентрового исследования N.H. Shorstein et al. [30], опубликованного в 2015 г. (исследования проводились в период с 2007 по 2013 г.) и включающего более 16 000 клинических случаев, авторами был выявлен синергизм действия препаратов со снижением возможности развития КМО и падением остроты зрения до 0,5 и ниже на 55% в сравнении с монотерапией стероидными препаратами и НПВС. Эффективность инстилляций преднизолона и подконъюнктивальные введения триамцинолона (2 мг) оказались сопоставимы в исследовании. В 2018 г. Европейское общество катарактальных и рефракционных хирургов опубликовало результаты мультицентрового исследования профилактики макулярного отека после факоэмульсификации у пациентов с неосложненной катарактой высокого уровня доказательности (ESCRS PREMEDI Study Report 1) [37]. Был выполнен анализ результатов лечения 914 пациентов с неосложненной катарактой. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа с монотерапией бромфенаком в инстилляциях (2 р/сут в течение 2 нед.), 2-я группа с монотерапией дексаметазоном в инстилляциях (4 р/сут по убывающей схеме, с уменьшением кратности закапывания в последующую неделю), 3-я группа — с комбинированной терапией. Пациенты обследовались в сроки 6 и 12 нед. после ФЭ + ИОЛ (анализировалась толщина сетчатки и острота зрения). Через 6 нед. после операции средняя толщина сетчатки в группах существенно различалась и составила 288,3, 296,0 и 284,5 мкм соответственно. Процент клинически значимого КМО через 12 нед. после операции составил 3,6, 5,1 и 1,5% соответственно, что статистически значимо продемонстрировало преимущества комбинированной терапии [37].

Также в 2018 г. Европейское общество катарактальных и рефракционных хирургов опубликовало результаты следующего мультицентрового исследования профилактики макулярного отека после факоэмульсификации у пациентов с катарактой на фоне СД высокого уровня доказательности (ESCRS PREMEDI Study Report 2) [38]. В исследование включили 213 пациентов. Целью работы был анализ эффективности периоперационной стратегии комбинированной терапии в стандартной схеме ведения пациентов: бромфенак с дексаметазоном в инстилляциях с обяза-

тельным подконъюнктивальным введением 40 мг триамцинолона в сравнении с интравитреальным введением 1,25 мг бевацизумаба на завершающем этапе операции или комбинация этих инъекций. Исследователи анализировали толщину макулярной зоны, корригированную остроту зрения, частоту КМО и клинически значимого отека в сроки 6 и 12 нед. после операции. В 6 и 12 нед. толщина сетчатки в макулярной зоне была на 12,3 мкм меньше у пациентов, которым подконъюнктивально вводился триамцинолон, и на 9,7 мкм меньше у пациентов, которым препарат не вводился. Ни у одного пациента на фоне введения триамцинолона не был выявлен КМО. Интравитреальное введение бевацизумаба не влияло на толщину сетчатки, что также продемонстрировало преимущества комбинированной терапии [38].

Монотерапия НПВС в контроле неспецифического процесса в настоящее время является стратегией выбора в следующих клинических ситуациях: герпетическая инфекция в анамнезе с частыми рецидивами или в срок до 3 мес. до хирургического удаления катаракты, грибковая инфекция в анамнезе, субкомпенсированная глаукома, ПЭС с риском подъема ВГД [12].

Монотерапия стероидными противовоспалительными препаратами показана при таких видах патологии роговицы, как эрозия, денервация, нейротрофический кератит, ксероз роговицы. Монотерапия ГКС также является эффективной стратегией выбора при розацеа, осложненной точечным кератитом, периферическим язвенным кератитом, а также у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе [12].

В клинической практике активно используются такие НПВС, как бромфенак 0,09%, непафенак 0,1%, индометацин 0,1% и диклофенак 0,1% (в меньшей степени).

ФОКУС НА БРОМФЕНАК

Молекула бромфенака 0,09% (2-[2-амино-3-(4-бромобензоил)фенил]уксусная кислота) за счет введения в структуру атома брома была изменена в сторону увеличения липофильности — с целью усиления проницаемости и эффективности действия путем большего потенциального воздействия на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [20, 39]. После однократной инстилляцией бромфенака у кроликов лекарственное средство было обнаружено во всех тканях глаза, включая сетчатку и стекловидное тело, в течение 24 ч [40]. Формула бромфенака может быть преобразована в сторону уменьшения рН от 8,3 до 7,8, что дает возможность снизить рабочую концентрацию препарата с 0,09 до 0,07% без потери эффективности [41]. Значения величины концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для бромфенака составляют всего 0,0066–0,0075 мкмоль/л в сравнении с амфенаком (0,0204 мкмоль/л), кеторолаком (0,0279–0,12 мкмоль/л) и диклофенаком (0,0307 мкмоль/л) [42, 43]. Бромфенак в большей степени ингибирует ЦОГ-2 в сравнении с другими НПВС (в 3,7 раза в сравнении с диклофенаком, в 6,5 раза в сравнении с амфенаком, в 18 раз в сравнении с кеторолаком) [12, 43, 44]. Это не только определяет высокую эффективность купирования болевого синдрома и воспаления в периоперационном периоде, поддержания мидриаза (за счет блокирования ПГЕ₂) в ходе операции, но и снижает риск побочных эффектов при местном применении лекарственного средства. Препарат инстиллируется всего 2 р/сут (что повышает уровень комплаентности у пациентов), сохраняя при этом необходимый уровень ингибирующей концентрации.

Оригинальная формула бромфенака в офтальмологической концентрации 0,1% (Bronuck®; Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan) была впервые одобрена к применению в клинической практике в 2000 г. Действующая формула препарата с концентрацией 0,09% (Xibrom®; ISTA Pharmaceuticals Inc., Irvine, CA, USA) с двукратным применением в течение дня была одобрена в США в 2005 г. для лечения послеоперационного воспаления после хирургии катаракты [20]. В последующем расширились показания к применению НПВС, изменялась действующая концентрация, кратность и длительность его использования, коммерческие названия.

В РФ бромфенак в оригинальной формуле представлен препаратом Накван® (Senju Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japan) и разрешен для лечения неинфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза и послеоперационного воспаления.

В целом ряде исследований проводился анализ эффективности бромфенака в сравнении с кортикостероидами у пациентов после хирургического лечения неосложненной и осложненной катаракты [45–51].

М. Nishino et al. [49] проанализировали применение монотерапии бромфенаком в сравнении с комбинированной схемой (бромфенак 0,09% + фторметолон 0,1%) у пациентов с неосложненной катарактой в послеоперационном периоде. Не было выявлено случаев КМО ни в одной из групп через 1 мес. после операции. Корригированная острота зрения в течение этого срока улучшилась у 75% пациентов 1-й группы и у 76% пациентов 2-й группы. N. Li et al. [50] в ретроспективном исследовании сравнили 2 группы пациентов с комбинированной терапией бромфенаком и дексаметазоном с монотерапией дексаметазоном в инстилляциях. Случаи КМО в 1-й группе отсутствовали, в то время как во 2-й группе их доля составила 3,9% ($p > 0,05$). Толщина сетчатки у пациентов, пролеченных только стероидным препаратом, была существенно выше ($249,538 \pm 63,153$ в сравнении с $222,769 \pm 21,562$ мкм в группе с комбинированной схемой, $p < 0,05$). M. Miyayama et al. [51] было проведено сравнение 2 групп пациентов, у которых применялась монотерапия НПВС (бромфенак 0,1%) и ГКС (бетаметазон 0,1% с последующим применением фторметолона 0,1%), с группой, в которой применялся комбинированный подход (сочетание 2 режимов). Только 1 случай КМО в группе кортикостероидной терапии был выявлен в срок 1 мес. после операции. Во всех группах острота зрения быстро увеличивалась в течение 1-й недели после операции, затем оставалась стабильной 2 мес. наблюдения, что ярко демонстрирует необходимость и преимущества включения НПВС в протокол ведения пациентов с катарактой.

В ряде исследований проводился анализ эффективности бромфенака в сравнении с другими НПВС. В работе С. Palacio et al. [52] были проанализированы и сопоставлены результаты применения бромфенака 0,09% и непафенака 0,1% у пациентов после факоэмульсификации. Ни в одной группе не был выявлен КМО в срок до 60 дней после хирургического вмешательства, толщина сетчатки в центральной зоне в обеих группах не превышала 275 мкм, однако толщина сетчатки была существенно ниже в группе пациентов, получавших монотерапию бромфенаком ($p = 0,022$).

Целый ряд исследований доказывает эффективность препарата у пациентов с катарактой на фоне СД [47, 48, 53]. N. Endo et al. 2010 г. [53] сравнили применение офтальмологического раствора бромфенака в течение 6 нед. со стероид-

ной терапией бетаметазоном в течение 1 нед. с последующим назначением фторметолона в течение 5 нед. послеоперационного периода у пациентов с катарактой на фоне непролиферативной ДР. В ходе работы анализировалась толщина сетчатки в центральной зоне по данным ОКТ, степень воспалительной реакции переднего отрезка глаза по данным лазерной фотометрии, уровень ВГД и показатели остроты зрения. В результате исследования данные фотометрии были статистически значимо ниже в группе монотерапии бромфенаком в срок 2 нед. после операции ($p=0,007$), 4 нед. после операции ($p=0,0009$) и 6 нед. после операции ($p=0,005$). Толщина сетчатки в центральной зоне также была меньше у пациентов после применения НПВС в сравнении с группой пациентов, пролеченных стероидными противовоспалительными препаратами: $194,4\pm 24,1$ мкм на 1-й день, $207,2\pm 20,2$ мкм через 1 нед., $219,0\pm 39,0$ мкм через 2 нед., $218,3\pm 29,2$ мкм через 4 нед. и $216,9\pm 19,8$ мкм через 6 нед. после операции (в группе стероидной терапии в те же сроки показатели равнялись $199,0\pm 24,6$, $209,8\pm 31,6$, $226,2\pm 58,6$, $246,6\pm 77,5$ и $236,1\pm 63,6$ мкм соответственно). Следует обратить внимание на целесообразность более длительного применения препаратов у пациентов данной группы. Так, в работе Y. Terada et al. [48] терапия НПВС продолжалась в течение 8 нед. после операции.

Отдельно рассматривается вопрос лечения хронического КМО в послеоперационном периоде. В работе K.A. Warren et al. [54] пациенты наблюдались в течение 16 нед. В схемы лечения входили различные НПВС (бромфенак 0,09%, диклофенак 0,1%, кеторолак 0,4%, непафенак 0,1%). Всем пациентам дополнительно интравитреально вводился триамцинолон 4 мг. В сроки 12 и 16 нед. после операции толщина сетчатки значительно различалась в группах, демонстрируя преимущественные значения на фоне бромфенака (снижение толщины сетчатки на 36%, $p=0,0113$ в сравнении с группой плацебо) и непафенака (снижение толщины сетчатки на 49%, $p=0,0048$ в сравнении с группой плацебо). Такие же показатели наблюдались и в срок 16 нед. послеоперационного периода.

На сегодняшний день по результатам клинических исследований бромфенак признан препаратом первой линии при назначении терапии у пациентов после хирургии осложненной и неосложненной катаракты с целью купирования воспаления, боли, острого и хронического КМО в послеоперационном периоде [20]. В инструкции к препарату указано лечение неинфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза, в том числе воспаления после офтальмологических операций. Бромфенак рекомендуется применять по 1–2 капли 0,09% раствора в конъюнктивальный мешок 2 р/сут. Курс лечения определяет лечащий доктор в зависимости от тяжести заболевания. Концентрация консерванта бензалкония хлорида в бромфенаке минимальна в сравнении с другими НПВС — 0,01 мг/мл (0,1 мг/мл у диклофенака и 0,05 мг/мл у непафенака), что дополнительно снижает риск таких побочных эффектов, как раздражение глаз, точечная кератопатия и/или токсическая язвенная кератопатия. Постмаркетинговый анализ применения лекарственного средства длительностью более 28 дней у 3425 пациентов при различных состояниях, включая блефариты, конъюнктивиты, склериты, эписклериты, воспаление после офтальмохирургии, определил низкую частоту развития побочных эффектов [55]. Она составила всего 1,64% (56 случаев из 3425). Все реакции были местными. Наиболее часто наблюдалась

эрозия роговицы (0,41%), реже точечный кератит (0,15%), локальная боль (0,15%), зуд при закапывании (0,15%) [55].

Большое количество исследований и накопленный собственный опыт заставляют нас пересматривать устоявшиеся стратегии ведения наших пациентов. На сегодняшний день оптимальная длительность применения НПВС при неосложненном послеоперационном периоде составляет 4 нед., в случае риска КМО — 6 нед., у пациентов с ДР возможно назначение препаратов до 8 нед. (под контролем состояния роговицы). На этом фоне наблюдается тенденция к снижению длительности использования стероидных противовоспалительных средств при неосложненном течении периоперационного периода до 10 дней без постепенного снижения кратности инстилляций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НПВС нового поколения демонстрируют свою эффективность в решении целого ряда проблем: поддержание мидриаза в ходе операции, контроль неспецифического воспалительного процесса, купирование боли, профилактика и лечение острого и хронического КМО в послеоперационном периоде. Препараты характеризуются значительной ингибирующей активностью, высоким уровнем концентрации в сосудистой оболочке уже при однократном использовании. У применяющих их пациентов отмечается высокий уровень комплаентности, чему способствует снижение кратности инстилляций до 3 р/сут в случае непафенака, до 2 р/сут в случае бромфенака.

На сегодняшний день НПВС обладают минимальной токсичностью, сниженным риском развития повреждений роговицы, однако требуется их обоснованное назначение и обязательный контроль состояния роговицы при длительных сроках лечения. Важным моментом в истории применения НПВС стало исследование Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов высокого уровня доказательности (1b по Оксфордской шкале), подтвердившее необходимость комбинированной терапии стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов после хирургии катаракты. Особой темой в дискуссиях и исследованиях наших коллег является профилактика и лечение КМО у пациентов с СД и хроническим КМО. Современные НПВС показывают свою эффективность и в решении данных проблем.

Литература / References

- Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):511–523. DOI: 10.1038/nri3859.
- Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(4):639–649. PMID: 25343148.
- Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология.* 2016;10(4):73–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86. [Karateev A.E., Aleinikova T.L. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2016;10(4):73–86 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86.
- Xie W., Chipman J., Robertson D. et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(7):2692–2696. DOI: 10.1073/pnas.88.7.2692.
- Sirois J., Richards J. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J Biol Chem.* 1992;267(9):6382–6388. PMID: 1556140.
- Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):101–116. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-718. [Karateev A.E., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. A concise course of the history of NSAIDs. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):101–116 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2012-718.
- Vane J., Botting R. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. *Inflamm Res.* 1995;44(1):1–10. DOI: 10.1007/BF01630479.
- Rainsford K. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med.* 1999;107(6A):27S–35S; discussion 35S–36S. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)00365-4.

9. Ahuja M., Dhake A.S., Sharma S.K., Majumdar D.K. Topical ocular delivery of NSAIDs. *AAPS J.* 2008;10(2):229–241. DOI: 10.1208/s12248-008-9024-9.
10. Flach A.J. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(1):1–11. DOI: 10.1097/00004397-200201000-00003.
11. Schalmus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica.* 2003;217(2):89–98. DOI: 10.1159/000068563.
12. Hoffman R.S., Braga-Mele R., Donaldson K. et al. Cataract surgery and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(9):1368–1379. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.06.006.
13. Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs.* 2007;67(9):1291–1308. DOI: 10.2165/00003495-200767090-00004.
14. Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1977;203(2):81–88. DOI: 10.1007/BF00413399.
15. Yannuzzi L.A., Landau A.N., Turtz A.I. Incidence of aphakic cystoid macular edema with the use of the topical indomethacin. *Ophthalmology.* 1981;88(9):947–954. DOI: 10.1016/s0161-6420(81)80010-3.
16. Srinivasan B.D., Kulkarni P.S. Inhibitors of the arachidonic acid cascade in the management of ocular inflammation. *Prog Clin Biol Res.* 1989;312:229–249. PMID: 2508126.
17. Nishi K., Nishi O. [Tissue culture of human lens epithelial cells. Part II: Suppressive effect of diclofenac sodium on their proliferation and metaplasia]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1991;95(6):581–590 (in Japanese).
18. Irvine S.R. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1953;36(5):599–619. PMID: 13040458.
19. Gass J.D., Norton E.W. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol.* 1966;76(5):646–661. DOI: 10.1001/archophth.1966.0385010648005.
20. Sheppard J.D. Topical bromfenac for prevention and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery: a review. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:2099–2111. DOI: 10.2147/OPTH.S86971.
21. Flach A.J. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:557–634. PMID: 10360304.
22. Rotsos T.G., Moschos M.M. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(4):919–930. DOI: 10.2147/opth.s4033.
23. Zaid F.H., Corbett M.C., Burton B.J., Bloom P.A. Raising the benchmark for the 21st century — the 1000 cataract operations audit and survey: outcomes, consultant-supervised training and sourcing NHS choice. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(6):731–736. DOI: 10.1136/bjo.2006.104216.
24. Wielders L.H.P., Lambermont V.A., Schouten J.S. et al. Prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetic and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):968–981. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.032.
25. Yonekawa Y., Kim I.K. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(1):26–32. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834cd5f8.
26. Kim S.J., Bressler N.M. Optical coherence tomography and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(1):46–51. DOI: 10.1097/icu.0b013e3283199162.
27. Daien V., Papinaud L., Domerg C. et al. Incidence and characteristics of cystoid macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology.* 2016;123(3):663–664. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.009.
28. Miller K.M., Oetting T.A., Tweeten J.P. et al. Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology.* 2022;129(1):P1–P126. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.10.006.
29. Packer M., Lowe J., Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(12):2108–2111. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.07.029.
30. Shorstein N.H., Liu L., Waxman M.D., Herrington L.J. Comparative effectiveness of three prophylactic strategies to prevent clinical macular edema after phacoemulsification surgery. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2450–2456. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.024.
31. Chu C.J., Johnston R.L., Buscombe C. et al. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology.* 2016;123(2):316–323. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.001.
32. Miyake K., Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(suppl 1):S203–S218. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00294-1.
33. Rossetti L., Chaudhuri J., Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology.* 1998;105(3):397–405. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)93018-4.
34. Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J. et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal antiinflammatory eye drops. A systematic review. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1915–1924. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.035.
35. Kim S.J., Schoenberger S.D., Thorne J.E. et al. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2159–2168. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.014.
36. Sivaprasad S., Bunce C., Crosby-Nwaobi R. Non-steroidal antiinflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004239. DOI: 10.1002/14651858.CD004239.pub3.
37. Wielders L.H.P., Schouten J.S.A.G., Winkens B. et al. European multicenter trial of the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetics: ESCRS PREMED study report 1. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(4):429–439. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.01.029.
38. Wielders L.H.P., Schouten J.S.A.G., Winkens B. et al. Randomized controlled European multicenter trial on the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in diabetics: ESCRS PREMED Study Report 2. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(7):836–847. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.05.015.
39. Walsh D.A., Moran H.W., Shamblee D.A. et al. Antiinflammatory agents. 3. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-amino-3-benzoylphenylacetic acid and analogues. *J Med Chem.* 1984;27(11):1379–1388. DOI: 10.1021/jm00377a001.
40. Baklayan G.A., Patterson H.M., Song C.K. et al. 24-hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand white rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24(4):392–398. DOI: 10.1089/jop.2007.0082.
41. Baklayan G.A., Muñoz M. The ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac ophthalmic solution 0.07% in a rabbit model. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1717–1724. DOI: 10.2147/OPHT.566638.
42. Kida T., Kozai S., Takahashi H. et al. Pharmacokinetics and efficacy of topically applied nonsteroidal antiinflammatory drugs in retinohoroidal tissues in rabbits. *PLoS One.* 2014;9(5):e96481. DOI: 10.1371/journal.pone.0096481.
43. Waterbury L.D., Silliman D., Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1133–1140. DOI: 10.1185/030079906X112471.
44. Stewart R.H., Grillone L.R., Shiffman M.L. et al. The systemic safety of bromfenac ophthalmic solution 0.09%. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(6):601–612. DOI: 10.1089/jop.2007.0040.
45. Henderson B.A., Gayton J.L., Chandler S.P. et al. Safety and efficacy of bromfenac ophthalmic solution (Bromday) dosed once daily for postoperative ocular inflammation and pain. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2120–2127. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.04.035.
46. Walters T.R., Goldberg D.F., Peace J.H. et al. Bromfenac ophthalmic solution 0.07% dosed once daily for cataract surgery: results of 2 randomized controlled trials. *Ophthalmology.* 2014;121(1):25–33. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.006.
47. Endo N., Kato S., Haruyama K. et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):896–900. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01582.x.
48. Terada Y., Masuda A., Nejima R. et al. [The anti-inflammatory effect of 0.1% bromfenac and 0.1% betamethasone combination in post-cataract surgery patients with diabetes mellitus]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2014;118(8):645–651 (in Japanese).
49. Nishino M., Eguchi H., Iwata A. et al. Are topical steroids essential after an uneventful cataract surgery? *J Med Invest.* 2009;56(1-2):11–15. DOI: 10.2152/jmi.56.11.
50. Li N., Wang G.Q., Peng X.J. et al. Effects of bromfenac sodium eyedrops used in perioperative period on macular fovea thickness after cataract surgery: a primary study. *Int Eye Sci.* 2015;15(10):1802–1804.
51. Miyanaga M., Miyai T., Nejima R. et al. Effect of bromfenac ophthalmic solution on ocular inflammation following cataract surgery. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(3):300–305. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01433.x.
52. Palacio C., Fernández De Ortega L., Bustos F.R. et al. Bromfenac 0.09% bioavailability in aqueous humor, prophylactic effect on cystoid macular edema, and clinical signs of ocular inflammation after phacoemulsification in a Mexican population. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:233–237. DOI: 10.2147/OPHT.S93530.
53. Endo N., Kato S., Haruyama K. et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):896–900. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01582.x.
54. Warren K.A., Bahrani H., Fox J.E. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2010;30(2):260–266. DOI: 10.1097/iae.0b013e3181b8628e.
55. Naoko K., Hidemi S., Masahiko F. Post-Marketing Surveillance of Bromfenac Sodium (BRONUCK) Ophthalmic Solution-Use-Results Surveillance. *Journal of the Eye.* 2005;22(9):1299–1308.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Морозова Татьяна Анатольевна — к.м.н., офтальмохирург, научный сотрудник Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 428028, Россия, г. Чебоксары, пр-т Тракторостроителей, д. 10; ORCID iD 0000-0002-3320-5366.

Контактная информация: Морозова Татьяна Анатольевна, e-mail: TatianaMorozovaMD@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.12.2022.

Поступила после рецензирования 20.01.2023.

Принята в печать 31.01.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Tatiana A. Morozova — C. Sc. (Med.), ophthalmic surgeon, researcher of The Cheboksary Branch Of Svyatoslav Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Ministry Of Health Of The Russian Federation, Cheboksary, Russian Federation; 10, Traktorostroiteley av., Cheboksary, 428028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3320-5366.

Contact information: Tatyana A. Morozova, e-mail: TatianaMorozovaMD@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 26.12.2022.

Revised 20.01.2023.

Accepted 31.01.2023.

Каротиноиды в терапии возрастной макулярной дегенерации: система доставки имеет значение

М.Л. Максимов¹⁻³, Ж.Г. Оганезова^{3,4}, И.Д. Каннер⁵, А.А. Вознесенская⁶

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия,

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия,

⁴ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

⁵МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁶ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин слабости зрения и слепоты во всем мире у людей старше 60 лет. Распространенность ВМД увеличится до 288 млн к 2040 г. в результате экспоненциального старения населения. Снижение зрительных функций вследствие ВМД имеет серьезные социально-экономические последствия во всех странах. Существует множество разнородных факторов риска, помимо старения, связанных с ВМД: пол, состояние окружающей среды, образ жизни, генетические особенности, хронические воспалительные процессы в организме, уровень образования и др. Офтальмологу важно помнить о модифицируемых факторах риска, чтобы в полном объеме собрать анамнез, провести с пациентом мотивационную беседу и вовремя подключить к ведению больного коллег других специальностей. Этиопатогенез заболевания до конца не изучен, но основными звеньями считают старение клеток пигментного эпителия сетчатки, окислительный стресс, нарушение липидного обмена, воспаление, изменения гемодинамики, неоваскуляризацию. Каротиноиды лютеин и зеаксантин являются природными соединениями с доказанной эффективностью в снижении прогрессирования ВМД и описаны в качестве лекарств для пациентов с ранней стадией ВМД. Преимуществом обладает микрокапсулированная формула, обеспечивающая контролируемое и постепенное высвобождение активных веществ.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, факторы риска, этиопатогенез, каротиноиды, лютеин, зеаксантин, микрокапсулы.

Для цитирования: Максимов М.Л., Оганезова Ж.Г., Каннер И.Д., Вознесенская А.А. Каротиноиды в терапии возрастной макулярной дегенерации: система доставки имеет значение. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):60–65. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-60-65.

Carotenoids in the treatment of age-related macular degeneration: a drug delivery system does matter

M.L. Maksimov¹⁻³, J.G. Oganezova^{3,4}, I.D. Kanner⁵, A.A. Voznesenskaya⁶

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁶National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of low vision and blindness worldwide for people over age 60. By 2040, the number of people living with macular degeneration is expected to reach 288 million due to the exponential acceleration of population aging. A decline in visual functions caused by AMD has a significant economic impact in all countries. Besides aging, there are other multiple heterogenic risk factors associated with AMD: gender, environmental condition, lifestyle, genetic characteristics, chronic inflammatory processes in the human body, level of education, etc. It is important for the ophthalmologist to be aware of modifiable risk factors and thus to collect a comprehensive medical history, interact with patients using motivational interviewing and to involve promptly other healthcare specialists into the patient management strategy. Etiopathogenesis of AMD is still not entirely understood. However, it is known that the major pathways include age-related alterations of retinal pigment epithelium (RPE) cells, oxidative stress, dysregulated lipid metabolism, inflammation, hemodynamic changes, and neovascularization. Carotenoids lutein and zeaxanthin are natural compounds with a proven efficacy in reducing AMD progression, which have been demonstrated to act as medications for patients with early AMD stages. The microencapsulated formula offers such an advantage as gradual and controlled release of active substances.

Keywords: age-related macular degeneration, risk factors, etiopathogenesis, carotenoids, lutein, zeaxanthin, microcapsules.

For citation: Maksimov M.L., Oganezova J.G., Kanner I.D., Voznesenskaya A.A. Carotenoids in the treatment of age-related macular degeneration: a drug delivery system does matter. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):60–65 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-60-65.

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения в мире приведет к значительному увеличению численности людей в возрасте 65 лет и старше к 2030 г., на долю которых приходится самая высокая заболеваемость и распространенность глазных заболеваний [1, 2].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – хроническое прогрессирующее заболевание, являющееся одной из ведущих причин слабовидения и слепоты во всем мире у людей старше 60 лет [3–5]. Согласно данным литературы в мире насчитывается около 170 млн человек, страдающих ВМД, при этом она является третьей по значимости причиной слепоты. Распространенность ВМД, вероятно, увеличится до 288 млн к 2040 г. в результате экспоненциального старения населения [6].

Снижение зрительных функций вследствие ВМД имеет серьезные социально-экономические последствия во всех странах. Потери из-за нетрудоспособности таких пациентов и затраты на их реабилитацию являются значительным экономическим бременем для отдельного человека, его семьи и общества в целом [2, 7, 8]. Следует отметить, что 30% людей с прогрессирующей ВМД страдают депрессивными расстройствами [8, 9], у пациентов значительно снижается качество жизни, поскольку многие повседневные действия, такие как вождение автомобиля и чтение, становятся затруднительными или невозможными. Кроме того, у этих пациентов диагностируются частые переломы костей из-за повторяющихся падений, связанных со слабовидением [4].

ФАКТОРЫ РИСКА ВМД

Существует множество разнородных факторов риска, помимо старения, связанных с ВМД: пол, состояние окружающей среды, образ жизни, генетические особенности, хронические воспалительные процессы в организме, уровень образования и др. [10]. Офтальмологу важно помнить о модифицируемых факторах риска, чтобы в полном объеме собрать анамнез, провести с пациентом мотивационную беседу и вовремя подтолкнуть к ведению коллег другого специальности.

Курение является модифицируемым фактором риска, связанным с 2–4-кратным повышением риска возникновения ВМД из-за индукции окислительного стресса и сосудистых изменений в хориоиде, что приводит к повреждению сетчатки. Установлено, что прекращение курения связано со снижением риска прогрессирования заболевания, особенно развития неоваскуляризации [11].

Другой модифицируемый фактор – ожирение и, как следствие, высокий индекс массы тела, который связан с риском развития ВМД из-за повышения количества провоспалительных факторов (компоненты системы комплемента и цитокины) и накоплением каротиноидов в жировой ткани, что снижает их концентрацию в макуле. Также у пациентов с ожирением, как правило, развиваются гиперхолестеринемия, артериальная гипертония и сахарный диабет, что отрицательно влияет на состояние сосудов, питающих макулярную область [12]. Важную роль в профилактике развития или замедлении прогрессирования ВМД играет диета: так, потребление продуктов, богатых трансжирами, повышает риск развития ВМД [13], приверженность же средиземноморской диете связана со снижением риска данного заболевания [14]. Средиземноморская

диета богата антиоксидантами, витаминами и каротиноидами, содержащимися во фруктах и овощах, а также полиненасыщенными жирными кислотами, получаемыми из рыбы и оливкового масла.

Желательно ориентировать пациента на регулярную физическую нагрузку, так как это повышает активность антиоксидантных ферментов [15]. Также, согласно исследованию российских авторов [16], важно не нарушать циркадные ритмы, по возможности исключая у пациентов с ВМД работу в ночные смены.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВМД

Этиопатогенез заболевания до конца не изучен, хотя многие триггеры и процессы, приводящие к дисфункции и дегенерации пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), уже идентифицированы.

СТАРЕНИЕ КЛЕТОК ПЭС И НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

Стареющие клетки ПЭС нарушают баланс ферментов во внеклеточном матриксе в макулярной области, металлолиты начинают накапливаться на мембране Бруха (МБ), повреждая прилегающие слои сетчатки и ухудшая их кровоснабжение. В результате иммунные клетки начинают вырабатывать фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), что в сочетании со снижением экспрессии ингибирующих цитокинов приводит к неоваскуляризации. Также утолщение МБ может вызвать повышение хориоидального сосудистого сопротивления, снижение хориоидального кровотока, что также ведет к неоваскуляризации [17, 18].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Сетчатка является одной из тканей в организме человека с самым высоким потреблением кислорода. Окислительное повреждение ПЭС в основном вызвано дисбалансом между выработкой и выведением активных форм кислорода (АФК). Липофусцин, являющийся продуктом перекисного окисления липидов, с возрастом накапливается в ПЭС и является основным источником АФК, еще больше усиливая окислительный стресс в сетчатке [17]. Исследователи обнаруживают конечные продукты перекисного окисления липидов также в стекловидном теле и МБ пациентов с ВМД. Их накопление нарушает стабильность белков и приводит к апоптозу фоторецепторов и клеток ПЭС [19, 20]. Зная данный механизм развития заболевания, логично сделать целью его профилактики и лечения воздействие на антиоксидантную систему [21].

ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНИТЕТ

Друзы, обнаруживаемые при ВМД, содержат различные провоспалительные факторы [22], что указывает на то, что местное воспаление является маркером ранней стадии ВМД. Было обнаружено, что уровень С-реактивного белка выше у пациентов с ВМД [23]. Система комплемента является компонентом врожденной иммунной системы, которая играет важную роль в мониторинге и поддержании гомеостаза внутриглазной среды. Большинство белков системы комплемента не диффундируют через МБ, но С5а, высвобожденный после активации системы комплемента при ВМД, проходит через МБ, приводя к воспалению и ангиогенезу [24]. Появляется все больше доказательств того, что целенаправленная регуляция специфических белков

системы комплемента станет терапевтическим методом лечения ВМД. Местное ингибирование активации системы комплемента считается перспективным методом лечения прогрессирующей ВМД. Таким образом, воспаление и иммунитет также тесно связаны с возникновением ВМД.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ

Существует классическая гемодинамическая теория возникновения и развития ВМД, которая утверждает, что в основе заболевания лежит дисфункция сосудов хориоидеи. Современная гемодинамическая теория, предложенная E. Friedman в 1997 г., гласит, что ВМД возникает из-за изменения кровотока в сосудистой оболочке, вызванного усилением склеротических изменений сосудистой оболочки и склеры. Отложение липидов и атеросклероз способствуют утолщению сосудистой стенки, сужению просвета сосудов и снижению эластичности сосудистой стенки, что влечет за собой ухудшение кровотока в сосудистой оболочке и приводит к недостаточной перфузии клеток ПЭС, повреждению МБ, и в итоге развивается ВМД. Мнение о том, что хориоидальная гемодинамика способствует прогрессированию ВМД, подтверждается недавними клиническими и экспериментальными данными [25].

Лечение ВМД

Начинать лечение любой формы и стадии ВМД следует по возможности с устранения управляемых факторов риска: защищать глаза от ультрафиолетового излучения, обращать внимание пациентов на важность прекращения курения, направлять пациентов на консультацию к терапевту, эндокринологу для коррекции системных нарушений и восполнять дефицит антиоксидантов [26].

Хотя поиск терапевтических вариантов лечения ВМД начался более четырех десятилетий назад, это все еще активная область исследований [3]. Лечебные стратегии направлены на сохранение функциональной активности фоторецепторов и клеток ПЭС [3]. Потенциальные терапевтические стратегии профилактики и лечения ВМД в будущем должны быть направлены на подавление окислительного стресса и воспаления [27]. Накопление научных и клинических данных показывает, что хроническое окислительное повреждение является одним из важнейших факторов патогенеза дегенеративных заболеваний сетчатки, включая ВМД [28–30]. Окислительное повреждение — это дисбаланс между про- и антиоксидантными факторами, приводящий к молекулярному и клеточному повреждению. Выработанные в избыточном количестве внутриклеточные свободные радикалы, а именно АФК и активные формы азота, могут вступать в реакцию с биологическими макромолекулами (нуклеиновыми кислотами, липидами и белками) и денатурировать их [28]. Следовательно, системы антиоксидантной защиты, состоящие из эндогенных и экзогенных антиоксидантов, необходимы для борьбы с окислительным повреждением для поддержания клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза [29]. Экзогенные антиоксиданты могут быть получены из природных источников. Первичные антиоксиданты включают фенольные соединения, фенольные кислоты и их производные, флавоноиды, токоферолы, фосфолипиды, аминокислоты, фитиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, стеринины и пигменты. Фенольные соединения действуют

как терминаторы свободных радикалов, повышая активность эндогенных антиоксидантных ферментов и, следовательно, косвенно ослабляя окислительное повреждение [31–33]. Последовательно было показано, что диеты, обогащенные антиоксидантами, снижают прогрессирование от «сухой» к «влажной» форме ВМД [34].

Каротиноиды лютеин и зеаксантин, а также липиды омега-3 являются природными соединениями с основной доказанной эффективностью в снижении прогрессирования ВМД и описаны в качестве потенциальных лекарств для пациентов с ранней стадией ВМД [35–40]. Докозагексаеновую кислоту (ДГК) и эйкозапентаеновую кислоту (предшественник ДГК) можно получить из рыбы, криля и микроводорослей. Жизненно важные функции сетчатки зависят от наличия адекватной доли ДГК в липидах сетчатки. Потребление ДГК и омега-3 жирных кислот (ЖК) может влиять на течение ВМД, ингибируя неоваскуляризацию хориоидеи [27], также ДГК индуцирует клеточные реакции и мобилизует клеточную резистентность к патологическим белкам, возникшим вследствие окислительного стресса [27, 41, 42]. ДГК в дозах 700 мг/сут показала наилучшие результаты [43].

ЛЮТЕИН И ЗЕАКСАНТИН

Ксантофиллы лютеин и зеаксантин — насыщенные кислородом каротиноиды, обладающие высоким антиоксидантным и противовоспалительным потенциалом. Их можно найти в различных источниках, таких как зеленые овощи, фрукты, яйца и микроводоросли, и они доставляются к сетчатке липопротеинами плазмы.

Лютеин (свободный или этерифицированный) и зеаксантин являются жирорастворимыми, и жир необходим как для их более эффективного всасывания в тонком кишечнике, так и для их транспортировки по кровотоку в различные ткани организма. Прежде чем попасть в энтероциты, эфиры лютеина гидролизуются ферментами желудочно-кишечного тракта, такими как эстераза холестерина. Кишечное всасывание каротиноидов, которые являются высокогидрофобными молекулами, включает этапы, аналогичные тем, что происходят с ЖК и растворимыми в них витаминами. Тепловая обработка растительных продуктов разрушает клеточные мембраны и белковые комплексы каротиноидов и повышает биодоступность последних. Эти соединения относительно устойчивы к воздействию повышенных температур, поэтому тепловая обработка продуктов не снижает их биологических свойств. Кроме того, биодоступность лютеина и зеаксантина повышается при мелком измельчении продуктов при приготовлении пищи [44]. Считается, что поглощение неэтерифицированного лютеина энтероцитами происходит с участием рецептора типа В класса 1 (SR-B1) [45]. Каротиноиды инкапсулируются во внутреннем пространстве мицелл для повышения их растворимости, всасывания слизистой оболочкой кишечника, встраивания в хиломикроны и высвобождения в лимфу. После того как каротиноиды высвобождаются из хиломикронов под действием липопротеиновой липазы, они переносятся липопротеинами высокой плотности, липопротеинами низкой плотности и, в меньшей степени, липопротеинами очень низкой плотности. Лютеин в основном хранится в жировой ткани и гепатоцитах. Предполагается, что лютеин выводится через желчь и почки [46].

Распределение лютеина и зеаксантина в сетчатке глаза неодинаково. Зеаксантин является доминирующим каротиноидом в центральной части, а лютеин — в периферических частях.

Зеаксантин является доминирующим макулярным каротиноидом в центре фовеа, области с высокой плотностью конусных фоторецепторов, которая подвергается воздействию яркого света [45, 47]. В. Li et al. [47] зафиксировали распределение лютеина диффузно по всей макуле по сравнению с уровнем зеаксантина в фовеа. Как лютеин и зеаксантин являются экзогенными компонентами, так и мезозеаксантин не поступает с пищей. Вероятно, мезозеаксантин образуется из лютеина в сетчатке. Лютеин подвергается ферментативному или фотохимическому превращению в мезозеаксантин. Мезозеаксантин может быть синтетически получен из лютеина ферментом RPE65 (специфический белок) в ПЭС [48]. Этот метаболит не обнаружен в плазме или печени человека, но присутствует в глазных тканях, что говорит о специфических путях метаболизма в глазу [45].

Действие макулярных пигментов на сетчатку заключается в защите ее от окислительных процессов при воздействии света [45]. Кроме того, очень важным свойством макулярных пигментов является их способность подавлять абберрации и улучшать контрастную чувствительность объектов, на которые мы смотрим. Каротиноиды предвременно фильтруют синий свет, уменьшая негативное воздействие бликов, рассеивание света и хроматическую абберацию, тем самым оптимизируя контрастную чувствительность. Макулярные пигменты действуют как фильтры, поскольку они улучшают остроту зрения, повышая контрастность как объектов, так и их фона [49–51].

Человек с пищей потребляет приблизительно 1–3 мг зеаксантина каждый день. Однако для уменьшения вероятности возникновения дегенеративных изменений в макуле требуется большее количество ксантофиллов ежедневно. Исследование AREDS (2001) [52, 53] является основной и наиболее важной работой, содержащей клинические рекомендации по приему диетических добавок. Предпосылкой для исследования был поиск возможностей замедления прогрессирования «сухой» формы ВМД. Результаты рандомизированного исследования AREDS 1, опубликованные в 2001 г., показали, что добавление в рацион антиоксидантных витаминов и минералов (формула AREDS) снижает риск развития прогрессирующей макулярной дегенерации на 25%. E. Cho et al. [54] сообщили об обратной связи приема лютеина/зеаксантина с прогрессированием ВМД. Эти результаты согласуются с данными клинических исследований, проведенных исследовательской группой AREDS 2 (2013) [55]. Большой интерес представляют данные недавно опубликованного мультицентрового эпидемиологического исследования отдаленных результатов приема добавок формулы AREDS 2 [56]. Исследование проводилось с 1 декабря 2012 г. по 31 декабря 2018 г. и включило 3882 пациента (6351 глаз), ранее принимавших участие в исследовании AREDS 2. Было установлено, что через 10 лет коэффициент риска (hazard ratio, HR) прогрессирования ВМД до поздней стадии при приеме лютеина/зеаксантина по сравнению с его отсутствием составил 0,91 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,99; $p=0,02$), а по сравнению с приемом β -каротина — 0,85 (95% ДИ 0,73–0,98; $p=0,02$). Данные результаты свидетельствуют об эффективности лютеина/зеаксантина в замедлении прогресси-

рования ВМД на протяжении длительного периода времени [56].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Трудности терапии ВМД заключаются не только в выборе веществ, способных улучшить обменные процессы в сетчатке, но и в поиске оптимальной лекарственной формы и надлежащего пути введения лекарственного средства. Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлены различные лекарственные формы, в том числе созданные с применением современных технологий, терапевтических систем с контролируемым высвобождением. Примером последних являются таблетки, содержащие микрокапсулы лютеина и зеаксантина, что обеспечивает контролируемое и постепенное высвобождение активных веществ.

Однако не все каротиноиды одинаково усваиваются и достигают сетчатки. У пациентов с хроническими заболеваниями печени, заболеваниями поджелудочной железы, желудка, у больных дислипидемией, сахарным диабетом, принимающих статины, у людей, перенесших инфекционные и вирусные заболевания, может развиваться синдром мальабсорбции, в результате чего резко снижается усвояемость каротиноидов и развивается хронический дефицит антиоксидантов и лютеина/зеаксантина. Технология микрокапсулирования позволяет увеличить биодоступность каротиноидов и преодолеть барьер нарушения усвояемости каротиноидов при различных нарушениях. Микрокапсулы, содержащие 6 мг лютеина, 0,5 мг зеаксантина, 60 мг витамина С, 8,8 мг витамина Е, 5 мг цинка, 20 мкг селена, способствуют поддержанию постоянных концентраций лютеина и зеаксантина в крови и более полному поступлению их в сетчатку глаза [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, стоит отметить, что ВМД является инвалидизирующим заболеванием с растущей частотой из-за увеличения популяции пожилых людей. Следует помнить о важности междисциплинарного взаимодействия при курации пациентов с данным заболеванием. Во всем мире предпринимаются активные усилия для достижения лучшего понимания патологических процессов ВМД, что позволит проводить профилактику и диагностировать патологию на доклинической стадии. Усилия также направлены на то, чтобы лучше понять реакцию пациента на различные анализируемые препараты, прокладывая, таким образом, путь к персонализированному лекарству против ВМД. Большое внимание должно уделяться и проблеме биодоступности препаратов для лечения ВМД, учитывая, в частности, коморбидный фон у пожилых пациентов. Технология микрокапсулирования повышает усвояемость каротиноидов, обеспечивая сохранение их биоактивности, контролируемую кинетику выделения и целевую доставку. В настоящее время существует мало доступных методов для управления течением данного заболевания, но не вызывает сомнений благоприятное влияние комбинации лютеина и зеаксантина с витаминами С и Е и микроэлементами цинком и селеном на отдаленные риски прогрессирования ВМД, что доказало долгосрочное эпидемиологическое исследование когорты AREDS 2, показавшее в том числе, что лютеин/зеаксантин стали правильной заменой β -каротину и в свете влияния на состояние легочной ткани.

Литература / References

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430).
- Lombardo M., Serrao S., Lombardo G. Challenges in Age-Related Macular Degeneration: From Risk Factors to Novel Diagnostics and Prevention Strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:887104. DOI: 10.3389/fmed.2022.887104.
- Galindo-Camacho R.M., Blanco-Llamero C., da Ana R. et al. Therapeutic Approaches for Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11769. DOI: 10.3390/ijms231911769.
- Fernandes A.R., Zielińska A., Sanchez-Lopez E. et al. Exudative versus Nonexudative Age-Related Macular Degeneration: Physiopathology and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2592. DOI: 10.3390/ijms23052592.
- Mitchell P., Liew G., Gopinath B., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392(10153):1147–1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
- Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106–e116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Moshfeghi A.A., Lanitis T., Kropat G. et al. Social Cost of Blindness Due to AMD and Diabetic Retinopathy in the United States in 2020. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020;51(4):S6–S14. DOI: 10.3928/23258160-20200401-01.
- Heath Jeffery R.C., Mukhtar S.A., Lopez D. et al. Incidence of Newly Registered Blindness From Age-Related Macular Degeneration in Australia Over a 21-Year Period: 1996–2016. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2021;10(5):442–449. DOI: 10.1097/APO.0000000000000415.
- Casten R.J., Rovner B.W., Tasman W. Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(3):181–183. DOI: 10.1097/01.icu.0000120710.35941.3f.
- Heesterbeek T.J., Lorés-Motta L., Hoyng C.B. et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020;40(2):140–170. DOI: 10.1111/opo.12675.
- Kuan V., Warwick A., Hingorani A. et al. Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors With Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(12):1299–1306. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4601.
- Schultz N.M., Bhardwaj S., Barclay C. et al. Global Burden of Dry Age-Related Macular Degeneration: A Targeted Literature Review. *Clin Ther*. 2021;43(10):1792–1818. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.08.011.
- Seddon J.M., Cote J., Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1728–1737. DOI: 10.1001/archophth.121.12.1728.
- Merle B.M.J., Colijn J.M., Cougnard-Grégoire A. et al. Mediterranean Diet and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology*. 2019;126(3):381–390. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.08.006.
- Knudtson M.D., Klein R., Klein B.E. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(12):1461–1463. DOI: 10.1136/bjo.2006.103796.
- Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Ким С.М. и др. Уровень мелатонина как фактор риска развития возрастной макулярной дегенерации. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(3):133–141. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.14.
[Khodzhaev N.S., Chuprov A.D., Kim S.M. et al. Melatonin level as a risk factor for age-related macular degeneration. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):133–141 (in Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.14.
- Deng Y., Qiao L., Du M. et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2021;9(1):62–79. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.02.009.
- Mori F., Konno S., Hikichi T. et al. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(5):531–533. DOI: 10.1136/bjo.85.5.531.
- Sparrow J.R., Fishkin N., Zhou J. et al. A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res*. 2003;43(28):2983–2990. DOI: 10.1016/S0042-6989(03)00475-9.
- Zhou J., Jang Y.P., Kim S.R., Sparrow J.R. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(44):16182–16187. DOI: 10.1073/pnas.0604255103.
- Hanus J., Anderson C., Wang S. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD. *Ageing Res Rev*. 2015;24(Pt B):286–298. DOI: 10.1016/j.arr.2015.09.002.
- Van Lookeren Campagne M., LeCouter J., Yaspan B.L., Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol*. 2014;232(2):151–164. DOI: 10.1002/path.4266.
- Seddon J.M., Gensler G., Milton R.C. et al. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA*. 2004;291(6):704–710. DOI: 10.1001/jama.291.6.704.
- Clark S.J., McHarg S., Tilakaratna V. et al. Bruch's Membrane Compartmentalizes Complement Regulation in the Eye with Implications for Therapeutic Design in Age-Related Macular Degeneration. *Front Immunol*. 2017;8:1778. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01778.
- Gelfand B.D., Ambati J. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration. *Trends Mol Med*. 2016;22(8):656–670. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.06.009.
- Комплексный подход к лечению возрастной макулярной дегенерации в России. Диагностика и клиническая практика ведения пациентов с ВМД. Вебинар «Взгляд через океан: Россия – США. Актуальные вопросы офтальмологии: в фокусе – ВМД». Эффективная фармакотерапия. Офтальмология. 2022;18(11):74–80.
[An integrated approach to the treatment of age-related macular degeneration in Russia. Diagnosis and clinical practice of managing patients with AMD. Webinar “View across the ocean: Russia – USA. Topical issues in ophthalmology: AMD in focus”. Effective Pharmacotherapy. *Ophthalmology*. 2022;18(11):74–80 (in Russ.)].
- Fabre M., Mateo L., Lamaa D. et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules*. 2022;27(16):5089. DOI: 10.3390/molecules27165089.
- Wong K.H., Nam H.Y., Lew S.Y. et al. Discovering the Potential of Natural Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(1):101. DOI: 10.3390/ph15010101.
- Shaw P.X., Stiles T., Douglas C. et al. Oxidative Stress, Innate Immunity, and Age-Related Macular Degeneration. *AIMS Mol Sci*. 2016;3(2):196–221. DOI: 10.3934/molsci.2016.2.196.
- Masuda T., Shimazawa M., Hara H. Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger (Edaravone). *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9208489. DOI: 10.1155/2017/9208489.
- Lew S.Y., Lim S.H., Lim L.W., Wong K.H. Neuroprotective effects of Hericium erinaceus (Bull.: Fr.) Pers. against high-dose corticosterone-induced oxidative stress in PC-12 cells. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):340. DOI: 10.1186/s12906-020-03132-x.
- Lew S.Y., Yow Y.Y., Lim L.W., Wong K.H. Antioxidant-mediated protective role of Hericium erinaceus (Bull.:Fr.) Pers against oxidative damage in fibroblasts from Friedreich's ataxia patient. *Food Sci. Technol*. 2020;40(Suppl. 1):264–272. DOI: 10.1590/fst.09919.
- Subermaniam K., Yow Y.Y., Lim S.H. et al. Malaysian macroalga *Padina australis* Hauck attenuates high dose corticosterone-mediated oxidative damage in PC12 cells mimicking the effects of depression. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(6):1435–1445. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.04.042.
- Carneiro Â., Andrade J.P. Nutritional and Lifestyle Interventions for Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6469138. DOI: 10.1155/2017/6469138.
- Thomas C.J., Mirza R.G., Gill M.K. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. 2021;105(3):473–491. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
- Rezende F.A., Lapalme E., Qian C.X. et al. Omega-3 supplementation combined with anti-vascular endothelial growth factor lowers vitreal levels of vascular endothelial growth factor in wet age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):1071–1078. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.07.036.
- Jabbhdari S., Handa J.T. Oxidative stress as a therapeutic target for the prevention and treatment of early age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(3):423–440. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.09.002.
- Li Y., Li X., Li X. et al. Non-neglectable therapeutic options for age-related macular degeneration: A promising perspective from traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol*. 2022;282:114531. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114531.
- Georgiou T., Neokleous A., Nicolau D., Sears B. Pilot study for treating dry age-related macular degeneration (AMD) with high-dose omega-3 fatty acids. *Pharma Nutrition*. 2013;2(1):8–11. DOI: 10.1016/j.phanu.2013.10.001.
- Van Leeuwen E.M., Emri E., Merle B.M.J. et al. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:56–86. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.006.
- Querques G., Souied E.H. The role of omega-3 and micronutrients in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(5):532–539. DOI: 10.1016/j.survophthal.2014.01.001.
- Jiang H., Shi X., Fan Y. et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and fish intake and risk of age-related macular degeneration. *Clin Nutr*. 2021;40(12):5662–5673. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.10.005.
- McCusker M.M., Durrani K., Payette M.J., Suchecki J. An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Derm*. 2016;34(2):276–285. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.11.009.
- Hirdyani H., Sheth M. Lutein—the less explored carotenoid. *World J Pharm Res*. 2017;6(6):528–553. DOI: 10.20959/wjpr20176-8671.
- Mrowicka M., Mrowicki J., Kucharska E., Majsterek I. Lutein and Zeaxanthin and Their Roles in Age-Related Macular Degeneration-Neurodegenerative Disease. *Nutrients*. 2022;14(4):827. DOI: 10.3390/nu14040827.
- Harrison E.H. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys. Acta*. 2012;1821(1):70–77. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.06.002.
- Li B., George E.W., Rognon G.T. et al. Imaging lutein and zeaxanthin in the human retina with confocal resonance Raman microscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(22):12352–12358. DOI: 10.1073/pnas.1922793117.
- Shyam R., Gorusupudi A., Nelson K. et al. RPE65 has an additional function as the lutein to meso-zeaxanthin isomerase in the vertebrate eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(41):10882–10887. DOI: 10.1073/pnas.1706332114.
- Stringham J.M., O'Brien K.J., Stringham N.T. Contrast Sensitivity and Lateral Inhibition Are Enhanced With Macular Carotenoid Supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2291–2295. DOI: 10.1167/iovs.16-21087.
- Machida N., Kosehira M., Kitaichi N. Clinical Effects of Dietary Supplementation of Lutein with High Bio-Accessibility on Macular Pigment Optical Density and Contrast Sensitivity: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel-Group Comparison Trial. *Nutrients*. 2020;12(10):2966. DOI: 10.3390/nu12102966.
- Howells O., Eperjesi F., Bartlett H. Improving the repeatability of heterochromatic flicker photometry for measurement of macular pigment optical density. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(3):871–880. DOI: 10.1007/s00417-012-2127-0.

52. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.
53. Алпатов С.А. Эффективность применения биодобавок в профилактике возникновения и развития возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2015;2:85–89. [Alpatov S.A. Efficacy of dietary supplements in a prophylaxis of age-related macular degeneration. Literature review. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2015;2:85–89 (in Russ.).]
54. Cho E., Hankinson S.E., Rosner B. et al. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1837–1843. DOI: 10.1093/ajcn/87.6.1837.
55. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group; Chew E.Y., Clemons T.E. et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):142–149. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376.
56. Chew E.Y., Clemons T.E., Agrón E. et al. 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;140(7):692–698. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Максимов Максим Леонидович — д.м.н., главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Оганезова Жанна Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент кафедры офтальмогенетики Института ВиДПО ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4437-9070.

Каннер Илья Дмитриевич — студент 5-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Вознесенская Анастасия Александровна — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 117292, Россия, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11; ORCID iD 0000-0001-8838-8908.

Контактная информация: Оганезова Жанна Григорьевна, e-mail: jannaogan@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.12.2022.

Поступила после рецензирования 09.01.2023.

Принята в печать 31.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maksim L. Maksimov — Dr. Sc. (Med.), chief external expert — clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Janna G. Oganezova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; associate professor of Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4437-9070.

Ilya D. Kanner — 5-grade student of Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Anastasiya A. Voznesenskaya — resident, National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117292, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8838-8908.

Contact information: Janna G. Oganezova, e-mail: jannaogan@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 12.12.2022.

Revised 09.01.2023.

Accepted 31.01.2023.

Роль и механизмы интраокулярной инфузии при микроинвазивной гильотинной и ультразвуковой витрэктомии

Б.М. Азнабаев^{1,2}, Т.Р. Мухамадеев^{1,2}, Т.И. Дibaев^{1,2}, Т.Н. Исмагилов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

²ЗАО «Оптимедсервис», Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Поддержание тонуса глазного яблока и стабильного внутриглазного давления (ВГД) во время витрэктомии — важное условие безопасности в отношении внутриглазных структур. По мере удаления стекловидного тела происходит его постепенное замещение на инфузионный раствор, что приводит к снижению вязкости содержимого витреальной полости и может способствовать изменению гидродинамических условий во время операции. Это требует строгой и согласованной работы между инфузионным и аспирационным модулями микрохирургической системы. Зачастую нарушение баланса между притоком и оттоком жидкости из глаза во время витрэктомии может приводить как к снижению, так и к повышению ВГД. Хирургические системы с гравитационным типом инфузии не способны компенсировать резкие изменения гидродинамических условий операции, что может приводить к выраженным колебаниям ВГД, поэтому актуальной является разработка алгоритмов принудительной инфузии, позволяющих более точно управлять инфузионным потоком. В обзоре описываются основные подходы к реализации и особенности различных механизмов принудительной инфузии, аспекты их эффективности и безопасности, изученные как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: витрэктомия, внутриглазное давление, гидродинамический баланс, принудительная инфузия, микрохирургические системы, ультразвуковая витрэктомия.

Для цитирования: Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р., Дibaев Т.И., Исмагилов Т.Н. Роль и механизмы интраокулярной инфузии при микроинвазивной гильотинной и ультразвуковой витрэктомии. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):66–70. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-66-70.

The role and mechanisms of intraocular infusion during microinvasive guillotine and ultrasonic vitrectomy

B.M. Aznabaev^{1,2}, T.R. Mukhamadeev^{1,2}, T.I. Dibaev^{1,2}, T.N. Ismagilov^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²CJSC Optimedservis, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Maintaining tone of the eyeball and stable intraocular pressure (IOP) during vitrectomy is an important issue associated with the safety of intraocular structures. As the vitreous body is removed, it is gradually replaced with a balanced salt solution, which leads to a decrease in viscosity of the vitreous chamber content and may contribute to changes of the hydrodynamic parameters during surgical procedures. Thus, it is necessary to ensure controlled operation and coordination of the infusion and aspiration modules used in the microsurgical system. Commonly, the imbalance between the aqueous humor inflow and outflow during vitrectomy may cause either a decrease or increase in IOP. The gravity infusion surgical systems cannot compensate for sudden changes in the hydrodynamic parameters during eye surgery, and, as a result, significant fluctuations in IOP may occur. Thus, it is important to develop algorithms for forced infusion that will ensure a more precise control of the infusion flow. The review describes various forced infusion mechanisms and key approaches to their use, as well as their effectiveness and safety patterns, highlighted in the experimental and clinical studies.

Keywords: vitrectomy, intraocular pressure, hydrodynamic balance, forced infusion, microsurgical systems, ultrasonic vitrectomy.

For citation: Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R., Dibaev T.I., Ismagilov T.N. The role and mechanisms of intraocular infusion during microinvasive guillotine and ultrasonic vitrectomy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):66–70 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-66-70.

ВВЕДЕНИЕ

Важными условиями проведения витрэктомии — операции по фрагментации и аспирации стекловидного тела (СТ) — являются максимальное уменьшение хирургической травмы и безопасность в отношении анатомической и функциональной целостности сетчатки, сосудистой оболочки с сохранением адекватного кровоснабжения и иннервации [1]. Наш обзор посвящен рассмотрению основных подходов к реализации различных механизмов принудительной инфузии, аспектам их эффективности и безопасности.

ПРИНЦИПЫ ВИТРЕКТОМИИ

Традиционно доступ при витрэктомии осуществляется путем трех склеротомий, выполненных через плоскую часть цилиарного тела, в которые устанавливаются порты для введения в витреальную полость различных инструментов. Для фрагментации СТ используется витреотом, который посредством силиконовой трубки связан с аспирационным насосом, предназначенным для удаления измельченных структур из глаза. Система интраокулярной инфузии обеспечивает непрерывный приток жидкости, ко-

торая постепенно заполняет витреальную полость в процессе удаления СТ. От инфузионной емкости со сбалансированным солевым раствором отходит силиконовая трубка, имеющая на конце канюлю, которая устанавливается в один из портов и, как правило, имеет тот же калибр, что и витреотом. Для эндовитреального освещения применяются эндоосветители в комбинации с различными источниками света.

За счет большого содержания гиалуроновой кислоты и волокон коллагена СТ обладает вязкоэластическими свойствами и считается неньютоновской жидкостью. По мере удаления СТ происходит его постепенное замещение на инфузионный раствор, что приводит к снижению вязкости содержимого витреальной полости и может способствовать изменению гидродинамических условий операции [2].

Первая система для закрытой витрэктомии, разработанная R. Machemer et al. в 1971 г. [3], имела калибр 17G (диаметр инструментов 1,5 мм). При этом витрэктомия выполнялась через один порт, а инфузионная канюля была объединена с фрагментатором СТ [4].

C. O'Malley et al. [5] разработали концепцию трехпортовой витрэктомии с использованием инструментов калибра 20G (диаметр 0,9 мм), которая была реализована в хирургической системе Ocutome 800 Console (Berkley Bioengineering, 1972). Подача инфузионной жидкости в этой системе впервые осуществлялась через отдельную ирригационную магистраль, которая устанавливалась в дополнительный склеротомический разрез. Это открыло возможность для использования инструментов малого диаметра, применения дополнительных инструментов (пинцеты, ножницы, эндокоагулятор), а также позволило снизить турбулентность потоков жидкости [6]. Предложенный принцип трехпортовой витрэктомии является базовой основой микрохирургических систем и по сей день.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНФУЗИИ ПРИ ВИТРЕКОМИИ

Диаметр инфузионной трубки, отходящей от емкости с физиологическим раствором, существенно отличается от диаметра канюли, которая устанавливается в порт. Ввиду разницы диаметров происходит неизбежное снижение давления инфузионного потока. Степень этого снижения напрямую зависит от калибра инфузионной канюли и, например, при использовании канюли калибра 20G составляет в среднем 1–2 мм рт. ст. на 1 мл потока в 1 мин, а при использовании канюли меньшего диаметра (25G) составляет в среднем 5 мм рт. ст. на 1 мл потока в 1 мин [7, 8].

При небольших объемах инфузионного потока снижение инфузионного давления во время витрэктомии не вызывает дисбаланса между притоком и оттоком. Несоответствие инфузии и аспирации может возникать во время удаления инструментов из портов (при использовании неклапанных портов), при активной аспирации содержимого витреальной полости витреотомом на высоких значениях вакуума (например, удаление перфторорганического соединения, красителя), а также в случае использования инфузионной канюли и витреотома разных калибров [9, 10].

Во многих хирургических системах (особенно в системах предыдущих поколений) используется гравитационный тип инфузии, при котором емкость со сбалансированным солевым раствором помещается на определенной высоте над уровнем глаза, при этом давление инфузионной жидкости пропорционально высоте инфузионной емкости [11, 12]. При данном типе инфузии давление измеряется в сантиме-

трах водного столба и может быть приближено к миллиметрам ртутного столба с помощью условного коэффициента пересчета — 3:2 (т. е. 60 см вод. ст. приблизительно соответствуют 40 мм рт. ст.) [10]. Чтобы добиться стабильного инфузионного потока в ходе витрэктомии с гравитационным типом инфузии, ирригационную бутылку устанавливают на определенной высоте над глазом. Эта высота выбирается в зависимости от калибра используемых инструментов. Так, при калибре инструментов 20G необходимый уровень давления инфузии составляет 25–30 мм рт. ст., это обеспечивается высотой емкости 35–45 см над уровнем глаза. При использовании калибра 23G необходимо давление инфузии в 30–35 мм рт. ст., что обеспечивается высотой емкости 45–50 см; в случае использования инструментов калибром 25G давление 40–50 мм рт. ст. достигается при высоте емкости 60–75 см над уровнем глаза [7].

Одним из существенных недостатков хирургических систем с гравитационным типом инфузии является их неспособность компенсировать резкие изменения гидродинамических условий, что зачастую приводит к выраженным колебаниям внутриглазного давления (ВГД). Другим недостатком этого типа инфузии можно считать необходимость преобразования сантиметров водного столба в миллиметры ртутного столба, что затрудняет контроль над уровнем инфузионного давления во время операции [2, 8].

ВЛИЯНИЕ КОЛЕБАНИЙ ВГД ПРИ ВИТРЕКОМИИ НА ВНУТРИГЛАЗНЫЕ СТРУКТУРЫ

Диапазон колебаний ВГД во время витрэктомии составляет от 0 до 120 мм рт. ст., что показано в исследованиях, посвященных оценке изменений ВГД во время витрэктомии на свежезнуклеированных свиных глазах, а также в условиях операционной [13, 14].

Н.А. Quigley et al. [15] экспериментально выявили, что резкое повышение ВГД блокирует ретроградный транспорт нейротрофического фактора головного мозга через аксоны сетчатки. Нарушение доставки основных нейротрофинов из головного мозга может усугубить потерю ганглиозных клеток при глаукоме.

Во избежание неблагоприятного воздействия высокого ВГД на диск зрительного нерва (ДЗН) во время витрэктомии важно учитывать уровень глазного перфузионного давления (ГПД), нормальный диапазон которого составляет от 45 до 60 мм рт. ст. [16, 17]. Необходимо отметить, что понятие ГПД относится только к системе сосудистой микроциркуляции (капилляры диаметром 5–30 мкм и артериолы и вены диаметром до 100 мкм), так как в рамках данного сосудистого звена происходит метаболизм между кровью и тканями, включающий диффузию кислорода, питательных веществ и продуктов метаболизма [18–20].

Повышение ВГД может привести к нарушению артериальной циркуляции глаза, главным образом за счет увеличения сопротивления току крови на уровне артериол, стенка которых состоит из плотного циркулярного слоя гладкомышечных клеток. При сокращении стенки артериол значительно уменьшается просвет сосуда и возрастает сопротивление току крови, что приводит к снижению ГПД, ишемии тканей с последующим развитием в них функциональных нарушений и дегенеративных изменений [21, 22]. Данную физиологическую особенность необходимо учитывать при витрэктомии у пациентов с диагнозом «глаукома» в анамнезе, так как высокое ВГД во время операции может способствовать про-

грессированию глаукоматозной атрофии зрительного нерва и ишемии сетчатки [7]. Кроме того, при снижении ГПД существует риск ишемического повреждения слоев сетчатки фовеальной аваскулярной зоны, единственным источником кровоснабжения которой является хориоидея [23].

Хирургическая травма сетчатки, обширная эндолазеркоагуляция, а также фототоксическое воздействие на сетчатку длительной эндоиллюминации во время витрэктомии могут стать факторами, при которых увеличивается метаболическая потребность сетчатки и усугубляются последствия гипоперфузии при высоком ВГД [24, 25].

Для поддержания хорошо переносящегося ГПД во время хирургического вмешательства уровень ВГД должен составлять не более 55 мм рт. ст. и не менее 35 мм рт. ст., так как снижение ГПД может привести к нарушению регуляторных процессов, повышающих восприимчивость зрительного нерва к ишемическому повреждению [26–28].

Низкий уровень ВГД во время витрэктомии может стать причиной нарушения сферичности глазного яблока с риском повреждения внутриглазных структур, а также вызвать кровотечение из хориоидальных сосудов, сетчатки и радужной оболочки глаза [29].

Таким образом, вышеперечисленные данные подчеркивают важность стабильного ВГД при витрэктомии как одного из ключевых факторов, определяющих успешное выполнение вмешательства и его клинико-функциональный результат. Гидродинамический баланс в ходе витрэктомии обеспечивается непрерывной подачей инфузионного раствора через один из портов и согласованной работой между инфузионной и аспирационной системами [30].

СПОСОБЫ КОМПЕНСАЦИИ КОЛЕБАНИЙ ВГД ПРИ ВИТРЕКТОМИИ

Одним из вариантов компенсации колебаний ВГД во время витрэктомии стало применение принудительной инфузии под давлением газа. Этот метод заключается в том, что связанная с источником инфузии посредством трубки воздушная помпа создает в ирригационной емкости положительное давление, увеличивающее приток физиологического раствора в витреальную полость [31]. Одной из первых хирургических систем, в которой был использован данный механизм инфузии, стала разработанная на стыке XX и XXI вв. система Accurus (Alcon Inc.) [32].

По данным исследования L.C. Moorhead et al. [14], использование принудительной инфузии в системе Accurus привело к повышению интраоперационного ВГД в среднем на 10 мм рт. ст., что в свою очередь улучшило стабильность офтальмотонуса во время витрэктомии.

С 2010 г. на рынке представлена хирургическая система Stellaris PC (Bausch & Lomb inc.), в которой, подобно системе Accurus, используется как гравитационная, так и принудительная инфузия под давлением газа. Согласно рекомендации производителя инфузионное давление, используемое при витрэктомии, необходимо задавать на уровне 30–35 мм рт. ст. За счет использования механизма принудительной инфузии Stellaris PC позволяет хирургу при необходимости повышать инфузионное давление до 60 мм рт. ст. примерно за 0,5 с, что может использоваться с гемостатической целью [33, 34].

В последние годы разработаны хирургические системы с принудительным типом инфузии, в которых для достижения необходимого ВГД применяются специализированные алгоритмы, адаптирующие инфузионный поток

под меняющиеся гидродинамические условия операции. Например, порядка 10 лет назад компания Alcon представила хирургическую систему Constellation Vision System, алгоритм управления инфузией которой основан на интраоперационном мониторинге инфузионного потока [7, 35]. Constellation имеет одноразовую кассетную систему, состоящую из двух небольших отделов, один из которых предназначен для подачи инфузионной жидкости, а второй служит для нее дополнительным резервуаром. Благодаря положительному давлению в инфузионных отделах кассеты, которое создается с помощью специального воздушного клапана, а также применению неинвазивного датчика потока система способна регулировать инфузионное давление для поддержания целевого ВГД [10].

Эксперимент Y.J. Kim et al. [36], проведенный с использованием системы Constellation, показал, что при работе витреотома калибра 25G для поддержания ВГД на установленном уровне требуется большее давление инфузии, чем при использовании системы калибра 23G.

P. Falabella et al. [37] описали динамику ВГД при пневматической гильотинной витрэктомии на энуклеированных свиных глазах с использованием системы Constellation и применением функции активного контроля ВГД. Во время эксперимента ВГД определяли с помощью микроинвазивного датчика давления, который устанавливали через расширенное склеротомическое отверстие. При гравитационном типе инфузии во время витрэктомии ВГД снижалось, доходя до своего минимального значения при достижении максимального уровня вакуума. При использовании функции активного контроля давления система Constellation реагировала на снижение значений ВГД увеличением скорости инфузионного потока, что способствовало восстановлению ВГД до базового уровня примерно за 1,5 с. Было выявлено, что при использовании функции активного контроля давления во время витрэктомии 23G и 25G наблюдалось меньшее снижение ВГД от предустановленного уровня (максимальное снижение ВГД на 12,79 и 21,17 мм рт. ст. соответственно), чем без функции активного контроля ВГД (цифры составили 16,31 и 29,26 мм рт. ст. соответственно). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что технология активного контроля давления позволяет хирургу стабильно поддерживать предустановленное значение ВГД в диапазоне от 20 до 70 мм рт. ст.

H.S. Yang et al. [38] провели исследование по оценке колебаний ВГД во время витрэктомии в двух группах пациентов, в одной из которых (n=33) использовалась система Accurus (принудительная инфузия под давлением газа), а в другой (n=33) — Constellation (активный контроль ВГД). Диапазон колебаний ВГД во время витрэктомии в обеих группах составил 50–70 мм рт. ст. Гипотония и частичный коллапс глазного яблока чаще наблюдались при витрэктомии на системе Accurus по сравнению с системой Constellation.

При сравнении результатов витрэктомии в двух группах пациентов с использованием системы Constellation (n=233) и Accurus (n=281) T. Murray et al. [39] сделали вывод, что средняя продолжительность витрэктомии сократилась с 35 мин при использовании Accurus до 31 мин при использовании Constellation, при этом среднее значение общей продолжительности операции по поводу витреоретинальной патологии уменьшилось с 56 мин при использовании Accurus до 52 мин при использовании Constellation.

Управление инфузионным и аспирационным потоками во время операции в хирургической системе EVA

(DORC Inc.) осуществляется посредством работы мембранного насоса. Насос включает основную и дополнительную камеры и клапанную систему открытия/закрытия, которая приводится в движение плунжерными элементами. Очертность открытия и закрытия насосных камер обеспечивает равномерность притока инфузионной жидкости в витреальную полость и ее оттока по аспирационной линии. При этом система управления потоками встроена в сменную кассету хирургической системы [40].

Итальянской компанией Optikon 2000 SPA была представлена система R-Evolution CR. Алгоритм управления инфузией в данной системе основывается на расчете и интраоперационном контроле как ВГД, так и среднего глазного перфузионного давления (СПГД) [41, 42], которое рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{СПГД} = 2/3 \text{ СрАД} - \text{ВГД},$$

где СрАД (среднее артериальное давление) = $1/3 \text{ САД}$ (систолическое артериальное давление) + $2/3 \text{ ДАД}$ (диастолическое артериальное давление), ВГД — внутриглазное давление.

Система R-Evolution, анализируя перечисленные показатели, способна рассчитывать и поддерживать персонализированное ВГД, регулируя инфузионное давление как гравитационным методом, так и с помощью принудительной инфузии под давлением газа.

T. Rossi et al. [42] синхронизировали изменения артериального давления (АД) и ВГД во время витрэктомии на офтальмохирургической системе R-Evolution CR для расчета динамики СПГД, ВГД и АД. Устойчивые подъемы ВГД до 40–50 мм рт. ст., как правило, были обусловлены преднамеренным повышением инфузионного давления хирургом. Спорадические пики, превышающие 70 мм рт. ст. в течение нескольких секунд, в основном являлись результатом манипуляций с глазным яблоком, захватом, вращением и/или введением небольшого количества жидкостей. Такие пики могут быть потенциально опасными, так как острое повышение ВГД приводит к снижению кровотока между юкстапапиллярными капиллярами и капиллярами диска зрительного нерва на 7–8% при увеличении ВГД на каждые 10 мм рт. ст., а внезапное или длительное повышение ВГД во время витрэктомии может вызвать повреждение ганглиозных клеток сетчатки [43–45].

В новой хирургической системе Sophi (This AG, Швейцария) для обеспечения принудительной инфузии используется отдельный роликовый перистальтический насос, встроенный в одноразовую хирургическую кассету. Управление инфузией происходит в зависимости от уровня инфузионного давления, определяемого датчиком, и от уровня вакуума в аспирационной линии. Кассета системы позволяет выполнять активную и пассивную компенсацию пульсаций потока. Пассивная компенсация реализуется за счет инерционного сжатия и растяжения гибкого участка инфузионной трубки, а при активной компенсации колебания потока смягчаются благодаря деформации гибкого участка исполнительным механизмом [46].

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВИТРЕКТОМИЯ

В плане совершенствования процесса витрэктомии наиболее актуально применение альтернативных высокоэнергетических методов фрагментации СТ, например с помощью ультразвука. Особенность удаления СТ при ультразвуковой витрэктомии заключается в преобразовании СТ в легко-

удаляемую эмульсию, в отличие от традиционной гильотинной работы витреотома, основанной на чередовании циклов «аспирация — рез», которые могут сопровождаться нестабильностью аспирационного потока, повышающей риск ятрогенных повреждений сетчатки [47–49].

По сравнению с витреотомом гильотинного типа у ультразвукового витреотома иной механизм фрагментации СТ, меньший размер рабочего отверстия и больший внутренний диаметр иглы, что способствует снижению сопротивления аспирационному потоку и уменьшению объема используемой инфузионной жидкости [48].

С учетом нового механизма фрагментации СТ и гидродинамических особенностей ультразвуковая витрэктомия является драйвером создания новых алгоритмов и технических решений по части принудительной инфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание и понимание особенностей гидродинамики инфузионного потока, характера изменений ВГД на различных этапах витрэктомии, а также технического прогресса в области создания офтальмохирургических систем и механизмов инфузии важны для эффективного выполнения оперативных вмешательств в витреальной полости и высокого уровня безопасности для внутриглазных структур. Совершенствование технических и медицинских решений для управления инфузионным потоком во время витрэктомии, а также разработка новых путей реализации принудительной инфузии являются актуальными и перспективными направлениями развития витреоретинальной хирургии.

Литература / References

- Mohamed S., Claes C., Tsang C.W. Review of Small Gauge Vitrectomy: Progress and Innovations. *J Ophthalmol.* 2017;2017:6285869. DOI: 10.1155/2017/6285869.
- Charles S. Fluidics and cutter dynamics. *Dev Ophthalmol.* 2014;54:31–37. DOI: 10.1159/000360446.
- Machemer R., Norton E.W.D. A new concept for vitreous surgery: 3. Indications and results. *Am J Ophthalmol.* 1972;74(6):1034–1056. DOI: 10.1016/0002-9394(72)90720-9.
- Saxena S., Meyer C.H., Ohji L.A. *Vitreoretinal Surgery.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
- O'Malley C., Heintz R.M. Sr. Vitrectomy with an alternative instrument system. *Ann Ophthalmol.* 1975;7(4):585–588, 591–594. PMID: 1147502.
- De Oliveira P.R., Berger A.R., Chow D.R. Vitreoretinal instruments: vitrectomy cutters, endoillumination and wide-angle viewing systems. *Int J Retina Vitreous.* 2016;2:28. DOI: 10.1186/s40942-016-0052-9.
- Steel D.H., Charles S. Vitrectomy fluidics. *Ophthalmologica.* 2011;226 Suppl 1:27–35. DOI: 10.1159/000328207.
- Magalhães O.Jr., Maia M., Maia A. et al. Fluid dynamics in three 25-gauge vitrectomy systems: principles for use in vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(2):156–159. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.00988.x.
- Abulon D.J., Charles M., Charles D.E. Globe stability during simulated vitrectomy with valved and non-valved trocar cannulas. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1745–1752. DOI: 10.2147/OPTH.S86326.
- Charles S., Calzada J., Wood B. *Vitreous microsurgery.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Азнабаев Б.М. Ультразвуковая хирургия катаракты — фактоэмульсификация. М.: Парето-Print; 2016.
- Азнабаев В.М. *Ultrasound cataract surgery — phacoemulsification.* М.: Pareto-Print; 2016 (in Russ.).
- Канюков В.Н., Канюков В.И. Техническое применение офтальмологической операционной системы DORC Associate в офтальмологической практике: методическое указание. Оренбург; 2009.
- [Kanyukov V.N., Kanyukov V.I. Technical application of the DORC Associate ophthalmic operating system in ophthalmic practice: guidelines. Orenburg; 2009 (in Russ.).]
- Sugiura Y., Okamoto F., Okamoto Y. et al. Intraocular pressure fluctuation during microincision vitrectomy with constellation vision system. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(5):941–947.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.06.016.
- Moorhead L.C., Gardner T.W., Lambert H.M. et al. Dynamic intraocular pressure measurements during vitrectomy. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1514–1523. DOI: 10.1001/archophth.123.11.1514.
- Quigley H.A., McKinnon S.J., Zack D.J. et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3460–3466. PMID: 11006239.
- Kim M., Kim S., Kwon H. et al. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: Enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):7710–7717. DOI: 10.1167/iovs.12-10464.
- Khng C., Packer M., Fine I. et al. Intraocular pressure during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(2):301–308. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.08.062.
- Alder V.A., Cringle S.J. Vitreal and retinal oxygenation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990;28(2):151–157. DOI: 10.1007/BF00935725.

19. Bill A., Sperber G.O. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye (Lond)*. 1990;4(2):319–325. DOI: 10.1038/eye.1990.43.
20. Ковальчук А.Г. Теоретическое обоснование нового способа диагностики микроциркуляторной ишемии цилиарного тела. *Глаукома*. 2017;16(4):69–78.
21. Kovalchouk A.G. Theoretical justification of a new method in ciliary body microcirculatory ischemia diagnostics. *National Journal glaucoma*. 2017;16(4):69–78 (in Russ.).
22. Кунин В.Д., Редид А.А. Перфузионное давление глаза и его значение в течении первичной открытоугольной глаукомы. Точка зрения Восток-Запад. 2016;3:60–63.
23. Kunin V.D., Redid A.A. Perfusion pressure of the eye and its value in the course of primary open-angle glaucoma. *Tochka zreniya Vostok-Zapad*. 2016;3:60–63 (in Russ.).
24. Cioffi G.A., Granstam E., Alm A. Ocular circulation. In: *Adler's physiology of the eye*. 10th ed. Kaufmann P.L., Alm A., eds. St. Louis, London: Mosby; 2003.
25. Levin L.A., Kaufman P.L. *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*. 11th ed. New York: Saunders/Elsevier; 2011.
26. Rossi T., Querzoli G., Angelini G. et al. Ocular perfusion pressure during pars plana vitrectomy: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):8497–8505. DOI: 10.1167/iovs.14.14493.
27. Казиев С.Н., Борзенко С.А., Сабурин И.Н. и др. Эндоиллюминация в ходе витреальной хирургии — эволюция вопроса и особенности применения на современном этапе. *Практическая медицина*. 2013;70(9):10–12.
28. [Kaziev S.N., Borzenok S.A., Saburina I.N. et al. Endoillumination in the course of vitreal surgery — history of the issue and administration details in the modern period. *Prakticheskaya medicina*. 2013;70(9):10–12 (in Russ.).]
29. Hayreh S.S. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(5):595–624. DOI: 10.1016/S1350-9462(01)00005-2.
30. Pillunat L.E., Anderson D.R., Knighton R.W. et al. Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 1997;5(64):737–744. DOI: 10.1006/exer.1996.0263.
31. Sehi M., Flanagan J., Zeng L. et al. Anterior optic nerve capillary blood flow response to diurnal variation of mean ocular perfusion pressure in early untreated primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4581–4587. DOI: 10.1167/iovs.05-0209.
32. Charles S. An engineering approach to vitreoretinal surgery. *Retina*. 2004;24(3):436–444. DOI: 10.1097/00006982-200406000-00015.
33. Williamson T.H. *Vitreoretinal surgery*. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2013.
34. Agarwal A., Apple D.J., Agarwal S. et al. Air pump to prevent surge. In: *Agarwal A., Agarwal S., Sachdev M.S. et al., eds. Phacoemulsification, Laser Cataract Surgery and Foldable IOLs*. 2nd ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers, 2000:624–626.
35. Nazarifar N.S. Surgical cassette and consumables for combined ophthalmic surgical procedure. U.S. Patent No. 6,561,999 B1. 2003:1–14.
36. Awh C.C., Stellaris P.C. Next-generation. (Electronic resource.) URL: <https://retinatoday.com/articles/2011-mar-supplement/stellaris-pc-next-generation-technology> (access date: 14.06.2021).
37. Lai T.Y. Machines and cutters: Stellaris P.C. *Dev Ophthalmol*. 2014;54:8–16. DOI: 10.1159/000360443.
38. Huculak J., Martin M., Zica M. Retinal surgery. U.S. Patent No. 6,561,999 B1. 2016:1–14.
39. Kim Y.J., Park S.H., Choi K.S. Fluctuation of infusion pressure during microincision vitrectomy using the constellation vision system. *Retina*. 2015;35(12):2529–2536. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000625.
40. Falabella P., Stefanini F.R., Lue J.L. et al. Intraocular pressure changes during vitrectomy using Constellation Vision System's intraocular pressure control feature. *Retina*. 2016;36(7):1275–1280. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000911.
41. Yang H.S., Yun Y., Park J. et al. In vivo intraocular pressure monitoring during microincision vitrectomy with and without active control of infusion pressure. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(5):601–606. DOI: 10.5301/ejo.5000956.
42. Murray T., Layton A., Tong K. et al. Transition to a novel advanced integrated vitrectomy platform: Comparison of the surgical impact of moving from the Accurus vitrectomy platform to the Constellation Vision System for microincisional vitrectomy surgery. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:367–377. DOI: 10.2147/oph.s35603.
43. Kuntz J., Vijfvinkel G. Irrigation/aspiration system, cartridge, pump unit, surgical machine, method for controlling. U.S. Patent No. 10,238,789 B2. 2019:1–16.
44. Rossi T., Querzoli G., Gelso A. et al. Ocular perfusion pressure control during pars plana vitrectomy: testing a novel device. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(12):2325–2330. DOI: 10.1007/s00417-017-3799-2.
45. Rossi T., Querzoli G., Gelina G.B. Infusion pressure control system. World Intellectual Property Organization. Patent No. WO 2019/012494 A1. 2019:1–26.
46. Minami M., Oku H., Okuno T. et al. High infusion pressure in conjunction with vitreous surgery alters the morphology and function of the retina of rabbits. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(6):633–639. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.00919.x.
47. Michelson G., Groh M., Langhans M. Perfusion of the juxtapapillary retina and optic nerve head in acute ocular hypertension. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5(6):215–321. PMID: 9479511.
48. Uchida A., Shinoda H., Matsumoto C. et al. Acute visual field defect following vitrectomy determined to originate from optic nerve by electrophysiological tests. *Case Rep Ophthalmol*. 2012;3(3):396–405. DOI: 10.1159/000345507.
49. Koppel T. Liquid management in an ophthalmological device. World Intellectual Property Organization. Patent No. WO 2018/083179 A1. 2019:1–70.
50. Pastor-Idoate S., Bonshek R., Irion L. et al. Ultrastructural and histopathologic findings after pars plana vitrectomy with a new hypersonic vitrector system. Qualitative preliminary assessment. *PLoS One*. 2017;12(4):e0173883. DOI: 10.1371/journal.pone.0173883.
51. Stanga P.E., Pastor-Idoate S., Zambrano I. et al. Performance analysis of a new hypersonic vitrector system. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178462. DOI: 10.1371/journal.pone.0178462.
52. Aznabaev B., Dibaev T., Mukhamadeev T. et al. Twenty-five gauge ultrasonic vitrectomy. *Retina*. 2020;40(7):1443–1450. DOI: 10.1097/iae.0000000000002863.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Азнабаев Булат Маратович — д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; генеральный директор ЗАО «Оптимедсервис»; 450059, Россия, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, д. 8; ORCID iD 0000-0003-1796-8248.

Мухаммадеев Тимур Рафаэлевич — д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; заместитель генерального директора по научно-клинической работе ЗАО «Оптимедсервис»; 450059, Россия, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, д. 8; ORCID iD 0000-0003-3078-2464.

Дибаяев Тагир Ильдарович — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; заведующий отделом координации научных исследований ЗАО «Оптимедсервис»; 450059, Россия, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, д. 8; ORCID iD 0000-0002-7448-6037.

Исмагилов Тимур Наилевич — аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; м.н.с. отдела координации научных исследований ЗАО «Оптимедсервис»; 450059, Россия, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, д. 8; ORCID iD 0000-0003-4132-4979.

Контактная информация: Дибаяев Тагир Ильдарович, e-mail: dibaev@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.06.2021.

Поступила после рецензирования 08.07.2021.

Принята в печать 02.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Bulat M. Aznabaev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Ophthalmology Department with IAPE Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; Director General, CJSC Optimedservis; 8, 50 let SSSR str., Ufa, 450059, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1796-8248.

Timur R. Mukhamadeev — Dr. Sc. (Med.), Head of the Ophthalmology Department with IAPE Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; Deputy Director General for Research and Clinical Activities, CJSC Optimedservis; 8, 50 let SSSR str., Ufa, 450059, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3078-2464.

Tagir I. Dibaev — C. Sc. (Med.), Head of the Ophthalmology Department with IAPE Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; Deputy Director General for Research and Clinical Activities, CJSC Optimedservis; 8, 50 let SSSR str., Ufa, 450059, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7448-6037.

Timur N. Ismagilov — postgraduate student of the Ophthalmology Department with IAPE Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; junior researcher of the Department for Research Coordination, CJSC Optimedservis; 8, 50 let SSSR str., Ufa, 450059, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4132-4979.

Contact information: Tagir I. Dibaev, e-mail: dibaev@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 15.06.2021.

Revised 08.07.2021.

Accepted 02.08.2021.



ДЕНЬ И НОЧЬ: СУХОСТЬ ПРОЧЬ!

УВЛАЖНЕНИЕ¹ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ССГ*⁶

Катионорм



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2013/783 04.07.2013

Для пациентов с признаками дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ)^{7,9}:

- С жалобами на сухость глаз постоянно, в течение всего дня, даже с утра^{4,9}
- С жалобами на сухость глаз и длительным стажем ношения контактных линз^{5,9}
- С жалобами на сухость глаз и другими факторами риска**¹⁰⁻¹⁵

УВЛАЖНЕНИЕ² И ЗАЖИВЛЕНИЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ^{8,9}

Окутиарз®



Медицинское изделие.
РУ № РЗН2015/2737 от 19.06.2015

Для пациентов:

- С жалобами на сухость глаз эпизодически, к вечеру, после напряженной зрительной работы (компьютерный зрительный синдром)⁹
- С жалобами на сухость глаз и небольшим стажем ношения контактных линз⁵
- В неосложненном постоперационном периоде катарактальной и кераторефракционной хирургии**^{8,9}

УВЛАЖНЕНИЕ И ЗАЩИТА ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ³

ФТАГЕЛЬ®



РУ П N012493/01 от 28.09.2011

Для пациентов:

- Со слезотечением, возникающим компенсаторно при ССГ³
- С жалобами на периодическую сухость глаз и невозможностью/нежеланием закапывать капли чаще 1 раза в день⁴
- После лазерных и хирургических вмешательств на роговице в качестве реабилитационной терапии³

1. Инструкция по применению глазных капель Катионорм. 2. Инструкция по применению раствора офтальмологического увлажняющего Окутиарз®. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Фтагель®. 4. Бржеский В.В., Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике, Клиническая офтальмология 2018, № 1. 5. Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз. Особенности терапевтического подхода. Клиническая офтальмология. 2018 № 2. 6. В.В. Бржеский, Г.Б. Егорова, Е.А. Егоров. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение. ГЭОТАР-Медиа 2016. с. 65-80, 213-221. 7. Dry Eye Workshop. Ocular Surface. 2007. Vol. 5. P. 75–92. 8. И.А. Бубнова, Г.Б. Егорова, Т.С. Митичкина, В.В. Аверич. Вторичный синдром «сухого глаза» после кераторефракционных вмешательств и подходы к лечению и профилактике. Вестник офтальмологии № 5 2018. 9. Глазные болезни. Аветисов С.Э. и соавт. Москва, «УМИ» 2020. 10. Khor E et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar 30;52(4):1938-78. 11. Дроздова Е.А., Балан В.Е. Особенности синдрома «сухого глаза» и его коррекция у женщин старше 45 лет. Клиническая офтальмология. 2021;21(2):103–107. 12. J.A.P. Gomes et al. / The Ocular Surface 15 (2017) 511e538. 13. Конъюнктивит. Клинические рекомендации. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/gecomend/629_1. 14. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Новые подходы в лечении блефаритов: катарактальная и рефракционная хирургия. 2012; 1:59-62. 15. Cochener B, Cassan A, Omiel L. Prevalence of meibomian gland dysfunction at the time of cataract surgery. J Cataract Refract Surg.

* Синдром «сухого глаза». ** Другие факторы риска: женщины 45+ (менопауза, гормонозаместительная терапия), глаукома, длительное применение капель с консервантами, хронические конъюнктивиты и блефариты. *** Применение глазных капель Окутиарз® обосновано в неосложненном постоперационном периоде факоэмульсификации катаракты (катарактальная хирургия), также LASIK, SMILE и пр. (кераторефракционная хирургия).

**Окувайт® Форте –
сбалансированный
состав полезных
для глаз
компонентов
в одной таблетке**



Сбалансированная формула, в основе которой лежат 4 международных крупномасштабных исследования¹



Микрокапсулирование обеспечивает высвобождение активных веществ в нужном месте и в нужное время²



Удобный режим приема – взрослым по 1 таблетке всего 1 раз в день²

ДС № МГ RU.001.П4420 от 14.05.2021; СГР № RU.77.99.88.003.R.000500.02.20 от 20.02.2020.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

1. AREDS (2001 г., 3640 чел.); AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ®, предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D. Исследования на продукте Окувайт®: LUNA (2007 г., 136 чел.); CARMA: (2009 г., 433 чел.).

2. Инструкция по применению Окувайт® Форте.

ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru
RUS-OPH-OCU-OCU-10-2022-3246

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

SENJU

Японская фармацевтическая компания
представляет в России свои
офтальмологические препараты



Японское качество.
Для уверенного взгляда в будущее.

НАКВАН®
Капли глазные 0,09%

НПВС, действующее вещество - Бромфенак
(капли глазные)

КАТАЛИН®
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

Антикатарактный препарат, действующее вещество
- Пиреноксин (офтальмологический раствор)

ТОНКАЯ НАСТРОЙКА

СЛОЖНОГО МЕХАНИЗМА

ГЛАЗА



ИРИФРИН® фенилэфрин 2,5%

Исследования показали, что применение препарата Ирифрин® в составе комплексной терапии:

- + Повышает запас относительной аккомодации на 0,67 дптр¹
- + Замедляет прогрессирование миопии на 0,95 дптр/год
- + Уменьшает ПИНА* на 0,25 дптр в течение 1 месяца²

Рекомендованный курс терапии: по 1-2 капли 1 раз в день на ночь, 2-4 недели, курсами 4 раза в год^{3,4}

МИДРИМАКС® фенилэфрин 5%, тропикамид 0,8%

Исследования показали, что применение препарата Мидримакс® в комплексном лечении:

- + Увеличивает объём аккомодации на 2 дптр в течение 1 месяца²
- + Улучшает или нормализует показатели аккомодограмм в 83,3% случаев при лечении ПИНА*²
- + Уменьшает ПИНА* на 0,5 дптр в течение 1 месяца²

Рекомендованный курс терапии: по 1-2 капли 1 раз в день на ночь, 2-4 недели, курсами 4 раза в год^{3,5}

* ПИНА — привычно-избыточное напряжение аккомодации. 1. Е.П.Тарутта и соав. «Влияние Ирифрина 2,5% на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией» РОЖТ.З, №2, 2010 г.

2. Т.Н. Воронцова «Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов» РОЖ, №2, 2016 г. 3. Федеральные клинические рекомендации «МИОПИЯ» <http://avo-portaLru/doc/fkr/item/257-miopiva>.

Дата посещения 31.01.2023 г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ирифрин®. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Мидримакс®


SENTISS
Ясный взгляд в будущее

115432 МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12
WWW.SENTISS.ru ТЕЛ.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

МИДРИМАКС® ЛП-000966
ИРИФРИН® П N013268/01
ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ