



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА: **Заболевания заднего отдела глаза**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Морфофункциональные изменения сетчатки в условиях послеоперационной гипотонии**
В.П. Еричев, А.А. Антонов, А.А. Витков, Е.А. Рагозина, А.В. Волжанин 187
- Анализ современных тенденций в изучении глаукомы на основе обзора научных публикаций**
Л.А. Запорожец, В.Н. Алексеев, Е.А. Егоров, Е.Б. Мартынова, Ю.А. Алексеев 194
- Динамика функционального состояния слезной пленки и параметров авторефрактометрии на фоне инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты различной вязкости**
В.В. Бржеский, Е.Л. Ефимова, М.А. Копылова, П.В. Кочарина, А.А. Примак, В.П. Николаенко 200

ОБЗОРЫ

- Влияние рефракции и осевой длины глаза на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии**
М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин, А.А. Фахретдинова 205
- Современные возможности мультимодальной диагностики диабетического макулярного отека для определения выбора тактики лечения**
М.В. Пшеничнов 210
- Немедикаментозные методы лечения поздней стадии возрастной макулярной дегенерации**
А.К. Дракон, А.Г. Кургузова, В.М. Шелудченко, Н.Б. Корчажкина 215
- Антибиотикопрофилактика острого послеоперационного эндофтальмита**
В.П. Николаенко, Д.Ф. Белов 220
- Влияние интравитреального введения лекарственных средств на течение и прогноз первичной открытоугольной глаукомы**
А.Б. Мовсисян, Н.Г. Глазко, А.Ю. Брежнев, А.В. Куроедов 227
- Вторичная посттравматическая аниридная глаукома: патогенез и методы лечения**
Н.П. Соболев, В.В. Тепловодская, М.А. Соболева, Е.П. Судакова 235
- Возможности применения бромфенака в офтальмологической практике**
М.Л. Максимов, А.А. Звегинцева, И.Д. Каннер, Н.М. Лапкина 241

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Клинические примеры эффективности коррекции астигматизма слабой степени в нормализации зрительных функций**
И.В. Лобанова, Е.Г. Рыбакова, Т.Б. Романова 249
- Комплексный подход к коррекции дисфункции глазной поверхности у пациентов с ожогом глаз. Клиническое наблюдение**
М.Б. Гущина, Д.С. Афанасьева 253



ТАПТИКОМ®

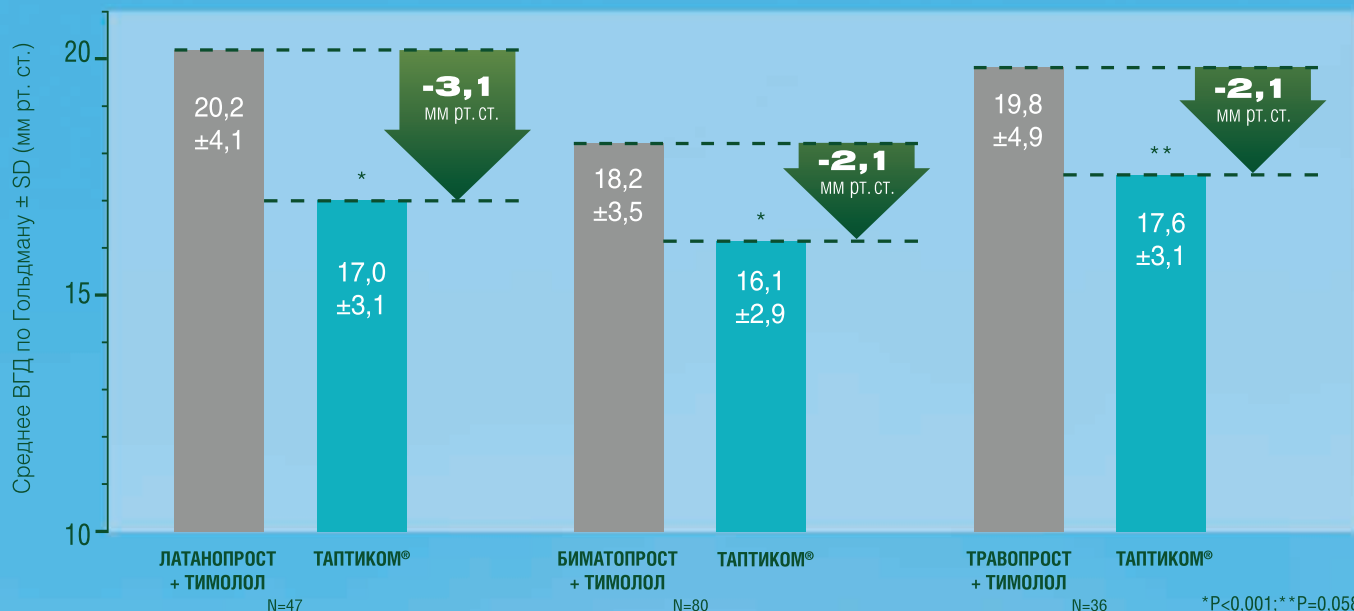


КАЖДЫЙ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ 1 ММ РТ. СТ. УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛАУКОМЫ НА 19%¹

ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТОВ С ФК АПГ+ББ НА ТАПТИКОМ® ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ВГД²

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Снижение ВГД от исходных значений во время заключительного визита (через 4–16 недель) при использовании препарата Таптиком® после переключения с других комбинированных препаратов с фиксированными дозировками действующих веществ²



ВГД – внутриглазное давление; SD, standard deviation – стандартное отклонение; ФК – фиксированные комбинации; АПГ – аналоги простагландинов; ББ – бета-адреноблокаторы
1. Balwantray C. Chauhan, Frederick S. Mikelberg, et al. Canadian Glaucoma Study Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1030-1036. 2. Pillunat LE et al. Clin Ophthalmol 2017;11:1051–64.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационный номер: ЛП-003372. **Торговое название:** Таптиком®. **Международное непатентованное название:** тафлупрост + тимолол. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Противоглаукомное средство комбинированное (простагландин F2-альфа аналог синтетический + бета-адреноблокатор). **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Таптиком® – лекарственный препарат, содержащий фиксированную комбинацию двух действующих веществ – тафлупроста и тимолола. Оба действующих вещества снижают внутриглазное давление (ВГД), взаимно усиливая действие друг друга, в результате чего эффект снижения ВГД при применении комбинированного препарата более выражен, чем эффект каждого из действующих веществ в отдельности. **Показания к применению.** Снижение внутриглазного давления (ВГД) у взрослых пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией при недостаточной реакции на местную монотерапию препаратами группы бета-адреноблокаторов или аналогов простагландина в случаях, когда показана комбинированная терапия, а также у пациентов, у которых ожидается улучшение переносимости лечения за счет применения глазных капель, не содержащих консервантов. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тафлупросту, тимололу или любому из компонентов препарата; Синдром повышенной реактивности дыхательных путей, включая бронхиальную астму или анамнез бронхиальной астмы, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, включая синоатриальную блокаду сердца, атриовентрикулярную блокаду II и III степени без кардиостимулятора; Декомпенсированная сердечная недостаточность, кардиогенный шок; Возраст до 18 лет (нет данных клинического применения); Беременность; Грудное вскармливание. **С осторожностью.** Таптиком® следует применять с осторожностью в связи с ограниченным опытом применения у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, у пациентов с афакцией, псевдофакцией с разрывом задней капсулы хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, псевдоэкзофтальмической или пигментной глаукомой, а также у пациентов с установленными факторами риска развития кистозного макулярного отека или ирита/увеита. Отсутствует опыт применения тафлупроста при неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной и врожденной глаукоме. Препарат также следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями роговицы (может вызывать синдром «сухого глаза»), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, стенокардией Принцметала, сердечной недостаточностью, атриовентрикулярной блокадой I степени), нарушениями периферического кровообращения (при тяжелых формах болезни Рейно или синдрома Рейно), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкой и средней тяжести (применение препарата возможно только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск), лабильным течением сахарного диабета или спонтанной гипогликемией (поскольку бета-адреноблокаторы могут скрывать клинические признаки и симптомы острой гипогликемии), сопутствующим лечением бета-адреноблокаторами (при приеме внутрь и в виде глазных средств). **Беременность, период лактации и фертильность.** **Грудное вскармливание.** С целью предосторожности не рекомендуется грудное вскармливание детей, если матери требуется терапия препаратом Таптиком®. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для офтальмологического применения. Рекомендуемая доза – одна капля препарата Таптиком® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в сутки. **Побочное действие.** Наиболее часто выявляемым побочным эффектом, связанным с проводимым лечением, появление которого отмечалось приблизительно у 7% пациентов, была гиперемия конъюнктивы/глаз, в большинстве случаев легкой степени. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом! **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу:** Московское представительство компании «АО Сантэн» (Финляндия), Нижний Суальский переулок, д. 5, стр. 19, офис 402, г. Москва, Россия, 105064, тел. представительства: + 7 (495) 980-80-79, тел. горячей линии: + 7 (499) 677-60-85 (для сообщений о побочных эффектах и запроса медицинской информации профессионалами здравоохранения), адрес электронной почты: medinfo@santen.ru



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Interregional public organization «Glaucoma Society»



MAIN TOPIC: Posterior eye segment diseases

ORIGINAL RESEARCH

- Morphological and functional retinal changes in postoperative hypotony**
V.P. Erichev, A.A. Antonov, A.A. Vitkov, E.A. Ragozina, A.V. Volzhanin 187
- Current trends in studying glaucoma: a review of published data**
L.A. Zaporozhets, V.N. Alekseev, E.A. Egorov, E.B. Martynova, Yu.A. Alekseev 194
- Changes in the functionality of tear film and autorefractometry reading after instillations of artificial tear products of different viscosity**
V.V. Brzheshkiy, E.L. Efimova, M.A. Kopylova, P.V. Kocharina, A.A. Primak, V.P. Nikolaenko 200

REVIEWS

- Effects of refraction and axial length on the development and progression of diabetic retinopathy**
M.M. Bikbov, O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin, A.A. Fakhretdinova 205
- Current multimodal diagnostic tools for diabetic macular edema to select a management strategy**
M.V. Pshenichnov 210
- Non-medical treatment for late age-related macular degeneration**
A.K. Drakon, A.G. Kurguzova, V.M. Sheludchenko, N.B. Korchazhkina 215
- Antibiotic prophylaxis of acute postoperative endophthalmitis**
V.P. Nikolaenko, D.F. Belov 220
- Effect of intravitreal injections on the progression and prognosis of primary open-angle glaucoma**
A.B. Movsisyan, N.G. Glazko, A.Yu. Brezhnev, A.V. Kuroyedov 227
- Secondary traumatic aniridic glaucoma: pathogenesis and treatment modalities**
N.P. Sobolev, V.V. Teplovodskaya, M.A. Soboleva, E.P. Sudakova 235
- Bromfenac in ophthalmic practice**
M.L. Maksimov, A.A. Zvegintseva, I.D. Kanner, N.M. Lapkin 241

CLINICAL PRACTICE

- Clinical examples of the effective correction of low astigmatism for improving vision**
I.V. Lobanova, E.G. Rybakova, T.B. Romanova 249
- Efficiency of topical application of regenerants and reparents containing group B vitamins in patients with post-burn symblepharon**
M.B. Gushchina, D.S. Afanasyeva 253



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. АМНК, 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**ВЕСЕЛОВСКАЯ Зоя Федоровна**, чл.-корр. НАМН Украины, профессор, Киев, Украина
Zoya F. VESELOVSKAYA, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Kiev, Ukraine**ЗОЛОТАРЕВ Андрей Владимирович**, профессор, Самара, Россия
Andrey V. ZOLOTAREV, Professor, Samara, Russia**ЕГОРОВ Алексей Евгеньевич**, профессор, Москва, Россия
Aleksy 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, Республика Крым
Nanuli V. IVANOVA, Professor, Simferopol, Republic of Crimea**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, Azerbaijan**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**ШУКО Андрей Геннадиевич**, профессор, Иркутск, Россия
Andrey G. SHCHUKO, Professor, Irkutsk, Russia**DADA Tanuj**, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India**GARWAY-HEATH David**, Professor of Ophthalmology, London, Great Britain**HARRIS Alon**, Professor of Ophthalmology, Indiana, USA**HOLLÓ Gabor**, Professor of Ophthalmology, Budapest, Hungary**KONSTAS Anastasios**, Professor of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece**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**TUULONEN Anja**, Professor of Ophthalmology, Tampere, Finland**WEINREB Robert**, Professor of Ophthalmology, San Diego, USA**YUCEL Yeni**, Professor of Ophthalmology, Toronto, Canada**КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ** научно-клиническое рецензируемое издание
Том 21, №4, 2021**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://clinopht.com/>**Главный редактор:** профессор Е.А. Егоров**Научные редакторы:** к.м.н. Ж.Г. Оганезова, к.м.н. А.Ю. Канторова**Редактор-корректор:** Т.В. Дека**Дизайн:** Д.Б. Баранов, Ю.М. Тарабрина**Распространение:** М.В. Казаков, Е.А. Шинтыпина,

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 № 303418. 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»

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК**Импакт-фактор РИНЦ 2020 — 0,716**

Дата выхода в свет 26.11.2021

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY**Vol. 21, №4, 2021****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://clinopht.com/>**Editor-in-Chief:** Evgeniy A. Egorov**Scientific editors:** Janna G. Oganезова, Anna Yu. Kantorova**Proof-reader:** Tat'yana V. Dekа**Design:** Dmitry B. Baranov,

Yuliya M. Tarabrina

Distribution: Mikhail V. Kazakov, Elena A. Shintyapina,

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. 303418. 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: 26/11/2021

Морфофункциональные изменения сетчатки в условиях послеоперационной гипотонии

В.П. Еричев, А.А. Антонов, А.А. Витков, Е.А. Рагозина, А.В. Волжанин

ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить изменения микрососудистого русла сетчатки в условиях гипотонической макулопатии (ГМ) после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ).

Материал и методы: в исследование было включено 35 пациентов (35 глаз) с декомпенсированной глаукомой II и III стадии, у которых после НГСЭ внутриглазное давление (ВГД) составляло менее 10 мм рт. ст. Помимо стандартного обследования пациентам до операции и на 1-й день после операции выполняли оптическую когерентную томографию с ангиографией (ОКТ-А). Оценивали плотность сосудов (vessel density, VD) на уровне радиальной перипапиллярной сети (РПС) на сканах диска зрительного нерва (зона сканирования 4×4 мм) и на уровне поверхностного сосудистого сплетения (ПСС) на снимках макулярной области (зона сканирования 6×6 мм), площадь фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) на сканах 3×3 мм.

Результаты исследования: у всех пациентов был достигнут гипотензивный эффект, ВГД было снижено в среднем на 17,7±8,3 мм рт. ст. У 15 больных наблюдалось ухудшение исходных показателей ОКТ-А (1-я группа), у 17 больных показатели ОКТ-А улучшились (2-я группа), у 3 больных не изменились. В 1-й группе VD изменилась в парафовеолярной зоне сверху на -1,5% [-2,45%, -0,85%], внизу — на -1,3% [-1,75%, -0,85%], в перипапиллярной зоне сверху — на -0,6% [-2,0%, -0,1%], внизу — на -1,1% [-2,4%, 0%]. Во 2-й группе VD изменилась в парафовеолярной зоне сверху на 0,85% [0%, 1,75%], внизу — на 1,2% [0,68%, 2,6%]; в перипапиллярной зоне сверху — на 1,2% [0,18%, 2,0%], внизу — на 0,95% [0,05%, 1,75%]. ВГД в 2 группах не различалось, показатели ОКТ-А с ВГД не коррелировали. Площадь ФАЗ после операции не изменилась.

Заключение: послеоперационная гипотония может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на микрососудистое русло сетчатки. Результаты ОКТ-А после НГСЭ не коррелируют с ВГД. Необходимы дальнейшие исследования для выявления прогностических факторов развития ГМ и оценки ее долгосрочного влияния на сосуды сетчатки.

Ключевые слова: глаукома, непроникающая глубокая склерэктомия, гипотоническая макулопатия, ОКТ-ангиография.

Для цитирования: Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А. и др. Морфофункциональные изменения сетчатки в условиях послеоперационной гипотонии. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):187–193. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-187-193.

Morphological and functional retinal changes in postoperative hypotony

V.P. Erichev, A.A. Antonov, A.A. Vitkov, E.A. Ragozina, A.V. Volzhanin

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze the retinal microvascular network changes in hypotony maculopathy after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS).

Patients and Methods: the study enrolled 35 patients (35 eyes) with uncontrolled glaucoma stages II and III in whom the intraocular pressure (IOP) level was less than 10 mm Hg after NPDS. In addition to a standard eye exam, all patients underwent optical coherence tomography angiography (OCTA) before and one day after surgery. In addition, the radial peripapillary capillary (RPC) network vessel density (VD) on 4×4-mm optic nerve scans, superficial vascular plexus (SVP) VD on 6×6-mm macular scans, and foveal avascular zone (FAZ) area on 3×3-mm scans were evaluated.

Results: IOP-lowering effect was reported in all patients, i.e., IOP level reduced by, on average, 17.7±8.3 mm Hg. In 15 patients, baseline OCTA parameters worsened (group 1). In 17 patients, OCTA parameters improved (group 2). In 3 patients, OCTA parameters remained unchanged (group 3). In group 1, parafoveal VD reduced by 1.5% [2.45%; 0.85%] in the superior sector and 1.3% [1.75%; 0.85%] in the inferior sector. Peripapillary VD reduced by 0.6% [2.0%; 0.1%] in the superior sector and 1.1% [2.4%; 0.0%] in the inferior sector. In group 2, parafoveal VD improved by 0.85% [0.0%; 1.75%] in the superior sector and 1.2% [0.68%; 2.6%] in the inferior sector. Peripapillary VD improved by 1.2% [0.18%; 2.0%] in the superior sector and 0.95% [0.05%; 1.75%] in the inferior sector. IOP levels were similar. No correlations between OCTA parameters and IOP levels were revealed. Postoperatively, the FAZ area remained unchanged.

Conclusions: postoperative hypotonia has a positive and negative impact on the retinal microvascular network. OCTA findings after NPDS demonstrate no correlations with IOP levels. Further studies are needed to identify prognostic factors of hypotony maculopathy and assess its long-term effects on retinal vessels.

Keywords: glaucoma, non-penetrating deep sclerectomy, hypotony maculopathy, OCTA.

For citation: Erichev V.P., Antonov A.A., Vitkov A.A. et al. Morphological and functional retinal changes in postoperative hypotony. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):187–193 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-187-193.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является одной из основных причин слепоты и необратимой слепоты в мире. По данным на 2020 г., среди лиц старше 50 лет из-за глаукомы ослепло около 3,6 млн человек, а снижение зрения до 0,33 или ниже было зафиксировано у 4,1 млн человек [1]. К 2040 г. общее число больных глаукомой может достичь 111,8 млн человек [2].

В силу особенностей возникновения и развития глаукому относят к хроническим неизлечимым заболеваниям, однако ее прогрессирование возможно остановить путем снижения внутриглазного давления (ВГД) до целевых показателей. Хотя медикаментозное и лазерное лечение в большинстве случаев позволяет достичь безопасного уровня ВГД, хирургическое вмешательство остается наиболее надежным способом достижения продолжительной компенсации офтальмотонуса.

Гипотоническая макулопатия (ГМ) ассоциирована с крайне низким уровнем ВГД, которое развивается при определенных состояниях: травме, дисфункции цилиарного тела, отслойке сетчатки и в ряде других случаев, а также при избыточной фильтрации внутриглазной жидкости после антиглаукомных вмешательств. Критерии гипотонии неоднородны: так называемая «статистическая» гипотония описывается как значение ВГД, которое ниже нормального на 2 мм рт. ст. или 2 стандартных отклонения — 10,1 мм рт. ст. [3] и 6,5 мм рт. ст. [4] соответственно. Описана также хроническая гипотония, определяемая как уровень ВГД менее 6 мм рт. ст. на протяжении не менее 3 мес. [5]. Однако для клинической практики более значимо наличие структурных изменений, которые влияют на зрительные функции. По данным разных авторов, у пациентов с послеоперационной гипотонией ГМ развивается в 10–33% случаев [6–8], при этом применение антиметаболитов в хирургии глаукомы увеличивает частоту развития этой патологии [6, 9–11].

На сегодняшний день имеется небольшое количество исследований, посвященных изучению состояния макулярной области в условиях избыточной офтальмогипотензии, индуцированной хирургическим вмешательством, с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) [12, 13]. К. Azuma et al. [14] выявили ГМ в 17 (15,2%) глазах из 112 после успешной трабекулэктомии с шунтом Ex-PRESS со снижением ВГД более чем на 30% либо ниже 14 мм рт. ст. В большинстве случаев ГМ, наблюдаемая на ОКТ, не визуализировалась на фудус-фотографиях, при этом признаки ГМ на ОКТ могли определяться уже при снижении ВГД ниже 10 мм рт. ст. Большинство же более ранних публикаций посвящено описанию картины ГМ на ОКТ на малых выборках (до 14 глаз) [15–18]. Авторы вышеупомянутых работ указывают на высокую чувствительность и большую клиническую значимость ОКТ для раннего выявления ГМ. Однако ни в одной из имеющихся работ не использованы возможности ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) для оценки изменений сосудистого русла сетчатки при ГМ. С учетом того, что классическая клиническая картина ГМ (интра- или субретинальная жидкость при наличии хориоретинальных складок и утолщении макулярной области) предполагает участие сосудистого русла сетчатки, обследование таких пациентов с помощью ОКТ-А позволяет расширить знания о патогенезе ГМ.

Цель исследования: изучить изменения микрососудистого русла сетчатки в условиях ГМ после НГСЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отделе глаукомы ФГБНУ «НИИГБ» нами проведено нерандомизированное проспективное обследование 35 пациентов (35 глаз) с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома» (ПОУГ) II и III стадии, которым по медицинским показаниям было проведено хирургическое лечение. Клинические данные пациентов представлены в таблице 1.

В исследование включали пациентов с ВГД менее 10 мм рт. ст. на следующий день после антиглаукомной операции, соответствовавших основным критериям включения: наличие развитой и далекозашедшей стадии ПОУГ, достаточная прозрачность оптических сред глаза, позволяющая получить качество ОКТ-сигнала не менее 7 баллов из 10, отсутствие в анамнезе других глазных заболеваний и интраокулярной хирургии (не считая неосложненной фактоэмulsификации), нормальный уровень артериального давления на момент проведения исследования.

Показанием к операции было наличие прогрессирующей оптиконеуропатии на фоне субкомпенсированного и декомпенсированного ВГД на максимально переносимом гипотензивном режиме. Во всех случаях была выполнена непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) по стандартной методике.

Всем пациентам до включения в исследование было проведено комплексное офтальмологическое обследование. Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора оптопиков и набора корригирующих стекол. Уровень ВГД определяли с помощью бесконтактного тонометра (Reichert 7, США).

Наряду с проведением стандартного ОКТ-исследования перипапиллярной и макулярной областей (оценка структурных параметров — толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки в макуле и слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной области) также проводили ОКТ в режиме ангиографии (Optopol, OPTOPOL Technology Sp., Польша). При этом оценивали плотность сосудов (vessel density, VD) на уровне радиальной перипапиллярной сети (РПС) на сканах диска зрительного нерва (зона сканирования 4×4 мм) и на уровне поверхностного сосудистого сплетения (ПСС) на снимках макулярной об-

Таблица 1. Клинические данные пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель / Parameter	Значение / Value
Возраст, лет / Age, years	63,2±9,3
Женщины / Women	19 (54,28%)
Мужчины / Men	16 (45,72%)
II стадия ПОУГ / Moderate POAG	14 (40%)
III стадия ПОУГ / Advanced POAG	21 (60%)
Максимально скорректированная острота зрения Best corrected visual acuity	0,8±0,2
Исходное ВГД, мм рт. ст. / Baseline IOP, mmHg	27,38±4,8

ласти (зона сканирования 6×6 мм). Также измеряли площадь фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) на сканах 3×3 мм. Исследование проводили до НГСЭ и на следующий день после операции.

Статистическая обработка выполнена в программном комплексе IBM SPSS. Проверка нормальности распределения проведена с помощью критерия Шапиро — Уилка и оценки асимметрии и эксцесса. Сравнение исследуемых критериев выполнено с помощью критерия ранговых знаков Вилкоксона. Корреляции показателей рассчитывали с помощью коэффициента Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент послеоперационного осмотра в результате НГСЭ гипотензивный эффект был достигнут у всех пациентов. Ни у одного пациента не наблюдали интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. В среднем ВГД было снижено на $17,7 \pm 8,3$ мм рт. ст. Анализ полученных данных всех пациентов показал выраженную дисперсию исследуемых показателей микроциркуляции (табл. 2).

Сравнительная оценка послеоперационных изменений кровотока сетчатки позволила разделить пациентов на 2 группы. В 1-ю группу вошли 15 глаз (42,9%) с отрицательной динамикой показателей ОКТ-А, во 2-ю группу — 17 глаз (48,5%) с положительной динамикой. У 3 (8,6%) пациентов не было выявлено изменений исследуемых показателей.

Степень снижения ВГД была сопоставима в обеих группах ($-15,5$ мм рт. ст. и $-15,4$ мм рт. ст.). Не было выявлено статистически значимой корреляции между степенью снижения ВГД или его послеоперационными значениями с динамикой показателей ОКТ-А.

Наиболее выраженная отрицательная динамика у пациентов 1-й группы наблюдалась как в верхней, так и в нижней половине ПСС в парафовеолярной области (табл. 3), в слое РПС наблюдались меньшие изменения VD. Во 2-й группе отрицательная динамика в равной степени присутствовала в РПС и ПСС.

В обеих группах не было выявлено статистически значимого изменения площади ФАЗ после хирургического вмешательства (табл. 4).

Приводим клинические наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка, 62 года, диагноз OD — ПОУГ II ст. Из анамнеза: в течение последних 6 мес. принимает аналог простагландинов и фиксированную комбинацию бета-блокатора и ингибитора карбоангидразы. Страдает ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью I ст. При осмотре: МКОЗ 1,0, роговично-компенсированное ВГД 31,7 мм рт. ст., передняя камера средней глубины, угол передней камеры (УПК) открыт, экзогенная пигментация, пигментная кайма радужки разрушена, псевдоэксфолиации, начальные помутнения хрусталика, диск зрительного нерва бледный, отношение экскавации к диску 0,7.

Пациентке выполнена НГСЭ, операция и ранний послеоперационный период — без осложнений, ВГД после операции — 7,4 мм рт. ст. На ОКТ-А после операции визуализируется уменьшение плотности сосудов перипапиллярного и парафовеолярного русла (рис. 1, 2).

Таблица 2. Исследуемые показатели

Table 2. Parameters studied

Показатель / Parameter	Среднее Mean	Мин Minimum	Макс Maximum
Возраст, лет / Age, years	63,2±9,3	55	82
Δ ВГД, мм рт. ст. / Δ IOP, mmHg	-17,7±8,3	-5,5	-35,4
Δ VD superior parafovea, %	-0,17±2,1	-5,1	5,2
Δ VD inferior parafovea, %	0,19±1,78	-3,5	4,6
Δ VD superior peripapillary, %	0,38±2,02	-2,8	4,7
Δ VD inferior peripapillary, %	-0,05±2,16	-5,5	4,5

Примечание. Здесь и в таблице 3: parafovea — парафовеа, peripapillary — перипапиллярная область.

Таблица 3. Показатели ОКТ-А у больных 1-й и 2-й групп (Me (Q1; Q3))

Table 3. OCTA parameters in groups 1 and 2 (Me (Q1; Q3))

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Δ ВГД, мм рт. ст. / Δ IOP, mmHg	-15,5 (-18,9; -12,4)	-15,4 (-25,4; -12,9)
Δ VD superior parafovea, %	-1,5 (-2,45; -0,85)	0,85 (0,00; 1,75)
Δ VD inferior parafovea, %	-1,3 (-1,75; -0,85)	1,2 (0,68; 2,6)
Δ VD superior peripapillary, %	-0,6 (-2,0; -0,1)	1,2 (0,18; 2,0)
Δ VD inferior peripapillary, %	-1,1 (2,4; 0,0)	0,95 (0,05; 1,75)

Таблица 4. Площадь ФАЗ до и после операции

Table 4. FAZ area before and after surgery

Группа Group	Площадь ФАЗ, мм ² / FAZ area, mm ²		p
	До операции Preoperatively	После операции Postoperatively	
1-я	0,336±0,145	0,349±0,0875	>0,05
2-я	0,304±0,145	0,352±0,100	>0,05

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка, 67 лет, диагноз OS — ПОУГ III ст. Из анамнеза: в течение последних 4 мес. принимает аналог простагландинов и фиксированную комбинацию бета-блокатора и ингибитора карбоангидразы. Страдает ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью II ст., бронхиальной астмой I ст. При осмотре: МКОЗ 0,8, роговично-компенсированное ВГД 31,2 мм рт. ст., передняя камера средней глубины, УПК открыт, экзогенная пигментация, пигментная кайма радужки частично разрушена, начальные помутнения хрусталика, диск зрительного нерва бледный, отношение экскавации к диску 0,8 с отсутствием нейроретинального пояса в височном сегменте.

Пациентке выполнена НГСЭ, операция и ранний послеоперационный период — без осложнений, ВГД после операции — 8,5 мм рт. ст. По данным ОКТ-А визуализируется увеличение плотности сосудов перипапиллярного и парафовеолярного русла после операции (рис. 3, 4).

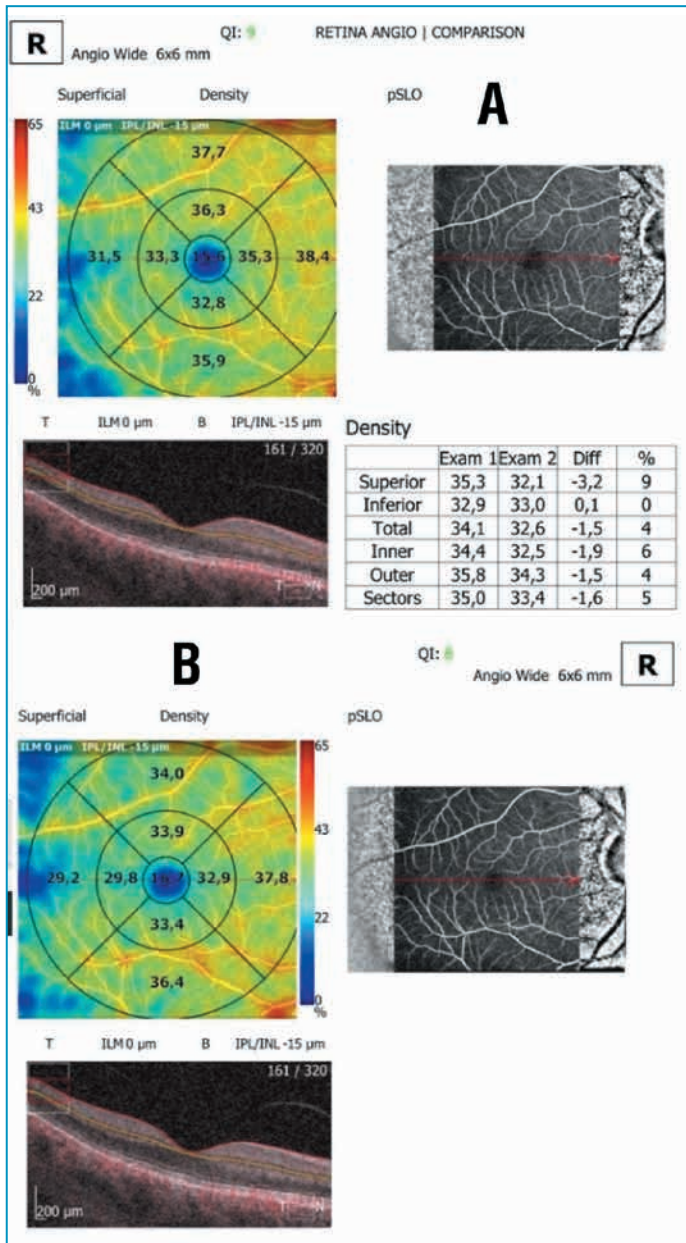


Рис. 1. Протокол исследования сосудов парафовеолярного русла правого глаза пациентки 62 лет до (А) и после (В) операции.

Здесь и на рис. 2–4 в сравнительной таблице указана разница (Diff.) между двумя исследованиями (Exam 1, Exam 2)

Fig. 1. Parafoveal vessel density of the right eye of a 62-year-old patient before (A) and after (B) surgery.

Here and on the figure 2–4 a comparative table illustrates differences (Diff.) between examinations 1 and 2 (Exam 1, Exam 2)

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние ВГД на кровообращение в сетчатке в настоящее время изучено недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы. Ранее подобные исследования проводили с изучением ретробульбарного кровотока [19]. С появлением ОКТ-А стало возможным неинвазивное (в отличие от флуоресцентной ангиографии) изучение микроциркуляторного русла сетчатки, которое, как отмечено ранее, обладает высокой диагностической значимостью, особенно у пациентов с ПОУГ.

В ряде исследований [20–22] не была выявлена зависимость между уровнем ВГД и параметрами ОКТ-А. Дру-

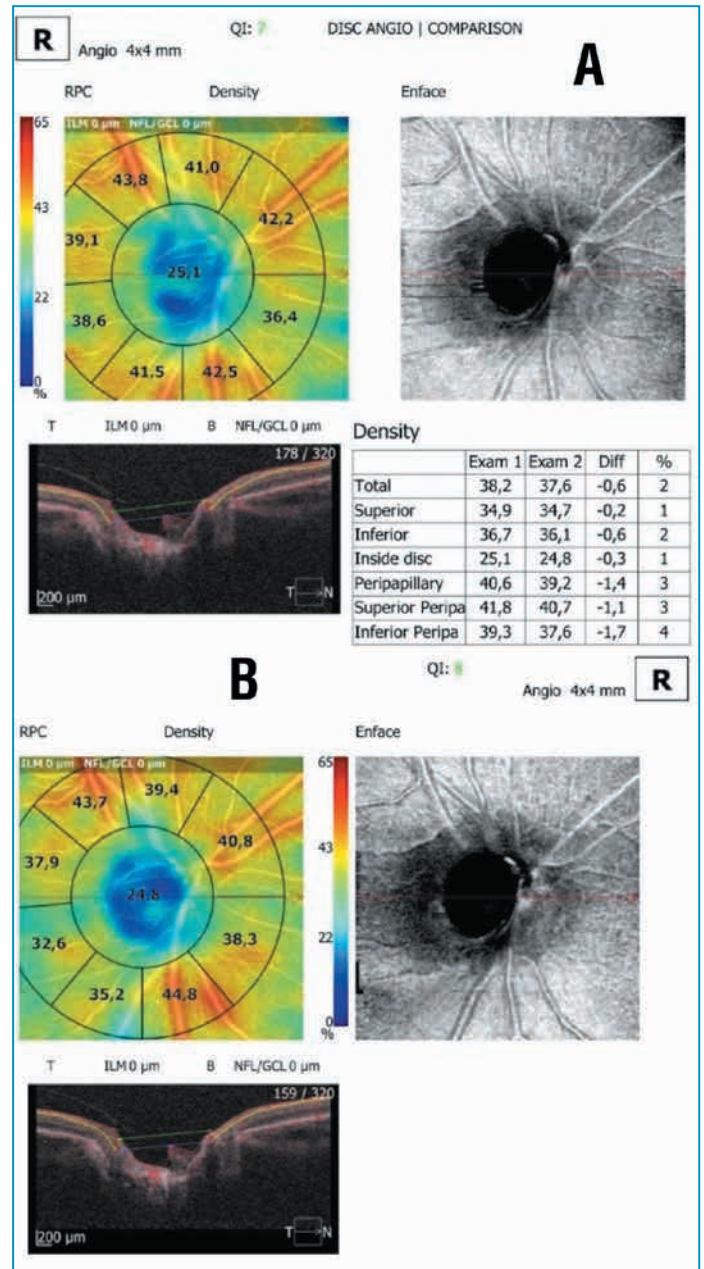


Рис. 2. Протокол исследования сосудов перипапиллярного русла правого глаза пациентки 62 лет до (А) и после (В) операции

Fig. 2. Peripapillary vessel density of the right eye of a 62-year-old patient before (A) and after (B) surgery

гие авторы [23, 24] при изучении влияния снижения ВГД (вследствие медикаментозной терапии) на параметры ОКТ-А отмечали положительную динамику показателей гемоперфузии. Так, E. Chihara et al. [25] сравнивали использование ингибиторов Rho-киназы и агониста α_2 -адренорецепторов бримонидина, описывая более выраженное улучшение параметров ОКТ-А при применении первого в сравнении с бримонидином. Однако недостатком данных работ является невозможность исключения прямого действия препаратов на кровоток глаза.

Число исследований влияния послеоперационной гипотонии на кровоток глаза ограничено: в зарубежной литературе представлены единичные данные исследований по этой тематике, при этом во всех работах выполняемым хирургическим вмешательством была трабекулэктомия.

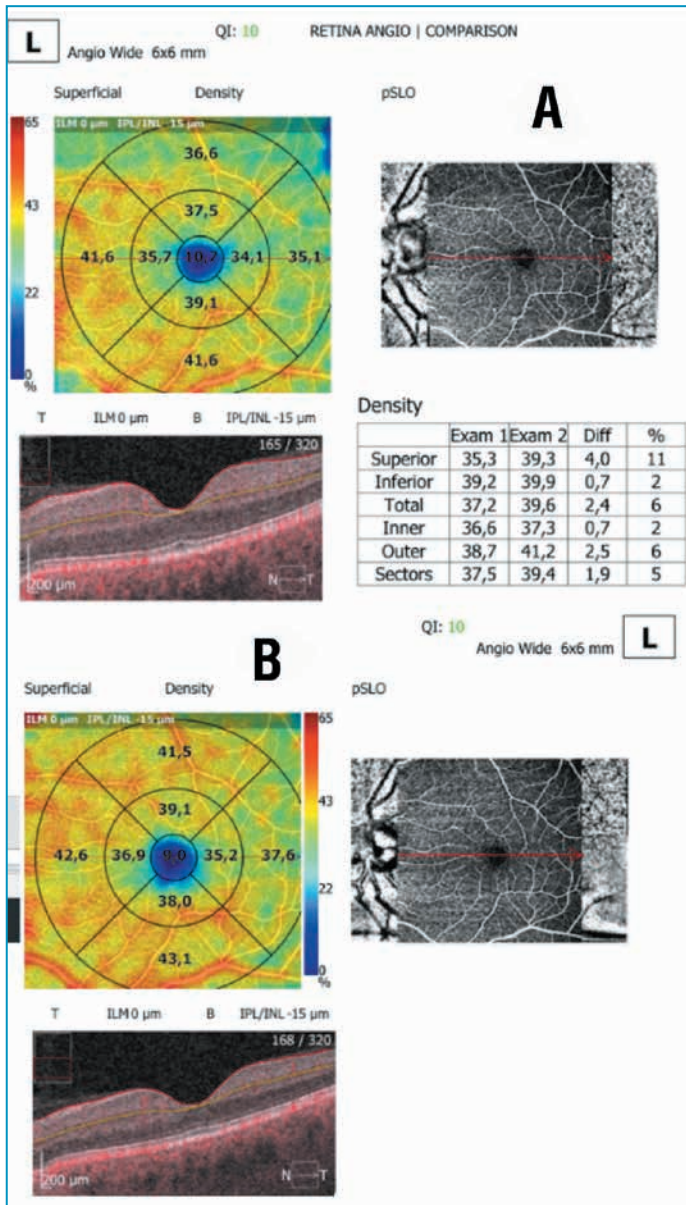


Рис. 3. Протокол исследования сосудов парафовеолярного русла левого глаза пациентки 67 лет до (А) и после (В) операции

Fig. 3. Parafoveal vessel density of the left eye of a 67-year-old patient before (A) and after (B) surgery

Так, С. Lommatzsch et al. [26] не обнаружили значимой разницы параметра VD до трабекулэктомии и через 6 мес. Отсутствие выраженных изменений параметров ОКТ-А также было отмечено в исследовании Р. Zéboulon et al. [27]. Единственное статистически значимое изменение было зафиксировано в нижневисочной области макулярной зоны, в которой после операции наблюдали снижение параметра VD. Как известно, при развитии глаукомы этот сегмент наиболее уязвим. Т.В. Ch'ng et al. [28] провели исследование микроциркуляции сетчатки с помощью ОКТ-А с самым большим сроком наблюдения, составившим 12 мес. В макулярной зоне через 1 мес. после операции было выявлено снижение плотности сосудов. При дальнейшем наблюдении к 6-му месяцу показатель возвращался к нормальным значениям, но к 12-му месяцу параметр VD уменьшался вновь. Авторы предполагают наличие нарушений механизма ауторегуляции кровотока у пациентов

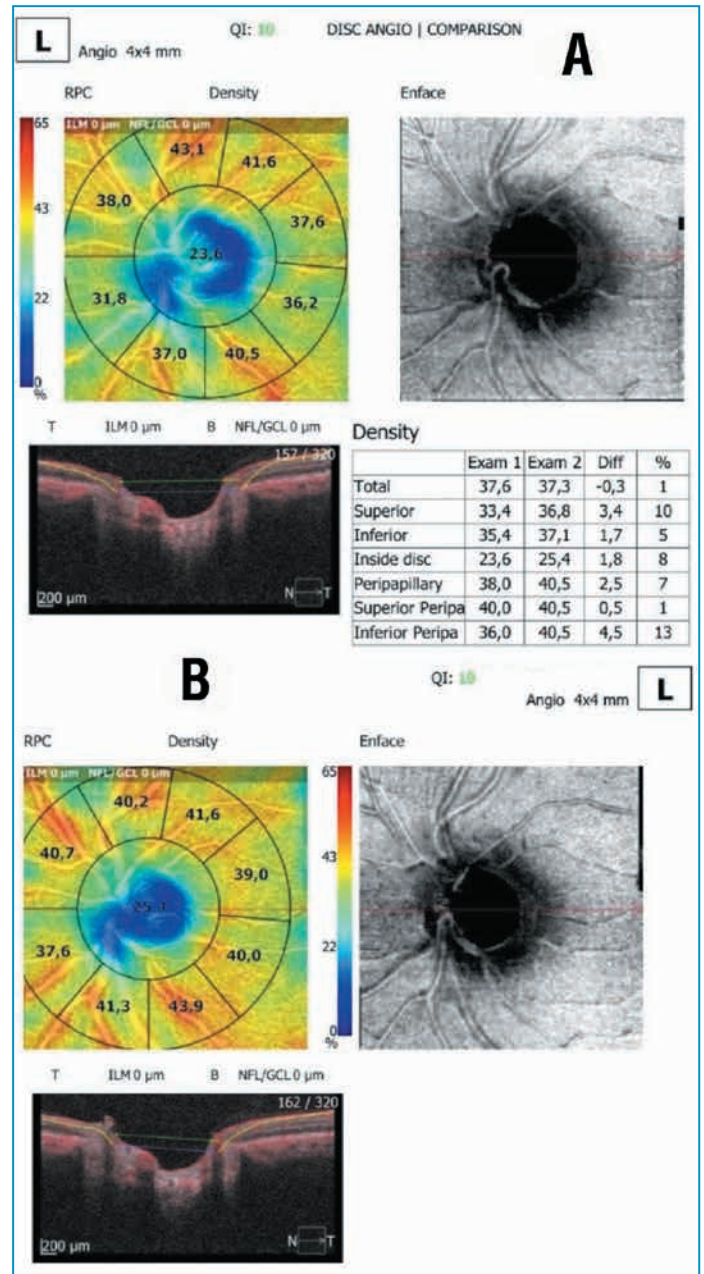


Рис. 4. Протокол исследования сосудов перипапиллярного русла левого глаза пациентки 67 лет до (А) и после (В) операции

Fig. 4. Peripapillary vessel density of the left eye of a 67-year-old patient before (A) and after (B) surgery

с ПОУГ. В исследовании J.W. Shin et al. [29] на 31 пациенте с ПОУГ изучили VD до и после трабекулэктомии одновременно с изменениями глубины решетчатой пластинки (РП). Улучшение микроциркуляции крови в перипапиллярной сетчатке наблюдалась у 19 (61,3%) пациентов, при этом была выявлена достоверная корреляция увеличения плотности сосудов с максимальным уменьшением глубины расположения РП (отношение шансов 1,062 при $p=0,026$). В связи с этим авторы делают предположение о большем влиянии на кровоток перипапиллярной области биомеханических параметров, чем уровня снижения ВГД. Подобные выводы о значимости биомеханических изменений были сделаны в исследовании J.A. Kim et al. [30], однако авторы не обнаружили послеоперационного изменения ангиографических показателей в преламинарной ткани, перипапиллярной

сетчатке и хориоидее. Показатель VD значимо достоверно увеличился (с 10,21% до 11,88%; $p=0,006$) только в зоне РП, причем отмечалась положительная корреляция со степенью уменьшения индекса кривизны РП.

Т.Н. Юрьева и соавт. [31] оценивали хориоретинальный кровоток после НГСЭ. Как и в нашем исследовании, авторы отмечали как положительную, так и отрицательную динамику параметра VD. При этом отрицательная динамика отмечена в глазах с выраженной послеоперационной гипотонией (2,8–4,3 мм рт. ст.), в остальных случаях динамика была положительная. В нашем исследовании корреляции с уровнем ВГД обнаружено не было. Различия результатов в вышеуказанных исследованиях можно объяснить небольшой величиной выборки, различным средним уровнем ВГД до операции, а соответственно, и различной степенью его снижения в результате хирургического вмешательства; использованием разных томографов, а также отсутствием учета эффекта возможного влияния других факторов (например, антиглаукомных препаратов).

Область сетчатки в пределах макулы, в которой отсутствуют капилляры, называют ФАЗ. Именно эта область ответственна за центральную остроту зрения [32]. Площадь ФАЗ у здоровых людей молодого возраста составляет в среднем $0,32 \pm 0,11$ мм² у женщин и $0,23 \pm 0,09$ мм² у мужчин (при измерении площади ФАЗ на уровне ПСС) [33]. Данный параметр зависит от пола, возраста, переднезадней оси глаза и толщины макулярной области [34, 35]. У пациентов с глаукомой площадь ФАЗ по сравнению с таковой у здоровых лиц увеличена [36]. Было показано, что площадь ФАЗ у больных глаукомой больше в глазах с центральным дефектом полей зрения [37]. В нашем исследовании площадь ФАЗ у большинства пациентов до операции находилась в пределах нормальных значений. В отличие от описанной выше работы T.W. Ch'ng et al. [28], в нашем исследовании не происходило статистически значимого изменения площади ФАЗ после операции. Однако при этом стоит учитывать разный объем хирургического вмешательства в сравниваемых исследованиях.

Нашему исследованию свойственны некоторые ограничения. Малое число пациентов, включенных в исследование, объясняется сложностью выполнения исследования ОКТ-А у пациентов с ПОУГ (проведение исследования без расширения зрачка, сложность неподвижной фиксации взора у пациентов с выраженными изменениями полей зрения). В исследуемую группу мы включали пациентов с компенсированным уровнем артериального давления, но не оценивали наличие и объемы применяемых системных препаратов, которые могли исказить результаты исследования, а также наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет. Также сложно оценить потенциальное влияние применения антиглаукомных препаратов на микроциркуляцию глаза. Вследствие этических и медицинских причин невозможно отменить гипотензивный режим для исключения влияния данного фактора. Факторы, непосредственно связанные с хирургическим вмешательством (нанесение разрезов на склеру, воспалительная реакция, применение цитостатиков и послеоперационных противовоспалительных лекарственных средств), вероятнее всего, также в некоторой мере связаны с изменением микроциркуляции сетчатки. Наконец, следует учитывать ограничения, связанные непосредственно с ОКТ-А и техническими возможностями прибора. На сегодняшний день рассчитываемые прибором количественные показатели (VD, ФАЗ и др.) остаются очень

изменчивыми. Плавающие помутнения в стекловидном теле, анатомические послеоперационные изменения (репозиция перипапиллярной склеры [38], изменение экскавации диска зрительного нерва [39], изменение структуры сетчатки в условиях гипотонии) не учитываются современной версией томографа при сравнении в режиме follow-up. Кроме того, согласно данным Н.В. Lim et al. [40], для качественного сравнения двух снимков сила сигнала должна быть абсолютно идентичной и составлять как минимум 9 баллов из 10 согласно встроенной в прибор системе оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлены наши первые результаты в рамках исследования изменений регионарного кровотока после НГСЭ у пациентов с диагнозом ПОУГ методом ОКТ-А. Выявлено снижение показателей ОКТ-А в 42,9% случаев и положительная динамика в 48,5%. Результаты ОКТ-А после НГСЭ не коррелировали с уровнем ВГД. Наиболее выраженная отрицательная динамика плотности сосудов наблюдалась как в верхней, так и в нижней половине в парафовеолярной области, в слое РПС наблюдались меньшие изменения VD. Положительная динамика в равной степени присутствовала в РПС и ПСС. Поскольку снижение ВГД в результате антиглаукомной операции может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на микроциркуляторное русло сетчатки, не зависящее от уровня ВГД, получаемые данные позволяют выбрать адекватную стратегию пред- и послеоперационного ведения индивидуально для каждого пациента. Актуальным представляется дальнейшее исследование возможных прогностических факторов изменений регионарного кровотока, а также их непосредственное влияние на течение глаукомы.

Литература/References

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144–e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
2. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
3. Schubert H.D. Postsurgical hypotony: relationship to fistulization, inflammation, chorioretinal lesions, and the vitreous. *Surv Ophthalmol*. 1996;41(2):97–125. DOI: 10.1016/s0039-6257(96)80001-4.
4. Pederson J.E. Ocular hypotony. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1986;105(2):220–226.
5. Nuyts R.M., Greve E.L., Geijssens H.C., Langerhorst C.T. Treatment of hypotony maculopathy after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(3):322–331. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72956-3.
6. Fannin L.A., Schiffman J.C., Budenz D.L. Risk factors for hypotony maculopathy. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1185–1191. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00227-6.
7. Tseng V.L., Kim C.H., Romero P.T. et al. Risk Factors and Long-Term Outcomes in Patients with Low Intraocular Pressure after Trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2017;124(10):1457–1465. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.014.
8. Saeedi O.J., Jefferys J.L., Solus J.F. et al. Risk factors for adverse consequences of low intraocular pressure after trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2014;23(1):e60–68. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000008.
9. Suner I.J., Greenfield D.S., Miller M.P. et al. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. *Ophthalmology*. 1997;104(2):207–214; discussion 214–205. DOI: 10.1016/s0161-6420(97)30332-7.
10. Costa V.P., Wilson R.P., Moster M.R. et al. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg*. 1993;24(6):389–394.
11. Rasheed el-S. Initial trabeculectomy with intraoperative mitomycin-C application in primary glaucomas. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(5):360–366.
12. Dellaporta A. Fundus changes in postoperative hypotony. *Am J Ophthalmol*. 1955;40(6):781–785. DOI: 10.1016/0002-9394(55)91105-3.
13. Еричев В.П., Петров С.Ю., Орехова Н.А., Эльмурзаева Л.Х. Гипотоническая макулопатия после глаукомной хирургии: механизмы развития, методы профилактики и терапии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2020;20(1):26–31. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-1-26-31.

- [Erichew V.P., Petrov S.Yu., Orekhova N.A., El'murzaeva L.Kh. Hypotony maculopathy after glaucoma surgery: pathogenic mechanisms, diagnostic tools, and treatment modalities. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2020;20(1):26–31 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-1-26-31.
14. Azuma K., Saito H., Takao M., Araie M. Frequency of hypotonic maculopathy observed by spectral domain optical coherence tomography in post glaucoma filtration surgery eyes. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;19:100786. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100786.
15. Budenz D.L., Schwartz K., Gedde S.J. Occult hypotony maculopathy diagnosed with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(1):113–114. DOI: 10.1001/archoph.123.1.113.
16. Klink T., Lieb W.E., Göbel W. Early and late findings with optical coherence tomography (OCT) in patients with postoperative hypotonia. *Ophthalmologie*. 2000;97(5):353–358. DOI: 10.1007/s003470050536.
17. Lima V.C., Prata T.S., Castro D.P. et al. Macular changes detected by Fourier-domain optical coherence tomography in patients with hypotony without clinical maculopathy. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(3):e274–277. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01719.x.
18. Goodkin M.L., Grewal D.S., Greenfield D.S. Three-dimensional high-speed optical coherence tomography for diagnosis of hypotony maculopathy after glaucoma filtration surgery. *J Glaucoma*. 2010;19(6):349–355. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181bd59c.
19. Trible J.R., Sergott R.C., Spaeth G.L. et al. Trabeculectomy is associated with retrobulbar hemodynamic changes. A color Doppler analysis. *Ophthalmology*. 1994;101(2):340–351. DOI: 10.1016/s0161-6420(13)31332-3.
20. Wang X., Jiang C., Ko T. et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(9):1557–1564. DOI: 10.1007/s00417-015-3095-y.
21. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N. et al. Regional Comparisons of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2016;171:75–83. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.08.030.
22. Patel N., McAllister F., Pardon L., Harwerth R. The effects of graded intraocular pressure challenge on the optic nerve head. *Exp Eye Res*. 2018;169:79–90. DOI: 10.1016/j.exer.2018.01.02.
23. Holló G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *J Glaucoma*. 2017;26(1):e7–e10. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000527.
24. Юрьева Т.Н., Жукова С.И. ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(3):43–49. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49.
- [Yurieva T.N., Zhukova S.I. OCT angiography in a comprehensive assessment of hypotensive therapy effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(3):43–49 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49.
25. Chihara E., Dimitrova G., Chihara T. Increase in the OCT angiographic peripapillary vessel density by ROCK inhibitor ripasudil instillation: a comparison with brimonidine. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(7):1257–1264. DOI: 10.1007/s00417-018-3945-5.
26. Lommatzsch C., Rothaus K., Koch J.M. et al. Retinal perfusion 6 months after trabeculectomy as measured by optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*. 2019;39(11):2583–2594. DOI: 10.1007/s10792-019-01107-7.
27. Zéboulon P., Lévêque P.M., Brasnu E. et al. Effect of surgical intraocular pressure lowering on peripapillary and macular vessel density in glaucoma patients: an optical coherence tomography angiography study. *J Glaucoma*. 2017;26(5):466–472. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000652.
28. Ch'ng T.W., Gillmann K., Hoskens K. et al. Effect of surgical intraocular pressure lowering on retinal structures — nerve fibre layer, foveal avascular zone, peripapillary and macular vessel density: 1 year results. *Eye (Lond)*. 2020;34(3):562–571. DOI: 10.1038/s41433-019-0560-6.
29. Shin J.W., Sung K.R., Uhm K.B. et al. Peripapillary microvascular improvement and lamina cribrosa depth reduction after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(13):5993–5999. DOI: 10.1167/iovs.17-22787.
30. Kim J.A., Kim T.W., Lee E.J. et al. Microvascular changes in peripapillary and optic nerve head tissues after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(11):4614–4621. DOI: 10.1167/iovs.18-25038.
31. Юрьева Т.Н., Жукова С.И., Помкина И.В. Хориоидальный кровоток у больных с глаукомой в условиях офтальмогипертензии и компенсированного внутриглазного давления. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(4):91–97. DOI: 10.15372/SSMJ20200413.
- [Yurieva T.N., Zhukova S.I., Pomkina I.V. Choroidal blood flow in glaucoma patients in conditions of ophthalmic hypertension and compensated intraocular pressure. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(4):91–97 (in Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20200413.
32. Jonas J.B., Schneider U., Naumann G.O. Count and density of human retinal photoreceptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(6):505–510. DOI: 10.1007/BF00181769.
33. Ghassemi F., Mirshahi R., Bazvand F. et al. The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29(4):293–299. DOI: 10.1016/j.joco.2017.06.004.
34. Tan P.E., Balaratnasingam C., Xu J. et al. Quantitative Comparison of Retinal Capillary Images Derived By Speckle Variance Optical Coherence Tomography With Histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3989–3996. DOI: 10.1167/iovs.14-15879.
35. Noscas F., Sellam A., Glacet-Bernard A. et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT211–223. DOI: 10.1167/iovs.15-18793.
36. Zivkovic M., Dayanir V., Kocaturk T. et al. Foveal Avascular Zone in Normal Tension Glaucoma Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3079141. DOI: 10.1155/2017/3079141.
37. Kwon J., Choi J., Shin J.W. et al. Alterations of the Foveal Avascular Zone Measured by Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma Patients With Central Visual Field Defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(3):1637–1645. DOI: 10.1167/iovs.16-21079.
38. Heickell A.G., Bellezza A.J., Thompson H.W., Burgoyne C.F. Optic disc surface compliance testing using confocal scanning laser tomography in the normal monkey eye. *J Glaucoma*. 2001;10(5):369–382. DOI: 10.1097/00061198-200110000-00002.
39. Lesk M.R., Spaeth G.L., Azuara-Blanco A. et al. Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analyzed with a scanning laser tomograph. *Ophthalmology*. 1999;106(5):1013–1018. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00526-6.
40. Lim H.B., Kim Y.W., Kim J.M. et al. The Importance of Signal Strength in Quantitative Assessment of Retinal Vessel Density Using Optical Coherence Tomography Angiography. 2018;8:12897. DOI: 10.1038/s41598-018-31321-9.

Сведения об авторах:

Еричев Валерий Петрович — д.м.н., профессор, заведующий отделом глаукомы; ORCID iD 0000-0001-6842-7164.

Антонов Алексей Анатольевич — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы; ORCID iD 0000-0002-5171-8261.

Витков Александр Александрович — младший научный сотрудник отдела глаукомы; ORCID iD 0000-0001-7735-9650.

Рагозина Екатерина Александровна — младший научный сотрудник отдела глаукомы; ORCID iD 0000-0002-6980-4563.

Волжанин Андрей Вячеславович — к.м.н., младший научный сотрудник отдела глаукомы; ORCID iD 0000-0002-1421-8882.

ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б.

Контактная информация: *Витков Александр Александрович, e-mail: avitkov.niigb@gmail.com.*

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.08.2021.

About the authors:

Valeriy P. Erichev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Division of Glaucoma; ORCID iD 0000-0001-6842-7164.

Aleksey A. Antonov — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Division of Glaucoma; ORCID iD 0000-0002-5171-8261.

Aleksandr A. Vitkov — junior researcher of the Division of Glaucoma; ORCID iD 0000-0001-7735-9650.

Ekaterina A. Ragozina — junior researcher of the Division of Glaucoma; ORCID iD 0000-0002-6980-4563.

Andrey A. Volzhanin — C. Sc. (Med.), junior researcher of the Division of Glaucoma; ORCID iD 0000-0002-1421-8882.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation

Contact information: *Aleksandr A. Vitkov, e-mail: avitkov.niigb@gmail.com.*

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

There is no conflict of interests.

Received 30.08.2021.

Анализ современных тенденций в изучении глаукомы на основе обзора научных публикаций

Л.А. Запорожец¹, В.Н. Алексеев², Е.А. Егоров³, Е.Б. Мартынова², Ю.А. Алексеев²

¹ ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ современной литературы и формирование представления о тенденциях в изучении глаукомы, ее этиологии, патогенезе, клиническом течении, проблемах диагностики и лечения на основании изучения публикаций за последние 50 лет.

Материал и методы: проведен анализ публикаций о глаукоме англоязычной медицинской платформы PubMed за 50 лет (1970–2019 гг.), публикаций «Офтальмологического журнала» и American Journal of Ophthalmology за тот же период и данных популярных офтальмологических журналов, имеющих в свободном электронном доступе, — «Национального журнала глаукома» и British Journal of Ophthalmology за последние 10 лет (2010–2019 гг.).

Результаты исследования: анализ публикаций о глаукоме показал, что за период с 1970 г. по настоящее время наблюдается постоянный рост интереса к изучению всех аспектов этого заболевания. За период 2010–2019 гг. вырос интерес к индивидуальному подходу в изучении и лечении глаукомы. Приоритетными направлениями исследований как в отечественной, так и в зарубежной литературе за этот период стали изучение теоретических основ заболевания (33,3% и 26,2% соответственно) и совершенствование хирургических методов лечения глаукомы (20,7% и 17,9% соответственно). При этом интерес к хирургическому лечению глаукомы с 1970 г. по настоящее время преобладает в отечественной научной литературе, однако темпы его роста снизились к 2019 г. В 1980-е гг. наибольший интерес у врачей-офтальмологов вызывало изучение функционального статуса глаукомы с помощью данных автоматизированной периметрии, с 2000 г. сфера интересов переместилась в сторону изучения морфометрических параметров головки зрительного нерва с помощью оптической когерентной томографии.

Заключение: основные направления изучения глаукомы одинаковы в России и за рубежом — это проблемы изучения теоретических аспектов заболевания (этиологии, патогенеза) и совершенствование хирургических методов лечения. Полученные данные выявляют рост интереса к индивидуальному подходу в изучении глаукомы. С 2010 г. в отечественной медицинской литературе увеличилось количество публикаций, посвященных консервативному лечению глаукомы. Наиболее перспективным диагностическим направлением в настоящее время представляется исследование морфометрических параметров диска зрительного нерва при глаукоме.

Ключевые слова: первичная глаукома, научные публикации, автоматизированная периметрия, Гейдельбергская ретинальная томография, оптическая когерентная томография, лечение глаукомы.

Для цитирования: Запорожец Л.А., Алексеев В.Н., Егоров Е.А. и др. Анализ современных тенденций в изучении глаукомы на основе обзора научных публикаций. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):194–199. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-194-199.

Current trends in studying glaucoma: a review of published data

L.A. Zaporozhets¹, V.N. Alekseev², E.A. Egorov³, E.B. Martynova², Yu.A. Alekseev²

¹Leningrad Regional Clinical Hospital, St.-Petersburg, Russian Federation

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St.-Petersburg, Russian Federation

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

ABSTRACT

Aim: to analyze recently published data on the trends in glaucoma studies, etiology, pathogenesis, clinical course, diagnostic challenges, and treatment for glaucoma based on current recommendations and published data over the last 50 years.

Materials and Methods: this paper reviews English published data on glaucoma indexed in PubMed database and papers from the "Ophthalmological Journal" and "American Journal of Ophthalmology" over 50 years (1970–2019), and open access journals («National Journal Glaucoma» and "British Journal of Ophthalmology") over the last ten years (2010–2019).

Results: published data analysis demonstrated a steadily increased interest in studying all aspects of glaucoma from 1970 until now. In 2010–2019, there was a growing interest in the personalized approach to the study and treatment of glaucoma. Over this period, studies on the fundamental basis of glaucoma and its surgical management became the priority in Russia and foreign countries. Meanwhile, the interest in glaucoma surgery is still predominant in Russian published data from 1970 until now (although its growth rate reduced by 2019). In the 1980s, studying the functional status of glaucoma using automated perimetry gained the most popularity. Since 2000, the interest has switched to the morphometry of optic nerve head (ONH) using optical coherence tomography.

Conclusions: primary studies on glaucoma are similar in Russia and foreign countries, i.e., theoretical aspects (etiology and pathogenesis) and improving surgical techniques. Our findings demonstrate a growing interest in a personalized approach to study glaucoma. Since 2010, there has been an increase in domestic published data on conservative treatment for glaucoma. To date, the most promising diagnostic modality is ONH morphometry.

Keywords: *primary glaucoma, published data, automated perimetry, Heidelberg retinal tomography, optical coherence tomography, glaucoma treatment.*

For citation: *Zaporozhets L.A., Alekseev V.N., Egorov E.A. et al. Current trends in studying glaucoma: a review of published data. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):194–199 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-194-199.*

ВВЕДЕНИЕ

Среди актуальных проблем офтальмологии глаукома занимает одно из ведущих мест. Значительное количество современных публикаций посвящены изучению различных сторон этого многофакторного заболевания, и основную информацию о тенденциях в изучении глаукомы, несмотря на повсеместное развитие информационных интернет-порталов, врачи-офтальмологи получают при чтении специализированной медицинской литературы.

По статистике, американские врачи тратят на чтение периодической печати 2–5 ч в неделю и получают до 12 журналов (платных и бесплатных). В России 38% врачей уделяют чтению специализированной литературы до 5 ч в неделю и 37% врачей — более 5 ч в неделю [1].

При контакте с огромным массивом информации неизбежно возникает ряд проблем. Одной из таких проблем является систематизация полученной информации. Общими рекомендациями для этого являются следующие положения:

1. Обращать внимание на авторов и название организации, в которой выполнена работа. Известность авторов и организации служит гарантией того, что специалист ознакомится с качественной работой.
2. Внимательно знакомиться с разделом работы, который называется «Материал и методы исследования». Распространенной практикой стала реклама «принципов доказательной медицины», что продиктовано определенными обязательствами издания, но не всегда эти принципы соблюдаются, в чем можно убедиться, изучив соответствующий раздел научной статьи.
3. Критериями качественно выполненной публикации должно быть наличие введения, цели, задач исследования, материалов и методов исследования, включая адекватный статистический анализ полученных результатов и их обсуждение, выводы и заключение.

Решение читателя о применимости результатов статьи является субъективной целью чтения специализированной литературы и не обязательно является целью самой статьи.

С субъективной целью специализированную литературу читают для того, чтобы:

- быть в курсе событий в своей профессиональной области;
- знать, как работают с больными опытные специалисты;
- правильно интерпретировать современные диагностические методы;
- знать клинические особенности и течение заболеваний;
- понимать этиологию и патогенез болезней;
- отличать полезное лечение от бесполезного и вредного вмешательства;
- разбираться в сообщениях о необходимости, полезности, выгоды и экономичности методов лечения и профилактики;

– производить впечатление на других специалистов. Целями написания самой научной статьи, как показывает анализ, могут быть:

- определение диагностической ценности изучаемого метода;
- определение эффективности и безопасности лекарственного средства;
- сравнение различных схем лечения;
- обзор литературы;
- метаанализ.

Целью этого исследования стал анализ современной литературы и формирование представления о тенденциях в изучении глаукомы, ее этиологии, патогенезе, клиническом течении, проблемах диагностики и лечения с учетом перечисленных выше рекомендаций и на основании изучения публикаций за последние 50 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В целях улучшения восприятия информации в любой научной литературе традиционно принято смысловое деление на разделы, посвященные разным отраслям знаний. В медицинских журналах, как правило, выделяют разделы, посвященные клиническим исследованиям, экспериментальным исследованиям, практическому здравоохранению и пр. Публикации о глаукоме, ее этиологии, патогенезе, клиническом течении, проблемах диагностики и лечения также условно подразделяют по соответствию с той или иной журнальной дифференциацией.

Для анализа тенденций в изучении глаукомы в данной работе рассмотрены отечественные и зарубежные публикации за большой период времени. Проведен анализ данных англоязычной медицинской платформы PubMed за 50 лет (1970–2019 гг.), публикаций «Офтальмологического журнала» и *American Journal of Ophthalmology* за тот же период и данных популярных офтальмологических журналов, имеющих в свободном электронном доступе, — «Национального журнала глаукома» и *British Journal of Ophthalmology* за последние 10 лет (2010–2019 гг.).

Сервис PubMed был создан Национальным центром информации о биотехнологиях (NCBI), представляет собой электронно-поисковую систему с бесплатным доступом к 30 млн публикаций из 4800 индексируемых журналов по медицинской тематике [2, 3]. Основным ключевым словом для поиска необходимых публикаций стало название изучаемого заболевания: "Glaucoma".

Для изучения публикаций в «Национальном журнале глаукома» и *British Journal of Ophthalmology* за последнее десятилетие (2010–2019 гг.) предложено более дробное деление статей по ряду признаков, которые соотношались с субъективными целями изучения специализированной литературы. Задачей такого деления было определение и сравнение основных тенденций в изучении глаукомы в России и за рубежом. Выделены следующие 9 групп статей:

1. Теоретические статьи — условное название статей, в которых представлены различные аспекты этиологии, патогенеза и течения глаукомы (не касаясь их практической реализации в настоящее время).
2. Практические статьи — условное название статей, посвященных изучению и поддержке практической деятельности врачей-офтальмологов.
3. Хирургическое направление — материалы, посвященные изучению современных тенденций в хирургии глаукомы.
4. Терапевтическое направление — материалы, посвященные изучению современных тенденций в консервативном лечении глаукомы.
5. Педиатрическое направление — статьи, посвященные изучению глаукомы у детей и подростков.
6. Социально-экономическое направление — статьи, посвященные изучению образа жизни людей с глаукомой, их доходов и расходов, проблем социальной помощи.
7. Информатика и медицина — статьи о внедрении компьютерных технологий и программ в процесс выявления и наблюдения больных с глаукомой.
8. Диагностическое направление — изучение методов диагностики глаукомы, применяемых в повседневной практике.
9. Соматическая патология и глаукома — статьи, посвященные изучению взаимосвязей между сопутствующей соматической патологией и глаукомой.

Общее количество статей о глаукоме в отечественной и зарубежной литературе составило 514, из них в отечественных журналах было опубликовано 213 статей, в зарубежных — 301 статья. Период изучения публикаций составил 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными разделами публикаций в базе PubMed являются следующие: Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review и Systematic Review [3]. Общая тенденция по всем разделам за период с 1970 по 2019 г. включительно представлена на рисунке 1.

На рисунках 2 и 3 представлены тенденции в изучении глаукомы за этот же период времени по отдельным тематическим разделам. Исключен раздел Books and Documents, т. к. в нем, как правило, содержится информация об изданиях, дублирующих научные публикации за более ранний период времени.

Обращает на себя внимание тот факт, что данные статистики по ряду разделов приводятся не с 1970 г., а с более позднего периода времени. Так, статистическая информация по разделу Clinical Trial представлена с 1975 г., по разделу Meta-Analysis — с 1993 г., по разделам Randomized Controlled Trial и Review — с 1975 г., по разделу Systematic Review — с 1999 г. Это связано с совершенствованием базы данных и последовательным формированием соответствующих концептуальных поисковых областей сервиса PubMed.

Анализируя графики, представленные на рисунках 2 и 3, можно увидеть постоянный рост публикаций по изучению глаукомы с 1970 г. Пиковые значения по разделам Clinical Trial и Randomized Controlled Trial приходятся на период 2000–2009 гг. По остальным разделам количество публикаций продолжает расти.

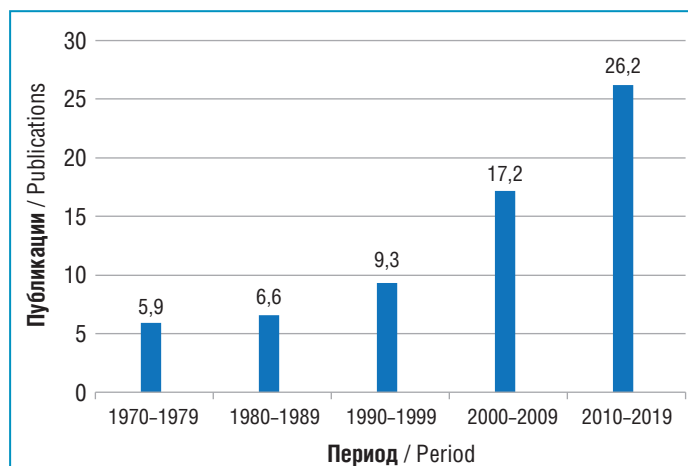


Рис. 1. Общая тенденция в изучении глаукомы с 1970 по 2019 г.

Fig. 1. Overall trends in studying glaucoma in 1970–2019

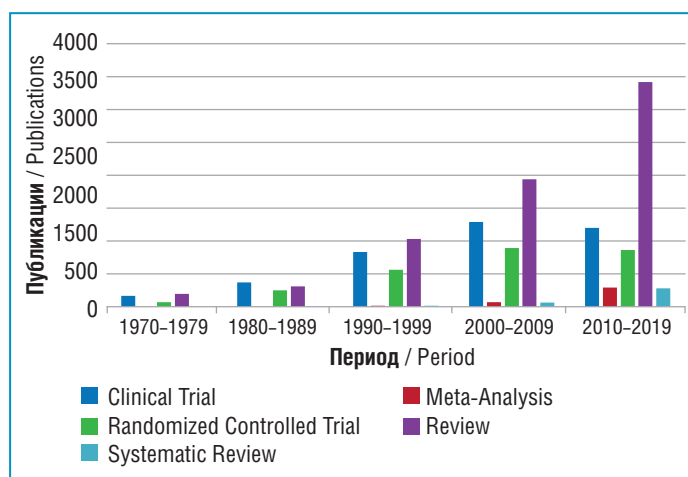


Рис. 2. Тенденция в изучении глаукомы с 1970 по 2019 г. по разделам Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review

Fig. 2. Trends in studying glaucoma in 1970–2019 (Clinical Trial, Meta Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review)

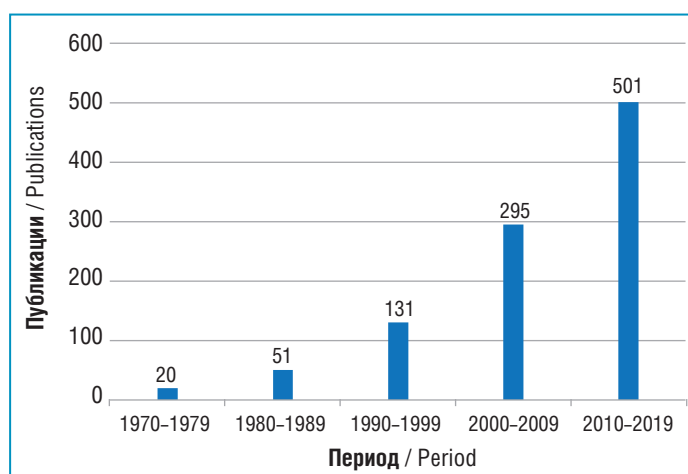


Рис. 3. Тенденция в изучении глаукомы с 1970 по 2019 г. с учетом индивидуального подхода

Fig. 3. The trend in the study of glaucoma from 1970 to 2019, taking into account the individual approach

Таблица 1. Распределение статей по группам**Table 1.** Paper distribution by groups

Группа Group	Теоретические статьи Theoretical articles	Практические статьи Practical articles	Хирургическое направление Surgery	Терапевтическое направление Therapy	Педиатрическое направление Pediatric glaucoma	Социально-экономическое направление Social economic aspects	Информатика и медицина Informatics and medicine	Диагностическое направление Diagnosis	Соматическая патология и глаукома Somatics comorbidities and glaucoma	Итого Total
Отечественные журналы, % Russian journals, %	33,3	9,9	20,7	15,9	0,5	4,2	0,5	8,4	6,6	100
Зарубежные журналы, % Foreign journals, %	26,2	3,9	17,9	9	4	12,3	3	17,7	6	100

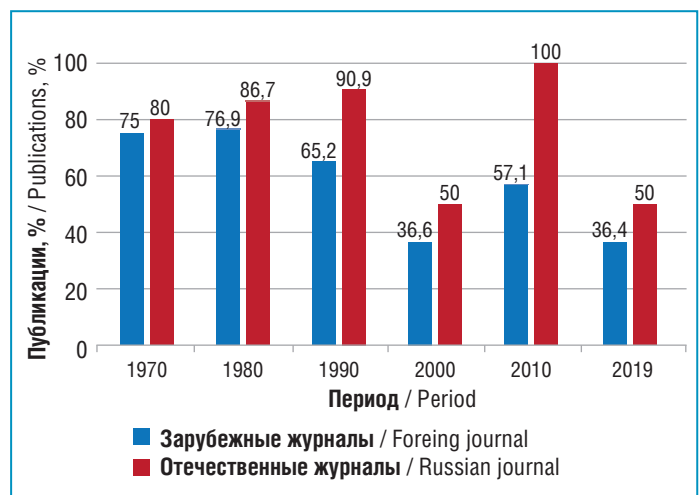
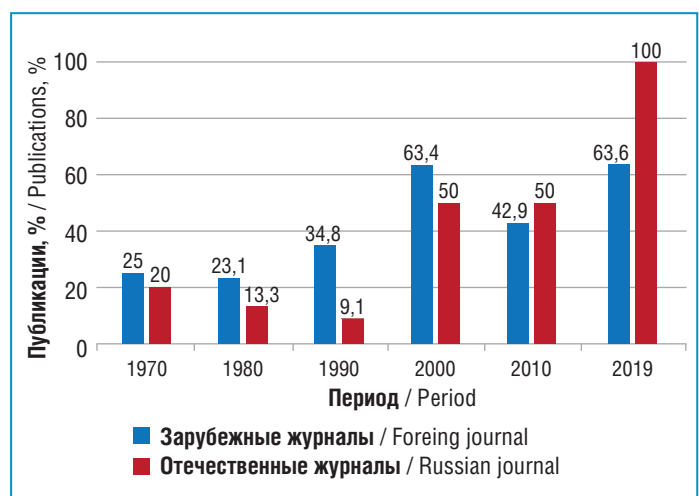
Мы предположили, что незначительное снижение количества публикаций по разделам Clinical Trial и Randomized Controlled Trial за период 2010–2019 гг. связано с перераспределением интересов от коллективных (что практиковалось при клинических исследованиях) к индивидуальному (персонализированному) подходу к выявлению и лечению глаукомы [4–6], и проанализировали данные сервиса PubMed по этой комбинации признаков.

Как представлено на рисунке 3, имеет место значительный прирост количества публикаций по изучению глаукомы с учетом индивидуального подхода именно за период с 2010 по 2019 г.

Приоритетные направления в изучении глаукомы были исследованы за более короткий период времени (2010–2019 гг.) на примерах российского «Национального журнала глаукома», основным направлением которого является изучение этого заболевания, и British Journal of Ophthalmology. Распределение статей этих журналов по условным группам представлено в таблице 1.

Как в отечественном, так и в зарубежном журнале ведущие позиции заняли статьи из условной группы «Теоретические статьи» (33,3% и 26,2% соответственно). Далее следуют публикации, посвященные хирургическому лечению глаукомы, — условная группа «Хирургическое направление» (20,7% и 17,9% соответственно).

Дальнейшие позиции в отечественной и зарубежной научной литературе распределились по-разному. Значительное место в отечественных публикациях последнего десятилетия занимают темы консервативного лечения глаукомы (группа «Терапевтическое направление», 15,9%), темы, посвященные повседневной практической деятельности врачей-офтальмологов (группа «Практическое направление», 9,9%), и изучение современных диагностических тенденций (группа «Диагностическое направление», 8,4%). В этот же период времени в зарубежных публикациях большее внимание уделяется проблемам диагностики глаукомы (группа «Диагностическое направление», 17,7%), изучению социально-экономических аспектов в лечении глаукомы (группа «Социально-экономическое направление», 12,3%) и консервативному лечению глаукомы (группа «Терапевтическое направление», 9%). По нашему мнению, подобное распределение тема-

**Рис. 4.** Анализ хирургического направления в изучении глаукомы с 1970 г.**Fig. 4.** Surgical management in studying glaucoma beginning from 1970**Рис. 5.** Анализ терапевтического направления в изучении глаукомы с 1970 г.**Fig. 5.** Therapeutic management in studying glaucoma beginning from 1970

тики статей связано с рядом факторов, среди которых социально-экономические факторы и технологические инновации.

Мы решили акцентировать внимание на публикациях хирургического и терапевтического направлений в лечении глаукомы, т. к. имеют место существенные различия между отечественными и зарубежными научными работами на эту тему (15,9% и 9% соответственно) (рис. 4, 5).

Как видно из рисунка 4, интерес к хирургическому лечению глаукомы с 1970 г. по настоящее время преобладает в отечественной научной литературе, однако темпы роста этого интереса снизились к 2019 г. В соответствии с рисунком 5, интерес к терапевтическому лечению глаукомы до 2000 г. преобладал в зарубежных научных публикациях. Однако в последнее десятилетие в отечественных журналах наблюдается значительное увеличение количества публикаций, посвященных консервативному лечению этого заболевания.

Следует отметить, что рост интереса к глаукоме на основании изучения публикаций сервиса PubMed начинается с 1990-х годов. Исторически это совпадает с повсеместным распространением и изучением методов компьютерной периметрии (КП) [7]. Первый автоматизированный периметр Octopus-201 был создан в 1974 г. в Швейцарии фирмой INTERZEAG. В 1985 г. А. Heijl и С. Krakau разработали программное обеспечение для другого автоматизированного периметра — анализатора поля зрения Humphrey Visual Field Analyzer. Средние сроки практического внедрения любого нового изобретения составляют от 5 до 10 лет [8, 9]. Таким образом, начало активного клинического изучения автоматизированных периметров примерно совпадает с началом 1990-х годов и ростом запросов на соответствующую научную литературу в сервисе PubMed.

История оптической когерентной томографии (ОКТ) начинается с середины 1990-х годов. Именно тогда в России, в Институте прикладной физики РАН — благодаря достижениям в области волоконно-оптической широкополосной интерферометрии и фемтосекундной оптики — были созданы первые лабораторные ОКТ-установки. В 1991 г. группа исследователей из Массачусетского технологического института, возглавляемая J.G. Fujimoto, впервые продемонстрировала возможность получения срезов сетчатки при применении метода ОКТ [10–12].

История развития и внедрения Гейдельбергской ретинальной томографии в практику начинается с 1986 г., когда компания Heidelberg Engineering (Германия) представила на мировом рынке первую лазерную сканирующую систему Heidelberg Retina Tomograph (HRT). Это также предопределило направление научных исследований и, соответственно, рост количества публикаций, касающихся изучения морфометрических показателей диска зрительного нерва.

На рисунке 6 представлена эволюция интереса к изучению глаукомы, по данным сервиса PubMed, с учетом появления новых диагностических технологий (в логарифмах).

Как видно из рисунка 6, с 1970 г. наибольший интерес у врачей-офтальмологов вызывало изучение функционального статуса глаукомы с помощью данных автоматизированной периметрии, но с внедрением новых технологий сфера интересов переместилась в сторону изучения мор-

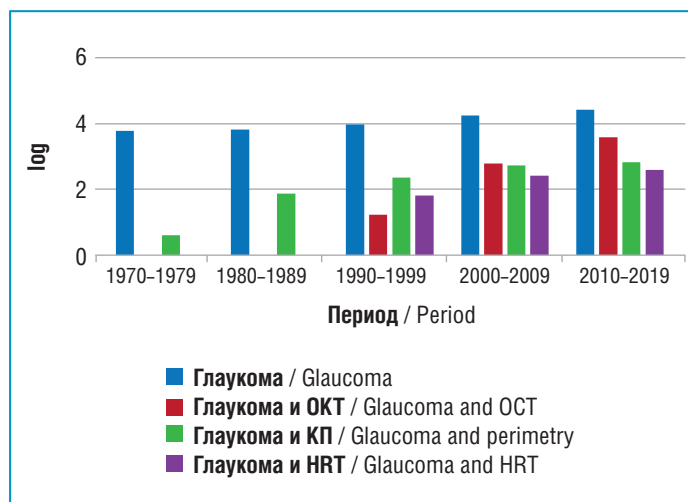


Рис. 6. Тенденции в изучении глаукомы с 1970 по 2019 г. с учетом современных технологий (log)

Fig. 6. Trends in studying glaucoma in 1970-2019 given modern technologies (log)

фометрических параметров головки зрительного нерва. В настоящее время преобладает интерес к исследованиям анатомических структур с помощью ОКТ.

Представленная в статье информация об основных тенденциях в изучении глаукомы довольно условна: нет разделения на формы и стадии глаукомы, не созданы и не исследованы комбинированные запросы и многое другое. Однако приведенные графики демонстрируют корреляцию между наукой и техническим прогрессом, отображают предпочтение офтальмологов современности изучению морфометрических показателей при глаукоме и отмечают трансформацию интереса к лечению глаукомы. Это и определяет современные тенденции в изучении глаукомы.

Выводы

1. В мире постоянно продолжается рост интереса к проблемам глаукомы.
2. Основные направления по изучению глаукомы одинаковы в России и за рубежом — это проблемы изучения теоретических аспектов заболевания (этиологии, патогенеза) и совершенствования хирургических методов лечения.
3. Незначительное снижение запросов за период 2010–2019 гг. по разделам Clinical Trial и Randomized Controlled Trial, возможно, связано с ростом интереса к индивидуальному подходу к изучению глаукомы.
4. В отечественной медицинской литературе с 1970 г. преобладает интерес к хирургическому лечению глаукомы, с 2010 г. увеличилось количество публикаций, посвященных ее консервативному лечению, что, по-видимому, связано с большей доступностью гипотензивных препаратов во всех регионах Российской Федерации.
5. На основании изучения публикаций сервиса PubMed наиболее перспективным диагностическим направлением представляется исследование морфометрических параметров диска зрительного нерва при глаукоме.

Литература/References

- Smith K.A. Laws, leaders, and legends of the modern National Library of Medicine. J Med Libr Assoc. 2008;96(2):121–133. DOI: 10.3163/1536-5050.96.2.121.
- Smith K. A Brief History of NCBI's Formation and Growth. In: The NCBI Handbook (Electronic resource). 2nd edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2013. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148949>.
- NCBI Handbook [Internet]. 2nd edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2013.
- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН. 2012;12:4–12. [Dedov I.I., Tyulpakov A.N., Chekhonin V.P. et al. Personalized medicine: current state and prospects. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2012;12:4–12 (in Russ.).]
- Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. Русский офтальмологический журнал. 2019;12(3):95–100. [Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in glaucoma management. Russian Ophthalmological Journal. 2019;12(3):95–100 (in Russ.).]
- Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с глаукомой продвинутой стадии. Выбор стратегических направлений антиглаукомной работы в Тюменской области. Национальный журнал глаукома. 2016;15(4):42–53. [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V. Personalized approach to the management of patients with advanced stages of glaucoma. Strategic directions of improving medical care quality for glaucoma patients of the Tyumen region. National Journal glaucoma. 2016;15(4):42–53 (in Russ.).]
- Сердюкова С.А., Симакова И.Л. Компьютерная периметрия в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмологические ведомости. 2018;11(1):54–65. [Serdyukova S.A., Simakova I.L. Computer perimetry in the diagnosis of primary open-angle glaucoma. Ophthalmology Journal. 2018;11(1):54–65 (in Russ.).]
- Дворкина М.Я. Как долго длится инновация? Библиосфера. 2009;4:15–18. [Dvorkina M.Ya. How long does an innovation last? Bibliosphere. 2009;4:15–18 (in Russ.).]
- Ермаков Ю.М. Изобретение и внедрение. Ползуновский альманах. 2017;2(3):60–64. [Ermakov Yu.M. Invention and implementation. Polzunov almanah. 2017;2(3):60–64 (in Russ.).]
- Захарова М.А., Куроедов А.В. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью. Клиническая офтальмология. 2015;15(4):204–209. [Zaharova M.A., Kuroedov A.V. Optic coherent tomography — technology which became a reality. Clin. ophthalmology. 2015;15(4):204–209 (in Russ.).]
- Свирин А.В., Кийко Ю.И., Обруч Б.В. и др. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода. Клиническая офтальмология. 2009;10(2):50–53. [Svirin A.V., Kiiko Yu.I., Obruch B.V. et al. Spectral optical coherence tomography: principles and possibilities of the method. Clin. ophthalmology. 2009;10(2):50–53 (in Russ.).]
- Щуко А.Г., Пашковский А.А., Шестаков А.О. и др. Оптическая когерентная томография в диагностике офтальмологических заболеваний. Медицинская визуализация. 2003;3:59–62. [Shchuko A.G., Pashkovskiy A.A., Shestakov A.O. et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of ophthalmic diseases. Medicinskaa vizualizaciya. 2003;3:59–62 (in Russ.).]

Сведения об авторах:

¹Запорожец Лидия Анатольевна — к.м.н., врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0003-2634-2829.

²Алексеев Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии; ORCID iD 0000-0001-8963-7945.

³Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии им. акад. А. П. Нестерова лечебного факультета, президент Российского глаукомного общества; ORCID iD 0000-0002-1132-8031.

²Мартынова Елена Борисовна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии.

²Алексеев Юрий Андреевич — аспирант кафедры офтальмологии.

¹ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, 194291, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т. Луначарского, д. 45.

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 195196, Россия, г. Санкт-Петербург, Заневский пр-т., д. 1.

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Запорожец Лидия Анатольевна, e-mail: Lidia-zap@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.05.2021.

About the authors:

¹Lidiya A. Zaporozhets — C. Sc. (Med.), ophthalmologist; ORCID iD 0000-0003-2634-2829.

²Vladimir N. Alekseev — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-8963-7945.

³Evgeniy A. Egorov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Acad. N.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Medical Faculty, President of the Russian Glaucoma Society; ORCID iD 0000-0002-1132-8031.

²Elena B. Martynova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology.

²Yuriy A. Alekseev — postgraduate student of the Department of Ophthalmology.

¹Leningrad Regional Clinical Hospital, 45, Lunacharskiy pass., St. Petersburg, 194291, Russian Federation.

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation.

³Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Lidiya A. Zaporozhets, e-mail: Lidia-zap@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 06.05.2021.

Динамика функционального состояния слезной пленки и параметров авторефрактометрии на фоне инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты различной вязкости

В.В. Бржеский¹, Е.Л. Ефимова¹, М.А. Копылова¹, П.В. Кочарина¹,
А.А. Примак¹, В.П. Николаенко²

¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить динамику основных параметров стабильности слезной пленки и данных авторефрактометрии у больных с синдромом «сухого глаза» (ССГ) легкой степени на фоне инстилляций препаратов «искусственной слезы» различной вязкости. **Материал и методы:** 30 больных 23–70 лет с двусторонним ССГ легкой степени обследованы с использованием многофункционального офтальмологического прибора Visionix VX120+DryEye, оснащенного датчиком TF-Scan, позволяющим фиксировать и анализировать стабильность и время появления разрывов слезной пленки. У всех определяли основные параметры рефракции и слезной пленки, используя приборные функции кератометрии, кератотопографии, оценки времени разрыва слезной пленки и высоты слезного мениска. Затем пациентам инстиллировали один из двух препаратов «искусственной слезы»: первой группе (14 больных, 28 глаз) — на основе 0,15% натрия гиалуроната, второй (16 больных, 32 глаза) — на основе 0,4% натрия гиалуроната. Обследования повторяли через 30 с и 5 мин. Контрольную группу составили 7 здоровых человек (14 глаз).

Результаты исследования: у пациентов с ССГ отмечено ускоренное появление разрывов слезной пленки на большой площади роговицы. Показатель «площадь дестабилизации слезной пленки», фиксированный многофункциональным диагностическим комплексом Visionix VX120+Dry Eye, существенно дополнил информацию о функциональном состоянии слезной пленки, расширив возможности обследования больных с ССГ. Уже через 30 с после закапывания обоих слезозаменителей отмечена тенденция к увеличению продолжительности «безразрывного» состояния слезной пленки и уменьшению зоны ее дестабилизации. Через 5 мин данная тенденция сохранялась, особенно после инстилляций 0,15% раствора гиалуроновой кислоты. Одновременно отмечены изменения параметров авторефрактометрии. Усилилась рефракция роговицы, более выражено — в горизонтальном меридиане, особенно после закапывания 0,15% раствора гиалуроновой кислоты. Диапазон изменений сферического компонента рефракции составил 0,00–0,75 дптр, цилиндрического — 0,00–0,50 дптр, отклонения меридиана астигматизма — 0–69 градусов.

Заключение: результаты обследования с помощью многофункционального диагностического комплекса Visionix VX120+Dry Eye свидетельствуют о существенном разбросе показателей авторефрактометрии у больных с ССГ, зависящем от степени увлажнения глазной поверхности. Эти обстоятельства вызывают сомнения в точности получаемых у таких пациентов при авторефрактометрии результатов и требуют выполнения обследования в условиях нормализации объема и стабильности слезной пленки. **Ключевые слова:** синдром «сухого глаза», прибор «Визионикс», авторефрактометрия, тиаскопия, результат применения препаратов «искусственной слезы».

Для цитирования: Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Копылова М.А. и др. Динамика функционального состояния слезной пленки и параметров авторефрактометрии на фоне инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты различной вязкости. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):200–204. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-200-204.

Changes in the functionality of tear film and autorefractometry reading after instillations of artificial tear products of different viscosity

V.V. Brzheskiy¹, E.L. Efimova¹, M.A. Kopylova¹, P.V. Kocharina¹, A.A. Primak¹, V.P. Nikolaenko²

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the changes in the critical parameters of tear film stability and autorefractometry in patients with mild dry eye syndrome (DES) after instilling artificial tear products of different viscosity.

Patients and Methods: thirty patients aged 23–70 with mild bilateral DES were examined using the Visionix VX120+Dry Eye multi-diagnostic unit equipped with the TF-Scan to fix and assess tear film stability and tear breakup time (TBUT). The critical refraction and tear film parameters were evaluated by keratometry, corneal topography, TBUT, and tear meniscus height measurements. Next, an artificial tear product was instilled, i.e., group 1 (14 patients, 28 eyes) received a 0.15% sodium hyaluronate-based preparation, and group 2 (16 patients, 32 eyes) received a 0.4% sodium hyaluronate-based preparation. The examination was repeated after 30 sec and 5 min. Controls were seven healthy individuals (14 eyes).

Results: in DES, breaks in the tear film appeared earlier and affected greater corneal surface area. A "Destabilized tear film area" parameter of the Visionix VX120+Dry Eye contributed significantly to the knowledge of tear film functionality, thereby empowering the diagnostic armamentarium in DES. As early as 30 sec after instillation of both artificial tear preparations, breakup-free time tended to increase, while the area of tear film destabilization tended to reduce. After 5 min, this trend continued to increase, particularly after instilling 0.15% sodium hyaluronate-based preparation. At the same time, changes in keratometry readings (i.e., sphere and cylinder) and astigmatism axis orientation were reported. Corneal refractive power (more in the flattest axis) increased, in particular, after the instillations of 0.15% hyaluronic acid. The range of changes was 0.00–0.75 D for the sphere power, 0.00–0.50 D for the cylinder power, and 0–69 degrees for astigmatism axis orientation.

Conclusions: our findings with the Visionix VX120+Dry Eye multi-diagnostic unit demonstrate a significant variation of autorefractometry readings in DES depending on the extent of ocular surface hydration. These phenomena raise questions about the accuracy of autorefractometry readings. Therefore, autorefractometry should be performed after normalizing tear film volume and stability.

Keywords: dry eye syndrome, Visionix®, autorefractometry, tears copy, the effect of artificial tears on results.

For citation: Brzheskiy V.V., Efimova E.L., Kopylova M.A. et al. Changes in the functionality of tear film and autorefractometry reading after instillations of artificial tear products of different viscosity. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):200–204 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-200-204.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема синдрома «сухого глаза» (ССГ), распространенность которого в последние годы достигает 30% среди населения европейских стран [1, 2] и более 50% — в структуре пациентов офтальмологического профиля [3], закономерно отражается и на результатах некоторых рутинных диагностических процедур. Это, в частности, касается точности кераторефрактометрии, аппланационной тонометрии, расчета оптической силы интраокулярной линзы и других диагностических методов, оказавшихся в определенной зависимости от стабильности прероговичной слезной пленки и/или объема жидкости в конъюнктивальной полости [4–6]. Эти обстоятельства, безусловно, требуют изучения влияния на точность вышеуказанных методов оценки основных параметров фармацевтической продукции (далее — продукции) и стабильности слезной пленки у больных с ССГ, в том числе и на фоне инстилляций препаратов «искусственной слезы» различной вязкости, призванных стабилизировать слезную пленку.

Как известно, в последние годы среди таких препаратов наибольшее практическое применение получили слезозаменители на основе гиалуроновой кислоты, в большинстве своем не имеющие в своем составе токсичных консервантов [3, 7–9].

Цель исследования: изучить динамику основных параметров продукции и стабильности прероговичной слезной пленки у больных с ССГ легкой степени, а также данных авторефрактометрии на фоне инстилляций препаратов «искусственной слезы» различной вязкости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 больных (9 мужчин и 21 женщина, возраст 23–70 лет) с двусторонним ССЗ легкой степени. В соответствии с рекомендациями DEWS-II (2017) диагноз верифицирован на основании наличия по меньшей мере одного патогномичного признака ССГ, в сочетании со снижением стабильности прероговичной слезной пленки (по M.S. Norn) [10].

Все обследованы с использованием многофункционального офтальмологического прибора Visionix VX120+DryEye с датчиком TF-Scan, позволяющим фиксировать и анализировать стабильность и время появления разрывов прероговичной слезной пленки (ВРСП) [11]. Исходно определяли основные параметры рефракции и функционального состояния слезной пленки, используя приборные функции кератометрии, кератотопографии, оценивали ВРСП и высоту слезного мениска.

Затем обследуемому в конъюнктивальную полость инстиллировали один из двух препаратов «искусственной слезы» и обследование повторяли дважды в том же объеме через 30 с и 5 мин после инстилляций.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первой группе (14 больных (28 глаз): 5 мужчин и 9 женщин) закапывали препарат «искусственной слезы» на основе 0,15% натрия гиалуроната низкой вязкости, второй (16 больных (32 глаза): 4 мужчины и 12 женщин) — на основе более вязкого 0,4% натрия гиалуроната. Контрольную группу составили 7 здоровых человек (14 глаз): 3 мужчины и 4 женщины в возрасте 25–32 лет.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft, США). Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные параметры, характеризующие выраженность нарушений продукции и функционирования слезной пленки, представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов с ССГ (относительно здоровых людей) разрывы слезной пленки происходили достоверно быстрее и на большей площади глазной поверхности ($p < 0,001$). При этом показатель площади дестабилизации слезной пленки существенно дополняет информацию о ее функциональном состоянии, традиционно оцениваемом лишь по времени появления первого разрыва по M.S. Norn (1969) [12]. Эти обстоятельства свидетельствуют о расширении возможностей диагностики особенностей нарушений стабильности прероговичной слезной пленки у больных с ССГ при ее оценке с помощью многофункционального диагностического комплекса Visionix VX120+Dry Eye.

Динамика рассматриваемых параметров на фоне однократного закапывания препаратов «искусственной слезы» различной вязкости представлена в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблице, уже через 30 с после закапывания обоих препаратов «искусственной слезы» наблюдается тенденция к стабилизации прероговичной слезной пленки: увеличивается продолжительность ее «безразрывного» состояния и уменьшается площадь зоны дестабилизации. Через 5 мин после инстилляций данная тенденция по большинству параметров сохранялась (за исключением времени появления первого разрыва и среднего времени развития разрывов слезной пленки на фоне инстилляций 0,4% гиалуроновой кислоты). Вместе с тем

Таблица 1. Основные параметры продукции и функционирования слезной пленки ($M \pm m$) у здоровых людей и больных с синдромом «сухого глаза»**Table 1.** Critical parameters of tear film production and functions ($M \pm m$) in healthy individuals and DES patients

Показатель Parameters	Больные с ССГ (30 больных, 60 глаз) Patients with DES (30 patients, 60 eyes)	Здоровые люди (7 человек, 14 глаз) Healthy people (7 patients, 14 eyes)	p
Индекс поражения глазной поверхности (OSDI) Ocular Surface Disease Index (OSDI)	29,2±3,4	7,3±0,9	<0,001
ВРСП: появление первого разрыва, с TBUT: the appearance of the first breakup, sec	3,12±0,15	14,97±0,02	<0,001
ВРСП: среднее время появления разрывов, с TBUT: average of all tear filmbreakups, sec	7,49±0,22	14,97±0,02	<0,001
ВРСП: общая площадь разрывов, % TBUT: total area of breakups, %	12,01±2,34	0,00±0,00	<0,001
Высота слезного мениска, мм Tearmeniscus height, mm	0,33±0,01	0,27±0,02	<0,001

Таблица 2. Динамика основных параметров функционального состояния прероговичной слезной пленки и основных показателей кератометрии ($M \pm m$) после однократного закапывания препарата «искусственной слезы» на основе натриевой соли гиалуроновой кислоты различной концентрации**Table 2.** Changes in the key parameters of tear film and changes in keratometry readings ($M \pm m$) after a single instillation of a sodium hyaluronate-based artificial tear product

Параметр Parameter	Концентрация гиалуроновой кислоты, % Hyaluronic acid concentration, %	n	Время обследования / Time of examination		
			Исходно Baseline	Через 30 с After 30 sec	Через 5 мин After 5 min
ВРСП: появление первого разрыва, с TBUT: the appearance of the first breakup, sec	0,15	28	3,06±0,08	4,72±1,02*	6,44±0,03*
	0,40	32	3,17±0,22	4,67±0,14*	3,11±0,09**
ВРСП: среднее время появления разрывов, с TBUT: average of all tear filmbreakups, sec	0,15	28	7,24±0,27	8,54±0,61*	9,86±0,19**
	0,40	32	7,74±0,18	8,31±0,43*	6,94±0,39**
ВРСП: общая площадь разрывов, % TBUT: total area of breakups, %	0,15	28	9,24±1,69	9,70±3,19	7,01±1,92
	0,40	32	14,53±2,99	12,19±3,03	11,91±2,68
Высота слезного мениска, мм Tear meniscus height, mm	0,15	28	0,32±0,02	0,33±0,01	0,34±0,02
	0,40	32	0,33±0,01	0,34±0,01	0,34±0,02
Горизонтальный меридиан (K1), дптр Flat (K1) meridian, D	0,15	28	42,43±0,65	42,95±0,45	42,86±0,49
	0,40	32	42,08±0,59	42,20±0,59	42,14±0,56
Вертикальный меридиан (K2), дптр Vertical (K2) meridian, D	0,15	28	43,20±0,64	43,45±0,44	43,52±0,48
	0,40	32	42,83±0,65	42,78±0,66	42,89±0,65
Сферический эквивалент рефракции роговицы, дптр Spherical equivalent of corneal refraction, D	0,15	28	42,77±0,64	43,23±0,45	43,18±0,49
	0,40	32	42,42±0,62	42,55±0,62	42,55±0,61

Примечание. * Различие по сравнению с исходными данными статистически значимо ($p < 0,05$). ** Различие по сравнению с данными на 30-й секунде после инстилляций статистически значимо ($p < 0,05$).

Note. * Significant differences compared to baseline ($p < 0.05$). ** Significant differences compared to the values for 30 sec after instillation ($p < 0.05$).

убедительной динамики со стороны вертикального размера слезного мениска после однократного закапывания обоих слезозаменителей нами не отмечено ($p > 0,05$).

Динамика рассматриваемых показателей имела специфику, зависящую от концентрации гиалуроновой кислоты в сравниваемых препаратах. Так, наиболее позитивной в плане восстановления стабильности прероговичной слезной пленки она оказалась после инстилляций 0,15% раствора гиалуроновой кислоты. Более концентрированный раствор оказывал несколько меньший эффект, что проявлялось статистически значимыми различиями времени появления первого разрыва и среднего времени разрыва слезной пленки, измеренного через 5 мин после

закапывания сравниваемых препаратов ($p < 0,05$). Возможно, этот факт может быть объяснен большей эффективностью препаратов «искусственной слезы» низкой вязкости у больных с легкой формой ССГ. Как показали наши предыдущие исследования, слезозаменители высокой вязкости и препараты гелевой консистенции более эффективны у больных с тяжелой и среднетяжелой формами этого заболевания [8].

Схожая динамика была выявлена и для основных показателей кератометрии, полученных в ходе рефрактометрических исследований на многофункциональном диагностическом комплексе Visionix VX120+Dry Eye (см. табл. 2). Установлено, что на фоне однократной инстилляций слезо-

заменителей происходит усиление рефракции роговицы, достигающее максимальных значений через 30 с после закапывания. Вместе с тем различия относительно исходных значений оказались статистически незначимыми ($p>0,05$). При этом более выраженные изменения у пациентов с ССГ отмечены после закапывания препарата «искусственной слезы» на основе 0,15% гиалуроновой кислоты. В то же время на 5-й минуте наблюдения рефракция роговицы имеет тенденцию к ослаблению, однако контролируемые показатели кератометрии все же так и не достигают исходных значений.

Из представленных данных следует, что наиболее подверженным рассмотренным выше изменениям оказался горизонтальный меридиан роговицы (K1), притом преимущественно в группе больных после однократного закапывания препарата «искусственной слезы» на основе 0,15% гиалуроновой кислоты. При этом рассматриваемая величина в обеих группах больных уменьшалась к 5-й минуте наблюдения. Что же касается рефракции вертикального меридиана роговицы (K2), то она через 5 мин после закапывания слезозаменителя низкой вязкости, наоборот, возросла практически вдвое ($p<0,05$).

Кроме того, заслуживает внимания динамика изменения (по модулю) оптической силы цилиндрического компонента рефракции роговицы после закапывания сравниваемых препаратов «искусственной слезы». Так, через 30 с после закапывания слезозаменителя на основе 0,15% гиалуроновой кислоты рассматриваемая величина возросла до $0,43\pm 0,11$ дптр, а на основе 0,4% натрия гиалуроната — до $0,56\pm 0,14$ дптр ($p<0,05$). Однако уже на 5-й минуте наблюдения эти величины уменьшились до $0,21\pm 0,09$ дптр и $0,30\pm 0,05$ дптр соответственно ($p<0,05$).

При этом представляется актуальным оценить динамику клинической рефракции обследованных, «результатирующей» соотношению физической рефракции роговицы, прочих преломляющих сред и анатомических параметров глазного яблока (табл. 3).

Из представленных в таблице данных видно, что отмеченные после инстилляций сравниваемых слезозаменителей изменения ($p>0,05$) касаются всех анализируемых параметров авторефрактометрии: сферического и цилиндрического компонентов клинической рефракции, а также меридиана выявляемого астигматизма (оси предлагаемого прибором цилиндрического стекла).

В частности, изменения (относительно исходных) оптической силы сферического и цилиндрического параметров

клинической рефракции достигали максимума через 30 с после закапывания слезозаменителей, а затем несколько снижались к 5-й минуте (за исключением динамики сферического компонента после инстилляций 0,4% гиалуроновой кислоты, сила которого нарастала). При этом на 30-й секунде после инстилляций максимальные изменения параметров авторефрактометрии отмечены после закапывания слезозаменителя низкой вязкости. Следует отметить, что диапазон изменений сферического компонента клинической рефракции после инстилляций слезозаменителей различной вязкости составил 0,00–0,75 дптр, а цилиндрического — 0,00–0,50 дптр.

Меридиан астигматизма также оказался подвержен изменениям после инстилляций обоих слезозаменителей (см. табл. 3). При этом его максимальное отклонение от исходного на 30-й секунде наблюдения отмечено после закапывания препарата на основе 0,4% раствора гиалуроната натрия, а на 5-й минуте — 0,15% раствора. Причем диапазон колебаний величины отклонения меридиана астигматизма после инстилляций сравниваемых слезозаменителей составил от 0 до 69 градусов, также оказывая существенное влияние на точность результатов авторефрактометрии.

Таким образом, данные, полученные при обследовании с помощью многофункционального диагностического комплекса Visionix VX120+Dry Eye, свидетельствуют о существенном разбросе параметров рефракции у больных с ССГ, зависящем от степени увлажнения их глазной поверхности. Эти обстоятельства вызывают сомнения в точности получаемых у таких пациентов в ходе авторефрактометрии результатов и требуют выполнения обследования в условиях нормализации объема и стабильности прероговичной слезной пленки.

Выводы

1. Многофункциональный диагностический комплекс Visionix VX120+Dry Eye позволяет получать достоверные характеристики функционального состояния прероговичной слезной пленки и рефракции обследуемых, доступен и прост в обращении. Встроенный набор функций позволяет проводить качественный скрининг на предмет выявления патологии переднего отрезка глазного яблока в потоковом режиме.
2. Основные параметры стабильности слезной пленки (время появления первого разрыва, усредненное время разрывов слезной пленки и их площадь) по-

Таблица 3. Динамика основных параметров клинической рефракции глаз больных после однократного закапывания препаратов «искусственной слезы» на основе натриевой соли гиалуроновой кислоты различной концентрации

Table 3. Changes in key parameters of clinical refraction in DES patients after a single instillation of a 0.15% or 0.4% sodium hyaluronate-based preparation

Параметр Parameter	Концентрация гиалуроновой кислоты, % Hyaluronic acid concentration, %	n	Время обследования / Time of examination	
			Исходно / Baseline	Через 5 мин / After 5 min
Сферический компонент рефракции, дптр Spherical component, D	0,15	28	0,21±0,05	0,18±0,06
	0,40	32	0,14±0,05	0,20±0,04
Цилиндрический компонент рефракции, дптр Cylindrical component, D	0,15	28	0,23±0,06	0,14±0,04
	0,40	32	0,16±0,04	0,11±0,04
Меридиан астигматизма, град. Astigmatism axis orientation, degrees	0,15	28	11,64±3,99	12,50±4,55
	0,40	32	14,38±4,39	9,44±3,76

зволяют дополнить существующие представления о функционировании слезной пленки у здоровых людей и пациентов с ССГ и оценить ее динамику на фоне лечения.

- Показатели рефракции роговицы и клинической рефракции глаза у пациентов с легкой формой ССГ имеют динамику на фоне нормализации состояния прероговичной слезной пленки уже в первые минуты после инстилляцией препарата «искусственной слезы».
- Препарат «искусственной слезы» низкой вязкости оказывает у пациентов с ССГ легкой степени более выраженный стабилизирующий слезную пленку эффект, чем слезозаменитель высокой вязкости.
- Точность результатов авторефрактометрии зависит от стабильности прероговичной слезной пленки, что требует после нормализации ее функционально-го состояния повторных измерений рефракции.

Благодарность

Авторы благодарят компанию ООО «Визионикс Рус» за предоставленную возможность работы на многофункциональном диагностическом комплексе.

Acknowledgement

The authors are grateful to LLC "Visionix Rus" for providing the possibility to deal with the Visionix multifunctional diagnostic system.

Литература

- Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocular Surface*. 2017;15:334–365.
- Erickson S., Sullivan A.G., Barabino St. et al. TFOS European Ambassador meeting: Unmet needs and future scientific and clinical solutions for ocular surface diseases. *Ocular Surface*. 2020;18:936–962. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.05.006.
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- Epitropoulos A.T., Matossian C., Berdy G.J. et al. Effect of tear osmolarity on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:1672–1677.
- Hiraoka T., Daito M., Okamoto F. et al. Time course of changes in ocular aberrations after instillation of carteolol long-acting solution and timolol gel-forming solution. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:179–185.
- Roggla V., Leydolt C., Schartmuller D. et al. Influence of artificial tears on keratometric measurements in cataract patients. *Amer J Ophthalmol*. 2021;221(1):1–8.
- Jones L., Downie L.E., Korb D. et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocular Surface*. 2017;15:575–628. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.006.
- Бржеский В.В., Голубев С.Ю., Бржеская И.В., Попов В.Ю. Новые возможности слезозамещающей терапии у больных с синдромом «сухого глаза» различного генеза. *Офтальмология*. 2019;16(2):244–251. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-244-251.
- Brjesky V.V., Maychuk Y.F., Petrayevsky A.V., Nagorsky P.G. Use of preservative-free hyaluronic acid (Hylabak®) for a range of patients with dry eye syndrome: experience in Russia. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8:1169–1177.
- Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*. 2017;15:539–574. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.001.
- Авторефрактометр VX120+ DRY EYE | Visionix. (Электронный ресурс.) URL: <http://visionix.ru/product/avtorefraktometr-vx120-dry-eye/> (дата обращения: 25.10.2021).
- Norn M.S. Dessication of the precorneal film. I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1969;47:865–880.

References

- Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocular Surface*. 2017;15:334–365.
- Erickson S., Sullivan A.G., Barabino St. et al. TFOS European Ambassador meeting: Unmet needs and future scientific and clinical solutions for ocular surface diseases. *Ocular Surface*. 2020;18:936–962. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.05.006.
- Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Sindrom suhogo glaza i zabolovaniya glaznoj poverhnosti: klinika diagnostika lechenie. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).
- Epitropoulos A.T., Matossian C., Berdy G.J. et al. Effect of tear osmolarity on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:1672–1677.
- Hiraoka T., Daito M., Okamoto F. et al. Time course of changes in ocular aberrations after instillation of carteolol long-acting solution and timolol gel-forming solution. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:179–185.

- Roggla V., Leydolt C., Schartmuller D. et al. Influence of artificial tears on keratometric measurements in cataract patients. *Amer J Ophthalmol*. 2021;221(1):1–8.
- Jones L., Downie L.E., Korb D. et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocular Surface*. 2017;15:575–628. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.006.
- Brzheskiy V.V., Golubev S.Ju., Brzheskaja I.V., Popov V.Ju. New possibilities of tear replacement therapy in patients with dry eye syndrome of various origins *Oftal'mologija*. 2019;16(2):244–251 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-244-251.
- Brjesky V.V., Maychuk Y.F., Petrayevsky A.V., Nagorsky P.G. Use of preservative-free hyaluronic acid (Hylabak®) for a range of patients with dry eye syndrome: experience in Russia. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8:1169–1177.
- Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*. 2017;15:539–574. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.001.
- Авторефрактометр VX120+ DRY EYE | Visionix. (Electronic resource.) URL: <http://visionix.ru/product/avtorefraktometr-vx120-dry-eye/> (access date: 25.10.2021).
- Norn M.S. Dessication of the precorneal film. I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1969;47:865–880.

Сведения об авторах:

Бржеский Владимир Всеволодович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии; ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

Ефимова Елена Леонидовна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии; ORCID iD 0000-0003-2381-8385.

Копылова Мария Алексеевна — врач-офтальмолог.

Прима Анна Александровна — врач-офтальмолог.

Кочарина Полина Владимировна — врач-офтальмолог.

Николаенко Вадим Петрович — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии; ORCID iD 0000-0002-6393-1289.

ФГБОУ ВО СПбГМУ. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

ФГБОУ ВО СПбГУ. 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Контактная информация: Бржеский Владимир Всеволодович, e-mail: vvbrzh@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила: 09.09.2021.

About the authors:

Vladimir V. Brzheskiy — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

Elena L. Efimova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-2381-8385.

Mariya A. Kopylova — ophthalmologist.

Anna A. Primak — ophthalmologist.

Polina V. Kocharina — ophthalmologist.

Vadim P. Nikolaenko — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of ENT Diseases and Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-6393-1289.

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation.

St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199106, Russian Federation.

Contact information: Vladimir V. Brzheskiy, e-mail: vvbrzh@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 09.09.2021.

Влияние рефракции и осевой длины глаза на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии

М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин, А.А. Фахретдинова

ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ», Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

При сахарном диабете (СД) наблюдается поражение органов и систем, в том числе и органа зрения, что оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов. В разработке подходов к ранней профилактике возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) важную роль играет определение факторов риска и критериев прогноза течения заболевания. В данной статье представлены результаты исследований, изучавших различные аспекты ДР у пациентов, страдающих близорукостью. Показано, что у лиц с различной длиной переднезадней оси (ПЗО) глаза возникновение, развитие и прогрессирование ДР происходит по-разному. Ряд авторов отмечают, что при близорукости высокой степени ДР практически не развивается. Одни связывают это с ухудшением кровообращения в растянутом миопическом глазу, другие — с концентрацией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которая значительно ниже у пациентов с более длинной осью глаза или большей миопической рефракцией, третьи — с очаговым нарушением непрерывности в слое пигментного эпителия, при котором продукты метаболизма удаляются через хориоидею и склеру, в результате чего не развивается ацидоз, венозный застой и не нарушается барьерная функция сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, миопия, переднезадняя ось, фактор роста эндотелия сосудов, эметропия, гиперметропия.

Для цитирования: Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Фахретдинова А.А. Влияние рефракции и осевой длины глаза на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):205–209. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-205-209.

Effects of refraction and axial length on the development and progression of diabetic retinopathy

M.M. Bikbov, O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin, A.A. Fakhretdinova

Ufa Research Institute of Eye Diseases, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Eye disorders have a special place in diabetes since visual impairment has a significant effect on the quality of life. Therefore, determining risk factors and prognostic criteria for disease course are essential for developing strategies for early prevention of diabetic retinopathy (DR). This paper addresses studies on various aspects of DR in patients with myopia. It was demonstrated that DR arises, develops, and progresses in different ways under various axial lengths (AL). Thus, many authors report that DR barely occurs in high myopia. Some of them account for this phenomenon for poor blood circulation in a long myopic eye. Others refer to a significantly lower vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration in longer eyes or eyes with myopic refraction. The third authors argue a focal disintegration of retinal pigment epithelium to eliminate metabolic end products through the choroid and sclera. As a result, neither acidosis nor venous congestion develops, and endothelial barrier function remains unaffected.

Keywords: diabetic retinopathy, myopia, axial length, vascular endothelial growth factor, emmetropia, hyperopia, diabetes.

For citation: Bikbov M.M., Orenburkina O.I., Babushkin A.E., Fakhretdinova A.A. Effects of refraction and axial length on the development and progression of diabetic retinopathy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):205–209 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-205-209.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является значимой медико-социальной проблемой для большинства развитых стран. Это обусловлено как его широкой распространенностью, так и высокой частотой инвалидизации среди пациентов трудоспособного возраста. Одним из наиболее распространенных проявлений СД является диабетическая ретинопатия (ДР), поскольку сетчатка глаза является тканью-мишенью при СД, так же как почки, сердце, головной мозг [1–4]. Одной из основных при-

чин снижения зрения является ДР. Современные исследования, посвященные изучению патогенеза и методов лечения СД, не дают ответов на все вопросы. Особенности различных патологических состояний органа зрения при СД изучались лишь в небольшом числе исследований [5–7]. Сочетание патологических процессов в тканях глаза влияет на патогенетические механизмы заболевания, особенно в тех случаях, когда патологические изменения отмечаются в одних и тех же структурах и отягощают друг друга [8–10].

Влияние рефракции и длины переднезадней оси глаза на течение ДР

Имеются различные данные о влиянии параметров глазного яблока, например осевой длины глаза, на течение и прогрессирование ДР [11–13]. Данные литературы свидетельствуют о том, что стадия развития ДР обратно пропорциональна степени близорукости [14–16]. Некоторые авторы [17] отмечают, что при близорукости высокой степени (6 дптр и более) ДР практически не развивается. Так, в исследованиях Р.В. Гаджиева и соавт. [18, 19] отмечено, что у пациентов, длительно страдающих СД, при переднезадней оси (ПЗО) 24 мм и более глазное дно без проявлений ДР встречается чаще, чем у пациентов с меньшим размером ПЗО, а при среднем ПЗО 25 мм и более ДР не была выявлена. По данным Р.Д. Рогозиной [20], обследовавшей 42 пациента с СД длительностью 10 лет и более и сопутствующей близорукостью (6–20 дптр), проявлений ДР не было выявлено ни у одного пациента. Н. Таууаб et al. [21] в своей работе также отмечают, что при миопии высокой степени частота диагностирования непролиферативной и пролиферативной ДР, а также ее прогрессирование существенно ниже, чем у пациентов с миопией низкой степени. Исследователи из Южной Кореи [22], проанализировав более 13 000 глаз пациентов с различной рефракцией и СД, пришли к выводу, что миопия любой степени имеет обратную корреляционную связь с развитием ДР. Кроме того, авторы отметили, что на каждую 1 дптр увеличения сферического компонента наблюдалось увеличение частоты развития ДР на 30%.

Ученые из Австралийского глазного центра при Мельбурнском университете провели анализ [23–25] измерений аксиальной длины, сферического эквивалента рефракции, кривизны роговицы и глубины передней камеры глаза 367 пациентов в возрасте 18 лет и старше с СД 1 и 2 типа. Стадия ДР оценивалась с использованием фундус-фотографий, наличие макулярного отека подтверждалось с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). У 35% пациентов (208 глаз) была выявлена ДР. По результатам исследования выяснилось, что на глазах с большим показателем аксиальной длины на 42% реже определялась ДР легкой степени тяжести, на 27% — умеренной, на 33% — тяжелой. Аналогичные тенденции наблюдали и в отношении диабетического макулярного отека: миопия снижала вероятность развития его легкой формы на 30% и на 28% — умеренной. Авторы предположили, что важную роль в этом играет снижение кровотока в сетчатке при увеличении аксиальной длины глазного яблока. Китайские ученые [26, 27] также изучали распространенность ДР в зависимости от длины ПЗО глаза. Согласно их данным выраженность ДР снижалась на 19% для каждого миллиметра увеличения осевой длины после поправки на системные факторы.

М.И. Султанов и соавт. [19], оценивая частоту встречаемости ДР, пришли к выводу, что она составляет 40,9% при миопии, при эмметропии возрастает до 65% и до 70,4% — при гиперметропии. Авторы отметили, что при миопии средней степени не выявлены случаи пролиферативного процесса, а при миопии высокой степени — признаки ДР. В то же время Л.И. Балашевич [28] и А.С. Измайлова [2] утверждают, что, несмотря на возможное протективное влияние миопического процесса на вероятность развития и тяжесть ДР, у пациентов с очень высокой степенью миопии возможно развитие пролиферативной ДР, а также встречаются случаи развития макулярного отека при СД и миопии свыше 20 дптр. Т. Бобр [29] проанализировала результаты попу-

ляционных перекрестных исследований, которые показали, что процесс миопизации снижает риск развития диабетических осложнений в сетчатке в сравнении с эмметропическими глазами. Взаимосвязь прогрессирования ДР с показателями ПЗО глазного яблока представлена в клинической работе на 104 пациентах с СД. Показано, что ДР чаще прогрессирует в пролиферативную стадию у больных с длиной оси глазного яблока менее 23,0 мм.

Имеются данные различных авторов, демонстрирующие, что значение ПЗО глазного яблока, превышающее 24,2 мм, обеспечивает более редкое и более позднее формирование ДР [30–33]. Так, по данным S.E. Moss et al. [34], миопия даже в 2,0 дптр может в какой-то степени препятствовать прогрессированию ДР. Авторы отмечают, что наличие миопии предупреждало прогрессирование ДР от непролиферативной стадии до пролиферативной у молодых пациентов с отношением шансов (ОШ) 0,40 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,18–0,86).

В 2016 г. Y. Fu et al. [30] провели метаанализ, целью которого стала оценка данных о взаимосвязи между миопией (вместе с ее структурным и рефракционным компонентами) и ДР путем систематического выявления и количественного объединения всех доступных обзорных исследований. Общий размер выборки включенных 11 исследований составил 7804 пациента с СД. Среди этих исследований 4 были проведены в Китае, 3 — в США, 2 — в Сингапуре и 2 — в Австралии. Пять исследований изучали связь между миопией и ДР, 2 исследования — связь между длиной глаза и ДР, а остальные 4 исследования — обе связи. Оценка методологического качества включенных исследований проводилась с использованием шкалы Ньюкасла — Оттавы. Для оценки связи между миопией и риском ДР были протестированы три модели: длина глаза (увеличение на 1 мм) и ДР; миопия (в сравнении с эмметропией и гиперметропией) и ДР; рефракция глаза (уменьшение или увеличение на 1 дптр) и ДР. По результатам метаанализа авторы сделали следующие выводы: 1) более длинная переднезадняя ось глаза (увеличение на 1 мм) связана со значительным снижением риска ДР (комбинированный показатель ОШ 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86; $p < 0,001$); 2) у пациентов с близорукостью отмечался более низкий риск развития ДР (комбинированный показатель ОШ, 0,70; 95% ДИ, 0,58–0,85; $p < 0,001$); 3) большая степень миопической рефракции связана со значительным снижением риска ДР (комбинированный показатель ОШ 0,89; 95% ДИ 0,85–0,93; $p < 0,001$).

ВГБУ «Уф НИИГБ АНРБ» проведен анализ связи ДР с рефракцией оперированного глаза после факоэмульсификации катаракты. Пациенты с СД и миопической рефракцией в раннем и отдаленном периоде отмечали более высокую остроту зрения в сравнении с пациентами с гиперметропией и эмметропией. В частности, в сроки до 6 мес. после операции у пациентов с миопией в анамнезе не было выявлено прогрессирования ДР, тогда как у пациентов с гиперметропией и эмметропией дестабилизация ДР с переходом в более тяжелую стадию наблюдалась в 1,3 раза чаще [35].

Механизмы, препятствующие развитию и прогрессированию ДР при миопии

Механизм протективного влияния миопии на снижение степени тяжести диабетических осложнений сетчатки является практически не изученным и требует дальнейшего исследования.

Существует несколько теорий благоприятного влияния миопической рефракции на состояние сетчатки при СД. Ряд авторов [36–38] считают, что это обусловлено ухудшением кровообращения в растянутом миопическом глазу, что приводит к задержке развития венозного застоя в сосудах сетчатки, а другие [15] полагают, что отсутствие ДР обусловлено широким углом передней камеры глаза. Имеются расхождения во мнениях относительно секреции водянистой влаги. Так, некоторые исследователи [39] показали, что при СД снижается отток и уменьшается секреция водянистой влаги, однако имеются данные о значительном повышении оттока и секреции водянистой влаги при миопии свыше 8,0 дптр [40].

J.V. Jonas et al. [41] показали, что у пациентов без патологии сетчатки внутриглазная концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) была значительно ниже в глазах с более длинной осью или большей миопической рефракцией. Другие авторы [42–44] отмечают, что дополнительной причиной снижения концентрации VEGF в более «длинных» глазах может быть более жидкое стекловидное тело, что, возможно, влияет на ускоренный оборот VEGF и отслоение задней гиалиоидной мембраны. Последнее чаще встречается в удлиненных в осевом направлении глазах и может препятствовать прогрессированию ДР. M.K. Ikram [45] продемонстрировал, что больший внутриглазной объем стекловидного тела в глазах с более длинной осью снижает внутриглазную концентрацию VEGF, что может быть причиной менее выраженного прогрессирования ДР в этих глазах. Автор отметил, что распространенность другого внутриглазного заболевания, связанного с VEGF, — возрастной макулярной дегенерации также была ниже в глазах с более длинной ПЗО глаза.

А.П. Нестеров [46] объяснял причину отсутствия ДР при миопии диффузным или очаговым нарушением непрерывности в слое пигментного эпителия. При этом продукты метаболизма удаляются через хориоидею и склеру, в результате чего не развиваются местный ацидоз, венозный застой и не нарушается барьерная функция сосудистого эндотелия.

Ученые [31] из Мельбурнского университета изучали механизм, с помощью которого удлинение глаза защищает от развития и прогрессирования ДР. Здоровым добровольцам ($n=50$) провели измерение длины глаза, электрической активности сетчатки (мультифокальная электроретинография (ЭРГ)) и оценили потребление кислорода сетчаткой по разнице его концентрации в артериальной и венозной крови (A-V). Авторы выявили положительную корреляционную связь между функциональной активностью сетчатки (амплитудой волн ЭРГ) и потреблением кислорода (A-V разницей). При более активной работе сетчатки она потребляет больше кислорода. Удлинение глаза значимо связано с уменьшением потребления кислорода и уменьшением активности сетчатки. То есть единица объема сетчатки близорукого глаза функционально менее активна и, соответственно, потребляет меньше кислорода. Статистический анализ взаимоотношений исследуемых факторов показал, что длина глаза не имеет прямой связи с A-V разницей, но непрямым воздействием длины глаза на A-V разницу через изменение активности сетчатки весьма существенно [47–49].

В 2021 г. китайские ученые [50] опубликовали результаты исследования, целью которого являлось определение связи миопии с перипапиллярными и макулярными ми-

крососудами в глазах пациентов с СД 2 типа с помощью ОКТ. Они измерили осевую длину, рефракцию глаза и параметры ОКТ. По сравнению с пациентами без миопии, больные с миопией имели менее выраженные изменения в виде ДР и снижения плотности сосудов головки зрительного нерва, сосудов перипапиллярной области и уменьшения толщины слоя нервных волокон сетчатки. Согласно исследованию возможный механизм заключается в том, что чрезмерное удлинение глазного яблока вызывает истончение сетчатки и приводит к снижению потребности в кислороде. С другой стороны, удлинение глазного яблока приводит к механическому растяжению сетчатки, что способствует снижению продукции VEGF. Эти факторы, по мнению авторов, могут привести к снижению плотности микрососудов сетчатки за счет механизмов ауторегуляции.

Монгольские ученые [51] обнаружили влияние цитокинов на взаимосвязь ДР и осевой длины глаза. Они наблюдали корреляцию с плацентарным фактором роста, интерлейкином 10, молекулой сосудистой адгезии и осевой длиной глаза и пришли к выводу, что эти цитокины могут играть защитную роль в развитии ДР и дополнительно объясняют защитный эффект осевой длины в отношении развития ДР. Так, выявлено, что среди пациентов с ДР плацентарный фактор отрицательно коррелировал с осевой длиной, тогда как молекула сосудистой адгезии и интерлейкин 10 имели положительную корреляцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, можно выделить следующие особенности миопического глаза, способные препятствовать развитию ДР: 1) анатомические: ПЗО глаза 25 мм и выше, взаимоотношения стекловидного тела и сетчатки (задняя отслойка стекловидного тела), выпрямление сосудов и в связи с этим ухудшение кровообращения в растянутом миопическом глазу, широкий угол передней камеры глаза; 2) физиологические и биохимические: повышение оттока и секреции водянистой влаги, снижение внутриглазной концентрации VEGF, более жидкое стекловидное тело, а также диффузное или очаговое нарушение непрерывности в слое пигментного эпителия.

Приведенные данные говорят о важности изучения влияния рефракции и размера ПЗО глаза на течение и прогрессирование ДР у больных СД. Понимание патогенетических механизмов формирования диабетических изменений в сетчатке, а также особенностей структурных и функциональных сдвигов при СД необходимо как для обоснования целесообразности совершенствования профилактики и лечения ДР, так и для практического решения этой проблемы.

Литература

1. Сорокин Е.П. Диабетическая ретинопатия: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение: учебное пособие. Хабаровск; 2005.
2. Балашевич Л.И., Измайлова А.С. Диабетическая офтальмология. СПб.: Человек; 2012.
3. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:1221–1234. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
4. Rodriguez-Poncelas A., Miravet-Jiménez S., Casellas A. et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol*. 2015;99:1628–1633. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306683.
5. Simó R., Stehouwer C.D.A., Avogaro A. Diabetic retinopathy: looking beyond the eyes. *Diabetologia*. 2020;63:1662–1664. DOI: 10.1007/s00125-020-05195-4.

6. Бикбов М.М., Суркова В.К. Прогностическое значение изменений конъюнктивы и роговицы при сахарном диабете. Вестник офтальмологии. 2019;135(1):90–97. DOI: 10.17116/oftalma201913501190.
7. Bikbov M.M., Fayzrakhmanov R.R., Kazakbaeva G.M. et al. Prevalence, awareness and control of diabetes in Russia: The Ural Eye and Medical Study on adults aged 40+ years. PLoS One. 2019;14(4):e0215636. DOI: 10.1371/journal.pone.0215636.
8. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М. и др. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета и диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(4):66–69. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.4.9.
9. Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R. et al. Axial length and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. PLoS One. 2019;14(2):e0211186. DOI: 10.1371/journal.pone.0211186.
10. Shimada N., Ohno-Matsui K., Harino S. et al. Reduction of retinal blood flow in high myopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004;42:284–288.
11. Linsenmeier R.A., Braun R.D., McRipley M.A. et al. Retinal hypoxia in long-term diabetic. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39:1647–1657.
12. Bhandari M. Can Myopia Delay Diabetic Retinopathy? Optical Journal and Review of Optometry. 2012;15:82–89.
13. Yang K.J., Sun C.C., Ku W.C. et al. Axial length and proliferative diabetic retinopathy. Optom Vis Sci. 2012;89:465–470. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31824c5270.
14. Man R.E., Gan A.T., Gupta P. et al. Is myopia associated with the incidence and progression of diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2019;208:226–233. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.05.012.
15. Большунов А.В. Особенности клинического течения диабетической ретинопатии при миопии. Вестник офтальмологии. 1998;6:54–55.
16. Lim L.S. Are myopic eyes less likely to have diabetic retinopathy? Ophthalmology. 2010;117(3):524–530. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.044.
17. Shams K., Salman A. EL-R., Hamdi M. The Relation between High Myopia and Diabetic Retinopathy. Med J Cairo Univ. 2020;88(4):1621–1628. DOI: 10.21608/mjcu.2020.116255.
18. Гаджиев Р.В. Диабетическая ретинопатия: интраокулярные факторы риска и защиты в патогенезе диабетической ретинопатии: учебное пособие. М.; 1999.
19. Султанов М.И., Гаджиев Р.В. Особенности течения диабетической ретинопатии при близорукости. Вестник офтальмологии. 1990;1:49–51.
20. Рогозина Р.Д. О роли некоторых общих и местных факторов в развитии диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 1973;5:36–38.
21. Tayyab H., Haider M.A., Haider Bukhari Shaheed S.A. Axial myopia and its influence on diabetic retinopathy. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2014;24(10):728–731. DOI: 10.2014/JCSP.728731.
22. Chao D.L., Lin S.-Ch., Chen R. et al. Myopia is Inversely Associated With the Prevalence of Diabetic Retinopathy in the South Korean Population Am J Ophthalmol. 2016;172:39–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.09.011.
23. Man R.E., Sasongko M.B., Sanmugandram S. et al. Longer axial length is protective of diabetic retinopathy and macular edema. Ophthalmology. 2012;119:1754–1759. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.021.
24. Man R.E., Sasongko M.B., Wang J.J., Lamoureux E.L. Association between myopia and diabetic retinopathy: a review of observational findings and potential mechanisms. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013;41(3):293–301. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02872.x.
25. Gupta P., Liang Gan A., Man R.E. Impact of Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy on Vision-Specific Functioning Ophthalmology. 2018;125(9):1401–1409. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.02.011.
26. Xu L., Li Y., Zheng Y., Jonas J.B. Associated factors for age-related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. Br J Ophthalmol. 2006;90:1087–1090.
27. Wang Q., Wang Y.X., Wu S.L. et al. Ocular Axial Length and Diabetic Retinopathy: The Kailuan Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60:3689–3695. DOI: 10.1167/iovs.19-27531.
28. Балашевич Л.И. Глазные проявления диабета. СПб.: СПбМАПО; 2004.
29. Бобр Т. Особенности течения диабетической ретинопатии в зависимости от величины переднезадней оси глазного яблока. Офтальмология. Восточная Европа. 2017;2(7):152–156.
30. Fu Y., Geng D., Liu H., Che H. Myopia and/or longer axial length are protective against diabetic retinopathy: a meta-analysis. Acta Ophthalmol. 2016;94:346–352. DOI: 10.1111/aos.12908.
31. Wang X., Tang L., Gao L., Yang Y., Li Y. Myopia and diabetic retinopathy: A systematic review and metaanalysis. Diabetes Res Clin Pract. 2016;111:1–9. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.10.020.
32. Wat N., Wong R. L., Wong I. Y. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. Hong Kong Med. J. 2016;22(6):589–599. DOI: 10.12809/hkmj164869.
33. Bazzazi N., Akbarzadeh S., Yavarikia M. High myopia and diabetic retinopathy: A Contralateral Eye Study in Diabetic Patients With High Myopic Anisometropia. Retina. 2017;37(7):1270–1276. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001335.
34. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Ocular factors in the incidence and progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1994;101(1):77–83.
35. Хисматуллин Р.Р., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э. Анализ фактоэммульсификации у больных сахарным диабетом с различной клинической рефракцией. Точка зрения. Восток — Запад. 2016;2:57–60.
36. Yamamoto S., Nitta K., Kamiyama M. Cone electroretinogram to chromatic stimuli in myopic eyes. Vision Res. 1997;37:2157–2159.
37. Lin Z., Li D., Zhai G. et al. High myopia is protective against diabetic retinopathy via thinning retinal vein: A report from Fushun Diabetic Retinopathy Cohort Study (FS-DIRECT). Diab Vasc Dis Res. 2020;2:1–8. DOI: 10.1177/1479164120940988.
38. Srinivas S., Tan O., Nittala M.G. et al. Assessment of retinal blood flow in diabetic retinopathy using Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. Retina. 2017;37:2001–2007. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001479.
39. Мирзабекова К.А. Клинические и технологические особенности лазерного лечения диабетической ретинопатии при аметропиях: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.; 2004.
40. Венгер Г.Е., Венгер Л.В., Бурдейный С.И. Современные взгляды на патогенез прогрессирующей миопии и возможности ее лечения. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3):25–29.
41. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M., Findeisen P. VEGF and Refractive Error. Ophthalmology. 2010;117:2234–2234. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.12.006.
42. Wilkinson-Berka J.L. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide. Curr Pharm Des. 2004;10:3331–3348.
43. Shin Y.J., Nam W.H., Park S.E., Kim J.H. Aqueous humor concentrations of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in high myopic patients. Mol Vis. 2012;18:2265–2270.
44. Kulshrestha A., Singh N., Moharana B. Axial Myopia, a Protective Factor for Diabetic Retinopathy-Role of Vascular Endothelial Growth Factor. Research square. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-789805/v1.
45. Ikram M.K., van Leeuwen R., Vingerling J.R. et al. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:3778–3782.
46. Нестеров А.П. Роль местных факторов в патогенезе диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 1994;4:7–9.
47. Luo J., Liu S.Z., Wu X.Y., Xia Z.H. Distributive character of multifocal electroretinogram in high myopia subjects. Int J Ophthalmol. 2006;6:1339–1341.
48. Luu C.D., Lau A.M.I., Lee S.Y. Multifocal electroretinogram in adults and children with myopia. Arch Ophthalmol. 2006;124:328–334.
49. Wolsley C.J., Saunders K.J., Silvestri G., Anderson R.S. Investigation of changes in the myopic retina using multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and peripheral resolution acuity. Vision Res. 2008;48:1554–1561.
50. Wen X., Li Z., Xiao J. et al. Association of Myopia With Microvascular Alterations in Patients With Type 2 Diabetes: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. Front. Med. 2021;8:715074. DOI: 10.3389/fmed.2021.715074.
51. Hong F., Yang D., Li L. Relationship between aqueous humor levels of cytokines and axial length in patients with diabetic retinopathy. Asia Pac J Ophthalmol. 2020;9:149–155. DOI: 10.1097/APO.0000000000000270.

References

1. Sorokin E.P. Diabetic retinopathy: epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment: study guide. Khabarovsk; 2005 (in Russ.).
2. Balashevich L.I., Izmailova A.S. Diabetic ophthalmology. SPb.: Chelovek; 2012 (in Russ.).
3. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5:1221–1234. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
4. Rodriguez-Poncelas A., Miravet-Jiménez S., Casellas A. et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). Br J Ophthalmol. 2015;99:1628–1633. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306683.
5. Simó R., Stehouwer C.D.A., Avogaro A. Diabetic retinopathy: looking beyond the eyes. Diabetologia. 2020;63:1662–1664. DOI: 10.1007/s00125-020-05195-4.
6. Бикбов М.М., Суркова В.К. Прогностическое значение конъюнктивы и роговицы при сахарном диабете. Вестник офтальмологии. 2019;135(1):90–97 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201913501190.
7. Бикбов М.М., Fayzrakhmanov R.R., Kazakbaeva G.M. et al. Prevalence, awareness and control of diabetes in Russia: The Ural Eye and Medical Study on adults aged 40+ years. PLoS One. 2019;14(4):e0215636. DOI: 10.1371/journal.pone.0215636.
8. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М. и др. К вопросу об эпидемиологии диабета меллитуса и диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(4):66–69 (in Russ.).
9. Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R. et al. Axial length and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. PLoS One. 2019;14(2):e0211186. DOI: 10.1371/journal.pone.0211186.
10. Shimada N., Ohno-Matsui K., Harino S. et al. Reduction of retinal blood flow in high myopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004;42:284–288.
11. Linsenmeier R.A., Braun R.D., McRipley M.A. et al. Retinal hypoxia in long-term diabetic. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39:1647–1657.
12. Bhandari M. Can Myopia Delay Diabetic Retinopathy? Optical Journal and Review of Optometry. 2012;15:82–89.
13. Yang K.J., Sun C.C., Ku W.C. et al. Axial length and proliferative diabetic retinopathy. Optom Vis Sci. 2012;89:465–470. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31824c5270.
14. Man R.E., Gan A.T., Gupta P. et al. Is myopia associated with the incidence and progression of diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2019;208:226–233. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.05.012.
15. Bolshunov A.V. Features of the clinical course of diabetic retinopathy in myopia. Vestnik oftal'mologii. 1998;6:54–55 (in Russ.).
16. Lim L.S. Are myopic eyes less likely to have diabetic retinopathy? Ophthalmology. 2010;117(3):524–530. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.044.

17. Shams K., Salman A. EL-R., Hamdi M. The Relation between High Myopia and Diabetic Retinopathy. *Med J Cairo Univ.* 2020;88(4):1621–1628. DOI: 10.21608/mjcu.2020.116255.
18. Gadzhiev R.V. Diabetic retinopathy: intraocular risk and protective factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy: study guide. M.; 1999 (in Russ.).
19. Sultanov M.L., Gadzhiev R.V. Features of the course of diabetic retinopathy with myopia. *Vestnik oftal'mologii.* 1990;1:49–51.
20. Rogozina R.D. On the role of some general and local factors in the development of diabetic retinopathy. *Vestnik oftal'mologii.* 1973;5:36–38 (in Russ.).
21. Tayyab H., Haider M.A., Haider Bukhari Shaheed S.A. Axial myopia and its influence on diabetic retinopathy. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2014;24(10):728–731. DOI: 10.2014/JCPSP.728731.
22. Chao D.L., Lin S.-Ch., Chen R. et al. Myopia is Inversely Associated With the Prevalence of Diabetic Retinopathy in the South Korean Population *Am J Ophthalmol.* 2016;172:39–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.09.011.
23. Man R.E., Sasongko M.B., Sanmugasundram S. et al. Longer axial length is protective of diabetic retinopathy and macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119:1754–1759. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.021.
24. Man R.E., Sasongko M.B., Wang J.J., Lamoureux E.L. Association between myopia and diabetic retinopathy: a review of observational findings and potential mechanisms. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013;41(3):293–301. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02872.x.
25. Gupta P., Liang Gan A., Man R.E. Impact of Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy on Vision-Specific Functioning *Ophthalmology.* 2018;125(9):1401–1409. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.02.011.
26. Xu L., Li Y., Zheng Y., Jonas J.B. Associated factors for age-related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1087–1090.
27. Wang Q., Wang Y.X., Wu S.L. et al. Ocular Axial Length and Diabetic Retinopathy: The Kailuan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:3689–3695. DOI: 10.1167/iops.19-27531.
28. Balashevich L.I. Ocular manifestations of diabetes. *StP: StPMAPO;* 2004 (in Russ.).
29. Bobr T. Peculiarities of the course of diabetic retinopathy depending on the size of the anteroposterior axis of the eyeball. *Ophthalmology. Eastern Europe.* 2017;2(7):152–156 (in Russ.).
30. Fu Y., Geng D., Liu H., Che H. Myopia and/or longer axial length are protective against diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:346–352. DOI: 10.1111/aos.12908.
31. Wang X., Tang L., Gao L. et al. Myopia and diabetic retinopathy: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;111:1–9. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.10.020.
32. Wat N., Wong R.L., Wong I.Y. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med. J.* 2016;22(6):589–599. DOI: 10.12809/hkmj164869.
33. Bazzazi N., Akbarzadeh S., Yavarikia M. High myopia and diabetic retinopathy: A Contralateral Eye Study in Diabetic Patients With High Myopic Anisometropia. *Retina.* 2017;37(7):1270–1276. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001335.
34. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Ocular factors in the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1994;101(1):77–83.
35. Khismatullin R.R., Orenburkina O.I., Babushkin A.E. Analysis of phacoemulsification in patients with diabetes mellitus with different clinical refraction. *Point of view. East-West.* 2016;2:57–60 (in Russ.).
36. Yamamoto S., Nitta K., Kamiyama M. Cone electroretinogram to chromatic stimuli in myopic eyes. *Vision Res.* 1997;37:2157–2159.
37. Lin Z., Li D., Zhai G. et al. High myopia is protective against diabetic retinopathy via thinning retinal vein: A report from Fushun Diabetic Retinopathy Cohort Study (FS-DIRECT) *Diab Vasc Dis Res.* 2020;2:1–8. DOI: 10.1177/1479164120940988.
38. Srinivas S., Tan O., Nittala M.G. et al. Assessment of retinal blood flow in diabetic retinopathy using Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2017;37:2001–2007. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001479.
39. Mirzabekova K.A. Clinical and technological features of laser treatment of diabetic retinopathy with ametropia: Thesis. M.; 2004 (in Russ.).
40. Wenger G.E., Wenger L.V., Burdeiny S.I. Modern views on the pathogenesis of progressive myopia and the possibilities of its treatment *Tavrichesky medico-biological bulletin.* 2012;15(3):25–29 (in Russ.).
41. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M., Findeisen P. VEGF and Refractive Error. *Ophthalmology.* 2010;117:2234–2234. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.12.006.
42. Wilkinson-Berka J.L. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3331–3348.
43. Shin Y.J., Nam W.H., Park S.E., Kim J.H. Aqueous humor concentrations of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in high myopic patients. *Mol Vis.* 2012;18:2265–2270.
44. Kulshrestha A., Singh N., Moharana B. Axial Myopia, a Protective Factor for Diabetic Retinopathy-Role of Vascular Endothelial Growth Factor. *Research square.* 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-789805/v1.
45. Ikram M.K., van Leeuwen R., Vingerling J.R. et al. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3778–3782.
46. Nesterov A.P. The role of local factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Vestnik oftal'mologii.* 1994;4:7–9 (in Russ.).
47. Luo J., Liu S.Z., Wu X.Y., Xia Z.H. Distributive character of multifocal electroretinogram in high myopia subjects. *Int J Ophthalmol.* 2006;6:1339–1341.
48. Luu C.D., Lau A.M.I., Lee S.Y. Multifocal electroretinogram in adults and children with myopia. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:328–334.
49. Wolsley C.J., Saunders K.J., Silvestri G., Anderson R.S. Investigation of changes in the myopic retina using multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and peripheral resolution acuity. *Vision Res.* 2008;48:1554–1561.
50. Wen X., Li Z., Xiao J. et al. Association of Myopia With Microvascular Alterations in Patients With Type 2 Diabetes: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Front. Med. Oct.* 2021;8:715074. DOI: 10.3389/fmed.2021.715074.
51. Hong F., Yang D., Li L. Relationship between aqueous humor levels of cytokines and axial length in patients with diabetic retinopathy. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2020;9:149–155. DOI: 10.1097/APO.0000000000000270.

Сведения об авторах:

Бикбов Мухаррам Мухтарамович — д.м.н., профессор, чл.-корр. АН РБ, директор; ORCID iD 0000-0002-9476-8883.

Оренбуркина Ольга Ивановна — к.м.н., заведующая лабораторией хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции; ORCID iD 0000-0001-6815-8208.

Бабушкин Александр Эдуардович — д.м.н., заведующий отделом научных исследований; ORCID iD 0000-0001-6700-0812.

Фахретдинова Альбина Айдаровна — младший научный сотрудник отделения медицинской эпидемиологии и офтальмологической помощи; ORCID iD 0000-0003-2796-9893.

ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ». 450008, Россия, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90.

Контактная информация: Оренбуркина Ольга Ивановна, e-mail: linza7@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила: 02.09.2021.

About the authors:

Mukharram M. Bikbov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director; ORCID iD 0000-0002-9476-8883.

Olga I. Orenburkina — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Lens Surgery and Intraocular Correction; ORCID iD 0000-0001-6815-8208.

Aleksandr E. Babushkin — Dr. Sc. (Med.), Head of the Division of Scientific Researches; ORCID iD 0000-0001-6700-0812.

Albina A. Fakhretdinova — junior researcher of the Department of Medical Epidemiology and Ophthalmic Care; ORCID iD 0000-0003-2796-9893.

Ufa Research Institute of Eye Diseases, 90, Pushkin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Contact information: Olga I. Orenburkina, e-mail: linza7@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 02.09.2021.

Современные возможности мультимодальной диагностики диабетического макулярного отека для определения выбора тактики лечения

М.В. Пшеничнов

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

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) — тяжелое хроническое заболевание, оказывающее значительное влияние на качество жизни как отдельного человека, так и его семьи и общества в целом. Диабетическая ретинопатия (ДР) и, в частности, диабетический макулярный отек (ДМО) являются ведущей причиной слепоты и слабовидения среди взрослого населения трудоспособного возраста в развитых странах мира и в России. Мультимодальный подход, применяемый в последние годы к диагностике ДМО, привел к появлению новых классификаций этого состояния и несколько изменил ранее существовавшие мнения. Анализ выявленных биомаркеров ДМО помогает выбрать дальнейшую тактику ведения конкретного пациента — назначить необходимую медикаментозную терапию, спрогнозировать возможный ответ на лечение. Целью статьи явились анализ данных литературы и рассмотрение современных подходов к диагностике ДМО, которые позволят определить верную тактику лечения пациента в зависимости от особенностей выявленного отека.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография, анти-VEGF терапия.

Для цитирования: Пшеничнов М.В. Современные возможности мультимодальной диагностики диабетического макулярного отека для определения выбора тактики лечения. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):210–214. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-210-214.

Current multimodal diagnostic tools for diabetic macular edema to select a management strategy

M. V. Pshenichnov

Khabarovsk Branch of the S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

Diabetes is a severe chronic disease that significantly affects the quality of life of individuals, their families, and society worldwide. Diabetic retinopathy, particularly diabetic macular edema (DME), is the leading cause of blindness and low vision among adults of working age in developed countries and Russia. A recent multimodal approach to diagnose DME resulted in new classifications of this disorder and slightly modified earlier views. The analysis of DME biomarkers allows for selecting management strategies for each patient, prescribing adequate medical treatment, and predicting potential treatment response. This paper aimed to analyze published data and up-to-date diagnostic approaches to DME. These tools provide a correct therapeutic strategy based on the DME pattern.

Keywords: diabetic macular edema, optical coherence tomography, anti-VEGF treatment.

For citation: Pshenichnov M.V. Current multimodal diagnostic tools for diabetic macular edema to select a management strategy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):210–214 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-210-214.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным 9-го издания Международной федерации диабета (IDF) распространенность СД во всем мире постоянно увеличивается, и число страдающих СД достигает 463 млн. По прогнозам, в 2030 г. 578 млн человек будут болеть диабетом, а к 2045 г. число больных увеличится на 51% и достигнет 700 млн. Это предполагаемое увеличение связано с ростом ожирения в популяции и увеличением продолжительности жизни во всем мире [1, 2].

К наиболее частым осложнениям СД относятся: макроангиопатия (инфаркт миокарда или сосудисто-церебральный инсульт) и микроангиопатия (диабетическая нефропатия, невропатия и ретинопатия). Диабетическая ре-

тинопатия (ДР) и, в частности, диабетический макулярный отек (ДМО) являются ведущей причиной слепоты и слабовидения среди взрослого населения трудоспособного возраста в развитых странах мира и в России [3–6].

На сегодняшний день в мире насчитывается около 93 млн человек, страдающих ДР, из них 17 млн человек имеют пролиферативную стадию, у 21 млн ДР сопровождается ДМО, не менее чем у 28 млн человек ДР угрожает потерей зрения [6, 7].

Целью данной статьи явились анализ данных литературы и рассмотрение современных подходов к диагностике ДМО, которые позволят определить верную тактику лечения пациента в зависимости от особенностей выявленного отека.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ДМО многофакторный и включает в себя одновременно воспаление, васкулопатию, нарушения ангиогенеза и нейродегенерацию.

При ДМО накопление жидкости может происходить как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространстве ткани сетчатки. Отек во внутриклеточном пространстве называется цитотоксическим, накопление жидкости во внеклеточном пространстве определяется как ангиогенный отек [4]. Экссудация возникает из-за поражений стенок сосудов в сочетании с повышенной проницаемостью и изменениями кровотока — как его замедлением в пораженных участках сетчатки, так и усилением в окружающих его зонах, что определяет развитие отека ткани сетчатки. Метаболические и гистологические нарушения внешнего и внутреннего барьеров сетчатки развиваются вследствие высокого уровня провоспалительных агентов на фоне хронической гипергликемии [8]. В такой среде постоянно повышенных провоспалительных стимулов происходит увеличение уровня сосудистых факторов роста эндотелия (VEGF), что приводит к появлению новообразованных сосудов и к высокой проницаемости их стенок [9]. Еще одним звеном патогенеза ДМО является лейкостаз. Лейкостаз в капиллярах сетчатки, являющийся одним из ранних событий в каскаде патогенеза ДМО, становится причиной дисфункции гематоретинального барьера. В своих работах А.М. Jousseaume et al. указывают, что высокий уровень экспрессии интерлейкинов в циркулирующих лейкоцитах выявляется при тяжелых формах ДР. Лейкоциты способны вызывать повреждения эндотелиальных клеток, их последующий апоптоз и, как следствие, разрушение гематоретинального барьера [10].

Стимуляция и изменение эндотелия клетки индуцируют продукцию интерлейкина-8 и хемотаксис, в результате происходит инфильтрация активированными клетками, высвобождение цитокинов и свободных радикалов. Ткани сетчатки, страдающие от ишемии, активируют резидентные клетки (макрофаги, микроглию), что приводит к повышению уровня продуктов катаболизма. Возникающее в сетчатке провоспалительное состояние обусловлено наличием хемокинов (MCP-1 и ICAM-1, увеличивающих проницаемость сосудов и адгезию клеток крови), а также цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, повышающих проницаемость сосудов) с одновременной активацией макрофагов и клеток микроглии [8].

ДИАГНОСТИКА

Современный подход к лечению ДМО основан, прежде всего, на его ранней диагностике и корректной интерпретации полученных данных.

На сегодняшнем этапе большое значение уделяется мультимодальному подходу к диагностике ДМО, который в основном базируется на данных спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ), ангио-ОКТ [11], флюоресцентной ангиографии (ФАГ). С появлением ангиорежима у современных оптических томографов ФАГ утрачивает прежнюю актуальность, но в некоторых случаях все же необходима [12]. В связи с окончанием регистрационного удостоверения препарата Флуоресцеин в России данный метод исследования в настоящее время недоступен. Другим немаловажным инструментом является возможность применения различных цифровых камер для фо-

тографирования глазного дна, в том числе с возможностью осуществления широкопольной съемки [13].

Мультимодальный подход к диагностике ДМО привел к появлению новых классификаций этого состояния, основанных на данных ОКТ, и несколько изменил ранее существовавшие мнения.

Оптическая когерентная томография — наиболее часто используемый метод визуализации в диагностике и контроле ДМО. Однако в последние годы широкое распространение получила технология ангио-ОКТ. Единственным недостатком ангио-ОКТ является невозможность выявить «сочащиеся» микроаневризмы (МА). Другие патогномичные признаки (интравитреальные микрососудистые аномалии, области капиллярной неперфузии и расширение фовеальной бессосудистой зоны) с помощью ангио-ОКТ все же можно определить, хотя и косвенно [11].

На основе мультимодального подхода к диагностике патологии сетчатки в европейских странах предложен протокол SAVE, в аббревиатуре которого «зашифрованы» ОКТ-признаки ДМО в зависимости от наличия биомаркеров, площади поражения сетчатки и изменений витреоретинального интерфейса [14].

Согласно протоколу SAVE оцениваются следующие ОКТ-характеристики ДМО:

- "S" — для субретинальной жидкости (СРЖ), расположенной обычно субфовеально. СРЖ оценивается на растровых сканах ОКТ как «1», если присутствует, и «0», если отсутствует, «X», если ее присутствие не может быть определено.
- "A" — утолщение сетчатки с учетом площади отека по полям макулярной карты ETDRS (9 полей). В протоколе SAVE учитывается количество полей карты ETDRS с утолщением сетчатки по сравнению с нормативной базой данных значений от 0 до 9.
- "V" — для аномалий витреоретинального интерфейса: присутствие эпиретинальных мембран и тракций оценивается как «1», их отсутствие — как «0». Оценка проводится при анализе растрового скана.
- "E" — для этиологии, подразделяется на:
 1. Фокальное или многоочаговое просачивание (с определенным его источником по данным ФАГ), приводящее к отеку, выявленному на ОКТ.
 2. Диффузное капиллярное просачивание (без определяемого источника по данным ФАГ), вызывающее отек, выявленный на ОКТ.
 3. Макулярная или периферическая ишемия в любом месте глазного дна (по данным ФАГ или ангио-ОКТ) определяется как капиллярная неперфузия (зоны с отсутствием сосудов в случае ангио-ОКТ) и оценивается в комбинированном или широком поле.
 4. Атрофический отек (кистоидная дегенерация сетчатки без клеток Мюллера) обычно визуализируется как вертикальные перегородки, окружающие кисты (псевдосепты), и/или нарушение горизонтальной целостности слоев сетчатки в пределах центрального субполя карты ETDRS (по данным растрового скана ОКТ).

При описании этиологии отека несколько подклассов могут сосуществовать одновременно. Например, очаговый отек макулы может сочетаться с ишемией макулы, и по классификации SAVE буква "E" примет значения «1» и «3» [14]. Применение протокола на практике позволяет планировать тактику лечения, распределяя пациентов

на витреоретинальную хирургию и для назначения медикаментозного или лазерного лечения ДМО, а также прогнозировать результат лечения в зависимости от полученных данных. В настоящее время предложенный протокол не имеет широкого распространения в России.

С помощью ОКТ можно выявить следующие основные морфологические изменения в структуре сетчатки при ДМО, которые требуется учитывать для планирования лечения:

- СРЖ: рассматривается как неотражающее пространство между нейросенсорной сетчаткой и пигментным эпителием сетчатки [15];
- интратретинальная цистоидная жидкость (ИРЖ), которая выглядит как минимально отражающие, хорошо выраженные круглые или овальные кистовидные полости в нейросенсорной сетчатке [16];
- эпиретинальные мембраны;
- изменения толщины хориоидеи [17];
- состояние эллипсоидной зоны (ellipsoid zone — EZ) [18, 19];
- дезорганизация внутренних слоев сетчатки (disorganization of retinal inner layers — DRIL) [20, 21];
- гиперрефлективные очаги (hyperreflective foci — HRF) — предшественники твердых экссудатов [22].

В современной литературе все вышеописанные признаки носят название «биомаркеры ДМО», наличие или отсутствие которых принципиально влияет на динамику и восстановление зрительных функций на фоне лечения ДМО. Морфологические изменения, выявленные на ОКТ, напрямую связаны с ответом на лечение [23]. В нескольких исследованиях проводился поиск определения соответствующих морфологических факторов, а также их значения для лечения и прогнозирования функциональных результатов.

СУБРЕТИНАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ И ИРЖ

В исследовании RESTORE пациенты лечились в режиме PRN после первоначальной фазы загрузки (3 ежемесячные инъекции). Авторы обнаружили, что пациенты с СРЖ на исходном уровне имели более высокую максимально корригированную остроту зрения (МКОЗ) через 1 год наблюдения, чем пациенты без СРЖ, на исходном уровне [24]. В исследованиях RIDE/RISE и R. Sophie et al. отмечалось значимое повышение остроты зрения (ОЗ) у пациентов, получавших ранибизумаб, при исходном наличии субмакулярной жидкости. При отсутствии лечения субмакулярная жидкость ассоциировалась с плохими функциональными результатами и риском значительной потери зрения [25, 26]. В *post-hoc* анализе исследований VIVID/VISTA отмечалась сопоставимая прибавка и поддержание ОЗ на протяжении 2 лет терапии афлиберцептом у пациентов с СРЖ [27]. Данные исследования показали, что на фоне лечения анти-VEGF препаратами зрительные функции пациентов улучшаются вне зависимости от статуса СРЖ и ее персистенции.

Наличие у пациентов ИРЖ до лечения, в отличие от пациентов с СРЖ, обычно сопровождается исходно более низкой МКОЗ, которая, как правило, сохраняется к концу лечения и во время последующего наблюдения, что следует учитывать при формировании ожиданий от терапии [24].

ПАТОЛОГИЯ ВИТРЕОМАКУЛЯРНОГО ИНТЕРФЕЙСА

Исследование В. Gerendas et al. показало, что у пациентов при ДМО с витреомакулярной адгезией до ле-

чения анти-VEGF препаратами и на его фоне были более высокие значения МКОЗ, чем у пациентов с исходно более низкой МКОЗ и наличием задней отслойки стекловидного тела [24]. Согласно исследованию R.C. Polo et al. к 12-му месяцу терапии афлиберцептом у 66,7% пациентов отмечалось разрешение витреомакулярной адгезии [28].

DRIL, EZ, HRF

DRIL на ОКТ характеризуется невозможностью определить границы между внутренним ядерным и внешним плексиформным слоями сетчатки в более чем 50% зоны фовеолы [20, 29]. Нарушение EZ — высокорекфлексивная граница или соединение между внутренними и наружными сегментами (IS/OS), клинически определяет целостность фоторецепторов и состоит преимущественно из митохондрий, обеспечивающих высокую энергетическую потребность фоторецепторов [18, 19, 29, 30]. HRF — это дискретные очаговые гиперрефлективные поражения в виде небольших интратретинальных белков или липидных отложений, которые образуются после разрушения внутреннего гематретиального барьера и могут быть предшественниками твердых экссудатов [22, 29].

По мнению ряда авторов, именно DRIL, нарушение EZ и HRF в сетчатке являются наиболее значимыми в определении прогноза лечения ДМО. С. Busch et al. изучали клинические характеристики и биомаркеры ОКТ, которые позволяют спрогнозировать потерю ОЗ в ходе динамического наблюдения у пациентов с ДМО и исходной более высокой ОЗ. В ходе исследования авторы выявили, что наличие HRF, DRIL и повреждения EZ, по данным ОКТ, связано с повышенным риском значительной потери ОЗ у пациентов с ДМО и исходной более высокой ОЗ. При наличии всех 3 признаков вероятность прогрессивного снижения зрения увеличивалась [31].

A.R. Santos et al. показали, что наличие DRIL связано со значительным повышенным риском плохого зрительного ответа на терапию анти-VEGF при ДМО, поскольку DRIL является необратимой, ее степень коррелирует с показателями ОЗ как исходно, так и после лечения. Присутствие признаков DRIL на ОКТ повышает риск утраты зрительных функций в 8 раз [32]. По данным L. Pelosini et al., увеличение протяженности DRIL на 100 мкм сопровождается потерей 6 букв таблицы ETDRS [33]. E. Nakano et al. изучали возможные предикторы, влияющие на формирование метаморфопсий при ДМО. В ходе исследования было выявлено, что протяженность DRIL находилась в прямой корреляционной зависимости от тяжести метаморфопсии [34]. По данным G. Nadri et al., прослеживается положительная корреляционная связь между наличием DRIL и увеличением тяжести течения ДР, а также степенью выраженности повреждения EZ и истончением слоя нервных волокон сетчатки [35]. A.S. Onishi et al. изучали наличие возможной взаимосвязи между ишемией и DRIL. В перекрестное ретроспективное исследование было включено 20 пациентов (22 глаза) с ДР, которым проводили ОКТ для определения наличия DRIL и ангио-ОКТ с целью оценки капиллярной перфузии сетчатки в поверхностных, средних и глубоких капиллярных сплетениях. В ходе исследования было выявлено, что в зоне DRIL наблюдается значительный дефицит перфузии ($p < 0,001$). DRIL была связана с многоуровневой неперфузией капилляров сетчатки, что также предполагает важную роль ишемии [36].

D. Zur et al. изучали DRIL в качестве биомаркера, определяющего лечение ДМО с помощью интравитреально-го введения (ИВВ) дексаметазона. В исследование было включено 177 пациентов (177 глаз). Исходно DRIL присутствовала в 94 глазах (52,5%) и отсутствовала в 85 глазах (47,5%). Наличие DRIL в большинстве случаев ассоциировалось с обнаружением СРЖ (71,7%) и повреждением EZ ($p < 0,001$). При выявлении интравитреальных кист во внутреннем ядерном и наружном плексиформном слоях отмечалось отсутствие реакции на терапию имплантатом дексаметазона [37].

S. De et al. изучали механизм восстановления EZ и ELM после анти-VEGF терапии афлиберцептом при ДМО. Авторы проводили качественный анализ снимков ОКТ и обращали внимание на наличие DRIL, нарушений ELM и EZ. Было выявлено, что DRIL имела место у 93,2% пациентов с ДМО до проведения анти-VEGF терапии, в свою очередь после проведения лечения частота ее встречаемости снизилась до 13,6%. Также выраженные нарушения ELM уменьшились с 81,8% (до анти-VEGF терапии) до 61,4% после первой инъекции, до 20,5% после второй инъекции и до 9,1% после третьей инъекции. Частота встречаемости нарушения целостности EZ снизилась с 79,5% (до лечения) до 25% после первой инъекции анти-VEGF препаратов, до 18,4% после второго введения и до 11,4% после третьей инъекции ($p < 0,001$) [38].

С недавнего времени HRF стали рассматривать как еще один важный ОКТ-биомаркер воспаления при ДМО. Гиперрефлективные пятна на сетчатке имеют специфические характеристики, такие как малый размер (< 30 мкм); отражательная способность, аналогичная таковой слоя нервных волокон сетчатки, и отсутствие затемнения под ними. По данным S. Vujosevic и R. Simó, большое количество HRF может выявляться при уже развившемся ДМО, а также на самых ранних стадиях ДР, включая пациентов с сахарным диабетом без клинических признаков ДР. Авторы отмечают, что большее количество HRF было обнаружено при ДМО в сочетании с субфовеальной отслойкой нейроэпителлия сетчатки, чем при ДМО без субфовеальной отслойки нейроэпителлия [39]. Исследование С.Н. Huang et al. продемонстрировало значительное снижение HRF и повышение ОЗ у пациентов на фоне анти-VEGF терапии к концу 1-го года наблюдения [40].

Необходимо учитывать, что даже при одновременном наличии HRF, DRIL и повреждения EZ своевременное начало лечения анти-VEGF препаратами уменьшает риск снижения ОЗ [31].

СУБФОВЕАЛЬНАЯ ОТСЛОЙКА НЕЙРОЭПИТЕЛИЯ

Еще один прогностический маркер — ДМО, ассоциированный с субфовеальной отслойкой нейроэпителлия. На его долю может приходиться от 15% до 30% всех случаев ДМО. По мнению S. Vujosevic и R. Simó, ДМО с субфовеальной отслойкой нейроэпителлия связан с воспалительными явлениями в тканях глаза и сопровождается более высоким уровнем ИЛ-6 в стекловидном теле, а также наличием множественных HRF. Выявление данных биомаркеров на ОКТ может говорить о воспалительном процессе в генезе ДМО у этих пациентов [39]. Специфичными особенностями ДМО с субфовеальной отслойкой нейроэпителлия являются снижение контрастной чувствительности сетчатки, увеличенная толщина хориоидеи и нарушение наружной пограничной мембраны [21].

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ СЕТЧАТКИ

В настоящее время, в связи с появлением большого количества сверхширокоугольных камер и возможностями некоторых из них проводить съемку с последующим монтажом изображений периферии сетчатки, значительную роль в диагностике ДМО играет ФАГ периферии глазного дна. Многими исследователями выделяется важность периферической ишемии в формировании ДМО. Различные исследования показали, что периферическая ишемия тесно связана с наличием и тяжестью ДМО, а также степенью ответа на анти-VEGF. Так, M. Wessel et al. в своем исследовании говорят о том, что широкопольная ФАГ позволяет выявить большие площади сетчатки с отсутствием перфузии у пациентов с ДМО. Данное исследование демонстрирует в 3,75 раза большую вероятность развития ДМО у пациентов с периферической ишемией сетчатки, чем у пациентов с наличием периферической перфузии сетчатки. Это исследование доказывает предположение, что ишемия сетчатки, сопровождающаяся выбросом VEGF-факторов, играет одну из ведущих ролей в патогенезе развития ДМО. M. Wessel et al. также наблюдали развитие ДМО даже при минимальных изменениях в заднем полюсе глаза, при этом в передних участках глазного дна с помощью широкопольной ФАГ могла быть выявлена значительная ишемия сетчатки. В исследовании отмечается, что ДМО, связанный с периферической ишемией сетчатки, значительно более выражен, чем ДМО с наличием только «сочащихся» МА в макулярной области [13]. Кроме того, K. Xue et al. показали, что широкопольное изображение может быть использовано для расчета ишемического индекса. Среднее снижение центральной толщины сетчатки макулы после анти-VEGF терапии наиболее значимо при низких значениях ишемического индекса и наименее значимо при его более высоких значениях [41].

Исследование С.С. Wykoff et al. показало, что при лечении афлиберцептом ДМО с обширным периферическим отсутствием перфузии в сетчатке к 100-й неделе наблюдения у 25% пациентов улучшилась перфузия более чем в 1 квадранте глазного дна, а у 32% пациентов — более чем в 4 сегментах стандартной макулярной карты, что значимо превысило аналогичные показатели у пациентов, получавших лазерное лечение [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение протокола SAVE в клинической рутинной практике позволяет определить направление лечения ДМО: медикаментозное, лазерное, хирургическое.

Анализ выявленных биомаркеров ДМО помогает выбрать дальнейшую тактику лечения конкретного пациента: назначить необходимую медикаментозную терапию ДМО, спрогнозировать возможный ответ на применение анти-VEGF препаратов и кортикостероидов (в зависимости от преобладающих биомаркеров ДМО у пациента), а также предопределить дальнейшие действия врача (возможное проведение лазерной коагуляции сетчатки) при наличии выраженной периферической ишемии сетчатки.

Важно учитывать все диагностические маркеры ДМО, поскольку их анализ позволяет корректировать ожидания от терапии. Однако по-прежнему не существует четких критериев, которые могут служить противопоказанием к назначению анти-VEGF терапии ДМО.

Литература/References

- Caruso R., Magon A., Baroni I. et al. Health literacy in type 2 diabetes patients: a systematic review of systematic reviews. *Acta Diabetol.* 2018;55(1):1–12. DOI: 10.1007/s00592-017-1071-1.
- Saeedi P., Paterson I., Paraskevi S. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Prokofyeva E., Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: A literature review. *Ophthalmic Res.* 2012;47:171–188. DOI: 10.1159/000329603.
- Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A. et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res.* 2016;2156273. DOI: 10.1155/2016/2156273.
- Kempner J.H., O'Colmain B.J., Leske M.C. et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:552–563. DOI: 10.1001/archophth.122.4.552.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. Клинические рекомендации. 10-й выпуск. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2021. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th Edition. Moscow, 2021 (in Russ.).]
- Yau J.W.Y., Rogers S.L., Kawasaki R. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
- Klaassen I., van Noord C.J.F., Schlingemann R.O. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* 2012;34:19–48. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2013.02.001.
- Antonetti D.A., Barber A.J., Hollinger L.A. et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem.* 1999;274(33):23463–23467. DOI: 10.1074/jbc.274.33.23463.
- Jousen A.M., Poulaki V., Mitsiades N. et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *FASEB J.* 2002;17(1):76–78. DOI: 10.1096/fj.02-0157fj.
- Hwang T.S., Gao S.S., Liu L. et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(4):367–373. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5658.
- Mathew C., Yunirakasiwi A., Sanjay S. et al. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2015;794036. DOI: 10.1155/2015/794036.
- Wessel M.M., Nair N., Aaker G.D. et al. Peripheral retinal ischemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(5):694–698. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300774.
- Bolz M., Lammer J., Deak G. et al. SAVe: a grading protocol for clinically significant diabetic macular edema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(12):1612–1617. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304564.
- Vujosevic S., Torresin T., Berton M. et al. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities. *Am J Ophthalmol.* 2017;181:149–155. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.06.026.
- Kanski J.J., Bowling B. *Clinical ophthalmology: a systematic approach.* Edinburgh (NY): Elsevier/Saunders, 2011.
- Gerendas B.S., Waldstein S.M., Simader C. et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(5):1039–1048. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.08.001.
- Tao L., Wu Z., Guymer R., Luu C. Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016;44(5):422–430. DOI: 10.1111/ceo.12685.
- Muftuoglu I., Mendoza N., Gaber R. et al. Integrity of outer retinal layers after resolution of central involved diabetic macular edema. *Retina.* 2017;37(11):2015–2024. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001459.
- Sun J.K., Lin M.M., Lammer J. et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309–1316. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2350.
- Sun J.K., Radwan S.H., Soliman A.Z. et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. *Diabetes.* 2015;64(7):2560–2570. DOI: 10.2337/db14-0782.
- Bolz M., Schmidt-Erfurth U., Deak G. et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116(5):914–920. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.039.
- Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmol J Int.* 2017;237(4):185–222. DOI: 10.1159/000458539.
- Gerendas B., Simader C., Deak G.G. et al. Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(13):1791–1791.
- Bressler S. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Archives of Ophthalmology.* 2012;130(9):1153. DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.1107.
- Sophie R., Lu N., Campochiaro P.A. et al. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1395–1401. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.02.036.
- Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2015;122:2044–52. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017.
- Polo R.C., Sánchez C.R., Guisado D.M.G., Luque M.J.D. Aflibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. *Clin. Ophthalmol.* 2018;12:99–104. DOI: 10.2147/OPHTH.S154421.
- Будзинская М.В., Фурсова А.Ж., Педанова Е.К. Специфические биомаркеры ответа на антиангиогенную терапию. *Вестник офтальмологии.* 2020;2:117–124. [Budzinskaya M.V., Fursova A.Zh., Pedanova E.K. Specific biomarkers of response to antiangiogenic therapy. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;2:117–124 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2020136021117.
- Шпак А.А. Новая номенклатура оптической когерентной томографии. *Офтальмохирургия.* 2014;3:80–82. [Shpak A.A. A new nomenclature of the optical coherence tomography. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2015;(3):80–82 (in Russ.).]
- Busch C., Okada M., Zur D. et al. International Retina Group. Baseline predictors for visual acuity loss during observation in diabetic macular oedema with good baseline visual acuity. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(7):801–806. DOI: 10.1111/aos.14390.
- Santos A.R., Costa M.A., Schwartz C. et al. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema: the Chartres Study. *Retina.* 2018;38:1110–1119. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001687.
- Pelosi L., Hull C., Boyce J. et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011;52(5):2741–2748. DOI: 10.1167/iovs.09-4493.
- Nakano E., Ota T., Jingami Y. et al. Correlation between metamorphopsia and disorganization of the retinal inner layers in eyes with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(9):1873–1878. DOI: 10.1007/s00417-019-04393-0.
- Nadri G., Saxena S., Stefanickova J. et al. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications.* 2019;33(8):550–553. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.006.
- Onishi A.C., Ashraf M., Soetikno B.T., Fawzi A.A. Multilevel ischemia in disorganization of the retinal inner layers on projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2019;39(8):1588–1594. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002179.
- Zur D., Igllicki M., Sala-Puigdollers A. et al. Disorganization of retinal inner layers as a biomarker in patients with diabetic macular oedema treated with dexamethasone implant. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(2):217–223. DOI: 10.1111/aos.14230.
- De S., Saxena S., Kaur A. et al. Sequential restoration of external limiting membrane and ellipsoid zone after intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema. *Eye (Lond).* 2021;35(5):1490–1495. DOI: 10.1038/s41433-020-1100-0.
- Vujosevic S., Simó R. Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: an integrative approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO68–BIO75.35. DOI: 10.1167/iovs.17-21769.
- Huang C.H., Yang C.H., Hsieh Y.T. et al. Hyperreflective foci in predicting the treatment outcomes of diabetic macular oedema after anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Sci Rep.* 2021;11:5103. DOI: 10.1038/s41598-021-84553-7.
- Xue K., Yang E., Chong N.V. Classification of diabetic macular oedema using ultra-widefield angiography and implications for response to anti-VEGF therapy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):559–563. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308704.
- Wykoff C.C., Shah C., Dhoot D. et al. Longitudinal retinal perfusion status in eyes with diabetic macular edema receiving intravitreal aflibercept or laser in VISTA study. *Ophthalmology.* 2019;1–10. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.040.

Сведения об авторе:

Пшеничнов Максим Валерьевич — к.м.н., заместитель директора по медицинской части; ORCID iD 0000-0002-4879-1900.

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Хабаровский филиал. 680033, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 211.

Контактная информация: Пшеничнов Максим Валерьевич, tax160@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.08.2021.

About the author:

Maksim V. Pshenichnov — C. Sc. (Med.), Deputy Director for Medical Work, ORCID iD 0000-0002-4879-1900.

Khabarovsk Branch of the S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 211, Tikhookeanskaya str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation.

Contact information: Maksim V. Pshenichnov, tax160@mail.ru.

Financial Disclosure: the autor has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 26.08.2021.

Немедикаментозные методы лечения поздней стадии возрастной макулярной дегенерации

А.К. Дракон¹, А.Г. Кургузова¹, В.М. Шелудченко¹, Н.Б. Корчажкина²

¹ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

²ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной слепоты в развитых странах у населения в возрасте более 55 лет, при этом количество больных будет увеличиваться по мере роста продолжительности жизни. По оценкам исследователей, половина всех случаев слепоты и тяжелых нарушений зрения у пациентов в странах Европы связана с поздней стадией ВМД. В настоящее время проводится много исследований с целью найти передовые, эффективные методы ее лечения. Новой альтернативой регулярным интравитреальным инъекциям антиангиогенных препаратов при лечении поздней экссудативной формы ВМД является генная терапия. В основе данного метода лежит процесс адресной доставки определенного гена к клеткам-мишеням с целью образования естественных ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов. При лечении поздних атрофических форм оправдано использование генной терапии, воздействующей на путь комплемента, с целью дезактивации его конечного продукта — мембраноатакующего комплекса. Также проводятся исследования применения стволовых клеток при тяжелой атрофической форме ВМД. Установлено, что клетки ретинального пигментного эпителия (РПЭ), полученные из эмбриональных стволовых клеток человека или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, экспрессируют типичные маркеры РПЭ и имеют способность фагоцитировать фоторецепторные сегменты. Среди уже внедренных в клиническую практику методов реабилитации пациентов с поздней формой ВМД следует выделить электростимуляцию и магнитотерапию. Под действием магнитных и электрических полей улучшается проведение импульсов по нервному волокну, происходит активация репаративных процессов внутриклеточной и тканевой регенерации сетчатки. Результаты последних исследований являются весьма многообещающими и требуют дальнейшего подробного изучения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, рубцы сетчатки, генная терапия, стволовые клетки, физиотерапия, восстановительная медицина.

Для цитирования: Дракон А.К., Кургузова А.Г., Шелудченко В.М., Корчажкина Н.Б. Немедикаментозные методы лечения поздней стадии возрастной макулярной дегенерации. *Клиническая офтальмология*. 2021;21(4):215–219. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-215-219.

Non-medical treatment for late age-related macular degeneration

A.K. Drakon¹, A.G. Kurguzova¹, V.M. Sheludchenko¹, N.B. Korchazhkina²

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

²Academician B.V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in people over 55 in developed countries. Moreover, the number of these patients will increase growth as life expectancy increases. It is estimated that late AMD accounts for half of blindness and low vision cases in European countries. A myriad of studies is currently underway to discover cutting-edge, effective therapeutic modalities. Gene therapy is a novel alternative to regular intravitreal injections of anti-VEGF agents for late wet AMD. This technique's heart is a specific gene delivery to target cells to generate natural VEGF inhibitors. Gene therapy affecting the complement system to deactivate its end product, the membrane attack complex, is reasonable in late atrophic AMD. Studies on stem cell therapy for late atrophic AMD undergo as well. It was demonstrated that retinal pigment epithelium (RPE) cells derived from human embryonic stem cells or induced pluripotent stem cells express typical RPE markers that can phagocytize photoreceptor segments. Electrical stimulation and magnet therapy are already introduced into clinical practice to rehabilitate patients with late AMD. Magnetic and electrical fields improve impulse transmitting, activate intracellular and tissue regeneration of the retina. Recent findings are promising but require further in-depth studies.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal scar, gene therapy, stem cells, physiotherapy, rehabilitative medicine.

For citation: Drakon A.K., Kurguzova A.G., Sheludchenko V.M., Korchazhkina N.B. Non-medical treatment for late age-related macular degeneration. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(4):215–219 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-215-219.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной слепоты в развитых странах у населения в возрасте более 55 лет, при этом количество больных, страдающих этим заболеванием, исчисляется миллионами и, вероятно, будет увеличиваться по мере роста продолжи-

тельности жизни [1–3]. Необратимая потеря центрального зрения в значительной степени ограничивает трудоспособность пациентов, снижает их физическую и социальную активность, оказывает негативное влияние на эмоциональную сферу. Это приводит к использованию значительных ресурсов здравоохранения и к обширным социальным рас-

ходам [4]. Поэтому раннее выявление и лечение данного заболевания имеют решающее значение для повышения вероятности сохранения центрального зрения. Однако, несмотря на рост числа вариантов лечения ВМД, в настоящее время единой базисной терапии не существует. Для возможности своевременного вмешательства чрезвычайно важно уделять внимание контролируемым факторам риска и рутинному офтальмологическому обследованию.

Поздняя стадия ВМД, которая часто имеет выраженную симптоматику и угрожает быстрым необратимым ухудшением зрения, стала более распространенной [2]. По оценкам исследователей, половина всех случаев слепоты и тяжелых нарушений зрения у пациентов в странах Европы связана с поздней стадией ВМД [5]. Причем неоваскулярная форма ВМД встречается в 1,4 раза чаще, чем «географическая атрофия» [5].

ПАТОГЕНЕЗ ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ВМД

Истинные механизмы патогенеза ВМД до сих пор не определены. ВМД является сложной патологией вследствие ее многофакторности, недостаточной ясности механизмов старения, поэтому ключевым моментом терапии является правильная и своевременная диагностика.

Многие авторы неоднократно указывали на основные факторы риска возникновения ВМД, среди них можно выделить возраст, генетические факторы и активное курение [6–8].

Одним из наиболее важных механизмов возникновения ВМД, связанных с процессом старения, является очаговое отложение бесклеточного детрита между ретинальным пигментным эпителием и мембраной Бруха. Эти отложения, известные как друзы, представляют собой аморфные образования, расположенные в макуле и накапливающиеся внеклеточно. Также известно, что для нормального функционирования сетчатки крайне важны процессы фагоцитоза отделенных наружных сегментов фоторецепторов клетками ретинального пигментного эпителия (РПЭ). С возрастом функция РПЭ угасает и становится менее эффективной, в основном из-за прогрессирующего накопления липофусцина, или «возрастного пигмента». Основным источником его накопления являются переработанные в ходе фагоцитоза наружные сегменты фоторецепторов [9, 10]. Изменения толщины и состава мембраны Бруха, также связанные с возрастом, влияют на снижение транспорта жидкости и питательных веществ, которые крайне необходимы для нормального функционирования фоторецепторов. Увеличение жесткости склеры, наличие дислипидемии, особенно развитие атеросклероза, могут повлиять на концентрацию липопротеидов, которые накапливаются в форме друз в субретинальном пространстве, способствуя атрофии фоторецепторов. С другой стороны, у возрастных пациентов выявляют снижение толщины сосудов хориоидеи, которое коррелирует со снижением толщины мембраны Бруха, и, как следствие, появление гипоксии, отвечающей за секрецию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Гипоксия индуцирует экспрессию VEGF-A и других проангиогенных факторов, способствующих образованию новых неполноценных сосудов [11]. В целом неангиогенез можно рассматривать как вторичную реакцию, вызванную либо стрессорным повреждением РПЭ, либо иммунным ответом, который может приводить к усилению регуляции ангиогенных факторов.

Все эти изменения отражаются в увеличивающейся распространенности ВМД по мере старения пациентов. Распространенность поздней формы ВМД может достигать 10% у лиц старше 80 лет и до 20% в возрасте 90 лет.

В дополнение к возрастным изменениям было показано, что генетические факторы также значительно способствуют риску развития ВМД [12, 13]. Исследователями идентифицировано около 20 генов, участвующих в патогенезе заболевания, наиболее важными из которых являются CFH, C3, C2, ARMS2, FB, CFHR4, CFHR5 и F13B. Полиморфизм CFH Y402H выявлен в 60% случаев установленного диагноза ВМД на уровне популяции [14]. Показатели распространенности этого полиморфизма варьируются в зависимости от расы, с более высоким процентом у европейцев (39%) и более низким в азиатских популяциях (7%) [14].

Эпидемиологические исследования показали, что курение сигарет увеличивает риск ВМД в 2–4 раза [15, 16]. Предполагается, что курение влияет на патогенез ВМД посредством различных механизмов, способствующих окислительному повреждению, вызывая неангиогенез, нарушая хориоидальное кровообращение и активируя иммунную систему, включающую систему комплемента [17–19]. Более того, для людей, гомозиготных по аллелю Y402H в CFH, курение имеет мультипликативный эффект в отношении риска развития ВМД [20]. Было показано, что генетическая информация о риске ВМД может влиять на мотивацию пациента бросить курить [21].

К другим факторам риска ВМД относят артериальную гипертензию, атеросклероз, семейный анамнез, высокий индекс массы тела, диету с высоким содержанием жиров, низкое потребление антиоксидантов и цинка, сердечно-сосудистые заболевания, повышенный уровень фибриногена в плазме и сахарный диабет [22, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

На момент установления диагноза в среднем 64,5% пациентов имеют одинаковую стадию заболевания на обоих глазах [24]. Три крупномасштабных популяционных исследования показали: если при первоначальном диагнозе поражен только один глаз, то второй глаз поражается в течение 5 лет в 19–28% случаев [25]. Скорость прогрессирования от промежуточной до поздней стадии ВМД при естественном течении болезни обычно составляет 28% за 5 лет [26].

Основные симптомы поздней формы ВМД проявляются в искажении и потере центрального зрения. Пациенты часто жалуются на появление неподвижных «серых пятен», изогнутых линий предметов и объектов, а также испытывают большие трудности с чтением и распознаванием лиц.

Атрофическая (неэкссудативная) форма характеризуется медленно прогрессирующей потерей РПЭ, слоя фоторецепторов и хориоидальных капилляров в макулярной области. Обычно она развивается медленно, в течение нескольких лет и в итоге может привести к полной потере центрального зрения.

Неоваскулярная (экссудативная) форма обычно связана с гораздо более быстро прогрессирующей потерей зрения, чем атрофическая форма. Пациенты, не получающие лечение, теряют в среднем 15 букв остроты зрения за 2 года [27, 28]. Нарушение зрения при экссудативной форме объясняется развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в макулярной области. Целостность

новообразованных сосудов может резко нарушаться, вызывая кровоизлияния с последующим рубцеванием. Патологическая неоваскуляризация, вероятно, отражает попытку поврежденных областей сетчатки восстановить свою функцию, при этом осложняется экссудацией и повреждением РПЭ, что приводит к быстрому ухудшению зрения. Таким образом, неэкссудативная и неоваскулярная формы ВМД протекают по-разному, несмотря на их общее начало.

ДИАГНОСТИКА

Надлежащая диагностическая оценка ВМД всегда должна включать всестороннее офтальмологическое обследование с измерением максимальной корригируемой остроты зрения, оценку глазного дна с расширенными зрачками, визуализацию макулярного слоя с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и, иногда, флуоресцентную ангиографию (ФАГ) (по крайней мере в том случае, когда есть данные о возможной необходимости лечения экссудативной ВМД).

В настоящее время ОКТ играет ключевую роль в диагностической оценке ВМД. ОКТ проводится неинвазивно и может быть рекомендована почти для всех пациентов.

С помощью ОКТ при экссудативной форме поздней ВМД можно визуализировать очаги ХНВ, изменение толщины слоев сетчатки, отек сетчатки, отслойку нейроретини и РПЭ. При поздней атрофической форме на ОКТ определяются участки атрофии РПЭ и фоторецепторного слоя сетчатки. Также необходимо подчеркнуть, что ни ОКТ, ни техника ОКТ-ангиографии не могут полностью заменить классическую ФАГ для дифференциальной диагностики неэкссудативной и неоваскулярной формы ВМД. ФАГ — единственный метод, который может напрямую выявить активную экссудацию из патологических кровеносных сосудов в паренхиме сетчатки, зоны ишемии и динамику процесса.

Оценка аутофлуоресценции глазного дна (Fundus AutoFluorescence, FAF) в настоящее время считается «золотым стандартом» мониторинга развития атрофических областей при поздней атрофической форме ВМД. Некоторые авторы предполагают, что FAF может также прогнозировать скорость прогрессирования географической атрофии [29]. Schmitz-Valckenberg et al. [30] оценили средний общий коэффициент увеличения площади ГА до 1,72 мм² в год на основании данных FAF. Потеря способности РПЭ к аутофлуоресценции указывает на нарушение функционального взаимодействия между РПЭ и фоторецепторным слоем из-за их повреждения или гибели.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Варианты лечения поздней стадии ВМД зависят от типа, локализации и степени поражения сетчатки. Еще 20 лет назад экссудативный тип поражения являлся бы, по сути, смертным приговором для центрального зрения пациента. После появления в 2005 г. анти-VEGF препаратов у подавляющего числа пациентов удается стабилизировать и улучшить остроту зрения при условии их регулярного интравитреального введения. По данным клинических исследований, регулярные интравитреальные инъекции (ИВИ) анти-VEGF препаратов позволяют сохранить остроту зрения примерно у 90% пациентов. Однако в реальной практике эта цифра приближается лишь к 50%. Большинство паци-

ентов из-за различных причин получают в 2–3 раза меньше инъекций, чем необходимо.

В настоящее время наиболее перспективные клинические исследования направлены на поиск лучших альтернатив частым ИВИ при поздней экссудативной форме ВМД.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Генная терапия — многообещающая инновационная методика, при которой используется процесс адресной доставки определенного гена к клеткам-мишеням. Одним из популярных методов является использование вирусных векторов, в частности аденоассоциированного вируса [31]. Этот вирус привлекателен из-за отсутствия патогенности, наличия множества доступных серотипов и сильной устойчивости, несмотря на низкую частоту интеграции.

Ген FLT1 кодирует тирозинкиназные рецепторы, члены семейства рецепторов VEGF. Белки данных рецепторов связываются с VEGF-A, VEGF-B и фактором роста плаценты (PLGF), действуя как естественные ингибиторы VEGF [32]. В исследовании безопасности AAV2-sFLT01 (Sanofi/Genzyme) использовали вектор AAV2 для доставки гена, кодирующего VEGF-нейтрализующие тирозинкиназные рецепторы (sFLT-1). AAV2-sFLT01 вводится интравитреально. После проведения I фазы исследования с увеличением дозы ученые не выявили грубых системных побочных эффектов, 4 из 6 пациентов не нуждались в дальнейшей анти-VEGF терапии.

Еще одним вариантом генной терапии, который недавно испытывали в I и II фазах клинического исследования, является RGX-314 (RegenxBio) [33]. RGX-314 состоит из аденовирусного вектора 8 серотипа, доставляющего ген, который кодирует фрагмент моноклонального антитела, связывающий VEGF-A. Для терапии требуется проведение витрэктомии pars plana для адресной доставки вектора посредством субретинальной инъекции с целью трансдукции РПЭ. В клиническом испытании каждому пациенту провели одну процедуру и наблюдали за его состоянием в течение 12 мес. Терапия также подтвердила свою безопасность, в течение 1 года после процедуры пациенты не получали анти-VEGF терапию.

При лечении поздних атрофических форм оправдано использование механизмов, воздействующих на путь комплекса мембраноатакующего комплекса (МАС). С учетом отсутствия каких-либо эффективных методов лечения поздней атрофической ВМД перспективным является применение генной терапии в виде комплекса HMR59, вводимого однократно интравитреально [31]. В составе HMR59 используют вектор AAV2, который предназначен для выработки изоформы белка CD59, связывающего неполный МАС. Данный белок предотвращает взаимодействие белков C9, необходимых для завершения активации МАС. Исследования HMR59 завершают I фазу и показали его безопасность [31].

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

Еще одной областью поиска эффективных методов лечения атрофической ВМД является применение стволовых клеток. Установлено, что терминально дифференцированные клетки могут быть успешно перепрограммированы [34]. При развитии атрофической формы ВМД основную роль в повреждении сетчатки играют накопленные активных форм кислорода, перекисное окисление,

хроническое воспаление, которое постепенно приводит к апоптозу клеток РПЭ и впоследствии к гибели фоторецепторов [35]. Клетки РПЭ можно разделить на клетки РПЭ, полученные из стволовых клеток, фетальные или взрослые клетки РПЭ, клетки пигментного эпителия радужки и аутологичные клетки РПЭ [36]. Аутологичная трансплантация РПЭ обычно выполняется путем сбора здоровых РПЭ в периферической сетчатке и трансплантации их в субретинальное пространство макулярной зоны [36]. Полностью функциональные клетки РПЭ могут быть получены из стволовых или соматических клеток путем спонтанной дифференцировки [37]. Более того, клетки можно дифференцировать из эмбриональных стволовых клеток человека (чЭСК) или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) [38]. Оба вида клеток РПЭ, полученных из чЭСК и ИПСК, экспрессируют типичные маркеры РПЭ и имеют способность фагоцитировать фоторецепторные сегменты [39].

Однако использование стволовых клеток может представлять некоторые проблемы. Исследователи сообщали об аномальной экспрессии генов в чЭСК, в которых опосредованный Т-клетками иммунный ответ может быть выявлен даже у сингенных хозяев [40]. Кроме того, еще одной проблемой применения стволовых клеток является иммунное старение — процесс, приводящий к постепенному снижению контроля над работой иммунной системы, включая потерю рецепторов CD28 и увеличение продукции интерлейкина-17. Все эти изменения могут создать благоприятную среду для гибели клеток.

Воздействие электрического и магнитного полей

В то же время, пока сложнейшие инновации в виде генной терапии и введения стволовых клеток еще не внедрены, в клинической практике можно использовать и известные методы немедикаментозного воздействия на высокодифференцированную нервную ткань. К ним можно отнести влияние физических полей: магнитного и электрического.

При электростимуляции сетчатки лечебное воздействие обусловлено функциональной индукцией избыточного анаболизма в результате активации репаративных процессов внутриклеточной и тканевой регенерации [41].

В настоящее время в офтальмологии используют четыре типа электростимуляции (ЭС): субретинальную ЭС (SES), ЭС культы зрительного нерва, транскорнеальную ЭС (ТсЕС) и ЭС всего глаза (WES) [42]. При поздних (рубцовых) формах экссудативной и атрофической ВМД актуально применение субретинальной ЭС. При субретинальной ЭС матрица микрофотодиодов имплантируется в субретинальное пространство. Этот тип ЭС широко используется с применением имплантатов сетчатки, которые помогают пациенту визуализировать изображения с низким разрешением за счет стимуляции выживших клеток сетчатки [43].

Для неинвазивной ЭС используют приборы «ЭСУ-2», «Фосфен». Активный электрод накладывают на верхнее веко пациента, индифферентный электрод располагают на предплечье. ЭС проводят по 4–8 импульсов с частотой следования 0,5–2,0 Гц, курс — 5–8 процедур ежедневно [41].

Под действием магнитных полей небольшой индукции стимулируются процессы тканевого дыхания, нормализуется внутриклеточная ионная концентрация, ускоряется работа синапса, в результате улучшается проведение по нервному волокну. Наиболее часто при поздних формах

ВМД применяют транскраниальную магнитоимпульсную и светомангнитоимпульсную стимуляцию. При транскраниальной магнитоимпульсной стимуляции воздействие проводится в теменно-височных областях с частотой модуляций магнитного поля от 1 до 10 Гц, курсом по 10–15 процедур. При светомангнитоимпульсной стимуляции воздействие осуществляется реверсивным магнитным полем, соединенным с источником световых импульсов, курсом по 10–15 сеансов [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на отсутствие единых протоколов по лечению поздней стадии ВМД, в настоящее время продолжают активные исследования в новых областях генной и клеточной терапии, физиотерапевтического лечения, которые в конечном итоге должны помочь пациентам с тяжелыми нарушениями зрения. Долгосрочную эффективность генной терапии еще предстоит оценить. Среди проблем, с которыми могут столкнуться пациенты при выборе лечения, стоит отметить вероятность высокой стоимости такого вида терапии. Терапия на основе стволовых клеток является объектом обширных исследований, которые демонстрируют, что клиническая замена поврежденных клеток РПЭ может успешно использоваться в будущем. Интересна методика электрофореза с лекарственными веществами вазоактивной, метаболической и антиоксидантной направленности. В процессе магнитотерапии может использоваться сочетание антиоксидантов и кортикостероидов. Таким образом, текущие результаты немедикаментозных методов лечения поздней стадии ВМД являются весьма многообещающими и требуют дальнейшего подробного изучения.

Литература/References

1. Pennington K.L., DeAngelis M.M. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond.)*. 2016;3:34. DOI: 10.1186/s40662-016-0063-5.
2. Wong W.L., Su X., Li X., Cheung C.M. 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):106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
3. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;4(2):4–9. [Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age-related macular degeneration. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;4(2):4–9 (in Russ.).]
4. Cruess A.F., Zlateva G., Xu X., Soubrane G. et al. Economic burden of bilateral neovascular age-related macular degeneration: multi-country observational study. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(1):57–73. DOI: 10.2165/00019053-200826010-00006.
5. Li J.Q., Welchowski T., Schmid M., Mauschitz M.M. et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077–1084. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
6. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):477–485. DOI: 10.1001/archophth.122.4.477.
7. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M. et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728–1738. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.
8. Klein R., Klein B.E., Lee K.E. et al. Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):539–549. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.06.015.
9. Файзрахманов Р.Р., Будзинская М.В. Макулярные пигменты при дегенеративных процессах сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):135–140. [Faizrahmanov R.R., Budzinskaya M.V. Macular pigments in retinal degenerative processes. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5):135–140 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2018134051135.
10. Мирзабекова К.А. Возрастная макулярная дегенерация: профилактика и лечение. *Обзор. Офтальмология*. 2014;11(2):4–9.
11. Mirzabekova K.A. Age-related macular degeneration: prevention and treatment. A review. *Ophthalmology in Russia*. 2014;11(2):4–9 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2014-2-4-9.
12. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669–676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
13. Wang Q., Zhao H.S., Li L. Association between complement factor I gene polymorphisms and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis of literature. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(2):298–305. DOI: 10.18240/ijo.2016.02.23.

13. Wu M., Guo Y., Ma Y., Zheng Z., Wang Q., Zhou X. Association of two polymorphisms, rs1061170 and rs1410996, in complement factor H with age-related macular degeneration in an Asian population: a meta-analysis. *Ophthalmic Res.* 2016;55(3):135–144. DOI: 10.1159/000442257.

14. Thakkinstian A., Han P., McEvoy M. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15(18):2784–2790. DOI: 10.1093/hmg/ddl220.

15. Velilla S., Garcia-Medina J.J., Garcia-Layana A. et al. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol.* 2013;2013:895147. DOI: 10.1155/2013/895147.

16. Myers C.E., Klein B.E., Gangnon R., Sivakumaran T.A. et al. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2014;121:1949–1955. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.040.

17. Ni Dhubhghail S.S., Cahill M.T., Campbell M., Cassidy L. et al. The pathophysiology of cigarette smoking and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2010;664:437–446. DOI: 10.1007/978-1-4419-1399-9_50.

18. Cano M., Thimmappallu R., Fujihara M. et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and age-related macular degeneration. *Vision Res.* 2010;50(7):652–664. DOI: 10.1016/j.visres.2009.08.018.

19. Beatty S., Koh H., Phil M., Henson D., Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(2):115–134. DOI: 10.1016/s0039-6257(00)00140-5.

20. Schaumberg D.A., Hankinson S.E., Guo Q., Rimm E. et al. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(1):55–62. DOI: 10.1001/archophth.125.1.55.

21. Rennie C.A., Stinge A., King E.A., Sothirachagan S. et al. Can genetic risk information for age-related macular degeneration influence motivation to stop smoking? A pilot study. *Eye (Lond.)*. 2012;6(1):109–118. DOI: 10.1038/eye.2011.256.

22. Guymer R.H., Chong E.W. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust.* 2006;184(9):455–458. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00318.x.

23. Hyman L., Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13(3):171–175. DOI: 10.1097/00055735-200206000-00007.

24. Wilde C., Poostchi A., Mehta R.L., MacNab H.K. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly UK Caucasian population-The Bridlington Eye Assessment Project: a cross-sectional study. *Eye (Lond.)*. 2017;31(7):1042–1050. DOI: 10.1038/eye.2017.30.

25. Joachim N., Colijn J.M., Kifley A., Lee K.E. et al. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1185–1192. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309729.

26. 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. Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.

27. Keenan T.D., Agrón E., Domalpally A., Clemons T.E. et al. AREDS2 Research Group. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology.* 2018 Dec;125(12):1913–1928. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.05.028.

28. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S. et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481.

29. Brader H.S., Ying G.S., Martin E.R., Maguire M.G.; Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial-CAPT Research Group. New grading criteria allow for earlier detection of geographic atrophy in clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9218–9225. DOI: 10.1167/iovs.11-7493.

30. Schmitz-Valckenberg S., Sahel J.A., Danis R., Fleckenstein M. et al. Natural History of Geographic Atrophy Progression Secondary to Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology.* 2016;123(2):361–368. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.036. Epub 2015.

31. Bordet T., Behar-Cohen F. Ocular gene therapies in clinical practice: viral vectors and nonviral alternatives. *Drug Discov Today.* 2019;24(8):1685–1693. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.038.

32. Heier J.S., Kherani S., Desai S. et al. Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: A phase 1, open-label trial. *Lancet.* 2017;390:50–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30979-0.

33. Liu Y., Fortmann S.D., Shen J. et al. AAV8-antiVEGF_{ab} ocular gene transfer for neovascular age-related macular degeneration. *Mol Ther.* 2018;26:542–549. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.12.002.

34. Mu Y., Zhao M., Su G. Stem cell-based therapies for age-related macular degeneration: current status and prospects. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(11):3843–3852.

35. Schwartz S.D., Tan G., Hosseini H., Nagiel A. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(5):ORSF1–9. DOI: 10.1167/iovs.15-18681.

36. Falkner-Radler C.L., Krebs I., Glittenberg C. et al. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomised clinical study. *British Journal of Ophthalmology.* 2011;95(3):370–375. DOI: 10.1136/bjo.2009.176305.

37. Dang Y., Zhang C., Zhu Y. Stem cell therapies for age-related macular degeneration: the past, present, and future. *Clinical Interventions in Aging.* 2015;10:255–264. DOI: 10.2147/CIA.S73705.

38. Cho M.S., Kim S.J., Ku S.Y. et al. Generation of retinal pigment epithelial cells from human embryonic stem cell-derived spherical neural masses. *Stem Cell Research.* 2012;9(2):101–109. DOI: 10.1016/j.scr.2012.05.002.

39. Kokkinaki M., Sahibzada N., Golestaneh N. Human induced pluripotent stem-derived retinal pigment epithelium (RPE) cells exhibit ion transport, membrane potential, polarized

vascular endothelial growth factor secretion, and gene expression pattern similar to native RPE. *Stem Cells.* 2011;29(5):825–835. DOI: 10.1002/stem.635.

40. Zhao T., Zhang Z. N., Rong Z., Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011;474(7350):212–215. DOI: 10.1038/nature10135.

41. Иойлева Е.Э., Филатова Е.В., Голубева О.В., Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С. Физиотерапевтическая реабилитация пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: Учебное пособие для клинических ординаторов, врачей-офтальмологов и врачей-физиотерапевтов. М.: МГМСУ им. А.И. Евдокимова; 2017:19–28. [Ioileva E.Eh., Filatova E.V., Golubeva O.V., Gavrilova N.A., Gadzhieva N.S. Fizioterapevticheskaya reabilitatsiya patsientov s vozrastnoy makulyarnoy degeneratsiei: Uchebnoe posobie dlya klinicheskikh ordinatorov, vrachei oftal'mologov i vrachei-fizioterapevtov. M.: MGMSU im. A.I. Evdokimova; 2017:18–24 (in Russ.).]

42. Manthey A.L., Liu W., Jiang Z.X. et al. Using Electrical Stimulation to Enhance the Efficacy of Cell Transplantation Therapies for Neurodegenerative Retinal Diseases: Concepts, Challenges, and Future Perspectives. *Cell Transplant.* 2017;26(6):949–965. DOI: 10.3727/096368917X694877.

43. Fernandes R.A., Diniz B., Ribeiro R., Humayun M. Artificial vision through neuronal stimulation. *Neurosci Lett.* 2012;519(2):122–128. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.063.

Сведения об авторах:

'Дракон Алина Константиновна — к.м.н., научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии; ORCID iD 0000-0003-2824-7155.

'Кургузова Александра Геннадьевна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва; ORCID iD 0000-0002-3990-4491.

'Шелудченко Вячеслав Михайлович — д.м.н., профессор, руководитель отдела офтальмо-реабилитации; ORCID iD 0000-0001-5958-3018.

'Корчажкина Наталья Борисовна — д.м.н., профессор, руководитель научно-образовательного центра; ORCID iD 0000-0001-6913-877.

'ФГБНУ «НИИГБ», 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б.

'ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», 119991, Россия, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

Контактная информация: Кургузова Александра Геннадьевна, e-mail: alexandra.yulova@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила: 31.05.2021.

About the authors:

'Alina K. Drakon — C. Sc. (Med.), researcher of the Division of Modern Treatment Methods in Ophthalmology; ORCID iD 0000-0003-2824-7155.

'Aleksandra G. Kurguzova — Sc. (Med.), junior researcher of the Division of Retinal and Optic Nerve Diseases; ORCID iD 0000-0002-3990-4491.

'Vyacheslav M. Sheludchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmic Rehabilitation; ORCID iD 0000-0001-5958-3018.

'Natal'ya B. Korchazhkina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Educational Center; ORCID iD 0000-0001-6913-877.

'Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.

'Academician B.V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, 2, Abrikosovskiy lane, Moscow, 119991, Russian Federation.

Contact information: Alexandra G. Kurguzova, e-mail: alexandra.yulova@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received: 31.05.2021.

Антибиотикопрофилактика острого послеоперационного эндофтальмита

В.П. Николаенко^{1,2}, Д.Ф. Белов¹

¹СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен современным аспектам антибиотикопрофилактики такого грозного осложнения хирургии катаракты, как острый эндофтальмит (ОЭ). Актуальность выбранной темы обусловлена отсутствием единого стандарта профилактики инфекционных осложнений факоэмульсификации, ростом количества резистентных штаммов бактерий, юридическими аспектами, связанными с отсутствием в нашей стране некоторых доказавших свою эффективность лекарственных форм антибиотиков и путей их введения.

В статье перечисляются основные возбудители ОЭ, указана их чувствительность к антимикробным препаратам, подчеркивается важность применения антисептических средств для профилактики эндофтальмита, подробно освещаются пути введения антибиотиков — от традиционных (субконъюнктивального и топического) до активно продвигаемых в настоящее время (внутрикамерного и трансконъюнктивального).

В заключение обзора предлагается основанный на анализе современной зарубежной и отечественной литературы, адаптированный к нашей системе здравоохранения алгоритм рациональной антибиотикопрофилактики ОЭ после факоэмульсификации.

Ключевые слова: факоэмульсификация, эндофтальмит, антисептик, антибиотик, профилактика, антибиотикорезистентность, фторхинолоны, аминогликозиды, повидон-йод, внутрикамерное введение.

Для цитирования: Николаенко В.П., Белов Д.Ф. Антибиотикопрофилактика острого послеоперационного эндофтальмита. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):220–226. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-220-226.

Antibiotic prophylaxis of acute postoperative endophthalmitis

V.P. Nikolaenko^{1,2}, D.F. Belov¹

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This paper reviews current aspects of antibacterial prophylaxis of acute endophthalmitis, a dangerous complication of cataract surgery. The lack of a common standard for preventing phaco infectious complications, a growing number of resistant bacterial strains, and legal aspects of the lack of some antibiotic formulations and routes of their administration with established efficacy in Russia account for the importance of this issue. The authors provide a list of primary causative agents of endophthalmitis and specify their antimicrobial susceptibility, highlight the importance of using antiseptics to prevent endophthalmitis, and describe in detail routes of administration of antibiotics, including conventional ones (subconjunctival injections, topical use) and those actively promoted (intracameral, transzonular).

In conclusion, the authors suggested a rational antimicrobial preventive algorithm for endophthalmitis after phaco based on the analysis of recent Russian and foreign published data and adapted to the Russian health care system.

Keywords: phacoemulsification, endophthalmitis, antiseptic, antibiotic, prophylaxis, antibacterial resistance, fluoroquinolones, aminoglycosides, povidone-iodine, intracameral administration.

For citation: Nikolaenko V.P., Belov D.F. Antibiotic prophylaxis of acute postoperative endophthalmitis. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):220–226 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-220-226.

ВВЕДЕНИЕ

При глазных болезнях в профилактических и лечебных целях активно используются антибактериальные препараты (АБП). С учетом неисчерпаемости темы рациональной антибиотикотерапии (АБТ) при офтальмопатологии цель данного обзора ограничена освещением современного состояния проблемы периоперационной профилактики эндофтальмита в хирургии катаракты. Выбор темы неслучаен, ведь впервые АБП в офтальмологии — пенициллин интравитреально был применен в эксперименте на мышцах с индуцированным стафилококковым эндофтальмитом [1].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Катаракта является основной причиной обратимой слепоты [2], а факоэмульсификация (ФЭ) — пожалуй, самым распространенным хирургическим вмешательством в мире [3]. Острый эндофтальмит (ОЭ) — внутриглазное воспаление, вовлекающее стекловидное тело и внутренние оболочки глаза вследствие их контаминации бактериальной или грибковой инфекцией. В большинстве случаев ОЭ относится к экзогенным и развивается после офтальмологических операций, проникающих травм глаза или на фоне распространяющейся вглубь инфекции роговой обо-

лочки. Гораздо реже эндофтальмит носит эндогенный характер, возникая в результате гематогенной диссеминации микроорганизмов из первичного локуса воспаления [4, 5].

Известно, что в ходе выполнения ФЭ бактерии довольно часто (в 7–43% случаев) с поверхности глаза попадают во влагу передней камеры. Однако эндофтальмит развивается значительно реже [6], что свидетельствует о весьма эффективных механизмах клеточной и гуморальной защиты, не умаляющих важность подготовки глазной поверхности к предстоящей операции.

К сожалению, единый стандарт местной профилактики ОЭ до сих пор не выработан, поэтому выбор оптимального антибиотика, его дозировки и пути введения, а также длительности применения после офтальмологических вмешательств остается актуальной научно-практической задачей.

Этиология, эпидемиология ОЭ

Основными патогенами, вызывающими ОЭ, являются эпидермальный (70%) и золотистый (10%) стафилококки, стрептококки (9%), другие грамположительные (Гр⁺) кокки, включая энтерококки (5%), а также грамотрицательные (Гр⁻) палочки (6%). Ведущим механизмом развития ОЭ является контаминация водянистой влаги (ВВ) Гр⁺ сапрофитной (*S. epidermidis*) и патогенной (*S. aureus*) флорой конъюнктивальной полости.

Косвенным подтверждением упомянутого выше тезиса о важности микробного пейзажа глазной поверхности является и то, что спектр возбудителей ОЭ не однотипен для всех регионов земного шара и варьирует в зависимости от климатических условий. Например, в тропических странах, таких как Индия, в 10–15% случаев причиной ОЭ являются грибы [4] (табл. 1).

Факторами риска возникновения ОЭ являются роговичная локализация тоннеля, разрыв задней капсулы с выпадением стекловидного тела и передней витреотомией, послеоперационная афакия из-за утраты капсулярной поддержки, отличающиеся большей длительностью комбинированные офтальмологические вмешательства, выполнение операции в клиниках с невысокой хирургической активностью [10–12].

Что касается частоты возникновения ОЭ после ФЭ, то доступная литература содержит довольно много информации по этому вопросу (табл. 2). По данным проведенных в США, Польше, Южной Корее и Китае ретроспективных исследований, этот показатель составляет в среднем 0,04–0,06% [10–13]. Однако в ходе организованного Европейским обществом катарактальных и рефракционных хирургов (European society of cataract and refractive surgeons, ESCRS, 2013) многоцентрового рандомизированного клинического исследования было установлено, что частота возникновения ОЭ существенно варьирует (0,226–0,025%) в зависимости от особенностей использования антисептиков и антибиотиков в рамках его периоперационной профилактики [14].

Профилактика ОЭ

Применение антисептиков

Применение антисептиков преследует цель уничтожить микроорганизмы (бактерии, простейшие, вирусы) не только в конъюнктивальной полости, но и на коже пери-

Таблица 1. Разнообразие возбудителей эндофтальмита в зависимости от региона

Table 1. Diversity of causative agents of endophthalmitis in various regions of the world

Регион / Region	Возбудители / Causative agents
США / USA [7]	<i>Staphylococcus spp.</i> (70%), <i>S. aureus</i> (10%), <i>Streptococcus spp.</i> (9%)
Западная Европа Western Europe [8]	<i>Staphylococcus spp.</i> (53%), <i>S. aureus</i> (12%), <i>Streptococcus spp.</i> (19%), <i>Enterococcus spp.</i> (2%), другие Гр ⁺ / other gram-positive (5%), другие Гр ⁻ / other gram-negative (6%)
Россия* Russia* [9]	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Str. haemolyticus</i>
Азия / Asia [10]	Бактериальные 87% / bacterial 87%: Гр ⁺ / gram-positive: <i>S. aureus</i> , <i>Str. spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Bacillus spp.</i> Гр ⁻ / gram-negative: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Citrobacter freundii</i> Грибковые / fungal: 13%

Примечание. * — данные по Санкт-Петербургу.

Note. * data for St. Petersburg.

окулярной области. Внедрение в повседневную клиническую практику повидон-йода снизило частоту возникновения ОЭ с 0,294% до 0,097% [15], чем и объясняется популярность этого антисептика на протяжении вот уже нескольких десятилетий. Несмотря на имеющиеся свидетельства бактерицидного эффекта минимальных (0,009–0,05%) концентраций повидон-йода [16], настоятельно рекомендуется использование 5% раствора с экспозицией не менее 3 мин [14]. Обработка операционного поля, а также инстиляции 5% раствора препарата [14] (либо 0,05% водного раствора хлоргексидина при непереносимости йода) подавляют активность 90% микроорганизмов, находящихся в конъюнктивальном мешке [17]. Следует особо подчеркнуть, что применение повидон-йода для подготовки глазной поверхности более эффективно, чем использование местных АБП, из-за возможного присутствия на ней антибиотико-резистентных микроорганизмов [14]. В настоящее время повидон-йод играет важнейшую роль в профилактике ОЭ после хирургии катаракты [14].

Чувствительность многих полирезистентных штаммов *S. epidermidis* и *S. aureus* к другому антисептику — бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний (Окомистин®) [9] обуславливает его широкое применение в качестве средства профилактики ОЭ перед интравитреальными инъекциями в медулчреждениях РФ и стран СНГ [18].

Применение АБП

Инстиляции АБП

Наиболее широко используемыми антибиотиками в виде глазных капель являются аминогликозиды (АГ) и фторхинолоны (ФХ).

Аминогликозид II поколения гентамицин эффективен в отношении многих Гр⁻ (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*) и некоторых Гр⁺ (*S. aureus*) бактерий, но малоактивен по отношению к *P. acnes* — часто встречающемуся условно-патогенному Гр⁺ микроорганизму конъюнктивальной полости [19].

Таблица 2. Частота возникновения ОЭ в зависимости от алгоритма периоперационной профилактики по результатам некоторых клинических исследований**Table 2.** The rate of endophthalmitis depending on perioperative preventive algorithm as demonstrated by some clinical trials

Первый автор First author	Место проведения КИ Location	Дизайн КИ CT design	Количество пациентов Number of patients	Частота возникновения ОЭ Rate of endophthalmitis
Barry [14]	Европейский союз (многоцентровое) European Union (multicenter)	Рандомизированное Randomized	13 698	Без АБП: 0,262% / No IC antibiotics: 0,262% Левифлоксацин в каплях: 0,204% / Levofloxacin eye drops: 0,204% ВКВ цефуроксима: 0,059% / IC cefuroxime: 0,059% Левифлоксацин в каплях + ВКВ цефуроксима: 0,025% Levofloxacin eye drops + IC cefuroxime: 0,025%
Matsuura [20]	Япония (многоцентровое) Japan (multicenter)	Ретроспективное Retrospective	34 752	АБП в каплях (различные): 0,051% ABX eye drops (various): 0,051% ВКВ моксифлоксацина: 0,015% / IC moxifloxacin: 0,015%
Shorsten [21]	США (многоцентровое) USA (multicenter)	Ретроспективное Retrospective	16 264	АБП в каплях (различные): 0,031% / ABX eye drops (various): 0,031% ВКВ АБП (различных): 0,014% / IC ABX (various): 0,014%
Haripriya [22]	Индия (многоцентровое) India (multicenter)	Ретроспективное Retrospective	116 714	АБП в каплях: 0,07–0,08% / ABX eye drops: 0,07–0,08% ВКВ моксифлоксацина: 0,02% / IC moxifloxacin ICI: 0,02%
Bowen [23]	Международное International	Метаанализ Metaanalysis	925 793	ВКВ АБП/ IC АБХ — пятикратное снижение риска ОЭ 5-fold reduction in endophthalmitis risk ВКВ цефуроксима: 0,033% / IC cefuroxime: 0,033%, моксифлоксацина: 0,015% / IC moxifloxacin: 0,015%, ванкомицина: 0,011% / IC vancomycin: 0,011%
Huang [24]	Международное International	Метаанализ Metaanalysis	1 264 797	Без ВКВ АБП: 0,066% / No IC ABX: 0,066% С ВКВ ванкомицина или моксифлоксацина: 0,016% IC vancomycin or moxifloxacin ICI: 0,016%
Kessel [25]	Международное International	Метаанализ Metaanalysis	1 192 330	Без ВКВ АБП: 0,206% / No IC ABX: 0,206% С ВКВ цефазолина, цефуроксима или моксифлоксацина: 0,035% IC ceftazolin or cefuroxime or moxifloxacin ICI: 0,035%

Примечание. КИ — клиническое исследование, ВКВ — внутрикамерное введение, АБП — антибактериальный препарат.

Note. CT, clinical trial, IC, intracameral, ABX, antibiotic.

Рассматривая перспективы использования АГ для профилактики ОЭ, следует иметь в виду, что наиболее распространенный представитель этого класса АБП — АГ II поколения тобрацид не проникает во влагу передней камеры и, соответственно, не может обеспечить минимальную ингибирующую концентрацию [26, 27]. Этим объясняется удвоение риска развития ОЭ при использовании в качестве средства его профилактики топических АГ вместо ФХ [28].

Механизм действия ФХ связан с ингибированием топоизомераз — ферментов, необходимых для синтеза ДНК бактерий. ДНК-гираза (топоизомеразы II) является основной мишенью ФХ у Гр⁻ микроорганизмов, а топоизомеразы IV — у Гр⁺ бактерий [29]. Спектр действия ФХ I поколения в большей степени ограничивается Гр⁻ флорой, препараты II и последующих поколений отличаются более высокой активностью в отношении Гр⁺ бактерий [30]. Особенности фармакодинамики ФХ уменьшают риск развития резистентности к ним, поскольку одномоментные мутации в обоих генах, ответственных за синтез бактериальной ДНК, менее вероятны [31].

Фторхинолон III поколения левифлоксацин, являющийся L-энантиомером офлоксацина, был введен в клиническую практику в 2000 г. В большей, чем офлоксацин, степени растворим в воде при нейтральном pH, в 9,1 раза лучше ФХ II поколения ципрофлоксацин проникает в камерную влагу (0,728 мкг/мл против 0,080 мкг/мл) [32], что обеспечивает высокую концентрацию в тканях гла-

за [33], увеличивает клиническую эффективность и снижает риск возникновения антибиотикорезистентности [34]. Левифлоксацин также демонстрирует возросшую по сравнению с ФХ II поколения активность в отношении Гр⁺ бактерий [35], в связи с чем используется для подавления сапрофитной флоры (*S. epidermidis*) конъюнктивальной полости [9], он включен в основные алгоритмы периоперационной профилактики инфекционных осложнений [14].

Структурные изменения, внесенные в молекулы ФХ IV поколения, существенно повысили эффективность в отношении Гр⁺ бактерий при сохранении широкого спектра Гр⁻ активности [29] у препаратов моксифлоксацина и гатифлоксацина, но не сумели улучшить проникающую способность последнего, которая существенно уступает аналогичному показателю 1,5% левифлоксацина [36]. К тому же среди показаний к применению моксифлоксацина отсутствует пункт «для профилактики осложнений после хирургических вмешательств на глазу» [37], а у гатифлоксацина истек срок действия регистрационного удостоверения в РФ.

Полученные в ходе исследования ESCRS (2007 г.) данные об отсутствии влияния предоперационного применения топического левифлоксацина 0,5% на частоту возникновения ОЭ [38] если и не поколебали былую уверенность офтальмологического сообщества в императивности назначения топических АБП накануне ФЭ, то укрепили мнение о том, что предоперационные инстилляции антибиоти-

ков должны в обязательном порядке дополняться другими профилактическими мерами.

ВНУТРИКАМЕРНОЕ ВВЕДЕНИЕ АБП

При внутрикамерном введении АБП в передней камере создается концентрация препарата, которую невозможно достичь инстилляциями, в несколько раз превышающая необходимую для уничтожения 90% бактериальных изолятов, что является несомненным достоинством метода [39].

Единственным зарегистрированным в Европейском союзе (и пока недоступным в РФ) для введения в переднюю камеру АБП является цефуроксим (Argosam®) — цефалоспориин II поколения. Активен в отношении Гр⁺ бактерий (*S. epidermidis*, *S. aureus*), в меньшей степени — Гр⁻ микроорганизмов (*Enterococcus spp.*) [40]. Дополнение алгоритма профилактики инфекции внутрикамерным введением цефуроксима (без топического сопровождения левофлоксацином) снизило вероятность развития ОЭ до 0,05% [14], но не исключило ее полностью, что, по-видимому, обусловлено нечувствительностью к данному АБП *P. aeruginosa*, а также устойчивых к метициллину¹ *S. epidermidis* (MRSE) и *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). Кроме того, появились данные о выработке резистентности у *Enterococcus spp.* (Гр⁻ бактерии) на фоне широкого применения цефуроксима в офтальмологии [41].

С учетом перечисленных выше недостатков цефуроксима более оправданным представляется внутрикамерное введение ФК IV поколения — моксифлоксацина (0,1% раствор в 0,1 мл, off-label), активного в том числе в отношении MRSA и MRSE [42]. Используются исключительно бесконсервантные глазные капли, pH (6,8) и осмоляльность (290 мОсм/кг) которых обеспечивают хорошую переносимость раствора роговичным эндотелием. Непригодность других препаратов моксифлоксацина для внутрикамерного введения подтверждается описанным в литературе случае развития токсического синдрома переднего отрезка глаза (toxic anterior segment syndrome, TASS) при непреднамеренном введении консервантного препарата [43].

Главной проблемой применения моксифлоксацина является отсутствие официальной лекарственной формы для введения в переднюю камеру. В этой связи ESCRS (2013) рассматривает внутрикамерное введение моксифлоксацина в качестве альтернативы при подозрении или наличии аллергии на цефалоспорины [14].

Активное использование ванкомицина (1 мг в 0,1 мл, off-label) [44] в последние годы существенно сократилось из-за риска развития устойчивости к данному лекарственному средству, относящемуся к антибиотикам резерва.

Гентамицин также упоминается в качестве препарата для введения в переднюю камеру. Однако АГ более токсичны по отношению к эндотелию роговицы, чем ФХ [45], и могут вызвать TASS даже при несущественном нарушении режима дозирования [46], что сдерживает их активное внутрикамерное применение.

В таблице 3 приведены концентрации АБП для введения в переднюю камеру (off-label) на заключительном этапе ФЭ [47].

Таким образом, внедрение в РФ, безусловно, эффективного внутрикамерного введения АБП ограничивается отсутствием соответствующих зарегистрированных препаратов, что создает определенные юридические (использование

off-label) и организационные (неизбежные риски «кухонной фармации», сопровождающие экстермпоральное приготовление навески антибиотика) трудности. Нельзя сбрасывать со счетов и реальную угрозу возникновения мультирезистентных штаммов патогенных микроорганизмов. В связи с этим в нынешних условиях использование данного пути введения АБП целесообразно ограничить фактоэмульсификацией, осложнившейся разрывом задней капсулы и выпадением стекловидного тела, а также низким уровнем комплаентности и неудовлетворительной личной гигиеной пациента [47].

ДОБАВЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В РАСТВОРЫ ДЛЯ ИРРИГАЦИИ

Несмотря на очевидную эффективность внутрикамерного введения, аналогичных рекомендаций по добавлению противомикробных препаратов в ирригационный раствор нет, хотя данная методика до сих пор применяется в США и ряде западных стран [50]. По мнению экспертов Американской академии офтальмологии, главным недостатком этого способа профилактики ОЭ является сложность расчета необходимой концентрации антибиотика (чаще всего ванкомицина) и крайне вариабельный объем сбалансированного солевого раствора, проходящего через переднюю камеру глаза, не позволяющие унифицировать и, следовательно, рекомендовать к широкому применению эту методику [51]. Также стоит помнить о риске возникновения геморрагического окклюзирующего васкулита сетчатки (hemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV), являющегося отложенной иммунной реакцией на ванкомицин при его добавлении в ирригационный раствор [52], а также о развитии резистентности к данному резервному антибиотику [53]. В связи с этим с 1995 г. центры по контролю заболеваний США перестали рекомендовать профилактическое назначение ванкомицина, а с 2017 г. применение данного АБП в превентивных целях запрещено [54].

СУБКОНЪЮНКТИВАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ АБП

На протяжении нескольких десятилетий в нашей стране (и не только) для профилактики ОЭ самым активным образом использовалось субконъюнктивальное введение антибиотиков (в основном цефалоспоринов и аминогликозидов) — как по завершении ФЭ, так и в раннем послеоперационном периоде [55], хотя убедительных доказательств преимущества этого пути введения лекарственного средства перед инстилляциями не существует. Недостатки ме-

Таблица 3. АБП, вводимые в переднюю камеру глаза для профилактики ОЭ

Table 3. Intracameral administration of antibiotics to prevent endophthalmitis

Антибиотик Antibiotic	Вводимая концентрация Concentration	Первый автор First author
Цефуроксим Cefuroxime	1 мг в 0,1 мл 1 mg / 0.1 ml	Barry [14]
Цефазолин Cefazolin	1 мг в 0,1 мл 1 mg / 0.1 ml	Romero-Aroca [48]
Моксифлоксацин Moxifloxacin	0,1% раствор 0,1 мл 0.1% solution, 0.1 ml	Arbisser [49]
Ванкомицин Vancomycin	1 мг в 0,1 мл 1 mg / 0.1 ml	Nguyen [44]

¹ β-лактамы антибиотик пенициллинового ряда.

тогда (риск возникновения хемоза с подсыханием паралимбальных отделов роговой оболочки, токсический эффект при попадании АБП в переднюю камеру) и свершившийся переход на амбулаторную хирургию катаракты ограничились сферой применения субконъюнктивальных инъекций введением АБП и глюкокортикоида в конце ФЭ [56], необходимость чего признается далеко не всеми.

ТРАНСЗОНУЛЯРНОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

Убедительные доказательства эффективности внутрикамерного введения антибиотиков на заключительном этапе ФЭ привели к появлению в последние годы методики трансулярного введения АБП, создающего его депо в передних отделах стекловидного тела [57]. Используются не зарегистрированные в РФ комбинации АБП с глюкокортикоидами — Tri-Mox® (0,2 мл триамцинолона ацетонида в сочетании с моксифлоксацином 15 мг / 1 мг/мл), DexMoxi® (0,15 мл дексаметазона 0,1% с моксифлоксацином 0,5%), TriMoxVanc (триамцинолон, моксифлоксацин, ванкомицин). Несомненным преимуществом данной методики является отсутствие необходимости в инстилляциях, что крайне важно при низкой приверженности пациента лечению, невысоких зрительных функциях и нарушении мелкой моторики [58]. К недостаткам трансулярного введения АБП в сочетании с триамцинолоном относятся появление плавающих мушек перед взором и затуманивание зрения из-за коллоидной структуры препарата, а также офтальмогипертензия [59]. Методика неприменима при авитрии.

СИСТЕМНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АБП

Целесообразность системного введения АБП сомнительна, так как в этом случае лишь незначительное количество препарата проникает в стекловидное тело. Пока свою эффективность продемонстрировал лишь пероральный прием моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут в течение 4 дней до планируемого вмешательства, создающий концентрацию в 1,2 мкг/мл, подавляющую большинство вызывающих эндофтальмит патогенов [60]. Применение данного вида профилактики ОЭ оправдано у пациентов с атопическим дерматитом и розовыми угрями из-за часто наблюдаемой у них колонизации краев век *S. aureus* [47]. Однако пероральный прием моксифлоксацина может осложниться развитием острого двустороннего синдрома трансиллюминации радужки (bilateral acute iris transillumination syndrome, BAIS) [61], патогенез которого до конца не изучен. Имеются данные о высокой аффинности моксифлоксацина к богатой меланином сосудистой оболочке, могущей вызвать фототоксический эффект у предрасположенных к этому пациентов [62].

КОМБИНАЦИЯ МЕТОДИК

В повседневной практике большинство офтальмохирургов используют те или иные сочетания вышеописанных способов профилактики ОЭ. В исследовании ESCRS (2007 г.) было показано, что наибольший риск (0,226%) возникновения эндофтальмита сопровождал изолированное применение антисептиков (повидон-йод). Добавление инстилляций левофлоксацина 0,5% (Офтавикс®, «Сантэн АО») снижало частоту ОЭ до 0,176%, введение в переднюю камеру цефуроксима на заключительном этапе ФЭ уменьшало риск данной патологии до 0,05%, а комбинация всех вышеупомянутых методик (пови-

дон-йод + левофлоксацин 0,5% + введение цефуроксима в переднюю камеру) минимизировала риск возникновения ОЭ (0,025%) [38].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Хотя полное заживление разрезов роговицы после ФЭ иногда занимает до 3 мес., эпителизация наружного края туннеля обычно происходит в течение 7–10 дней [63]. Именно в эти сроки риск инфицирования внутриглазных структур наиболее высок [64], в связи с чем антибиотикотерапия более чем оправдана [14].

Современные тенденции офтальмохирургии ограничивают послеоперационную рациональную антибиотикопрофилактику ОЭ применением глазных капель. Бактерицидный эффект ФХ, лучшее по сравнению с АГ прохождение сквозь роговицу, возрастающая с каждым новым поколением активность по отношению к Gr⁺ микроорганизмам (основным возбудителям ОЭ) сделали ФХ III и IV поколений препаратами выбора для профилактики ОЭ в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее действенной и применимой в РФ профилактикой ОЭ является обработка периокулярной области и глазной поверхности 5% раствором повидон-йода, завершение неосложненной ФЭ 3 инстилляциями с 5-минутными интервалами между ними ФХ III поколения (заменяющими субконъюнктивальную инъекцию АБП) с последующим использованием 0,5% раствора левофлоксацина на протяжении 7–10 сут в зависимости от состояния краев век и уровня личной гигиены пациента [14].

Увеличение сроков применения АБП более 10 дней не имеет убедительного научного обоснования [65], вероятно, является бесполезным, более того, способствует развитию бактериальной устойчивости [14, 66]. Также категорически нельзя прибегать к постепенной отмене антибиотика путем уменьшения частоты инстилляций во избежание формирования резистентности к ним [14].

Атопический дерматит и розовые угри являются показанием к дополнению приведенного выше алгоритма пероральным приемом моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут в течение 4 дней до планируемого вмешательства, а выпадение стекловидного тела в ходе ФЭ — показание к внутрикамерному введению АБП.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Сантэн» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to Santen LLC for the assistance in technical edition of this publication.

Literature/References

1. Von Sallmann L., Meyer K., Di Grandi J. Experimental study on penicillin treatment of ectogenous infection of vitreous. Arch Ophthalmol. 1944;32(3):179–189. DOI: 10.1001/archophth.1944.00890090029003.
2. Prokofyeva E., Wegener A., Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. Acta Ophthalmol. 2013;91(5):395–405. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02444.x.
3. Sharma B., Abell R.G., Arora T. et al. Techniques of anterior capsulotomy in cataract surgery. Indian J Ophthalmol. 2019;67(4):450–460. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1728_18.

4. Durand M.L. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(3):227–234. DOI: 10.1111/1469-0691.12118.
5. Поляк М.С., Околов И.Н., Пирогов Ю.И. Антибиотики в офтальмологии. СПб.: Нестор-История; 2015:352. [Poliak M.S., Okolov I.N., Pirogov Yu.I. Antibiotics in ophthalmology. SPb.: Nestor-Istoria; 2015:352 (in Russ.).]
6. Tervo T., Ljungberg P., Kautiainen T. et al. Prospective evaluation of external ocular microbial growth and aqueous humor contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25(1):65–71. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)80013-3.
7. Kresloff M.S., Castellarin A.A., Zarbin M.A. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol.* 1998;43(3):193–224. DOI: 10.1016/s0039-6257(98)00036-8.
8. Pijl B.J., Theelen T., Tilanus M.A. et al. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):482–487. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.09.021.
9. Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловацкая Е.С., Хромова Е.С. Влияние периоперационной антибактериальной профилактики с помощью глазных капель на основе фторхинолонов на микрофлору конъюнктивы у пациентов до и после факэмульсификации. *Офтальмология.* 2020;17(1):111–116. [Pirogov Yu.I., Shustrova T.A., Oblovatskaya E.S., Khromova E.S. Effect of perioperative antibacterial prophylaxis using eye drops with fluoroquinolones on conjunctival microflora in patients before and after phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(1):111–116 (in Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2020-1-111-116.
10. Sheng Y., Sun W., Gu Y. et al. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995–2009. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(9):1715–1722. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.06.019.
11. Pershing S., Lum F., Hsu S. et al. Endophthalmitis after cataract surgery in the United States: A report from the intelligent research in Sight Registry, 2013–2017. *Ophthalmology.* 2020;127(2):151–158. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.08.026.
12. Kim S.H., Yu M.H., Lee J.H. et al. Endophthalmitis after cataract surgery in Korea: A Nationwide study evaluating incidence and risk factors in a Korean population. *Yonsei Med J.* 2019;60(5):467–473. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.5.467.
13. Nowak M.S., Grzybowski A., Michalska-Malecka K. et al. Incidence and characteristics of endophthalmitis after cataract surgery in Poland, during 2010–2015. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(12):2188. DOI: 10.3390/ijerph16122188.
14. Barry P., Cordoves L., Gardner S. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013;1–22.
15. Trinavarat A., Atchaneeyasakul L.O., Nopmaneejumruslers C. et al. Reduction of endophthalmitis rate after cataract surgery with preoperative 5% povidone-iodine. *Dermatology.* 2006;212(1):35–40. DOI: 10.1159/000089197.
16. Sauerbrei A. Bactericidal and virucidal activity of ethanol and povidone-iodine. *Microbiology open.* 2020;9(9):1097. DOI: 10.1002/mbo3.1097.
17. Apt L., Isenberg S., Yoshimori R., Paez J.H. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III. Effect of povidone-iodine on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(5):728–729. DOI: 10.1001/archophth.1984.01040030584025.
18. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Оздербаева А.А. Антисептики при интравитреальных инъекциях. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;1(6):55–59. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Ozderbayeva A.A. Antiseptics at intravitreal injections. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;1(6):55–59 (in Russ.).] DOI: 10.12737/23735.
19. Salehpour F., Aghazadeh J., Mirzaei F. et al. Propionibacterium acnes infection in disc material and different antibiotic susceptibility in patients with lumbar disc herniation. *Int J Spine Surg.* 2019;13(2):146–152. DOI: 10.14444/6019.
20. Matsuura K., Miyoshi T., Suto C. et al. Efficacy and safety of prophylactic intracameral moxifloxacin injection in Japan. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(11):1702–1706. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.05.036.
21. Shorstein N.H., Winthrop K.L., Herrinton L.J. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(1):8–14. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.07.031.
22. Haripriya A., Chang D.F., Nambur S. et al. Efficacy of intracameral moxifloxacin endophthalmitis prophylaxis at Aravind eye hospital. *Ophthalmology.* 2016;123(2):302–308. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.037.
23. Bowen R.C., Zhou A.X., Bondalapati S. et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of intracameral cefuroxime, moxifloxacin and vancomycin at the end of cataract surgery: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(9):1268–1276. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311051.
24. Huang J., Wang X., Chen X. et al. Perioperative antibiotics to prevent acute endophthalmitis after ophthalmic surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):0166141. DOI: 10.1371/journal.pone.0166141.
25. Kessel L., Flesner P., Andresen J. et al. Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(4):303–317. DOI: 10.1111/aos.12684.
26. Yao K., Zhang Z., Yang Y.H., Wu X.D. Aqueous humor penetration of topically applied ofloxacin, ciprofloxacin and tobramycin. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2003;39(12):736–739.
27. Luthardt K., Beck R., Hehl E.M. et al. [Corneal penetration of various aminoglycosides and quinolones]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1998;213(3):141–146. DOI: 10.1055/s-2008-1034964.
28. Herrinton L.J., Shorstein N.H., Paschal J.F. et al. Comparative effectiveness of antibiotic prophylaxis in cataract surgery. *Ophthalmology.* 2016;123(2):287–294. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.039.
29. Blondeau J.M. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(2):73–78. DOI: 10.1016/j.survophthal.2004.01.005.
30. Just P.M. Overview of the fluoroquinolone antibiotics. *Pharmacotherapy.* 1993;13(2 Pt 2):4–17.
31. Breines D.M., Ouabdesselam S., Ng E.Y. et al. Quinolone resistance locus nfxD of *Escherichia coli* is a mutant allele of the parE gene encoding a subunit of topoisomerase IV. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(1):175–179. DOI: 10.1128/AAC.41.1.175.
32. Colin J., Simonpoli S., Geldsetzer K., Ropo A. Corneal penetration of levofloxacin into the human aqueous humour: a comparison with ciprofloxacin. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(6):611–613. DOI: 10.1111/j.1395-3907.2003.00173.x.
33. Puustjärvi T., Teräsvirta M., Nurmenniemi P. et al. Penetration of topically applied levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% into the vitreous of the non-inflamed human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(12):1633–1637. DOI: 10.1007/s00417-006-0360-0.
34. Drugeon H.B., Juvin M.E., Bryskier A. Relative potential for selection of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains by levofloxacin: comparison with ciprofloxacin, sparfloxacin and ofloxacin. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(C):55–59. DOI: 10.1093/jac/43.suppl_3.55.
35. Miller D., Alfonso E.C. Comparative in vitro activity of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin against ocular streptococcal isolates. *Cornea.* 2004;23(3):289–293. DOI: 10.1097/00003226-200404000-00012.
36. Holland E.J., McCarthy M., Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2955–2960. DOI: 10.1185/030079907X242728.
37. Инструкция по применению препарата Вигамокс® (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d61c3910-aa6c-4d78-a831-7da04d376ab0&t= \(дата обращения: 01.09.2021\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d61c3910-aa6c-4d78-a831-7da04d376ab0&t= (дата обращения: 01.09.2021)).
38. [Instructions for use of the drug Vigamox® (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d61c3910-aa6c-4d78-a831-7da04d376ab0&t= \(access date: 01.09.2021\) \(in Russ.\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d61c3910-aa6c-4d78-a831-7da04d376ab0&t= (access date: 01.09.2021) (in Russ.))]. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(6):978–988. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.02.032.
39. Matsuura K., Suto C., Akura J., Inoue Y. Comparison between intracameral moxifloxacin administration methods by assessing intraocular concentrations and drug kinetics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(8):1955–1959. DOI: 10.1007/s00417-013-2294-7.
40. Rhee M.K., Mah F.S. Cataract drug delivery systems (dropless vs. nondropless cataract surgery). *Int Ophthalmol Clin.* 2016;56(3):117–136. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000122.
41. Friling E., Montan P. Bacteriology and cefuroxime resistance in endophthalmitis following cataract surgery before and after the introduction of prophylactic intracameral cefuroxime: a retrospective single-centre study. *J Hosp Infect.* 2019;101(1):88–92. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.02.005.
42. Arshinoff S.A., Modabber M. Dose and administration of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of postoperative endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(12):1730–1741. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.10.017.
43. Braga-Mele R., Chang D.F., Henderson B.A. et al. ASCRS Clinical Cataract Committee. Intracameral antibiotics: Safety, efficacy, and preparation. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(12):2134–2142. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.10.010.
44. Nguyen E.T., Shorstein N.H. Preparation of intracameral antibiotics for injection. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(11):1778–1779. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.08.036.
45. Kobayakawa S., Hiratsuka Y., Watabe Y. et al. Comparison of the influence of intracameral gentamicin, gatifloxacin, and moxifloxacin on the corneal endothelium in a rabbit model. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54(5):481–485. DOI: 10.1007/s10384-010-0838-5.
46. Koban Y., Genc S., Bilgin G. et al. Toxic anterior segment syndrome following phacoemulsification secondary to overdose of intracameral gentamicin. *Case Rep Med.* 2014;2014:143564. DOI: 10.1155/2014/143564.
47. Астахов Ю.С., Николаенко В.П. Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок. М.: Е-нот; 2021. [Astakhov Yu.S., Nikolaenko V.P. Ophthalmology. Pharmacotherapy without mistakes. М.: E-noto; 2021 (in Russ.).]
48. Romero-Aroca P., Méndez-Marin I., Salvat-Serra M. et al. Results at seven years after the use of intracameral cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:2. DOI: 10.1186/1471-2415-12-2.
49. Arbisser L.B. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(7):1114–1120. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.03.017.
50. Chang D.F., Braga-Mele R., Mamalis N. et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2007 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(10):1801–1805. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.07.009.
51. Murphy C.C., Nicholson S., Quah S.A. et al. Pharmacokinetics of vancomycin following intracameral bolus injection in patients undergoing phacoemulsification cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1350–1353. DOI: 10.1136/bjo.2006.112060.
52. Ehmann D.S., Adam M.K., Kasi S.K. et al. Hemorrhagic occlusive retinal vasculitis and non-hemorrhagic vasculitis after uncomplicated cataract surgery with intracameral vancomycin. *Retin Cases Brief Rep.* 2017;11(1):155–158. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000389.
53. Gordon Y.J. Vancomycin prophylaxis and emerging resistance: are ophthalmologists the villains? The heroes? *Am J Ophthalmol.* 2001;131(3):371–376. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00955-7.
54. CDC issues recommendations for preventing spread of vancomycin resistance. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52(12):1272–1274. DOI: 10.1093/ajhp/52.12.1272.

55. Ng J.Q., Morlet N., Bulsara M.K., Semmens J.B. Reducing the risk for endophthalmitis after cataract surgery: population-based nested case-control study: endophthalmitis population study of Western Australia sixth report. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(2):269–280. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.10.067.
56. Brown G.C., Eagle R.C., Shakin E.P. et al. Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(12):1740–1744. DOI: 10.1001/archophth.1990.01070140094037.
57. Meredith TA. Antimicrobial pharmacokinetics in endophthalmitis treatment: studies of ceftazidime. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1993;91:653–699.
58. Lindstrom R.L., Galloway M.S., Grzybowski A., Liegner J.T. Dropless cataract surgery: an overview. *Curr Pharm Des.* 2017;23(4):558–564. DOI: 10.2174/1381612822666161129150628.
59. Bardoloi N., Sarkar S., Pilania A., Das H. Efficacy and safety of dropless cataract surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(6):1081–1085. DOI: 10.4103/ijoo.IJO_1186_19.
60. Lott M.N., Fuller J.J., Hancock H.A. et al. Vitreal penetration of oral moxifloxacin in humans. *Retina.* 2008;28(3):473–476. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31814fb0ed.
61. Perone J.M., Chaussard D., Hayek G. Bilateral acute iris transillumination (BAIT) syndrome: literature review. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:935–943. DOI: 10.2147/OPHT.S167449.
62. Siefert H.M., Domdey-Bette A., Henninger K. et al. Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: a comparison in humans and other mammalian species. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(B):69–76. DOI: 10.1093/jac/43.suppl_2.69.
63. Томилова Е.В., Немсицверидзе М.Н., Панова И.Е. Влияние медикаментозной терапии на эпителизацию роговичного разреза после факэмульсификации. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(3):44–50. [Tomilova E.V., Nemsitsveridze M.N., Panova I.E. Effect of medicinal treatment on epithelial wound healing after phacoemulsification. *Vestn Oftalmol.* 2017;133(3):44–50 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133344-5.
64. Behndig A., Cochener B., Güell J.L. et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(9):1421–1431. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.06.014.
65. Porela-Tiihonen S., Kokki H., Kaarniranta K., Kokki M. Recovery after cataract surgery. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(2):1–34. DOI: 10.1111/aos.13055.
66. Gower E.W., Lindsley K., Tulenko S.E. et al. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD006364. DOI: 10.1002/14651858.CD006364.pub3.

Сведения об авторах:

^{1,2}Николаенко Вадим Петрович — д.м.н., зам. главного врача по офтальмологии, профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета; ORCID iD 0000-0008-6393-1289.

¹Белов Дмитрий Федорович — врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0003-0776-4065.

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

²ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Университетская, д. 7/9.

Контактная информация: Белов Дмитрий Федорович, e-mail: belovd1990@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.09.2021.

About the authors:

^{1,2}Vadim P. Nikolaenko — Dr. Sc. (Med.), Deputy Head Doctor for Ophthalmology, professor of the Department of ENT Diseases and Ophthalmology of the Medical Faculty; ORCID iD 0000-0002-6393-1289.

¹Dmitriy F. Belov — ophthalmologist; ORCID iD 0000-0003-0776-4065.

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation.

²St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199106, Russian Federation.

Contact information: Dmitriy F. Belov, e-mail: belovd1990@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 07.09.2021.

Влияние интравитреального введения лекарственных средств на течение и прогноз первичной открытоугольной глаукомы

А.Б. Мовсисян^{1,2}, Н.Г. Глазко¹, А.Ю. Брежнев³, А.В. Куроедов^{2,4}

¹ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

⁴ФГУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Интравитреальные инъекции (ИВИ) относятся к революционным методам лечения целого ряда заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация, макулярный отек при пролиферативной диабетической ретинопатии и окклюзиях вен сетчатки, воспалительные заболевания сосудистой оболочки, патологическая миопия. За два последних десятилетия отмечается экспоненциальный рост числа ИВИ в мировой практике. Основные направления терапии включают в себя курсы периодических инъекций для достижения и поддержания необходимого эффекта. Исследования влияния сосудистого эндотелиального фактора роста на состояние сетчатки, его нейропротективной роли, а также использования препаратов, блокирующих его действие в различных органах и тканях, выявили определенные различия в полученных результатах и их интерпретации, которые могут повлиять на тактику применения ИВИ и, следовательно, эффективность терапии. Понимание полученных результатов и изменения органа зрения на фоне проводимой терапии, в частности у пациентов с глаукомой, требует особого внимания. Прогнозируемое увеличение продолжительности жизни и численности населения, а также рост числа пациентов с глаукомой заставляют задуматься о том, что количество пациентов с сочетанной патологией, требующих проведения ИВИ, будет неуклонно расти. Имеется ряд исследований, оценивающих динамику глаукомного процесса на фоне проведения такой терапии. В связи с отсутствием статистически значимых данных об отрицательном влиянии на уровень внутриглазного давления в долгосрочной перспективе, ширину и глубину экскавации диска зрительного нерва и, в то же время, с наблюдаемым на фоне терапии улучшением зрительных функций проведение ИВИ можно считать безопасным методом лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сочетанной патологией, требующей соответствующего лечения.

Ключевые слова: интравитреальные инъекции, глаукома, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ганглиозные клетки сетчатки, слой нервных волокон сетчатки, внутриглазное давление, оптическая когерентная томография, диск зрительного нерва.

Для цитирования: Мовсисян А.Б., Глазко Н.Г., Брежнев А.Ю., Куроедов А.В. Влияние интравитреального введения лекарственных средств на течение и прогноз первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):227–234. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-227-234.

Effect of intravitreal injections on the progression and prognosis of primary open-angle glaucoma

A.B. Movsisyan^{1,2}, N.G. Glazko¹, A.Yu. Brezhnev³, A.V. Kuroyedov^{2,4}

¹Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

⁴P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Intravitreal injections (IVI) have revolutionized management strategies for many disorders, e.g., age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema, retinal vein occlusion, choroidal inflammatory diseases, and pathologic myopia. Over the last two decades, exponential growth in the rate of IVIs has been seen worldwide. Primary therapeutic modalities include the courses of periodic injections to achieve and maintain the desired effect. Studies on the effects and neuroprotective role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and agents blocking its action in various organs and tissues on the retina have demonstrated some differences in the outcomes and their interpretation which potentially affect IVI management strategy and treatment efficacy. Understanding the results and ocular changes in response to therapy (particularly in patients with glaucoma) requires special attention. A predicted increase in life expectancy and the number of patients with glaucoma suggests that the number of patients with several eye diseases who require IVIs will inevitably increase. In addition, some studies evaluate glaucoma progression after IVIs. Considering a lack of relevant data on long-term adverse effects on IOP level and cup area, and improvement of visual functions, IVIs are regarded as a safe treatment modality in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and ocular comorbidities that require IVIs.

Keywords: intravitreal injections, glaucoma, vascular endothelial growth factor, retinal ganglionic cells, retinal nerve fiber layer, intraocular pressure, optical coherence tomography, optic disc.

For citation: Movsisyan A.B., Glazko N.G., Brezhnev A.Yu., Kuroyedov A.V. Effect of intravitreal injections on the progression and prognosis of primary open-angle glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):227–234 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-227-234.

ВВЕДЕНИЕ

Интравитреальные инъекции (ИВИ) относятся к революционным методам лечения целого ряда заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), макулярный отек при пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДРП) и окклюзиях вен сетчатки, воспалительные заболевания сосудистой оболочки, патологическая миопия. Впервые ИВИ начали использовать в 1911 г. как способ лечения отслойки сетчатки путем введения воздуха в витреальную полость. В дальнейшем ИВИ применялись для лечения эндофтальмита, цитомегаловирусного ретинита, отслоек сетчатки [1].

На сегодняшний день ИВИ — распространенный и эффективный малоинвазивный метод лечения различных заболеваний сетчатки и хориоидеи. За два последних десятилетия отмечается экспоненциальный рост числа ИВИ в мировой практике: в период с 1997 по 2001 г. было проведено около 5000 ИВИ, к 2007 г. их количество достигло 800 000, к 2009 г. — более 1 млн, а к 2016 г. только в США было выполнено более 5,9 млн введений [2, 3]. Относительно короткий период полувыведения лекарственных препаратов, вводимых интравитреально, привел к тому, что основные направления терапии включают в себя курсы периодических инъекций для достижения и поддержания необходимого эффекта.

VEGF-ФАКТОРЫ: УЧАСТИЕ В НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ СЕТЧАТКИ

Для обеспечения жизнедеятельности любой ткани необходимо как поступление питательных веществ и кислорода, так и удаление продуктов метаболизма и углекислого газа, что осуществляется за счет местного кровотока. В эмбриогенезе развитие сосудистой сети связано с образованием новых эндотелиальных клеток, их агрегацией в трубочки (васкулогенез) и образованием новых сосудов (ангиогенез). Во взрослом организме ангиогенез носит временный характер, являясь частью физиологических процессов (аналогично заживлению ран, репродуктивному циклу у женщин). Регуляция ангиогенеза осуществляется сигнальными белками, связывающимися с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток сосудов: это сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGFs) и их рецепторы (VEGFRs), плацентарный фактор роста (PlGF), ангиопоэтин и TIE-рецепторы, тромбоцитарный фактор роста В (PDGF-B), фактор стромальных клеток 1 (SDF-1), фактор, индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1), и сигналы от внеклеточного матрикса [4]. Доказано, что взаимодействие VEGF — VEGFR играет важную роль в регуляции эмбрионального васкулогенеза, а также ангиогенеза у взрослых [5]. В глазу VEGF вырабатывается эндотелиальными клетками, перицитами, а также нейронами сетчатки и астроцитами, клетками Мюллера, пигментным эпителием сетчатки и непигментированным цилиарным эпителием [6]. Снижение концентрации кислорода увеличивает содержание VEGF путем индукции HIF-1 и последующую транскрипционную активацию генов-мишеней [7]. Усиление транскрипции VEGF и активация ангиогенеза необходимы для восстановления кислородного и обменно-трофического обеспечения тканей, пораженных гипоксией.

В нейрофизиологических процессах VEGF опосредованно способствует пролиферации нейрональных клеток, стимулируя эндотелиальные клетки [8, 9]. Jin et al. в своем исследовании показали, что интравитреальное введение

VEGF усиливает пролиферацию нервных стволовых клеток в субвентрикулярной и субгранулярной зонах [10] и способствует последующему разрастанию аксонов [11, 12].

Ряд исследований, в которых изучалось состояние ишемизированных участков головного мозга после перенесенного инсульта, подтверждают участие VEGF в его восстановлении за счет стимуляции ангиогенеза, изменения сосудистой проницаемости, осуществления прямого нейропротективного действия и стимулирования нейрогенеза [13, 14].

Тесную взаимосвязь и согласованность процессов нейрогенеза и ангиогенеза после инсульта отмечают J.J. Ohab и P. Thored, описывая миграцию нейробластов вдоль сосудов головного мозга из субвентрикулярной зоны к ишемизированной области, где происходит постишемический ангиогенез [15, 16]. Thored et al. также выявили незначительный ангиогенез в поврежденном полосатом теле в отдаленном периоде после инсульта, что приводило к миграции нейробластов в эту область [16].

Исследование нейропротективного эффекта VEGF в условиях ишемии оценивает не только его опосредованное воздействие за счет улучшения перфузии ишемизированной зоны, но и прямое влияние на нейроны. P.S. Manoonkitiwongsa et al. приводят данные, согласно которым низкие дозы системного VEGF способствуют нейропротекции подверженного ишемии мозга без запуска процессов ангиогенеза, в свою очередь, высокие дозы VEGF стимулируют ангиогенез и не защищают ишемизированный мозг [17]. Экспериментальные исследования Kitagawa et al. на животных показали протективное действие VEGF при локальном применении, без воздействия на сосудистую проницаемость [18].

При изучении патофизиологии механизмов развития глаукомы выявлено повышение уровня концентрации цитокинов, в том числе VEGF, во влаге передней камеры у пациентов с различными видами глаукомы, такими как неоваскулярная глаукома, первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ), первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) и псевдоэкссфолиативная глаукома [19–21].

W. Huang et al. (2014, 2016) провели сравнение концентрации VEGF во влаге передней камеры у пациентов с острым приступом закрытоугольной глаукомы (ЗУГ) и при ПЗУГ. Многоуровневый цитокиновый анализ выявил увеличение содержания VEGF во влаге передней камеры у пациентов с острым приступом ЗУГ: в 13,5 раза и 5,7 раза выше, чем у пациентов с ПЗУГ. Ряд авторов сходятся во мнении, что увеличение уровня VEGF во влаге передней камеры у больных с острым приступом ЗУГ связано с ишемией, гипоксией и повреждением гематоофтальмического барьера [19, 22–25]. Резко повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) при остром приступе ЗУГ может приводить к развитию ишемии в заднем отделе глаза. Экспериментальные исследования доказывают возможность продукции VEGF ганглиозными клетками сетчатки [26], что позволяет предполагать существование механизма усиления экспрессии VEGF в ответ на ишемию тканей сетчатки при остром приступе ЗУГ [23].

Для изучения прямого нейропротективного воздействия VEGF-A на нейроны независимо от кровотока K. Nishijima et al. использовали эксплантат сетчатки крысы. В исходно аваскулярной сетчатке формирование и распределение поверхностной сосудистой сети начинались от диска зрительного нерва (ДЗН) и распространялись снаружки, параллельно поверхности, вплоть до ее края [26].

Непосредственное воздействие VEGF-A на ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) описывают R. Foxton et al. На животных моделях индуцированной стауроспорином гибели ГКС и экспериментальной модели гипертензивной глаукомы продемонстрировали непосредственное воздействие VEGF-A на ГКС. Для выживания выделенных ГКС требовалось воздействие на рецептор VEGF-2 с целью запуска сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt/, играющего решающую роль в регуляции роста, выживания и метаболизма клеток, а при блокаде VEGF-A увеличивалась гибель нейрональных клеток в гипертензивной модели глаукомы [8]. Позднее Foxton et al. исследовали влияние нейтрализации VEGF-A на выживаемость нейронов сетчатки у мышей с диабетом и хориоидальной неоваскуляризацией. Они обнаружили усиленный апоптоз в слое ганглиозных клеток в обеих моделях после введения анти-VEGF, что указывает на то, что при положительном ответе сосудистой патологии на лечение сохраняется уязвимость нейронов к снижению уровня VEGF-A. Авторы также рассмотрели антероградный транспорт (от тела нейрона к синапсу) и обнаружили дистальное снижение транспорта в верхнем двухолмии после нейтрализации VEGF-A, возникающее до начала гибели ГКС. Этот феномен носит название потери дистального транспорта и описан как особенность ранних патологических изменений в моделях глаукомы, болезни Альцгеймера и Паркинсона. По результатам экспериментальных исследований Foxton et al. предположили, что VEGF-A может способствовать поддержанию и функционированию аксонального транспорта в нейронах сетчатки [27].

H. Park et al. провели экспериментальное исследование влияния ингибирования VEGF на нейрональные клетки сетчатки крыс с диабетом. После интравитреального введения анти-VEGF увеличивался апоптоз ГКС, и при помощи окрашивания TUNEL (от англ. TDT-mediated dUTP nick-end labeling) был выявлен запуск апоптоза в амакриновых и биполярных клетках. При помощи Вестерн-блоттинга и иммуногистохимического окрашивания было зафиксировано увеличение экспрессии фосфорилированного варианта АКТ1-киназы в ГКС и ее снижение в нейрональных клетках внутреннего ядерного слоя после введения анти-VEGF. Полученные авторами результаты доказывают, что введение анти-VEGF значительно увеличивает апоптоз ГКС и нейрональных клеток во внутреннем ядерном слое сетчатки при диабете. Ингибирование VEGF во внутреннем ядерном слое, затрагивающее сигнальный путь фосфорилированного варианта АКТ1, оказывает негативное влияние на апоптоз нейрональных клеток во внутренних слоях сетчатки при диабетическом поражении [28].

N. Froger et al. в эксперименте продемонстрировали высвобождение VEGF самими ГКС (аутокринная нейропротекция) для поддержания жизнедеятельности и снижение выживаемости ГКС при воздействии анти-VEGF. С использованием рекомбинантного VEGF-B было предположено участие рецепторов VEGF-R1 и паракринная нейропротекция продуцируемым VEGF глиальными и нейрональными клетками сетчатки, мезенхимальными стволовыми клетками. А при проведении анти-VEGF терапии (ранибизумаб или афлиберцепт) у пациентов с глаукомой по поводу сопутствующих заболеваний сетчатки (ВМД и ДМО) было выявлено значительное уменьшение толщины слоя аксонов ГКС. Исследователи при-

шли к выводу, что аутокринная нейропротекция VEGF имеет решающее значение для сохранения поврежденных ГКС у пациентов с глаукомой [29].

Увеличение частоты встречаемости глаукомы и заболеваний сетчатки, требующих анти-VEGF терапии [30], натолкнуло на необходимость изучения ее влияния на состояние нервных волокон сетчатки и слоя ганглиозных клеток.

ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОКАЗАНИЯ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ

На сегодняшний день для интравитреального введения широко используются ингибиторы ангиогенеза, а также кортикостероиды. Для лечения неоваскулярной патологии макулярной области на фоне ВМД, патологической миопии и др. чаще всего используется анти-VEGF терапия ранибизумабом или афлиберцептом. Изначально эффективность ранибизумаба у пациентов с неоваскулярной ВМД (нВМД) была доказана в двух рандомизированных исследованиях MARINA и ANCHOR [31, 32], а эффективность афлиберцепта — в двойных слепых рандомизированных исследованиях VIEW 1 и VIEW 2, в которых сравнивались различные дозы и интервалы между введениями с ранибизумабом [33, 34].

Последующие исследования использования препаратов в реальной клинической практике выявили различия в подходах к лечению, влияющих на получаемые результаты и эффективность терапии. Различия касались преимущественно режимов введения ранибизумаба, в результате чего пациенты отмечали повышение остроты зрения (ОЗ), однако эти улучшения не соответствовали результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ). В свою очередь афлиберцепт применяли согласно рекомендациям, и повышение ОЗ было аналогичным описанному в РКИ [35].

Был проведен ряд исследований, посвященных изучению оптимальных режимов дозирования, сроков начала лечения. Согласно полученным данным было доказано, что проведение загрузочных инъекций играет важную роль для первоначального повышения ОЗ при терапии нВМД (AURA) [36, 37], регулярное проведение ИВИ позволяет поддержать достигнутое улучшение зрения у пациентов с нВМД (HORIZON) [36, 37]. Оптимальным режимом проведения ИВИ на сегодняшний день является treat-and-extend («лечить и увеличивать интервал»), а при использовании режима PRN («pro re nata», «по потребности») в случае декомпенсации проведения одной инъекции может быть недостаточно для подавления активности неоваскулярной сети и возврата достигнутых ранее улучшений (SUSTAIN) [38–42]. Исследования также сравнивали супрессию VEGF после инъекции при терапии афлиберцептом и ранибизумабом и выявили, что продолжительность эффекта афлиберцепта в среднем в 2 раза больше, чем у ранибизумаба, что объясняется молекулярными особенностями и, в частности, скоростью выведения молекул препарата из глаза [37, 43].

Сравнительно недавно была разработана молекула бродулизумаба, представляющая собой гуманизированный одноцепочечный фрагмент антитела, способный связывать все изоформы VEGF-A [44]. По результатам мультицентровых рандомизированных исследований (HAWK and HARRIER) было установлено, что он не уступает

по эффективности влияния на ОЗ афлиберцепту. Безопасность бrolуцизумаба была оценена в течение 96 нед. лечения и не уступала таковой афлиберцепта, при этом при лечении бrolуцизумабом отмечалась более быстрая и эффективная резорбция жидкости [45].

При лечении постокклюзионной отечной макулопатии помимо anti-VEGF препаратов используются стероиды. В клинических исследованиях было изучено влияние основных препаратов для интравитреального введения: триамцинолона, дексаметазона, ранибизумаба, бевацизумаба и афлиберцепта. При этом достоверной разницы в эффективности лечения anti-VEGF и кортикостероидами по данным центральной толщины сетчатки и ОЗ выявлено не было. Однако ИВИ позволяли достичь выраженного снижения центральной толщины сетчатки уже после первой инъекции [46].

В лечении диабетического макулярного отека помимо совместного использования anti-VEGF препаратов и стероидов изучено их совместное применение и переходы с одного вида терапии на другой. Смена anti-VEGF терапии на кортикостероидную происходит в случае отсутствия ответа структур сетчатки на применяемый метод [46].

При этом рекомендуется переходить на введение интравитреального имплантата сразу же после выявления резистентности к anti-VEGF, что позволит добиться большей эффективности [48]. Но добавление имплантата дексаметазона к курсу терапии ранибизумабом не влияет на ОЗ, а в отдаленном периоде наблюдения отмечается более выраженное снижение центральной толщины сетчатки, чем при монотерапии ранибизумабом [49, 50].

Широкое применение ИВИ в клинической практике привело к возникновению ряда вопросов относительно тактики проведения ИВИ и в до-, и в послеоперационном периоде, с учетом наличия сопутствующих заболеваний глаза. Интерпретация полученных результатов и изменения органа зрения на фоне проводимой терапии, в частности у пациентов с глаукомой, требуют особого внимания.

Роль гипотензивной терапии после проведения интравитреальных инъекций лекарственных препаратов у пациентов с глаукомой и послеоперационной офтальмогипертензией

Прогнозируемое увеличение продолжительности жизни и численности населения [51], а также рост числа пациентов с глаукомой [52] заставляют задуматься о том, что количество пациентов с сочетанной патологией (ВМД, диабетическая ретинопатия, постокклюзионная ретинопатия) также будет неуклонно расти. По этой причине потребуются особое внимание к терапии, с пониманием необходимого объема лечения и обоснованного подхода к оценке наблюдаемых изменений.

ПОУГ, характеризующаяся прогрессирующей нейрооптикопатией, повышением ВГД выше толерантного уровня и характерным изменением поля зрения, является одной из главных причин снижения зрения и слепоты в мире [52, 53]. Сочетание ее с вышеуказанными патологиями приводит к быстрому снижению зрительных функций, поэтому требует постоянного динамического контроля.

Снижение толщины слоя нервных волокон (СНВС), слоя ГКС и расширение экскавации ДЗН являются характерными структурными признаками прогрессирующей

глаукомного процесса [52]. Единственным способом замедлить эти изменения является динамический контроль и поддержание целевого уровня ВГД соответственно стадии процесса [52, 54, 55].

По данным многочисленных исследований, повышение уровня ВГД после проведения ИВИ является характерным и ожидаемым. При сравнении групп пациентов без глаукомных изменений и с верифицированным диагнозом компенсированной ПОУГ в раннем послеоперационном периоде, после введения ингибиторов ангиогенеза в полость стекловидного тела, наблюдалось повышение уровня ВГД в течение первых 2 ч, самостоятельно компенсирующееся без назначения и/или при коррекции местной гипотензивной терапии [56]. Авторы исследований в качестве ключевого момента в отношении глаз с глаукомой, требующих соответствующей терапии, отмечают обязательную компенсацию процесса пациентам с повышенным уровнем ВГД. В качестве первого этапа целесообразна коррекция местной терапии или проведение антиглаукомной операции проникающего типа с одномоментным введением ИВИ ингибиторов ангиогенеза и последующей нагрузочной дозой через 1 мес. [57–59].

Несмотря на противоречивые результаты исследований в отношении назначения гипотензивных препаратов в качестве предоперационной подготовки, необходимости в этом нет, так как повышение ВГД носит спорадический характер и не нуждается в медикаментозной коррекции по многочисленным данным [56, 58, 60]. При выборе лекарственного препарата необходимо принимать во внимание противопоказания, факторы риска, анамнез заболевания и уровень ВГД. Также имеются нюансы назначения антигипертензивной терапии пациентам в послеоперационном периоде со вторичной неоваскулярной глаукомой. Это относится к препаратам группы аналогов простагландинов: их нежелательно применять при наличии признаков воспаления, которое может усилиться в ответ на увеличение уровня простагландинов во влаге передней камеры. Также их не следует использовать при наличии гониосинехий, так как доступ влаги к увеосклеральным путям может быть нарушен, и эффективность препарата в связи с этим может быть низкой [61–63]. Препаратами выбора в таком случае являются β -блокаторы и ингибиторы карбоангидразы [52]. При сохранении декомпенсации ВГД на фоне назначенной гипотензивной терапии целесообразно проведение фистулизирующих операций или имплантация дренажей. Препараты, относящиеся к группе простагландинов, пациентам с неоваскулярной формой ВМД, по данным имеющихся исследований, указывающих на их роль в развитии макулярного отека, назначать не рекомендуется [61–63].

Интравитреальное введение имплантата дексаметазона в динамике характеризуется повышением уровня ВГД, как правило, легким (30% ВГД, ≥ 25 мм рт. ст.) и хорошо переносимым, оно разрешается при местном лечении (54%) и редко требует хирургического вмешательства (0,9%) [64]. Наибольшее повышение ВГД наблюдается через 2 мес. после имплантации. При отсутствии осложнений повторное введение имплантатов дексаметазона повышением ВГД не сопровождается. Пациенты с сочетанной патологией, окклюзией центральной вены сетчатки и глаукомой или глазной гипертензией больше всего подвержены риску повышения ВГД в послеоперационном периоде. Частота хирургического вмешательства по пово-

ду катаракты значительно увеличивается при повторных ИВИ имплантатов дексаметазона [65], такая же тенденция наблюдается и при многочисленных повторных введениях ингибиторов ангиогенеза [66, 67]. Помимо вышеуказанных, к факторам риска повышения ВГД в послеоперационном периоде относятся молодой возраст, короткая осевая длина глаза и отсутствие перенесенной витректомии в анамнезе [68, 69].

Учитывая все вышеуказанные данные, можно с уверенностью говорить о том, что наличие подтвержденного диагноза глаукомы не является абсолютным противопоказанием для ИВИ, однако такие пациенты с сочетанной патологией требуют индивидуального подхода с точки зрения контроля компенсации ВГД.

Влияние интравитреального введения лекарственных средств на течение и прогноз глаукомы

Как уже отмечалось ранее, хотя наличие глаукомы не является противопоказанием для проведения ИВИ, остается открытым вопрос о влиянии данного вмешательства на течение и прогноз глаукомного процесса. На сегодняшний день повышение ВГД считается одним из факторов риска повреждения зрительного нерва и единственным модифицируемым в отношении развития и прогрессирования глаукомы [70]. Имеются противоречивые данные многочисленных исследований: по результатам одних отмечается уменьшение толщины СНВС и увеличение площади экскавации ДЗН, что говорит о прогрессировании глаукомного процесса [52, 54, 57], по результатам других — достоверных изменений по данным оптической когерентной томографии не наблюдается, однако авторы указывают на необходимость проведения дальнейших проспективных исследований [71, 72]. Также получены данные об истончении внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток как в глазах с глаукомными изменениями, так и без них после ИВИ, при этом истончение СНВС в этих глазах происходило с одинаковой скоростью [73].

VEGF представляет собой ангиогенный фактор, способствующий патологической неоваскуляризации при ВМД или ПДРП. На сегодняшний день рассматривается его нейротрофическая и нейропротекторная роль, хотя клеточные механизмы в тканях сетчатки, лежащие в основе нейрозащиты VEGF, остаются неуловимыми. По результатам одного из проведенных исследований, секреция VEGF ГКС поддерживает их жизнеспособность, в то время как нейтрализация VEGF специфическими антителами или «ловушками» резко снижает выживаемость ГКС. Полученные результаты указывают на аутокринный характер нейрозащиты VEGF в отношении ГКС, также в исследовании получены данные о паракринном характере нейрозащиты ГКС. У пациентов с глаукомой, которым вводили препараты, блокирующие VEGF (ранибизумаб или афлиберцепт), отмечалось значительное уменьшение толщины слоя аксональных волокон ГКС, что согласуется с вероятным снижением аутокринной стимуляции VEGF ГКС. Данные результаты свидетельствуют о том, что аутокринная нейрозащитная функция VEGF играет решающую роль в сохранении поврежденных ГКС, например, у пациентов с глаукомой [74].

Представленные в литературе данные о влиянии длительной анти-VEGF терапии на состояние СНВС разнят-

ся. Достоверно известно, что при «сухой» форме ВМД не происходит изменения толщины СНВС и параметров ДЗН [75], у пациентов с ранее установленным диагнозом ПОУГ не утяжеляет течение глаукомы [76]. Так, Horsley et al. оценивали влияние многократных ИВИ анти-VEGF препаратов на толщину СНВС у пациентов с нВМД. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от применяемого анти-VEGF препарата, всем пациентам было выполнено не менее 10 инъекций. Авторы не обнаружили достоверной динамики толщины СНВС при длительном лечении независимо от используемого препарата и пришли к выводу, что, несмотря на возможность колебаний ВГД после ИВИ и известные нейротрофические свойства VEGF, длительная интравитреальная анти-VEGF терапия не оказывает отрицательного влияния на толщину СНВС [77].

В свою очередь, Martinez-de-la-Casa et al. провели исследование группы пациентов, получавших лечение только ранибизумабом в течение 12 мес., и выявили, что повторные ИВИ приводили к снижению СНВС из-за его прямой лекарственной токсичности и колебаний ВГД у пациентов с «влажной» формой ВМД [78].

Zayit-Soudry et al. в экспериментальном исследовании на животных оценили состояние СНВС у кроликов, которым было выполнено 9 ИВИ бевацизумаба или ранибизумаба с интервалом в 14 дней, предположили, что скачки ВГД индуцируют повреждение СНВС [79].

Shin et al. изучали влияние многократных ИВИ анти-VEGF на СНВС при таких заболеваниях, как ВМД, диабетическая ретинопатия (ДР) и ретинальные венозные окклюзии (РВО). Они сравнили динамику толщины СНВС у группы, получившей не менее 3 ИВИ, и у группы, где ИВИ не выполнялись. Авторы не получили достоверных данных об изменении толщины СНВС у пациентов с «влажной» формой ВМД, ДР и РВО при проведении многократных ИВИ анти-VEGF. Кроме того, не было обнаружено отрицательного влияния скачков ВГД и количества ИВИ на толщину СНВС. Авторы допускают, что снижение толщины СНВС может быть связано с ишемией сетчатки на фоне ДР и РВО, а не под влиянием многократных инъекций анти-VEGF [80].

В свою очередь, M. Beck et al. оценивали толщину слоя ганглиозных клеток макулярной области сетчатки у пациентов с неоваскулярной ВМД на фоне проведения ИВИ в течение 24 мес. Было выявлено снижение толщины слоя ГКС при проведении длительной анти-VEGF терапии по сравнению с таковой глаз у пациентов, не получавших лечения. Однако авторы допускают, что снижение ГКС связано с естественным течением заболевания, а не только с интенсивностью терапии [81].

В своем исследовании A. Korić A. et al. при сравнении состояния толщины СНВС у пациентов с глаукомой при применении анти-VEGF препаратов для лечения сопутствующей нВМД не выявили статистически достоверных изменений в течение всего периода наблюдения [82].

R. Saleh et al. оценивали состояние внутренних слоев сетчатки в макулярной области (мСНВС и ГКС) и выявили значимое снижение толщины ГКС, однако полученные результаты у пациентов с глаукомой соотносились с данными у пациентов без глаукомы при проведении длительной анти-VEGF терапии. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с глаукомой нет большего риска потери мСНВС и ГКС при условии адекватного контроля ВГД [83]. Даже на фоне временного повышения ВГД после ИВИ импланта-

та дексаметазона, компенсируемого местной гипотензивной терапией, значимого изменения толщины СНВС не наблюдалось [84].

Группой отечественных исследователей было также проведено исследование пациентов с ПОУГ, получавших анти-VEGF терапию. Во всех группах, независимо от анти-VEGF препарата, было выявлено уменьшение толщины перипапиллярного СНВС в височном квадранте сетчатки, однако лишь за счет резорбции макулярного отека. Отсутствие статистически значимых отрицательных изменений ВГД, параметров экскавации и динамики электрофизиологических показателей позволило авторам прийти к выводу, что ИВИ ранибизумаба и афлиберцепта являются безопасным методом лечения пациентов с нВМД в сочетании с ПОУГ [85].

На небольшой выборке пациентов Gómez-Mariscal et al. оценили структурные изменения головки зрительного нерва и динамику ВГД непосредственно после ИВИ. Через 5 мин после каждой инъекции наблюдалось значительное острое и преходящее повышение ВГД, расширение границ отверстия мембраны Бруха, расширение и углубление экскавации, а также истончение мягких тканей преламинарного отдела головки зрительного нерва ($p \leq 0,001$). Через 1 год у пациентов, получивших более 6 ИВИ, наблюдалось значительное расширение границ отверстия мембраны Бруха, истончение СНВС и углубление экскавации в нижней области ГЗН по сравнению с исходными значениями. При этом в конце наблюдения изменений ВГД не отмечалось [86].

Скорость прогрессирующего истончения внутренне-го плексиформного слоя (ВПС) макулярных ганглиозных клеток у пациентов с двусторонней ОАГ, получавших повторные ИВИ анти-VEGF при нВМД, при наблюдении минимум в течение 24 мес. оценивали в своем исследовании W.J. Lee et al. В глазах пациентов, получавших ИВИ, было выявлено большее снижение ВПС ГК макулярной области по сравнению с пациентами с «сухой» формой ВМД и ОАГ [87].

В свою очередь, J. Du et al. оценивали влияние ИВИ анти-VEGF на прогрессирование глаукомы у пациентов с уже подтвержденной ПОУГ и у пациентов с офтальмогипертензией. Было обнаружено, что при ИВИ увеличивается скорость развития функциональных и структурных глаукомных изменений в восприимчивых глазах [88].

Полученные результаты различных многоцентровых исследований дают право предполагать, что в глаукомных глазах ингибирование VEGF может играть роль, по крайней мере частично, в прогрессировании изменений внутренних слоев сетчатки. В связи с отсутствием статистически значимых данных об отрицательном влиянии на уровень ВГД в долгосрочной перспективе, ширину и глубину экскавации ДЗН и, в то же время, с наблюдаемым на фоне терапии улучшением зрительных функций проведение ИВИ можно считать безопасным методом лечения пациентов с ПОУГ и сочетанной патологией.

Литература/References

- Grzybowski A., Told R., Sacu S. et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239:181–193. DOI: 10.1159/000486145.
- Ramulu P.Y., Do D.V., Corcoran K.J. et al. Use of retinal procedures in Medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:335–1340.
- Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*. 2009;29:875–912.
- Campochiaro P.A. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:67–81. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.002.

- Senger D.R., Davis G.E. Angiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(8):a005090–a005090. DOI: 10.1101/cshperspect.a005090.
- Chalam K.V., Brar V.S., Murthy R.K. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1350–1354. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2356.
- Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):879–889. DOI: 10.2147/OPHT.S3361.
- Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S. et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol*. 2013;182:1379–1390. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.12.032.
- Louissaint A., Rao S., Leventhal C., Goldman S.A. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron*. 2002;34:945–960.
- Jin K.L., Zhu Y., Sun Y. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99:11946–11950.
- Khaibullina A.A., Rosenstein J.M., Krum J.M. Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal cultures. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 2004;148:59–68.
- Rosenstein J.M., Mani N., Khaibullina A., Krum J. M. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor on organotypic cortical explants and primary cortical neurons. *J. Neurosci*. 2003;23:11036–11044.
- Krupinski J., Kaluza J., Kumar P. et al. Prognostic value of blood vessel density in ischaemic stroke. *Lancet*. 1993;342(8873):742.
- Marti H.J., Bernaudin M., Bellail A. et al. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am. J. Pathol*. 2000;156(3):965–976.
- Ohab J.J., Fleming S., Blesch A., Carmichael S.T. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J. Neurosci.: Off. J. Soc. Neurosci*. 2006;26(50):13007–13016.
- Thored P., Wood J., Arvidsson A. et al. O. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke*. 2007;38(11):3032–3039.
- Manonkitiwongsa P.S., Schultz R.L., McCreery D.B. et al. Neuroprotection of ischemic brain by vascular endothelial growth factor is critically dependent on proper dosage and may be compromised by angiogenesis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2004;24:693–702.
- Kitagawa H., Hayashi T., Mitsumoto Y. et al. Reduction of ischemic brain injury by topical application of glial cell line-derived neurotrophic factor after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*. 1998;29(7):1417–1422.
- Hu D.N., Ritch R., Liebmann J. et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes. *J. Glaucoma*. 2002;11:406–410.
- Tripathi R.C., Li J., Tripathi B.J. et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105:232–237.
- Zhou M., Chen S., Wang W. et al. Levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in surgery-required advanced neovascular glaucoma eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54:3874–3879.
- Chen S., Huang W., Wang J. et al. Soluble CD44 and vascular endothelial growth factor levels in patients with acute primary angle closure. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(4):261–265.
- Huang W., Chen S., Gao X. et al. Vascular Endothelial Growth Factor is Increased in Aqueous Humor of Acute Primary Angle-Closure Eyes. *J. Glaucoma*. 2016;25(7):647–651.
- Kong X., Liu X., Huang X. et al. Damage to the blood-aqueous barrier in eyes with primary angle closure glaucoma. *Mol. Vis*. 2010;16:2026–2032.
- Wang J., Gao X., Du S., Li X. et al. Aqueous humor concentration of VEGF and retinal oxygen saturation after unilateral acute primary angle closure. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(4):380–385.
- Kilic U., Kilic E., Jarve A. et al. Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells in vivo by activating ERK-1/2 and Akt pathways. *J. Neurosci*. 2006;26:12439–12446.
- Foxton R., Osborne A., Martin K.R. et al. Distal retinal ganglion cell axon transport loss and activation of p38 MAPK stress pathway following VEGF-A antagonism. *Cell Death Dis*. 2016;7(5):e2212. DOI: 10.1038/cddis.2016.110.
- Park H.Y., Kim J.H., Park C.K. Neuronal cell death in the inner retina and the influence of vascular endothelial growth factor inhibition in a diabetic rat model. *Am J Pathol*. 2014;184(6):1752–1762. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.016.
- Froger N., Matonti F., Roubeix C. et al. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. *Sci Rep*. 2020;10(1):12409. DOI: 10.1038/s41598-020-68488-z.
- Griffith J.F., Goldberg J.L. Prevalence of comorbid retinal disease in patients with glaucoma at an academic medical center. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1275–1284. DOI: 10.2147/OPHT.S85851.
- Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(14):1432–1444.
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(4):1419–1431.
- Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;15(4):196–200. [Alpatov S.A. Angiogenesis inhibitors in treatment of eye diseases. RMJ. Clinical ophthalmology. 2015;15(4):196–200 (in Russ.).]
- Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F. et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193–201.

35. Carrasco J., Pietsch G.A., Nicolas M.P. et al. Real-World Effectiveness and Real-World Cost-Effectiveness of Intravitreal Aflibercept and Intravitreal Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Adv Ther.* 2020;37(1):300–315. DOI: 10.1007/s12325-019-01147-6.
36. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):220–226. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327.
37. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. et al. Determinants of visual acuity outcomes in eyes with neovascular AMD treated with anti-VEGF agents: an instrumental variable analysis of the AURA study [published correction appears in *Eye (Lond)*. 2017 Jan;31(1):166]. *Eye (Lond)*. 2016;30(8):1063–1071. DOI: 10.1038/eye.2016.90.
38. Patel A.V., Barb S.M., Young L.H. Finding the Optimal Treatment Plan for Exudative AMD: A review of Current Anti-VEGF Dosing Regimens. *Int Ophthalmol Clin.* 2015;55(4):103–112. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000080.
39. Holz F.G., Amoaku W., Donate J. et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118(4):663–671. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.019.
40. Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(7):1259–1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.
41. Ohji M., Takahashi K., Okada A.A. et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37(3):1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
42. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M. et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(3):244–250. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5540.
43. Fauser S., Muether P.S. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(11):1494–1498. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264.
44. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V. et al. Brolocizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127(7):963–976. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031.
45. Dugel P.U., Singh R.P., Koh A. et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2021;128(1):89–99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028.
46. Lashay A., Riazi-Esfahani H., Mirghorbani M., Yaseri M. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14(3):336–366. DOI: 10.18502/jovrv.14i3.4791.
47. Nalçaci S., Akkin C., Afrashi F. Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema Resistant to Anti-VEGF Therapy. *Turk J Ophthalmol.* 2019;49(2):73–77. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2018.84665.
48. Zur D., Iglicki M., Loewenstein A. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res.* 2019;62:231–236. DOI: 10.1159/000499540.
49. Browning D.J., Stewart M.W., Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(12):1736–1750. DOI: 10.4103/ijoo.IJO_1240_18.
50. Maturi R.K., Glassman A.R., Liu D. et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(1):29–38. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914.
51. (Электронный ресурс.) URL https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/full-decade-proposal/decade-proposal-fulldraft-ru.pdf?sfvrsn=ccd95796_8 (access date: 26.04.2021).
52. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019:384. [National glaucoma guidelines for practitioners. Editors E.A. Egorov, V.P. Eriчев. M.: GEOTAR-Media; 2019:384 (in Russ.).]
53. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years: evaluating the prevalence of avoidable blindness in relation to "VISION 2020: the Right to Sight". *Lancet Global Health.* 2020. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
54. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th ed. Savona, Italy: PubliComm. 2020:172.
55. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2014;4(2):108–112.
- [Egorov E.A., Brezhnev A.Yu., Egorov A.E. Neuroprotection in glaucoma: current opportunities and future prospects. Literature review. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2014;4(2):108–112 (in Russ.).]
56. Куроедов А.В., Захарова М.А., Гапонько О.В., Городничий В.В. Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов на показатели офтальмотонуса у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2018;19(2):102–106. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-102-106.
- [Kuroyedov A.V., Zakharova M.A., Gaponko O.V., Gorodnichy V.V. The effect of intravitreal injection of anti-VEGF drugs on the ophthalmotonus values in patients with classic and occult choroidal neovascularization. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2018;2:102–106 (in Russ.).]
57. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В. и др. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии.* 2012;128(6):3–5.
- [Avetisov S.E., Eriчев V.P., Boudzinskaya M.V. et al. Age-related macular degeneration and glaucoma: intraocular pressure monitoring after intravitreal injections. *Vestnik oftalmologii.* 2012;128(6):3–5 (in Russ.).]
58. Salman A.G. Intrasilicone bevacizumab injection for iris neovascularization after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2013;49(1):20–24.
59. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C., Sodre S.L. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous.* 2016; 2:26. DOI: 10.1186/s40942-016-0051-x.
60. Ермолаев А.П., Першин Б.С., Сургуч В.К. Влияние интравитреального введения дополнительного объема жидкости на внутриглазное давление. *Вестник РУДН.* 2010;3:64–67.
- [Ermolaev A.P., Pershin B.S., Surguch V.K. Impact of intravitreal injection of additional volume of liquid on intraocular pressure. *RUDN Journal of medicine.* 2010;3:64–67 (In Russ.).]
61. Юшин И.Э., Толчинская А.И. Аналоги простагландинов при факоэмульсификации катаракты на фоне первичной глаукомы. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2016;4:185–191.
- [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I. Prostaglandin analogues in cataract surgery by phacoemulsification in patients with primary glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2016;4:185–191 (in Russ.).]
62. Григорьева Н.Н., Шадричев Ф.Е., Шклярков Е.Б. К вопросу о влиянии латанопроста на риск развития макулярного отека у больных сахарным диабетом 2 типа. *Офтальмологические ведомости.* 2009;2(4):70–73.
- [Grigoryeva N.N., Shadrachev F.E., Shklyarov E.B. On the effect of latanoprost on the risk of macular edema development in patients with type 2 diabetes. *Oftal'mologicheskiye vedomosti.* 2009;2(4):70–73 (in Russ.).]
63. Егорова А.В., Васильев А.В., Егоров В.В. Анализ случаев макулярного отека, ассоциированного с применением аналогов простагландинов у больных с ПОУГ в раннем послеоперационном периоде факоэмульсификации возрастной катаракты. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;2:102–104.
- [Egorova A.V., Vasiliev A.V., Egorov V.V. Analysis of cases of macular edema associated with the use of prostaglandin analogues in patients with POAG in the early postoperative period of phacoemulsification of age-related cataracts. *Modern technologies in ophthalmology.* 2017;2:102–104 (in Russ.).]
64. Zarranz-Ventura J., Sala-Puigdollers A., Velazquez-Villoria D. et al. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209997. DOI: 10.1371/journal.pone.0209997.
65. Reid G.A., Sahota D.S., Sarhan M. Observed complications from dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular edema in retinal vein occlusion over 3 treatment rounds. *Retina.* 2015;35(8):1647–1655. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000524.
66. Du J., Patrie J.T., Prum B.E. et al. Response to: Effects of Intravitreal Anti-VEGF Therapy on Glaucoma-like Progression in Susceptible Eyes. *J Glaucoma.* 2020;29(6):e55. DOI: 10.1097/IJG.00000000000001500.
67. Agard E., Elchehab H., Ract-Madoux G. et al. Repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections can induce iatrogenic ocular hypertension, especially in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2015;50(2):127–31. DOI: 10.1016/j.cjco.2014.11.004.
68. Choi M.Y., Kwon J.-W. Risk factors for ocular hypertension after intravitreal dexamethasone implantation in diabetic macular edema. *Sci Rep.* 2020;10(1):13736. DOI: 10.1038/s41598-020-70833-1.
69. Pelegrin L., de la Maza M.S., Molins B. et al. Long-term evaluation of dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to non-infectious uveitis. *Eye (Lond).* 2015;29(7):943–950. DOI: 10.1038/eye.2015.73.
70. Boland M.V., Ervin A.M., Friedman D.S. et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;158:271–279. DOI: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008.
71. Seth R.K., Salim S., Shields M.B., Adelman R.A. Assessment of optic nerve cup-to-disk ratio changes in patients receiving multiple intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina.* 2009;29(7):956–959. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a91dfd.
72. Horsley M.B., Mandava N., Maycotte M.A., Kahook M.Y. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(4):558–561. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.029.
73. Nuesi R., Swaminathan S.S. Effect of Intravitreal Injections on Retinal Imaging Metrics in Glaucomatous and Non-Glaucomatous Eyes. *Curr Ophthalmol Rep.* 2020;8(3):111–119. DOI: 10.1007/s40135-020-00235-z.
74. Froger N., Matonti F., Roubeix C. et al. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. *Sci Rep.* 2020;10(1):12409. DOI: 10.1038/s41598-020-68488-z.
75. Онуфрийчук О.Н., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при «сухой» форме возрастной макулодистрофии (обзор). *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2013;13(3):123–130.
- [Onufriyuchuk O.N., Avdeyev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Morphofunctional retinal changes in patients with non-neovascular age-related macular degeneration (literal review). *Clinical ophthalmology.* 2013;13(3):123–130 (in Russ.).]

76. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2013;4(19):15–25. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskiy A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2013;4:15–26 (in Russ.)].
77. Horsley M.B., Mandava N., Maycotte M.A., Kahook M.Y. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(4):558–561.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.029.
78. Martinez-de-la-Casa J.M., Ruiz-Calvo A., Saenz-Frances F. et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6214–6218.
79. Zayit-Soudry S., Zemel E., Loewenstein A., Perlman I. Safety evaluation of repeated intravitreal injections of bevacizumab and ranibizumab in rabbit eyes. *Retina*. 2010;30:671–681.
80. Shin H.J., Shin K.C., Chung H., Kim H.C. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:2403–2411. DOI: 10.1167/iovs.13-13769.
81. Beck M., Munk M.R., Ebner A. et al. Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016;167:10–17. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.04.003.
82. Kopic A., Biuk D., Barac J. et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in glaucoma patients treated with multiple intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) injections. *Acta Clin Croat*. 2017;56:406–414. DOI: 10.20471/acc.2017.56.03.07.
83. Saleh R., Karpe A., Zinkernagel M.S., Munk M.R. Inner retinal layer change in glaucoma patients receiving anti-VEGF for neovascular age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):817–824. DOI: 10.1007/s00417-017-3590-4.
84. Wannamaker K.W., Kenny S., Das R. et al. The effects of temporary intraocular pressure spikes after intravitreal dexamethasone implantation on the retinal nerve fiber layer. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1079–1086. DOI: 10.2147/OPTH.S201395.
85. Рудько А.С., Будзинская М.В., Андреева И.В. и др. Влияние интравитреальных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта на слой нервных волокон сетчатки при сочетании неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):177–183. DOI: 10.17116/oftalma2019135052177.
- [Rud'ko A.S., Budzinskaya M.V., Andreeva I.V. Effect of intravitreal injections of ranibizumab and aflibercept on the retinal nerve fiber layer in patients with concomitant neovascular age-related macular degeneration and glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):177–183 (in Russ.)].
86. Gómez-Mariscal M., Puerto B., Muñoz-Negrete F.J. et al. Acute and chronic optic nerve head biomechanics and intraocular pressure changes in patients receiving multiple intravitreal injections of anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:2221–2231. DOI: 10.1007/s00417-019-04354-7.
87. Lee W.J., Kim Y.K., Kim Y.W. et al. Rate of Macular Ganglion Cell-inner Plexiform Layer Thinning in Glaucomatous Eyes With Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition. *J Glaucoma*. 2017;26(11):980–986. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000776.
88. Du J., Patrie J.T., Prum B.E. et al. Effects of Intravitreal Anti-VEGF Therapy on Glaucoma-like Progression in Susceptible Eyes. *J Glaucoma*. 2019;28(12):1035–1040. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001382.

Сведения об авторах:

^{1,2}Мовсисян Анна Борисовна — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета; ORCID iD 0000-0001-8233-0385.

¹Глазко Надежда Геннадьевна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-1175-3695.

³Брежнев Андрей Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5597-983X.

^{2,4}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры, начальник отделения; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

¹ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ». 109472, Россия, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 168.

²ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

³ФГБОУ ВО ГГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.

⁴ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка». 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А.

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 10.07.2021.

About the authors:

^{1,2}Anna B. Movsisyan — MD, Assistant of A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, ophthalmologist; ORCID iD 0000-0001-8233-0385.

¹Nadezhda G. Glazko — ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-1175-3695.

³Andrey Yu. Brezhnev — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5597-983X.

^{2,4}Aleksandr V. Kuroyedov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

¹Hospital for War Veterans No. 2. 168, Volgogradskiy av., Moscow, 109472, Russian Federation.

²Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

³Kursk State Medical University. 3, Karl Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation.

⁴P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

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 10.07.2021.

Вторичная посттравматическая аниридная глаукома: патогенез и методы лечения

Н.П. Соболев, В.В. Тепловодская, М.А. Соболева, Е.П. Судакова

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

РЕЗЮМЕ

Повышение внутриглазного давления (ВГД) в результате травматических повреждений глазного яблока наблюдается у 0,78–6,2% офтальмологических больных, среди которых 1-е место занимают проникающие ранения глаза (22,5%), на 2-м месте — контузии глаза (7,65%). В статье представлены актуальные данные о различных методиках хирургического лечения вторичной посттравматической аниридной глаукомы, их преимуществах и недостатках. Отмечено, что необходимо придерживаться дифференцированного подхода к выбору тактики хирургического лечения в зависимости от посттравматических изменений структур переднего отрезка глаза, а также гидродинамических показателей. Зачастую компрометирующим фактором манифестации вторичной глаукомы на фоне травмы радужной оболочки является имплантация иридохрусталиковой диафрагмы, которая используется с целью закрытия дефекта радужной оболочки для восстановления ее диафрагмирующей функции. В случае декомпенсации ВГД в раннем послеоперационном периоде, при наличии сохранной ткани радужной оболочки более 1/3 ее протяженности, возможно выполнение непроникающей глубокой склерэктомии, а при обширных повреждениях с оставшейся протяженностью радужки менее 1/3 патогенетически обоснованным является использование трубчатых дренажных устройств.

Ключевые слова: посттравматическая глаукома, аниридия, вторичная глаукома, хирургия глаукомы, иридохрусталиковая диафрагма.

Для цитирования: Соболев Н.П., Тепловодская В.В., Соболева М.А., Судакова Е.П. Вторичная посттравматическая аниридная глаукома: патогенез и методы лечения. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):235–240. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-235-240.

Secondary traumatic aniridic glaucoma: pathogenesis and treatment modalities

N.P. Sobolev, V.V. Teplovodskaya, M.A. Soboleva, E.P. Sudakova

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

ABSTRACT

Ocular hypertension resulting from eye injuries occurs in 0.78–6.2%. Penetrating eye injuries rank first (22.5%), and blunt eye traumas rank second (7.65%). This paper addresses recent data on various surgical techniques for secondary traumatic aniridic glaucoma, their pros, and cons. When selecting a surgical technique, a differentiated approach should be followed depending on traumatic lesions of the anterior segment and hydrodynamics. Sometimes, implantation of a prosthetic iris device with an intraocular lens (to close iris defect and restore the diaphragmic function of the iris) triggers the onset of secondary glaucoma after iris injury. In uncontrolled intraocular pressure in the early postoperative period and preserved at least one-third of the iris, a non-penetrating deep sclerectomy can be performed. In extensive tissue damage (less than one-third of the iris is preserved), implantation of glaucoma drainage devices is a pathogenetically oriented strategy.

Keywords: traumatic glaucoma, aniridia, secondary glaucoma, glaucoma surgery, prosthetic iris device with an intraocular lens.

For citation: Sobolev N.P., Teplovodskaya V.V., Soboleva M.A., Sudakova E.P. Secondary traumatic aniridic glaucoma: pathogenesis and treatment modalities. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):235–240 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-235-240.

ВВЕДЕНИЕ

Тактика ведения пациентов с травматическими повреждениями глазного яблока остается открытым вопросом ввиду полиморфизма проявлений заболевания, наличия тяжелой сочетанной патологии, непредсказуемости течения заболевания, сложности диагностики и лечения, наличия интра- и послеоперационных осложнений, а также невозможности прогнозирования послеоперационных результатов (в большинстве случаев сопровождающихся нарушением гидродинамики глаза). Все вышеперечисленное

способствует развитию гипертензии с последующим формированием посттравматической глаукомы (ПТГ). Распространенность ПТГ достигает 25–67% в структуре вторичной глаукомы [1].

По данным литературы, повышение внутриглазного давления (ВГД) в результате травматических повреждений глазного яблока наблюдается у 0,78–6,2% офтальмологических больных: на 1-м месте находятся проникающие ранения глаза (22,5%), на 2-м месте — контузии глаза (7,65%) [2]. Основными причинами ПТГ в результате ту-

пой травмы глаза являются: рецессия угла передней камеры (УПК), гифема и ее последствия, повреждение хрусталика, а при проникающих повреждениях глаза или химических ожогах — вторичное закрытие УПК периферическими передними синехиями [1, 3]. Одним из значимых факторов, оказывающих существенное влияние на выраженность нарушений гидродинамики, является наличие и размер дефекта радужки [4]. По данным литературы, частота вторичной глаукомы у пациентов с травматической аниридией достигает 35% случаев, гипотония наблюдается в 25% случаев и только у 40% больных ВГД находится в пределах нормы [4]. При полной аниридии и посттравматическом мидриазе глаукома развивается в 2 раза чаще, чем при частичной аниридии. Зачастую к манифестации вторичной глаукомы на фоне травмы радужной оболочки приводит имплантация иридохрусталиковой диафрагмы (ИХД), которая используется с целью закрытия дефекта радужной оболочки для восстановления ее диафрагирующей функции.

ПАТОГЕНЕЗ ПТГ

Патогенез вторичной ПТГ при травматической аниридии сложен и является многофакторным. Многие исследователи отводят главную роль нервно-сосудистому механизму [4]. Согласно другим авторам [5] важное значение имеет механическое нарушение регуляции офтальмотонуса вследствие затруднения оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), которое выявляется у 79% пациентов после травм глаза.

Основой патогенеза нарушений гидродинамики у пациентов с аниридией являются анатомические изменения переднего отрезка глаза. В результате потери всей или большей части радужки прекращается ее насосная функция в трабекулярной ткани УПК. Изменение натяжения трабекулы и уменьшение активной составляющей оттока ВГЖ влечет запустевание и органическое перерождение шлеммова канала. В ответ на травму и альтерацию различных структур переднего отрезка глаза инициируется воспаление, затем происходит клеточная пролиферация с формированием фиброза, что приводит к ретенции интрасклерального оттока. Рубцовые деформации цилиарной зоны вызывают атрофию цилиарного тела и способствуют снижению продукции ВГЖ, из-за чего возможна относительная компенсация гидродинамических показателей [5]. Р.А. Гундорова и соавт. [6] выделяют две формы посттравматической аниридикической глаукомы: 1) гониоадгезивную, характеризующуюся образованием гониосинехий, приводящих к органическому блоку УПК и вызывающих значительную ретенцию оттока ВГЖ в травмированном глазу; 2) пролиферативную форму, связанную с образованием в полости глаза аномальных структур, таких как плотные фиброзные «аниридикические» мембраны, иногда с неоваскуляризацией, образующиеся на месте передней гиалоидной мембраны. При формировании полной блокады зоны УПК развивается закрытоугольная или смешанная глаукома, если же этого не происходит, развивается открытоугольная глаукома [6, 7].

Н.П. Соболев и соавт. [4] изучали клинико-морфологические особенности иридоцилиарной зоны при помощи ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) у пациентов со вторичной аниридикической ПТГ. По данным УБМ, вы-

полненной в сроки до 9 лет после травмы, выявлялись: фиброзные пленки, фиксированные к свободным краям цилиарных отростков; склеротическая деформация цилиарного тела и его отростков; спадение трабекулярной сети с элементами ее окклюзии остатками корня радужки; множественные кисты иридоцилиарной зоны. По результатам гистологических исследований авторами было отмечено, что в отдаленном послеоперационном периоде рубцовые процессы, несмотря на давность травмы, полностью не завершаются, что приводит к блокаде сформированных интрасклеральных путей оттока и низкому успеху антиглаукомных операций.

Одним из факторов, влияющих на выраженность нарушений гидродинамики, является повреждение радужки. В экспериментальном исследовании Н.А. Поздеевой и соавт. [8] проведено моделирование аниридии на кадаверных глазах. Было установлено, что большая часть всех случаев декомпенсации ВГД приходилась на глаза с полной аниридией и посттравматическим мидриазом более 8 мм. Это объясняется тем, что при отсутствии насосной функции радужки спадаются ее межмышечные щели, что затрудняет отток ВГЖ по увеосклеральному пути, а в сочетании с нарушением тока ВГЖ из передней камеры в трабекулярную сеть, при посттравматическом перерождении шлеммова канала, спадении его стенок, склерозе и облитерации путей оттока продуктами распада, в сочетании с гониосинехиями, швартами с блокадой трабекулярной зоны цилиарными отростками и рубцовой деформацией зоны УПК возникает высокий процент развития ПТГ.

ЛЕЧЕНИЕ ПТГ

На сегодняшний день в мировой практике не существует общепринятого алгоритма лечения пациентов с ПТГ и аниридией. Выбор метода хирургического лечения таких пациентов происходит индивидуально, в зависимости от тяжести и характера повреждения дренажной зоны, размера дефекта радужной оболочки, а также от объема проведенного или запланированного оптико-реконструктивного вмешательства [8, 9].

Традиционные антиглаукомные операции (АГО) проникающего и непроникающего типа при ПТГ дают лишь временный эффект из-за усиленного рубцевания дренажной зоны, так как вызванные травмой фибропластические процессы не закончены и продолжают еще длительное время, что приводит к рецидиву декомпенсации ВГД [10]. Наиболее часто в лечении рефрактерной ПТГ применяются фильтрующие операции с использованием дренажей, усиливающие отток ВГЖ, а также операции, уменьшающие ее продукцию: криодеструкция цилиарного тела, эндоскопическая и трансклеральная циклофотокоагуляция (ЦФК) цилиарных отростков в микроимпульсном или непрерывном режиме [11].

Н.Ю. Горбуновой [12] в качестве способа лечения пациентов со вторичной рефрактерной глаукомой без рубцова радужки предложено применение эксплантодренажа на основе полиактида (Глаутекс). В данной работе анализировали результаты хирургического лечения 129 пациентов с рефрактерной глаукомой, из них 24 пациента с ПТГ. При открытом УПК пациентам проводилась непроникающая глубокая склерэктомия, а при наличии гониосинехий большой протяженности — глубокая склерэктомия

с имплантацией дренажа Глаутекс. Был выявлен стабильный гипотензивный эффект в сроки наблюдения до 12 мес. Н.Р. Тедеева [13] предложила метод увеосклерального дренирования с синустрабекулэктомией (СТЭ) с дренажом Глаутекс по собственной методике для пациентов с ПТГ. Разработанная операция обладает двойным механизмом улучшения оттока водянистой влаги: формирование канала в увеосклеральном пространстве усиливает отток, а наличие сформированных интрасклеральных пространств обеспечивает профилактику и длительное функционирование субконъюнктивальной фистулы, формируемой при СТЭ. После операции улучшение оттока связано с формированием ампулообразной бухты за счет смещения цилиарного тела от сформированной фистулы в трабекулярной зоне. В отдаленные сроки до 2 лет у всех пациентов ВГД сохранялось на уровне $15,3 \pm 2,67$ мм рт. ст., в 12 случаях из 20 — без применения гипотензивной терапии.

В отдельных публикациях авторы отмечают, что при повреждениях радужки ввиду значительных посттравматических изменений в УПК формирование путей оттока ВГЖ из передней камеры недостаточно эффективно, и предполагают, что более оправдано проведение трансцилиарного дренирования для создания оттока из задней камеры глаза [14].

Наибольшую сложность представляет выбор метода лечения ПТГ у пациентов с посттравматической аниридией более 1/3 ткани радужки, сочетающейся с афакией и включающей имплантацию ИХД. Такой объем повреждения может привести к срыву компенсаторных механизмов, декомпенсации ранее оперированной глаукомы или к ее манифестации. Доказано, что частота развития глаукомы после имплантации ИХД зависит от места ее фиксации: с ИХД на капсуле хрусталика она возникает в 1,4 раза чаще, чем с ИХД, имплантированной в цилиарную зону с транссклеральным подшиванием и при интракапсулярной имплантации [8].

Более эффективным методом хирургического лечения ПТГ является имплантация дренажных устройств, среди которых наибольшее распространение получил клапан Ahmed [15, 16]. Согласно результатам применения клапана Ahmed у пациентов со вторичной глаукомой, возникшей после оптико-реконструктивного вмешательства, включавшего имплантацию ИХД, практически у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде достигнута компенсация ВГД на уровне 16–19 мм рт. ст., на протяжении 1 года наблюдения величина ВГД оставалась стабильной. Авторы отмечают преимущества данного вида АГО: отсутствие гипотонии в послеоперационном периоде, минимальную травматизацию внутриглазных структур, формирование путей оттока вдали от рубцовых изменений роговицы и склеры [17]. Непроницающая СТЭ с трансцилиарным дренированием задней камеры глаза эффективна при рубцовых изменениях дренажной зоны и субатрофичном цилиарном теле, но без грубых склеро-конъюнктивальных сращений в зоне операции; при наличии склеро-конъюнктивальных сращений в зоне операции, отечного или субатрофичного цилиарного тела в сочетании или без рубцовых изменений в дренажной зоне — хирургия с имплантацией дренажного устройства Ahmed [8, 18].

Отечественные хирурги представили успешные результаты модифицированной имплантации клапана Ahmed в переднюю камеру у 41 пациента с ПТГ, 3 пациента были с афакией и аниридией, 5 — после имплантации ИХД. Был

использован Т-образный разрез конъюнктивы и теноновой капсулы для профилактики постоперационного рубцевания последней. В отдаленные послеоперационные сроки (до 4 лет) у 40 больных сохранилась устойчивая нормализация ВГД. Однако авторы отмечают, что при сравнительном анализе отдаленных результатов СТЭ и клапана Ahmed при рефрактерной ПТГ у пациентов после СТЭ отмечен более длительный гипотензивный эффект благодаря усилению оттока ВГЖ за счет увеличения увеосклерального пространства и формирования интрасклеральных каналов, сообщающихся со склеральной фистулой и фильтрационной подушкой конъюнктивы [19]. Через 3–7 мес. после имплантации клапана Ahmed у 7 пациентов выявлено повышение ВГД, вызванное рубцеванием фильтрационной подушки конъюнктивы, инкапсуляцией капиллярной пластины клапана и смещением дренажной трубочки в склеральную фистулу [20]. В другом исследовании оценивали эффективность 3 разных методик имплантации клапана Ahmed у пациентов с ПТГ [21]: классической методики с введением дренажа в переднюю камеру, одновременной имплантацией клапана Ahmed и ИХД, сквозной кератопластикой с имплантацией ИХД и клапана Ahmed. К концу периода наблюдения (до 3 лет) у всех пациентов сохранялся уровень ВГД $17,3 \pm 3,4$ мм рт. ст. Авторы указывают на эффективность клапана Ahmed при всех 3 вариантах лечения.

Американские исследователи представили данные о своем опыте лечения ПТГ с аниридией у 10 пациентов (17 глаз). Среднее предоперационное ВГД составляло 38 мм рт. ст. Трабекулэктомия была эффективна только у 1 пациента (1 глаз) (что составляет 9% случаев от выполненных операций); циклокриотерапия — на 5 глазах (эффективность — 25% случаев); имплантация дренажа Molteno — на 5 глазах (эффективность — 83%). Контролируемый уровень ВГД удалось достичь на 11 глазах. Авторы отметили, что дренаж Molteno эффективен для контроля ВГД при аниридии, когда предыдущие попытки контроля не увенчались успехом [22].

При закрытоугольной ПТГ, развивающейся вследствие передних периферических синехий, многие авторы рекомендуют применять транссклеральную ЦФК или эндокопическую ЦФК (ЭЦФК). А.А. Маркова и соавт. [23] проанализировали результаты лечения пациентов с ПТГ с применением ЦФК (14 глаз) и ЭЦФК (18 глаз). При сравнении эффективности 2 данных методик в раннем послеоперационном периоде гипотензивный эффект был сопоставим, однако у 4 пациентов после ЦФК наблюдался недостаточный гипотензивный результат. Авторы отмечают, что оба метода при лечении больных с ПТГ приводят к значительному снижению ВГД, однако ЭЦФК показала себя как более прогнозируемый и контролируемый метод, что позволило избежать характерных осложнений в послеоперационном периоде.

Немецкие ученые [24] опубликовали результаты применения транссклеральной Nd-YAG-ЦФК у пациентов с рефрактерной глаукомой (27 глаз), из них было 8 пациентов с ПТГ и аниридией. В анамнезе у части пациентов (11 глаз) было проведение циклокриокоагуляции. Воздействие осуществлялось коаксиально через конъюнктиву на расстоянии от 1 до 1,5 мм от лимба, с энергией воздействия 3,8–4,2 Дж и экспозицией 10 мс. Фокус лазерного луча был помещен на 3,6 мм сзади с регулировкой фокуса на LASAG Microruptur. Средний период послеоперационного наблюдения составил 7,5 мес. После первой процедуры

у пациентов с аниридией было отмечено снижение ВГД на 50% от исходного, а у 82% пациентов с предшествующей ЦФК ВГД стабилизировалось через 4 нед. (в среднем на 40% ниже предоперационных значений). Во всех случаях ВГД было снижено как минимум на 14 мм рт. ст. Клинически значимых осложнений не наблюдалось.

P.A. Bloom et al. [25] показали, что АГО с использованием дренажей, Nd-YAG-лазера и диодной лазерной ЦФК эффективно снижает ВГД за короткий период времени при рефрактерной глаукоме. При применении трубчатых дренажей возникал более выраженный гипотензивный эффект, однако увеличивалось количество осложнений. Результаты были лучше при ЭЦФК по сравнению как с СТЭ, так и с имплантацией дренажа. По данным K. Karlowitz et al. [26], при сравнении результатов хирургического лечения рефрактерной глаукомы с помощью СТЭ, ЭЦФК и имплантации шунта выявлено сопоставимое снижение ВГД во всех 3 группах, но у пациентов после ЭЦФК показатели остроты зрения были более высокими.

Для достижения более выраженного пролонгированного гипотензивного эффекта было предложено комбинированное хирургическое лечение ПТГ с аниридией, включающее имплантацию Ex-press шунта в сочетании с транссклеральной ЦФК в микроимпульсном или непрерывном режиме. При данной операции создается дополнительный отток и уменьшение продукции ВГЖ [27].

Н.П. Соболев и соавт. [28] предложили способ комбинированного хирургического лечения вторичной глаукомы при посттравматической аниридии, заключающийся в применении диодного лазера при проведении транссклеральной ЦФК. В результате вмешательства уменьшается возможность чрезмерного лазерного воздействия при выраженном исходном истончении цилиарного тела, которое может привести к субатрофии глазного яблока и другим осложнениям. Представленная методика включает: 1) в нижней полусфере делают дозированную ЦФК, количество коагулятов которой зависит от степени атрофии цилиарного тела; 2) в верхнем сегменте выполняется АГО с применением Ex-PRESS Model P-50. Предложенный метод позволяет дозировать гипотензивный эффект за счет снижения продукции ВГЖ, а также улучшает отток влаги передней камеры глаза. Результатом является сохранение зрительных функций, восстановление путей оттока ВГЖ и достижение стойкого гипотензивного эффекта.

Следует отметить, что ЦФК в непрерывном режиме, несмотря на достаточную эффективность, не является патогенетически обоснованным вмешательством при ПТГ и может привести к прогрессирующей атрофии цилиарного тела с развитием субатрофии глазного яблока и дистрофии роговицы. В последнее время одним из перспективных направлений в хирургии рефрактерной глаукомы при повреждениях радужной оболочки менее 1/3 является контактная транссклеральная диодлазерная ЦФК в режиме Micropulse. Данный метод в сравнении с традиционной непрерывно-волновой методикой считается более щадящим и безопасным [29–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный опыт хирургического лечения больных с травматическими повреждениями радужной оболочки и других структур переднего отрезка глаза доказывает принципиальную возможность их успешной реабилитации.

Однако лечение данной категории пациентов — сложный процесс, который может включать несколько этапов хирургического лечения. В связи с этим необходим дифференциальный подход к выбору тактики хирургического лечения ПТГ в зависимости от посттравматических изменений структур переднего отрезка глаза, а также гидродинамических показателей, что позволит снизить частоту возникновения послеоперационных осложнений, предотвратить развитие вторичной глаукомы и увеличить эффективность лечения.

Оптико-реконструктивные операции с имплантацией интраокулярных линз, зачастую с внекапсульной фиксацией, могут способствовать декомпенсации ВГД и прогрессированию вторичной глаукомы. Поэтому разработка хирургической тактики лечения вторичной глаукомы у пациентов с аниридией не потеряла своей актуальности и на сегодняшний день.

В случае декомпенсации ВГД в раннем послеоперационном периоде, при наличии сохранной ткани радужной оболочки более 1/3 ее протяженности, возможно выполнение непроникающей глубокой склерэктомии, с учетом того, что сформированные пути оттока будут функционировать ограниченное время, которого должно хватить для стихания воспалительной реакции, с нормализацией продукции ВГЖ и дальнейшей компенсацией ВГД. Также при повреждениях радужной оболочки возможно проведение транссклеральной ЦФК в микроимпульсном режиме, учитывая ее малую инвазивность, возможность дозирования эффекта и низкий процент послеоперационных осложнений. При обширных повреждениях с оставшейся протяженностью радужки менее 1/3 и сформировавшейся ПТГ наиболее патогенетически обоснованным является использование трубчатых дренажных устройств.

Литература

1. Чайка О.В., Бабушкин А.Э., Хуснитдинов И.И. и др. Клинический случай успешного хирургического лечения вторичной глаукомы у пациента после имплантации искусственной иридохрусталиковой диафрагмы и эндотелиальной кератопластики. Точка зрения. Восток — Запад. 2018;3:106–109. DOI: 10.25276/2410-1257-2018-106-109.
2. Егоров Е.А. Межнациональное руководство по глаукоме. Клиника глаукомы. М.: Офтальмология; 2019. DOI: 10.33029/9704-5442-8-gla-2020-1-384.
3. Schlote T., Rohrbach M. Traumatische Glaukome — Eine Übersicht. Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde. 2005;222(10):772–782. DOI: 10.1055/s-2005-858458.
4. Соболев Н.П., Иошин И.Э., Шацких А.В., Новиков С.В. Клинико-морфологические особенности иридоцилиарной зоны при вторичной посттравматической аниридной глаукоме. Офтальмохирургия. 2015;4:17–21.
5. Степанов А.В. Хирургия посттравматической глаукомы: Методические рекомендации. М.; 1988.
6. Гундорова Р.А., Степанов А.В. Патогенетическая классификация посттравматической глаукомы. Офтальмохирургия. 1993;2:27–32.
7. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П. Искусственная иридохрусталиковая диафрагма в хирургическом лечении аниридии. Чебоксары; 2012. DOI: 10.25276/9785990357716.
8. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П., Воскресенская А.А., Фролычев И.А. Медицинская реабилитация пациентов с врожденной аниридией. Практическая медицина. 2015;2-1(87):16–25.
9. Прокофьева М.И. Современные хирургические подходы к лечению рефрактерной глаукомы (обзор литературы). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2010;11(3):104–108.
10. Тахчиди Х.Л., Чеглаков В.Ю. Дренажи в хирургии рефрактерной глаукомы. Обзор. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009;9(3):11–16.
11. Поздеева Н.А., Фролычев И.А., Паштаев Н.П. Витреоретинальная хирургия у пациентов с посттравматической аниридией. Офтальмохирургия. 2012;3:42–47.

12. Горбунова Н.Ю. Хирургическое лечение пациентов с рефрактерной глаукомой на основе применения перфорированного эксплантодренажа: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
13. Тедева Н.Р. Увеосклеральное дренирование в хирургии посттравматической глаукомы: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016.
14. Иванов Д.И. Система диагностики и патогенетически ориентированных методов лечения закрытоугольной глаукомы с органической блокадой угла передней камеры. Российская офтальмология онлайн № 5. 2012;3:14–17.
15. Иошин И.Э., Калинин Ю.Ю., Хачатрян Г.Т. Использование клапанного дренажа Ahmed в лечении глаукомы у пациентов с исходными высокими зрительными функциями. Офтальмохирургия. 2011;2:47.
16. Yadgarov A., Liu D., Crane E.S., Khouri A.S. Surgical Outcomes of Ahmed or Baerveldt Tube Shunt Implantation for medically Uncontrolled Traumatic Glaucoma. *Curr Glaucoma Pract.* 2017;11(1):16–21. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1215.
17. Поздеева Н.А., Горбунова Н.Ю., Паштаев Н.П. Эффективность клапанных дренажных устройств при вторичной глаукоме у пациентов с искусственной придохрусталиковой диафрагмой. Вестник офтальмологии. 2011;127(4):41–45.
18. Almousa R., Lake D.B. Intraocular pressure control with Ahmed glaucoma drainage device in patients with cicatricial ocular surface disease-associated or aniridia-related glaucoma. *International ophthalmology.* 2014;34(4):753–760. DOI: 10.1007/s10792-013-9868-6.
19. Степанов А.В., Гамзаева У.Ш., Тедева Н.Р., Луговкина К.В. Субсклеральная имплантация биодеградирующего полилактидного дренажа при рефрактерной посттравматической глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2018;17(2):39–46.
20. Степанов А.В., Низов А.В. Отдаленные результаты имплантации клапана Ахмеда при посттравматической глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2011;11(2):34–37.
21. Степанов А.В., Низов А.В. Клапан Ахмеда в лечении посттравматической глаукомы на глазах с аниридией и афакией. Российский офтальмологический журнал. 2011;4(3):61–63.
22. Wiggins R.E. Jr., Tomey K.F. The results of glaucoma surgery in aniridia. *Archives in ophthalmology.* 1992;110(4):503–505. DOI: 10.1001/archophth.1992.01080160081036.
23. Маркова А.А., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А. Хирургическое лечение рефрактерной посттравматической глаукомы на основе эндоскопической циклофотокоагуляции. В кн.: VIII Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии». М.; 2013.
24. Heidenkummer H.-P., Mangouritsas G., Kampik A. Klinische Anwendung und Ergebnisse der transskleralen Nd-YAG-Zyklophotokoagulation bei therapierefraktärem Glaukom. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1991;198(3):174–180. DOI: 10.1055/s-2008-1045947.
25. Bloom P.A., Clement C.I., King A. et al. A comparison between tube surgery, ND: YAG laser and diode laser cyclophotocoagulation in the management of refractory glaucoma. *Biomed Research International.* 2013;1:11. DOI: 10.1155/2013/371951.
26. Kaplowitz K., Kuei A., Klenofsky B. et al. The use of endoscopic cyclophotocoagulation for moderate to advanced glaucoma. *Acta Ophthalmologica.* 2015;93(5):395–401. DOI: 10.1111/aos.12529.
27. Сидорова А.В., Ходжаев Н.С., Старостина А.В. и др. Технология Micropulse в сочетании с дренажной хирургией рефрактерной глаукомы. Современные технологии в офтальмологии. 2020;4:149–150. DOI: 10.25276/2321-4911-2020-4-149-150.
28. Соболев Н.П., Сидорова А.В., Оплетина А.В., Веселкова М.П. Патент РФ на изобретение RU 2588396 C1 от 27.06.2016. Способ комбинированного хирургического лечения вторичной глаукомы при посттравматической аниридии. (Электронный ресурс.) URL: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=RU174260063> (дата обращения: 03.10.2021).
29. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Баева А.В., Смирнова Е.А. Транссклеральное лазерное лечение глаукомы в режиме микропульса: пилотное исследование. Новости глаукомы. 2019;1(49):3–5.
30. Sanchez F.G., Lerner F., Sampaolesi J. et al. Efficacy and Safety of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Glaucoma. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia (English version.)* 2018;93(12): 573–579.
31. Сидорова А.В., Ходжаев Н.С., Елисева М.А., Старостина А.В. Дренажная хирургия рефрактерной глаукомы в сочетании с микроимпульсной циклофотокоагуляцией. Саратовский научно-медицинский журнал. 2020;16(1):273–276.

References

1. Chayka O.V., Babushkin A.E., Khusnitdinov I.I. et al. Clinical case of successful surgical treatment of a secondary glaucoma in a patient after implantation of an artificial iris-lens diaphragm and endothelial keratoplasty. *Point of view. East-West.* 2018;3:106–109 (in Russ.). DOI: 10.25276/2410-1257-2018-106-109.
2. Egorov E.A. Glaucoma National Guidelines for Practicing Physician. M.: Ophthalmology; 2019 (in Russ.). DOI: 10.33029/9704-5442-8-gla-2020-1-384.
3. Schlote T., Rohrbach M. Traumatische Glaukome — Eine Übersicht. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde.* 2005;222(10):772–782. DOI: 10.1055/s-2005-858458.
4. Sobolev N.P., Ioshin I.E., Shatskikh A.V., Novikov S.V. Clinical morphological characteristics of iris-ciliary zone in secondary posttraumatic aniridia glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2015;4:17–21 (in Russ.).
5. Stepanov A.V. Surgery for post-traumatic glaucoma: Guidelines. M.; 1988 (in Russ.).
6. Gundorova R.A., Stepanov A.V. Pathogenetic classification of post-traumatic glaucoma. *Oftalmohirurgija.* 1993;2:27–32 (in Russ.).
7. Pozdeeva N.A., Pashtaev N.P. Artificial iridociliary lens diaphragm in the surgical treatment of aniridia. *Cheboksary;* 2012 (in Russ.). DOI: 10.25276/9785990357716.
8. Pozdeeva N.A., Pashtaev N.P., Voskresenskaya A.A., Frolychev I.A. Medical rehabilitation of patients with congenital aniridia. *Prakticheskaya meditsina.* 2015;2-1(87):16–25 (in Russ.).
9. Prokof'eva M.I. Modern surgical approaches to the treatment of refractory glaucoma (literature review). *RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija.* 2010;11(3):104–108 (In Russ.).
10. Takhchidi Ch.P., Cheglakov V.Yu. Refractory glaucoma drainage devices. Review. *Refrakcionnaja hirurgija i oftal'mologija.* 2009;9(3):11–16 (in Russ.).
11. Pozdeeva N.A., Frolychev I.A., Pashtaev N.P. Vitreoretinal surgery in posttraumatic aniridia. *Ophthalmosurgery.* 2012;3:42–47 (in Russ.).
12. Gorbunova N.Ju. Surgical treatment of patients with refractory glaucoma based on the use of perforated explant drainage: thesis. M.; 2008 (in Russ.).
13. Tezeyeva N.R. Uveoscleral drainage in post-traumatic glaucoma surgery: thesis. M.; 2016 (in Russ.).
14. Ivanov D.I. Diagnostic system and pathogenetically oriented methods of treatment of angle-closure glaucoma with organic blockade of the anterior chamber angle *Rossijskaja oftal'mologija online № 5.* 2012;3:14–17 (in Russ.).
15. Ioshin I.E., Kalinnikov Ju.Ju., Hachatrjan G.T. The use of Ahmed valve drainage in the treatment of glaucoma in patients with baseline high visual function. *Oftal'mohirurgija.* 2011;2:47 (in Russ.).
16. Yadgarov A., Liu D., Crane E.S., Khouri A.S. Surgical Outcomes of Ahmed or Baerveldt Tube Shunt Implantation for medically Uncontrolled Traumatic Glaucoma. *Curr Glaucoma Pract.* 2017;11(1):16–21. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1215.
17. Pozdeeva N.A., Gorbunova N.Ju., Pashtaev N.P. Efficacy of Valve Drainage Devices in Secondary Glaucoma in Patients with Artificial Iridociliary Diaphragm. *Vestnik oftal'mologii.* 2011;127(4):41–45 (in Russ.).
18. Almousa R., Lake D.B. Intraocular pressure control with Ahmed glaucoma drainage device in patients with cicatricial ocular surface disease-associated or aniridia-related glaucoma. *International ophthalmology.* 2014;34(4):753–760. DOI: 10.1007/s10792-013-9868-6.
19. Stepanov A.V., Gamzayeva U.S., Tezeyeva N.R., Lugovkina K.V. Subcleral implantation of biodegradable polylactide drainage in refractory posttraumatic glaucoma treatment. *National Journal glaucoma.* 2018;17(2):39–46 (in Russ.).
20. Stepanov A.V., Nisov A.V. The long-term results of ahmed glaucoma valve implantation at a posttraumatic glaucoma. *Nacional'nyj zhurnal glaukoma.* 2011;11(2):34–37 (in Russ.).
21. Stepanov A.V., Nisov A.V. Ahmed valve in the treatment of posttraumatic glaucoma in eyes with aniridia and aphakia *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal.* 2011;4(3):61–63 (in Russ.).
22. Wiggins R.E. Jr., Tomey K.F. The results of glaucoma surgery in aniridia. *Archives in ophthalmology.* 1992;110(4):503–505. DOI: 10.1001/archophth.1992.01080160081036.
23. Markova A.A., Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A. Surgical treatment of refractory post-traumatic glaucoma based on endoscopic cyclophotocoagulation. In: VIII All-Russian scientific conference of young scientists "Actual problems of ophthalmology". M.; 2013 (in Russ.).
24. Heidenkummer H.-P., Mangouritsas G., Kampik A. Klinische Anwendung und Ergebnisse der transskleralen Nd-YAG-Zyklophotokoagulation bei therapierefraktärem Glaukom. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1991;198(3):174–180. DOI: 10.1055/s-2008-1045947.

25. Bloom P.A., Clement C.I., King A. et al. A comparison between tube surgery, ND: YAG laser and diode laser cyclophotocoagulation in the management of refractory glaucoma. *Biomed Research International*. 2013;1:11. DOI: 10.1155/2013/371951.
26. Kaplowitz K., Kuei A., Klenofsky B. et al. The use of endoscopic cyclophotocoagulation for moderate to advanced glaucoma. *Acta Ophthalmology*. 2015;93(5):395–401. DOI: 10.1111/aos.12529.
27. Sidorova A.V., Khodzhaev N.S., Starostina A.V. et al. Micropulse technology in combination with drainage surgery for refractory glaucoma. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*. 2020;4:149–150 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2020-4-149-150.
28. Sobolev N.P., Sidorova A.V., Opletina A.V., Veselkova M.P. Patent RF RU 2588396 C1 dated 06/27/2016. A method for combined surgical treatment of

- secondary glaucoma in post-traumatic aniridia. (Electronic resource.) URL: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=RU174260063> (access date: 03.10.2021) (in Russ.).
29. Hodzhaev N.S., Sidorova A.V., Baeva A.V., Smirnova E.A. Transscleral laser treatment of end-stage glaucoma in the micropulse mode: a pilot study. *Novosti glaukomy*. 2019;1(49):3–5 (in Russ.).
30. Sanchez F.G., Lerner F., Sampaolesi J. et al. Efficacy and Safety of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Glaucoma. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* (English version). 2018;93(12):573–579. DOI: 10.1016/j.oftale.2018.08.006.
31. Sidorova A.V., Khodzhaev N.S., Eliseeva M.A., Starostina A.V. Drainage surgery for refractory glaucoma combined with micropulse cyclophotocoagulation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1):273–276 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Соболев Николай Петрович — к.м.н., главный врач; ORCID iD 0000-0003-3413-1458.

Тепловодская Виктория Вячеславовна — к.м.н., врач-офтальмохирург; ORCID iD 0000-0002-0546-8433.

Соболева Мария Александровна — аспирант.

Судакова Екатерина Павловна — ординатор; ORCID iD 0000-0001-5654-5411.

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. 127486, Россия, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а.

Контактная информация: *Судакова Екатерина Павловна*, e-mail: sudakovaekp@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.08.2021.

About the authors:

Nikolay P. Sobolev — C. Sc. (Med.), Head Doctor; ORCID iD 0000-0003-3413-1458.

Viktoriya V. Teplovodskaya — C. Sc. (Med.), ophthalmic surgeon; ORCID iD 0000-0002-0546-8433.

Mariya A. Soboleva — postgraduate student.

Ekaterina P. Sudakova — clinical resident; ORCID iD 0000-0001-5654-5411.

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486, Russian Federation.

Contact information: *Ekaterina P. Sudakova*, e-mail: sudakovaekp@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 26.08.2021.

Возможности применения бромфенака в офтальмологической практике

М.Л. Максимов^{1,2,3}, А.А. Звегинцева^{1,4}, И.Д. Каннер⁵, Н.М. Лапкин⁶

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

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

⁴ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань, Россия

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

⁶ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России, Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяются в лечении заболеваний глаз. Несмотря на то, что «золотым стандартом» лечения воспалительных заболеваний глаз являются глюкокортикостероиды (ГКС), проведенные сравнительные исследования эффективности лечения НПВС и ГКС не показали достоверной разницы между результатами. Если рассматривать химическую структуру НПВС, то важно помнить, что салицилаты, фенаматы и производные пиразолона либо слишком токсичны, либо слишком нестабильны. Токсичность также зависит от солюбилизаторов и/или консервантов. Препараты на основе бромфенака отличаются высокой степенью безопасности.

В обзорной статье представлено преимущество современного НПВС для местного применения в офтальмологии — бромфенака. Он оказался эффективнее в 3,7 раза диклофенака, в 6,5 раза — амфенака и в 18 раз — кеторолака в отношении ингибирования фермента ЦОГ-2. Двукратное применение бромфенака в течение суток, отсутствие дискомфорта и безопасный профиль с минимальным проявлением побочных эффектов способствуют приверженности пациентов терапии. Использование местного противовоспалительного препарата бромфенак повышает удовлетворенность пациентов результатом офтальмологической операции: они достигают максимально возможной остроты зрения в кратчайшие сроки.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, НПВС, бромфенак, арахидоновая кислота, воспаление, глюкокортикостероиды, офтальмологические операции, катаракта, кистозный макулярный отек.

Для цитирования: Максимов М.Л., Звегинцева А.А., Каннер И.Д., Лапкин Н.М. Возможности применения бромфенака в офтальмологической практике. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):241–248. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-241-248.

Bromfenac in ophthalmic practice

M.L. Maksimov^{1,2,3}, A.A. Zvegintseva^{1,4}, I.D. Kanner⁵, N.M. Lapkin⁶

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

⁴Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁶Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are essential for the treatment of ocular disorders. While corticosteroids are the gold standard for inflammatory ocular diseases, comparative studies on the efficacy of NSAIDs and corticosteroids have demonstrated no significant differences in outcomes. Given the chemical structure of NSAIDs, it should be noted that salicylates, phenamates, and pyrazoline derivatives are either toxic or unstable. Solubilizers and preservatives also account for toxicity. Bromfenac-based medications are characterized by high safety and contain minimum benzalkonium chloride.

This paper reviews advantages of a modern topical NSAID, bromfenac, for ocular use. This medication is more effective than diclofenac (by 3.7 times), amfenac (by 6.5 times), and ketorolac (by 18 times) in terms of inhibiting COG-2. Furthermore, the regimen of use (twice daily), no discomfort, and excellent safety profile with minimal adverse effects improve treatment adherence. In addition, Bromfenac, a topical anti-inflammatory agent, improves patients' satisfaction with surgical outcomes since patients achieve maximum possible visual acuity as early as possible.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, bromfenac, arachidonic acid, inflammation, corticosteroids, eye surgery, cataract, cystoid macular edema.

For citation: Maksimov M.L., Zvegintseva A.A., Kanner I.D., Lapkin N.M. Bromfenac in ophthalmic practice. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):241–248 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-241-248.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) активно используются в клинической практике офтальмолога для лечения боли и воспаления, связанного с офтальмологическими операциями, для предотвращения и лечения кистозного макулярного отека (МО), связанного с хирургией катаракты, и для усиления миоза во время операции; при аллергическом конъюнктивите, вирусном конъюнктивите, увеитах, эписклерите и склерите, а также при заболеваниях сетчатки и хориоидеи.

При поражении сосудистой оболочки и конъюнктивы особо выражена экссудация, при поражении роговицы и стекловидного тела — альтерация, с последующим врастанием новообразованных сосудов, которые принимают участие в воспалительном процессе [1]. Локальный воспалительный процесс сопровождается снижением зрительных функций за счет формирования помутнений (роговица, хрусталик), шварт в стекловидном теле, эпипи и субретинальной рубцовой ткани и т. д. Чрезмерное подавление воспаления ведет к утрате его защитной функции и неполноценной репарации, а недостаточное — к чрезмерному повреждению тканей воспалительными агентами с формированием в дальнейшем «грубых» рубцов. В связи с этим важно подобрать фармакотерапию грамотно. Ведущую роль в лечении воспалительных заболеваний глаз играют НПВС и глюкокортикостероиды (ГКС), которые можно использовать как в монотерапии, так и в комбинации. ГКС оказывают мощное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие и являются «золотым стандартом» лечения воспалительных заболеваний глаз. Но из-за серьезных побочных эффектов, таких как повышение внутриглазного давления (ВГД), снижение местного иммунитета и репаративных процессов, повышение риска возникновения инфекции и офтальмотонуса, катарактогенного и улцерогенного действия, образования заднекапсулярной катаракты их применение требует особой осторожности [2]. Кроме того, сравнительные исследования эффективности лечения НПВС и ГКС не показали достоверной разницы между результатами [3].

S. Asano et al. [4] сравнивали эффективность диклофенака и бетаметазона в отношении МО. В ходе исследования было показано, что на фоне применения диклофенака МО выявлялся реже, чем при применении бетаметазона. E.J. Wolf et al. [5] показали, что у пациентов после неосложненной хирургии катаракты, которым в послеоперационном периоде назначали только преднизолон, МО встречался чаще, чем у пациентов, применявших НПВС.

В ретроспективном исследовании L. Kessel et al. [6] показали, что частота МО у пациентов, применявших ГКС, составила 25,3%, тогда как при лечении НПВС — 3,8%.

Кроме того, при применении НПВС в сравнении с ГКС отмечается стабильность ВГД, снижение риска вторичной инфекции, также НПВС обладают анальгезирующим эффектом [7, 8].

Механизм действия НПВС

Механизм действия НПВС достаточно хорошо изучен. Ключевым звеном противовоспалительного эффекта НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты (АК) [9, 10]. НПВС проявляют свои противовоспалительные и обезболивающие свой-

ства за счет ингибирования ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) и синтеза провоспалительных ПГ, которые являются конечными продуктами метаболизма жирных кислот и действуют как каталитические медиаторы множества физиологических или патологических процессов, таких как воспаление, боль, гипертермия, рак, кровоток, тромбоз, функционирование желудочно-кишечного тракта, почек и репродуктивной системы, ревматологические и неврологические заболевания [11].

Арахидоновая кислота является полиненасыщенной жирной кислотой, которая присутствует в фосфолипидах клеточных мембран, представляет собой основу широкого спектра биологически активных эйкозаноидов и их метаболитов, сигнальных молекул, подсемейством которых являются ПГ. Под действием различных стимулов свободная АК высвобождается и впоследствии превращается через путь ЦОГ и ферментный катализ липоксигеназой в эйкозаноиды. В пути ЦОГ ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 метаболизируют АК до ПГ₂ и ПГ_{H2}, которые затем превращаются различными клеточно-специфическими изомеразами и синтазами в ПГ, простаглицлин и тромбоксаны (ТхА) [12, 13] (рис. 1).

Изоформы ЦОГ представляют собой гемсодержащие ферменты, которые проявляют различные профили экспрессии и играют роль в нескольких физиологических процессах.

За счет снижения синтеза ПГ, НПВС проявляют свое терапевтическое действие. В частности, противовоспалительное действие НПВС обусловлено уменьшением продукции вазодилатирующих ПГ, что приводит к уменьшению отека. Ингибирование ПГЕ₂ и ПGI₂ действует на центральные и периферические ноцицептивные рецепторы, что позволяет объяснить обезболивающий и жаропонижающий эффекты НПВС [14].

Простагландины ПGD₂, ПGE₂, ПGF_{2α}, которые были обнаружены в ткани глаза, играют решающую физиологическую роль, являясь мощными терапевтическими мишенями. Рецепторы ПГ и связанные с ними мРНК были локализованы в трабекулярной сети, цилиарной мышце и склере [15]. Наличие рецепторов ПГ в этих тканях является доказательством того, что эндогенные ПГ играют функциональную роль в контроле оттока водянистой влаги из глаза и поддержании ВГД. Кроме того, ПГ могут вызывать расширение сосудов, нарушение гематофтальмического барьера и миграцию лейкоцитов, одновременно они могут быть вовлечены в ряд патологических состояний, таких как глазное воспаление [16].

Классификация НПВС

Классификация НПВС основана на их химических и фармакологических свойствах, а также избирательности действия по отношению к ЦОГ (табл. 1).

Салицилаты, фенаматы и производные пиразолона в растворе в виде глазных капель либо слишком токсичны, либо слишком нестабильны. Токсичность, отмеченная при использовании местных офтальмологических НПВС, связана с носителем, солюбилизатором и/или консервантом в растворе, а не с активным агентом.

Одним из первых офтальмологических препаратов, появившихся на рынке, был флурбипрофен натрия 0,03% (в 1987 г.). Он давно одобрен FDA для подавления интраоперационного миоза. Диклофенак натрия 0,1%, доступный

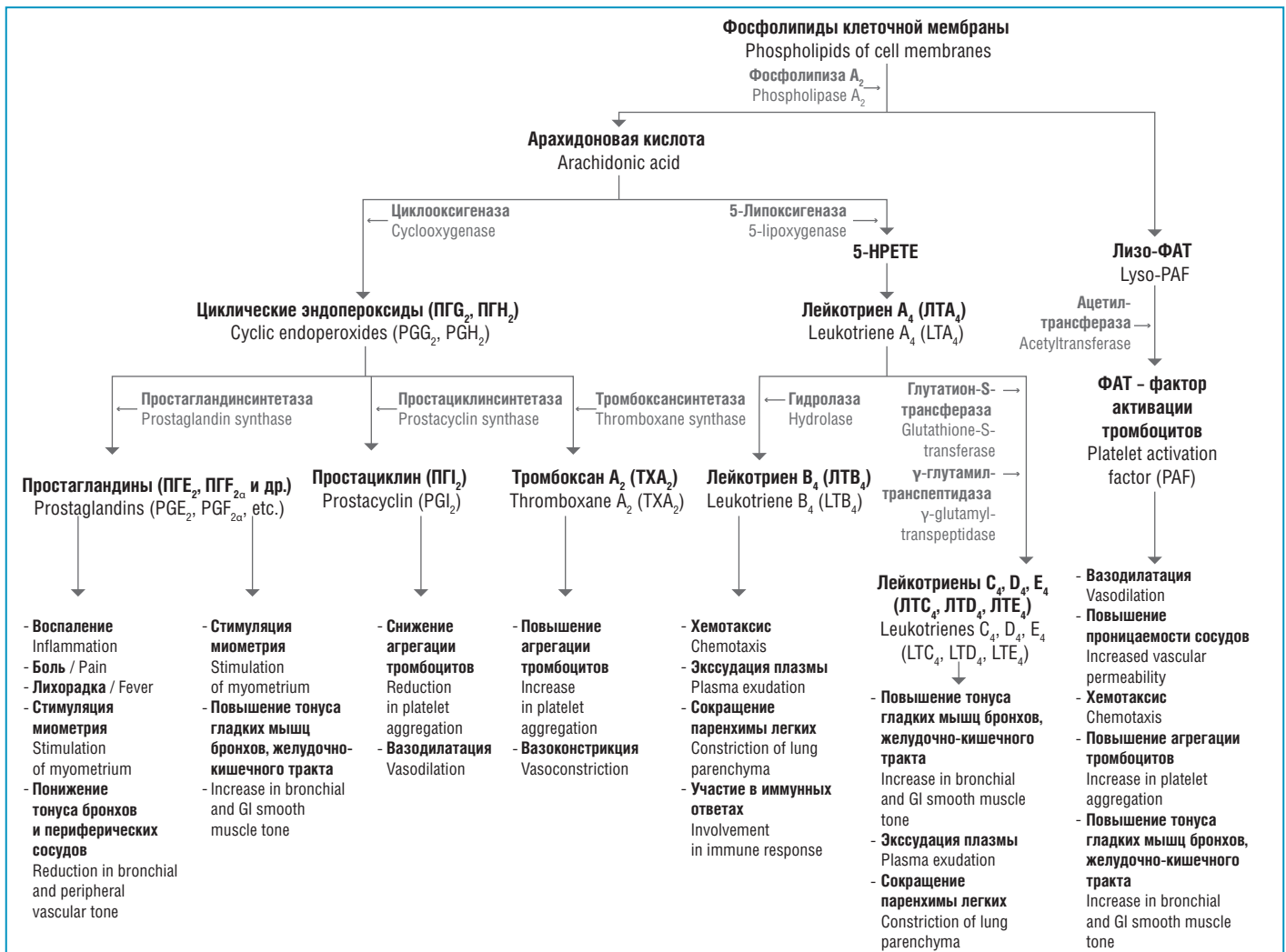


Рис. 1. Метаболиты АК и их основные эффекты [9, 10]

Fig. 1. Metabolites of arachidonic acid and their major effects [9, 10]

с 1991 г., используется для лечения послеоперационного воспаления у пациентов после удаления катаракты, а также для временного облегчения боли и светобоязни у пациентов, перенесших операцию по рефракции роговицы. Кеторолак, представленный впервые в 1992 г., в настоящее время является одним из наиболее широко используемых офтальмологических НПВС, одобренных FDA для лечения сезонного аллергического конъюнктивита и воспаления после операции по удалению катаракты и после рефракционной хирургии, является представителем подкласса фенилалкановых кислот. Недавно разработанное НПВС — непафенак используется для лечения послеоперационного воспаления и уменьшения боли в глазах у пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты [18].

Одним из наиболее эффективных и современных НПВС для местного применения является производное фенилуксусной кислоты — бромфенак, который в своей формуле имеет атом брома, что повышает его липофильность, проникающую способность в ткани глаза, а также анальгезирующую и противовоспалительную активность. Раствор бромфенака 0,1% для применения в офтальмологии был разработан японской компанией Senju Pharmaceutical Co., Ltd. и одобрен в Японии в 2000 г. Это было первое офтальмологическое НПВС с кратностью применения 2 р/сут. В 2005 г. препарат был впервые одобрен FDA

в США, после чего он получил распространение и в других странах мира, включая Россию. Бромфенак эффективен для купирования боли и всех признаков воспаления, вызванных заболеванием или хирургическим вмешательством, подавления развития МО различной этиологии, обладает антимиотическим эффектом. Также может быть использован после рефракционной хирургии для уменьшения боли и фотофобии, облегчения зуда при аллергическом конъюнктивите.

Препарат индометацина 1%, единственного принадлежащего к подклассу индолов, в основном используется после хирургии катаракты (табл. 2).

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС

Все НПВС различаются по их потенциальной способности ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Хотя точную концентрацию бромфенака в плазме крови после местного применения установить невозможно, его относительную активность можно оценить путем определения концентрации, необходимой для ингибирования активности фермента ЦОГ на 50% (ингибирующая концентрация 50% — IC₅₀). Чем меньше значение IC₅₀, тем большее ингибирование фермента происходит [19, 20]. Так, например, IC₅₀ бромфе-

Таблица 1. Классификация НПВС по химической структуре [9, 10, 17]**Table 1.** Classification of NSAIDs based on chemical structure [9, 10, 17]

Класс НПВС NSAID class	Препараты Medications
Производные салициловой кислоты / Salicylic acid derivatives	Ацетилсалициловая кислота (аспирин), сульфасалазин Acetylsalicylic acid (aspirin), sulfasalazine
Производные парааминофенола / Para-aminophenol derivatives	Парацетамол (ацетаминофен) / Paracetamol (acetaminophen)
Производные индолуксусной кислоты* / Indoleacetic acid derivatives*	Индометацин, этодолак, сулиндак / Indomethacin, etodolac, sulindac
Производное индазола / Indazole derivatives	Бензидамин / Benzylamine
Производные гетероарилуксусной кислоты* / Arylacetic acid derivatives*	Кеторолак / Ketorolac
Производные фенилуксусной кислоты* / Phenylacetic acid derivatives*	Диклофенак, непафенак (амфенак), бромфенак, ацеклофенак Diclofenac, nepafenac (amfenac), bromfenac, aceclofenac
Пропионаты (производные фенилпропионовой и нафтилпропионовой кислот) Propionates (phenyl-propionic and naphthyl-propionic acid derivatives)	Ибупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, напроксен Ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen
Производные антралиновой кислоты (фенаматы) Anthranilic acid derivatives (phenamates)	Мефенамовая кислота, микофеноловая кислота Mefenamic acid, mycophenolic acid
Производные эноловой кислоты (оксиамы) / Enolic acid derivatives (oxicams)	Пироксикам, теноксикам, мелоксикам / Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Алканоны / Alcanones	Набуметон / Nabumetone
Пиразолидиндионы / Pyrazolidindiones	Фенилбутазон, оксифенилбутазон, метамизол натрия Phenylbutazone, oxyphenbutazone, sodium metamizole
Диарилгетероциклы (коксиды) / Diaryl heterocycles (coxibs)	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб / Celecoxib, rofecoxib, etoricoxib
Сульфонанилиды / Sulphonanilides	Нимесулид / Nimesulide

Примечание. * группы НПВС, применяемые в офтальмологии.

Note. *, NSAIDs used in ophthalmology.

Таблица 2. Местные НПВС, применяемые в офтальмологии [3, 9, 10, 18]**Table 2.** Topical NSAIDs used in ophthalmology [3, 9, 10, 18]

Препарат Medication	Дозирование Dose regimen	Показания к применению Indications
Флурбипрофен* Flurbiprofen*	За 2 ч до операции по 1 капле каждые полчаса, всего 4 капли 1 drop every 30 min for 2 hours before surgery (4 drops in total)	Профилактика хирургического миоза Prevention of surgical myosis
Диклофенак Diclofenac	До 4 р/сут Up to 4 times a day	Воспаление после операции по удалению катаракты; боль и светобоязнь после рефракционной хирургии / Inflammation after cataract surgery; pain and photophobia after refractive surgery
Кеторолак* Ketorolac*	4 р/сут 4 times a day	Профилактика хирургического миоза; уменьшение послеоперационной боли, раздражения и воспаления после удаления катаракты; дискомфорт из-за сезонной аллергии, конъюнктивита; дискомфорт после рефракционной хирургии Prevention of surgical myosis; relief of pain, irritation, and inflammation after cataract surgery; discomfort (seasonal allergy, conjunctivitis); discomfort after refractive surgery
Непафенак Nepafenac	3 р/сут 3 times a day	Уменьшение послеоперационной боли, раздражения и воспаления после удаления катаракты Relief of pain, irritation, and inflammation after cataract surgery
Бромфенак Bromfenac	2 р/сут 2 times a day	Лечение неинфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза и послеоперационного воспаления / Treatment of non-infectious inflammatory diseases of the anterior segment of the eye and postoperative inflammation
Индометацин** Indomethacine**	4 р/сут 4 times a day	Уменьшение послеоперационной боли, раздражения и воспаления после удаления катаракты Relief of pain, irritation, and inflammation after cataract surgery

Примечание. * препарат в форме глазных капель не зарегистрирован в РФ; ** в международной офтальмологической практике принимается ограниченно (не разрешен FDA для купирования воспалительной реакции после катарактальной хирургии).

Note. *, not approved for use in Russian Federation as eye drops; **, limited use in international ophthalmic practice (not approved by FDA for reducing inflammation after cataract surgery).

нака составляет 23, тогда как диклофенака и амфенака — 85 и 150 соответственно [21, 22].

Также была изучена IC_{50} бромфенака и кеторолака в отношении ЦОГ-2 *in vitro* (альвеолярные макрофаги кролика) и выявлено, что ингибирующая способность бромфенака в 18 раз превышает таковую кеторолака: 6,6 и 120 соответственно [23]. В исследованиях каскада АК при каррагениновом конъюнктивальном отеке у кроликов установлена значительно более высокая активность бромфенака как ингибитора продукции ПГ по сравнению с таковой других НПВС — индометацина и пранопрофена [24].

В исследованиях фармакокинетики на животных была оценена проникающая способность и концентрация бромфенака в тканях глаза после трехкратного закапывания (рис. 2). Время достижения пиковых концентраций радиомеченного 0,09% бромфенака варьировало в разных тканях, причем пиковые уровни достигались через 1 ч в склере и сетчатке и через 2 ч во влаге передней камеры, радужке / цилиарном теле, хрусталике и сосудистой оболочке [24].

Применение офтальмологического раствора бромфенака способствует быстрому накоплению препарата в необходимых концентрациях во всех тканях глаза. В ходе доклинических исследований было показано, что длительность абсорбции бромфенака в тканях глаза человека составляет около 15 мин и достигает пика концентрации во внутриглазной жидкости к 150–180-й минуте, IC_{50} сохраняется более 12 ч (рис. 3). Благодаря этим характеристикам бромфенак проявляет свою противовоспалительную активность при двукратном закапывании [19, 25]. Другие местные НПВС следует применять чаще, поскольку IC_{50} достигается быстрее. Следовательно, существует доказательная база, что бромфенак имеет существенное преимущество относительно кратности закапывания, так как остальные НПВС для достижения терапевтического эффекта необходимо применять чаще, что не всегда удобно для пациента [26, 27].

Для пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу катаракты, двукратный прием препарата достаточно удобен, что способствует приверженности терапии. Многочисленные клинические исследования подтверждают, что комплаентность пациентов, особенно пожилого возраста, улучшается с уменьшением кратности приема препарата [28].

При попадании НПВС местно в глаз снижение уровня ПГ приводит к снижению проницаемости гематоофтальмического барьера, миграции лейкоцитов, изменению ВГД и ограничению гиперемии конъюнктивы, что показывает возможности применения НПВС при различных офтальмологических состояниях [29]. Что касается селективности ЦОГ, то кеторолак считается наиболее сильным ингибитором ЦОГ-1, в то время как бромфенак — наиболее сильным ингибитором ЦОГ-2 [22, 23].

ПРИМЕНЕНИЕ БРОМФЕНАКА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Одним из серьезных послеоперационных осложнений удаления катаракты является отек макулярной области сетчатки, который приводит к необратимому снижению зрительных функций [30]. Вследствие хирургической травмы происходит инициация каскада АК, приводя к выбросу ПГ, которые, в свою очередь, обуславливают развитие гиперемии, боли, миоза, ухудшения зрения и развития МО [31].

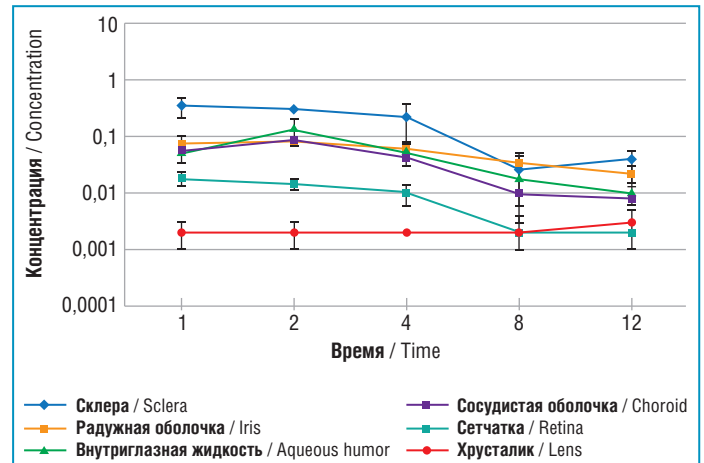


Рис. 2. Проникающая способность и концентрация бромфенака в тканях глаза в эксперименте [22]

Fig. 2. Penetration and concentration of bromfenac in ocular tissues (experimental data) [22]

Анатомически МО проявляется накоплением интраретинальной жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях сетчатки, что является следствием повреждения гематоретинального барьера [32].

По данным разных авторов, частота развития МО варьирует от 1% до 11%, причем при экстракапсулярной экстракции катаракты данное осложнение развивается в 2–6,7% случаев, при факоэмульсификации — в 0,5% случаев [33]. Однако при наличии у пациента сахарного диабета (СД) риск развития МО увеличивается до 15% и более, из них клинически значимый МО наблюдается в 33% и более случаев. Хронизация процесса происходит у 9,4–12,8% пациентов после экстракции катаракты [34].

Применение НПВС достаточно эффективно в профилактике и лечении МО после удаления катаракты у пациентов как с СД, так и без СД [35–40]. E.D. Donnenfeld et al. [40] показали, что частота развития МО в группе пациентов, применявших бромфенак, была в 4 раза ниже, чем при использовании плацебо. Исследование J. Gross [36] показало, что эффективность бромфенака в снижении риска развития МО была на 70% выше эффективности непафенака. Сравнительный анализ кратности применения НПВС при лечении МО (бромфенак — 2 р/сут, кеторолак — 4 р/сут, диклофенак — 4 р/сут), проведенный D.S. Rho et al. [39], показал, что для достижения противовоспалительного эффекта достаточно двукратного применения бромфенака. Оценка воспалительной реакции к 15-му дню после хирургии катаракты показала ее отсутствие у 46,1% пациентов, применявших бромфенак, и у 26,2% — в группе плацебо. Отмечено и более эффективное купирование болевого синдрома (95% против 70,5%), что согласуется с данными других авторов [38]. В то же время к 6-й неделе лечения достоверной разницы в остроте зрения, объеме макулы и толщине сетчатки после применения бромфенака 1 р/сут и непафенака 3 р/сут не наблюдалось. При этом у пациентов, применявших бромфенак, отмечалось достоверное улучшение зрения по сравнению с исходными данными к 6-й неделе лечения [39].

Изучено влияние бромфенака на скорость эпителизации роговичных разрезов у пациентов после факоэмульсификации катаракты. У пациентов, получавших в послеоперационном периоде в качестве местной противовоспалительной терапии бромфенак 0,09%, по сравнению

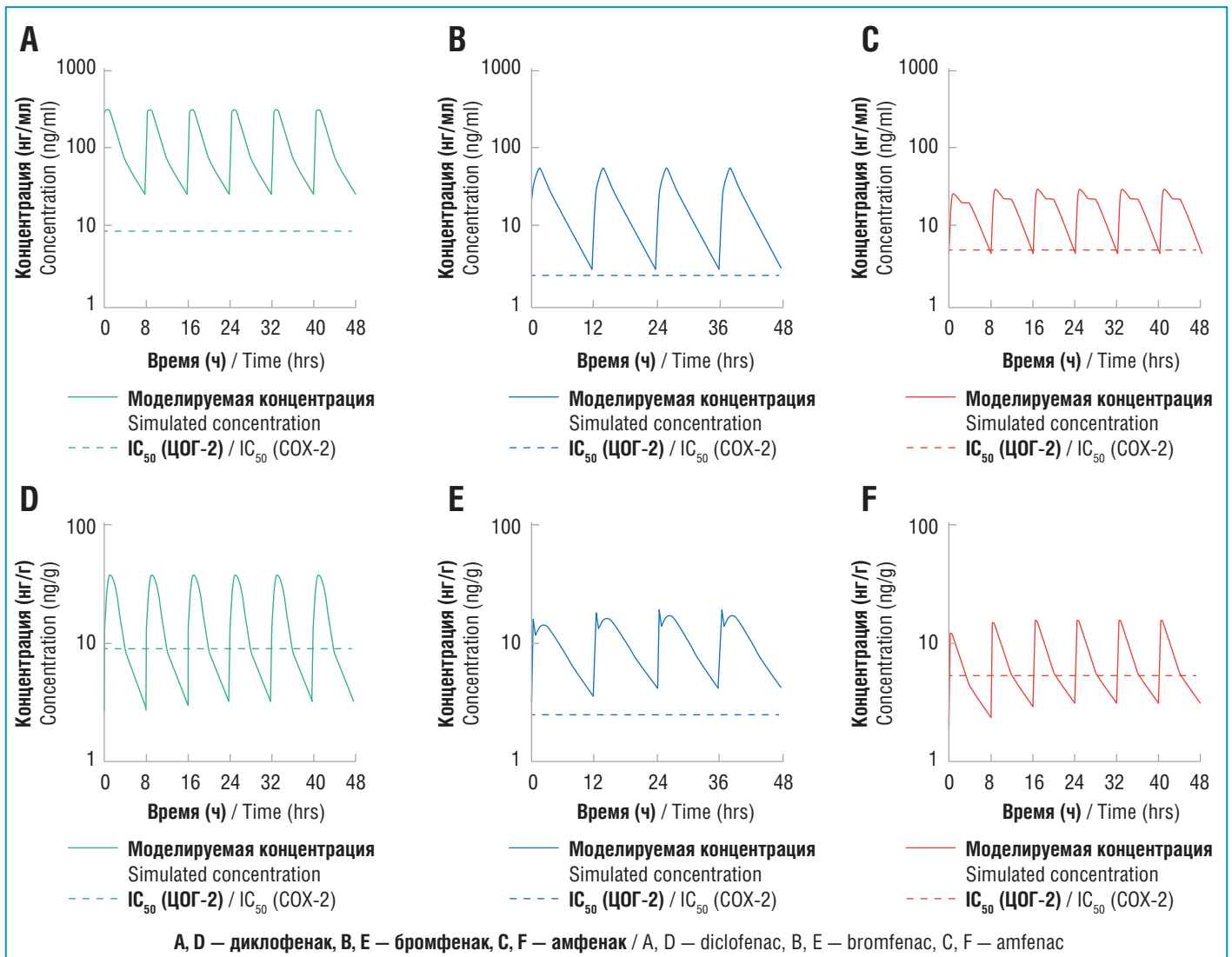


Рис. 3. Моделируемая концентрация лекарственных препаратов в водянистой влаге и сетчатке/хориоиде и IC_{50} ЦОГ-2 [25]
Fig. 3. The simulated drug concentrations in aqueous humor and retina/choroid with the IC_{50} for COX-2 [25]

с пациентами, получавшими инстилляцию дексаметазона 0,1% и диклофенака 0,1%, отмечали достоверное уменьшение протяженности эпителиальных дефектов в ранние сроки [41]. K. Ohara et al. [42] показали, что бромфенак и диклофенак могут применяться при удалении катаракты для ингибирования интраоперационного миоза.

Исследовано применение бромфенака при лечении периферического кератита, эрозии роговицы, ожогах роговицы и конъюнктивы, при нитчатом кератите, ирите, переднем увеите [43, 44]. Бромфенак способствовал более быстрому исчезновению симптомов заболевания с минимальными побочными эффектами, даже при его длительном применении (до 12 нед.). Пострегистрационное исследование, проведенное в Японии, продемонстрировало частоту нежелательных явлений 1,64% и средний уровень эффективности 89,1% на большой группе пациентов (более 3000), которая включала также детей от 1 мес. и пациентов старше 65 лет без ограничений по длительности применения (более 4 нед.). В ходе исследования не было отмечено ни одного случая МО [44]. Таким образом, бромфенак является потенциально безопасной альтернативой офтальмологическим стероидным препаратам для долгосрочного лечения.

Достоверный клинический эффект бромфенака был достигнут у пациентов с синдромом «сухого глаза» (ССГ) как по объективным данным (состояние роговицы и конъюнктивы), так и по субъективным ощущениям пациентов [45]. В связи с меньшей выраженностью ощущений жжения пациенты предпочли применение циклоспорина в комбинации с бромфенаком, а не с кеторолаком [46].

Выявлена эффективность НПВС в лечении сезонного аллергического конъюнктивита [47, 48]. Исследования показали снижение субъективных ощущений (зуд, слезотечение, ощущение инородного тела, выделения из глаз) при закапывании бромфенака всего 2 р/сут, однако объективная оценка статистических различий эффективности препаратов не была проведена.

Некоторыми авторами оценивалась эффективность применения бромфенака вместе с анти-VGF препаратами при эксудативной форме возрастной макулярной дегенерации. С.А. Grant [49] показал, что частота инъекций ранибизумаба в сочетании с местным применением бромфенака была существенно ниже ($1,6 \pm 0,69$), чем в группе пациентов, получавших только ранибизумаб ($4,5 \pm 0,41$). Эти данные находят подтверждение и у других исследователей. В исследованиях F. Gomi et al. [50] среднее количе-

ство эндovitреальных инъекций ранибизумаба при сочетании с местным применением бромфенака составило 2,2 (против 3,2 только при инъекциях анти-VGF препарата). Применение бромфенака позволило проводить дорогие инъекции реже. Как уже упоминалось, бромфенак обладает обезболивающим эффектом, что является плюсом при проведении болезненной интравитреальной инъекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лечения боли и воспаления, связанного с офтальмологическими операциями, для предотвращения и лечения кистозного МО, связанного с хирургией катаракты, и для усиления мидриаза во время операции; при аллергическом и вирусном конъюнктивите, увеитах, эписклерите и склерите, а также при заболеваниях сетчатки и хориоидеи в офтальмологии активно используются НПВС.

В исследованиях доказаны преимущества применения и эффективность 0,09% офтальмологического раствора бромфенака, обладающего высокой проникающей способностью и отличающегося более длительным сроком действия по сравнению с другими офтальмологическими НПВС. Бромфенак практически не вызывает ССГ, более того, не повреждает роговицу, как, например, диклофенак или индометацин, поэтому его можно применять длительно. Бромфенак эффективен для купирования боли и всех признаков воспаления, вызванных заболеванием или хирургическим вмешательством, подавляет развитие МО различной этиологии, также он успешно применяется для интраоперационного ингибирования миоза. Двукратное применение данного препарата в течение суток, отсутствие ощущений дискомфорта и минимальное проявление побочных эффектов способствуют повышению комплаентности пациента. Сравнительно высокий профиль безопасности бромфенака, низкий уровень нежелательных реакций, в том числе аллергических, обуславливают его широкое применение.

Литература/References

- Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. М.: Медицина; 1995. [Strukov A.I., Serov V.V. Patologicheskaja anatomija. M.: Medicina, 1995 (in Russ.).]
- McGhee C.N., Dean S., Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf.* 2002;25:33–55. DOI: 10.2165/00002018-200225010-00004.
- Flach A.J. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:1–11. DOI: 10.1097/00004397-200201000-00003.
- Asano S., Miyake K., Ota I. et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0,1% and betamethasone 0,1%. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:57–63. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.08.030.
- Wolf E.J., Braunstein A., Shih C. et al. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1546–1549. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.05.018.
- Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J. et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and NSAID: a systematic review. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1915–1924. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.035.
- Modjtahedi B.S., Paschal J.F., Batech M. et al. Perioperative topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for macular edema prophylaxis following cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;176:174–182. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.01.006.
- 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.
- Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология: учебник. 6-е изд., испр. и доп. М.: GEOTAR-Media; 2018.
- Kukes V.G. et al. Clinical pharmacology: textbook. 6th ed. amended and supplemental. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]
- Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Бурашникова И.С. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. Казань: ИД «МедДок»; 2021.
- Maksimov M.L., Boncevic R.A., Burashnikova I.S. et al. Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for medical practitioner: textbook. Kazan: "MEDDOk" Publishing House; 2021 (in Russ.).]
- Bacchi S., Palumbo P., Sponta A. et al. Clinical pharmacology of non-steroidal antiinflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012;11(1):52–64. DOI: 10.2174/187152312803476255.
- Hanna V.S., Hafez E.A.A. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J Adv Res.* 2018;11:23–32. DOI: 10.1016/j.jare.2018.03.005.
- Poorani R., Bhatt A.N., Dwarakanath B.S. et al. COX-2, aspirin and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:116–132. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.049.
- Simmons D.L., Botting R.M., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56(3):387–437. DOI: 10.1124/pr.56.3.3.
- Doucette L.P., Walter M.A. Prostaglandins in the eye: Function, expression, and roles in glaucoma. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(2):108–116. DOI: 10.3109/13816810.2016.1164193.
- Bhattacharjee P. Prostaglandins and inflammatory reactions in the eye. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1980;2(1):17–31.
- Kandarakis S.A., Petrou P., Papakonstantinou E. et al. Ocular nonsteroidal inflammatory drugs: where do we stand today? *Cutan Ocul Toxicol.* 2020;39(3):200–212. DOI: 10.1080/15569527.2020.1760876.
- Flach A.J. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(1):1–11. DOI: 10.1097/00004397-200201000-00003.
- Wilson D.J., Schutte S.M., Abel S.R. Comparing the Efficacy of Ophthalmic NSAIDs in Common Indications: A Literature Review to Support Cost-effective Prescribing. *Ann Pharmacother.* 2015;49(6):727–734. DOI: 10.1177/1060028015574593.
- Donnenfeld E.D., Donnenfeld A. Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09%: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2006;46(4):21–40. DOI: 10.1097/01.iio.0000212134.83513.11.
- Yanni J.M., Graff G., Hellberg M.R. Topically administrable compositions containing 3-benzoylphenylacetic acid derivatives for treatment of ophthalmic inflammatory disorders. Alcon Laboratories, Inc., assignee. US Patent 5,475,034. December 12, 1995.
- Walters T., Raizman M., Ernest P. et al. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(9):1539–1545. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.05.015.
- Ahuja M., Dhake A.S., Sharma S.K. et al. Topical ocular delivery of NSAIDs. *AAPS J.* 2008;10(2):229–241. DOI: 10.1208/s12248-008-9024-9.
- Ogawa T., Miyake K., McNamara T.R. et al. Pharmacokinetic profile of topically applied bromfenac sodium ophthalmic sodium ophthalmic solution 0.1% in subjects undergoing cataract surgery. Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Ft. Lauderdale, FL, April 30–May 4, 2006. A687.
- Baklayan G.A., Muñoz M. The ocular distribution of 14C-labeled bromfenac ophthalmic solution 0.07% in a rabbit model. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1717–1724. DOI: 10.2147/OPHTH.S66638.
- Kida T., Kozai S., Takahashi H. et al. Pharmacokinetics and Efficacy of Topically Applied Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Retinochoroidal Tissues in Rabbits. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e96481. DOI: 10.1371/journal.pone.0096481.
- Baklayan G.A., Patterson H.M., Song C.K. et al. 24-hour evaluation of the ocular distribution of 14C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand white rabbits. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2008;24:392–398. DOI: 10.1089/jop.2007.0082.
- Naoko K., Hidemi S., Masahiko F. Post-Marketing Surveillance of Bromfenac Sodium (BRONUCK) Ophthalmic Solution-Use-Results Surveillance. *Atarashii Ganka.* 2005;22:1299–1308.
- Томилова Е.В., Немсциверидзе М.Н., Панова И.Е. Влияние медикаментозной терапии на эпителизацию роговичного разреза после факэмульсификации. *Вестник офтальмологии.* 2017;3:6–11.
- [Tomilova E.V., Nemsitsveridze M.N., Panova I.E. Effect of medicinal treatment on epithelial wound healing after phacoemulsification. *Vestnikoftalmologii.* 2017;3:6–11 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma20171333.
- Гобеджишвили М.В., Астахов С.Ю., Куглеев А.А. Макулярный отек при псевдофакии. *Офтальмологические ведомости.* 2011;4(4):57–59.
- [Gobedzhishvili M.V., Astakhov S.Yu., Kugleev A.A. Macular edema in pseudophakia. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2011;4(4):57–59 (in Russ.).]
- Behndig A., Lundberg B.J. Transient corneal edema after phacoemulsification: comparison of 3 viscoelastic regimens. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002;28(9):1551–1556. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01219-6.
- Behndig A., Lundberg B.J. Mydriatic response to different concentrations of intracameral phenylephrine in humans. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010;36(10):1682–1686. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.04.036.
- Lebraud P., Adenis J.P., Franco J.L. et al. Cystoid macular edema of pseudophakic patients (retrospective study with 300 pseudophakic patients). *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.* 1987;87(12):1437–1439.
- Mentes J., Erakgun T., Afrashi F., Kerci G. Incidence of cystoids macular edema after uncompleted phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2003;217(6):408–412. DOI: 10.1159/00073070.
- Henderson B.A., Pineda R. Essentials of cataract surgery. Slack. Inc. 2007:187–200.
- Gross J. Xibrom (bromfenac) reduces macular edema associated with vien occlusion, macular epiretinal membrane, diabetic retinopathy and age related macular degeneration. Poster F-3. 40th Meeting of the Retina Society, Boston; 2007.
- Silverstein S.M., Jackson M.A., Goldberg D.F., Muñoz M. The efficacy of bromfenac ophthalmic solution 0.07% dosed once daily in achieving zero-to-trace anterior chamber cell severity following cataract surgery. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:965–972. DOI: 10.2147/OPHTH.S60292.

38. Song S.H. Effect of 0.1% Bromfenac for Preventing Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Diabetes. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2020;34(1):46–55. DOI: 10.3341/kjo.2019.0044.
39. Rho D.S., Soll S.M., Markovitz B.J. Bromfenac 0,09% versus diclofenac sodium 0,1% versus ketorolac tromethamine 0,5% in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47.
40. Donnenfeld E.D., Holland E.J., Stewart R. et al. Topical Xibrom 0,1% an investigational NSAID, significantly and rapidly decreased post-cataract surgery inflammation and reduced ocular pain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005;46(E-abstract 791).
41. Cable M. Clinical outcomes of BROMDAY Versus Nepafenac, Presented at: Annual Meeting of American Society of Retinal Specialists, Boston, 2011.
42. Ohara K., Ohkubo A., Miyamoto T. Prevention of miosis during cataract surgery by topical bromfenac sodium. *Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol)*. 2004;58:1325–1328.
43. Ocular NSAIDs: a new option. *Insert. to Cataract & Refractive Surgery Today*. 2006:8.
44. Usui M., Masuda K. Effect of bromfenac sodium (AHR-10282B) eye drops on anterior uveitis. *Ganka Rinsho Iho (J Rev Clin Ophthalmol)*. 1997;91:39–44.
45. Ocular Surgery News: Ista announces positive results from phase 2 trial of low-dose bromfenac in dry eye disease. 2009.
46. Schechter B.A. Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy. *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 2006;22(2):150–154. DOI: 10.1089/jop.2006.22.150.
47. Miyake-Kashima M., Takano Y., Tanaka M. et al. Comparison of 0.1% bromfenac sodium and 0.1% pemirolast potassium for the treatment of allergic conjunctivitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2004;48:587–590. DOI: 10.1007/s10384-004-0127-2.
48. Fujishima H., Fukagawa K., Takano Y. et al. Comparison of efficacy of bromfenac sodium 0.1% ophthalmic solution and fluorometholone 0.02% ophthalmic suspension for the treatment of allergic conjunctivitis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009;25(3):265–270. DOI: 10.1089/jop.2008.0121.
49. Grant C.A. Combination therapy: lucentis (ranibizumab injection) and xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09% in the treatment of choroidal neovascular membrane secondary to age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(E-Abstract 563).
50. Gomi F., Sawa M., Tsujikawa M., Nishida K. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1804–1810. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31825be87f.

Сведения об авторах:

- ^{1,2,3}Максимов Максим Леонидович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения; профессор кафедры фармакологии; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.
- ^{1,4}Звегинцева Альбина Айратовна — научный сотрудник; аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии; ORCID iD 0000-0002-9327-9324.
- ⁵Каннер Илья Дмитриевич — студент факультета фундаментальной медицины; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.
- ⁶Лапкин Никита Михайлович — студент лечебного факультета; ORCID iD 0000-0001-6078-9240.
- ¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштари, д. 11.
- ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
- ³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

⁴ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

⁵МГУ имени М.В. Ломоносова. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, корп. А.

⁶ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

Контактная информация: Максимов Максим Леонидович, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 19.08.2021.

About the authors:

^{1,2,3}Maksim L. Maksimov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy; Dean of the Faculty of Preventive Medicine and Public Health Organization; professor of the Department of Pharmacology; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

^{1,4}Albina A. Zvegintseva — researcher, postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy; ORCID iD 0000-0002-9327-9324.

⁵Ilya D. Kanner — student of the Faculty of Fundamental Medicine; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

⁶Nikita M. Lapkin — student of the Medical Faculty; ORCID iD 0000-0001-6078-9240.

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation.

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

³Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

⁴Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138, Orenburgskiy tract, Kazan, 420064, Russian Federation.

⁵Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation.

⁶Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation.

Contact information: Maksim L. Maksimov, e-mail: maksim_maksimov@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 19.08.2021.

Клинические примеры эффективности коррекции астигматизма слабой степени в нормализации зрительных функций

И.В. Лобанова, Е.Г. Рыбакова, Т.Б. Романова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Высокие современные зрительные нагрузки повышают требования к качеству оптической коррекции зрения. Отсутствие оптимальной коррекции зрения приводит к дополнительным нагрузкам на аккомодационный аппарат глаза, повышенной утомляемости, астенопическим жалобам.

Полная оптическая коррекция зрения является основным условием правильного функционирования зрительного анализатора. Однако, если при этом не учитываются исходные нарушения аккомодационного ответа, фузии, то при полной коррекции зрения и в очках, и в контактных линзах может возникать зрительный дискомфорт. Полезной тактикой назначения оптической коррекции зрения в этих случаях является использование однодневных мягких контактных линз с поэтапным ежемесячным усилением их оптической силы, что позволяет получить постепенный переход к полной коррекции аметропии и восстановление физиологического состояния аккомодации, конвергенции, повышение качества центрального и бинокулярного зрения.

Частой ошибкой оптической коррекции зрения при наличии астигматизма слабой степени является назначение не торических контактных линз, а сферических, подобранных по сферическому эквиваленту сфероцилиндрической коррекции, что отрицательно влияет на аккомодационный ответ и зрительную работоспособность. Полная коррекция астигматизма, в том числе астигматизма слабой степени, необходима для восстановления зрительных функций, что способствует снижению утомляемости при зрительной нагрузке, повышает работоспособность, успеваемость школьников и студентов. При назначении оптической коррекции зрения важно также учитывать характер бинокулярного зрения и доминирование глаза.

Ключевые слова: астигматизм, аккомодация, бинокулярное зрение, зрительный дискомфорт, астенопия, торические мягкие контактные линзы.

Для цитирования: Лобанова И.В., Рыбакова Е.Г., Романова Т.Б. Клинические примеры эффективности коррекции астигматизма слабой степени в нормализации зрительных функций. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):249–252. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-249-252.

Clinical examples of the effective correction of low astigmatism for improving vision

I.V. Lobanova, E.G. Rybakova, T.B. Romanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In today's world, the extensive visual load increases the demands on the quality of optical correction. Inadequate optical correction results in additional load on the accommodation system of the eye, increased fatigue, and complaints of asthenopia. Full optical correction is an essential requirement for the correct functioning of a visual analyzer. However, if baseline impairments of accommodation response (fusion) are not considered, full optical correction (eyeglasses or contact lenses) provokes visual discomfort. Daily disposable contact lenses (CL) with power change for each additional month is helpful in these cases, thereby allowing for a stepwise transition to the complete correction of ametropias and recovery of physiological accommodation, convergence, and better central and binocular vision quality. Prescription of spherical (not toric) CL, whose optical power was calculated by the spherical equivalent of spherocylindrical correction, is a typical error when correcting low astigmatism. This error negatively affects accommodative response and visual working capacity. A complete correction of astigmatism (even a low one) is required for visual recovery to reduce visual fatigue and improve working capacity and academic performance. When prescribing optical correction, binocular vision patterns and a dominant eye should be considered.

Keywords: astigmatism, accommodation, binocular vision, visual discomfort, asthenopia, toric soft contact lenses.

For citation: Lobanova I.V., Rybakova E.G., Romanova T.B. Clinical examples of the effective correction of low astigmatism for improving vision. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):249–252 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-249-252.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно изменился характер зрительных нагрузок у людей всех возрастных групп. Это обусловлено активным внедрением в нашу жизнь современных

информационных технологий, нарастающей компьютеризацией учебного процесса у школьников и студентов.

Длительная активная зрительная работа с электронными цифровыми устройствами закономерно приводит

к избыточной нагрузке на аккомодационный аппарат глаза, нарушению конвергенции, зрительному утомлению и, как следствие, появлению астенопических жалоб, миопизации глаза. Эти нарушения снижают работоспособность как у детей, так и у взрослых, ухудшают их общее самочувствие. Высокие зрительные нагрузки повышают требования к качеству оптической коррекции зрения как очками, так и контактными линзами. Отсутствие правильной оптической коррекции зрения приводит к дополнительным нагрузкам на аккомодационный аппарат глаза и повышенной утомляемости [1, 2].

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ОШИБКИ КОРРЕКЦИИ ЗРЕНИЯ ПРИ АСТИГМАТИЗМЕ. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЗРИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

При анализе карт пациентов (120 человек) было выявлено, что чаще имеются погрешности в назначаемой оптической коррекции зрения при наличии астигматизма слабой степени, особенно при подборе контактных линз. По нашим данным, более 40% врачей в этих случаях рекомендуют пациентам пользоваться не торическими контактными линзами, а сферическими, подобранными по сферическому эквиваленту сфероцилиндрической коррекции. Необходимо отметить, что сферические контактные линзы могут несколько улучшить качество зрения при астигматизме слабой степени, но они не компенсируют астигматизм и не дают оптимальной коррекции зрения [3–5]. Результатом такого вида коррекции является развитие аккомодативной астенопии.

При небольшой степени астигматизма глаз изменяет степень напряжения аккомодации не только тогда, когда взгляд переводится на предметы, удаленные на различные расстояния; но при фиксации предмета, находящегося на одном и том же расстоянии (как, например, при чтении), происходит непрерывное изменение степени напряжения аккомодации, связанное с совершающейся при этом переустановкой на сетчатке то передней, то задней фокальной линии. Благодаря этому более ясно различаются линии контуров объектов (букв), имеющих как вертикальное, так и горизонтальное направление. Процесс непрерывной переустановки аккомодации при зрительном напряжении глаз сравнительно быстро приводит к переутомлению мышечного аппарата цилиарного тела, в результате чего возникает аккомодативная астенопия [6].

Механизм ее развития связан с тем, что при отсутствии коррекции астигматизма слабой степени аккомодационный аппарат глаза постоянно меняет степень напряжения аккомодации на разных расстояниях, при этом он продолжает активно работать и на фиксированном расстоянии, например, при работе с монитором компьютера или при чтении. Из-за отсутствия полноценного ретинального изображения при некорригированном астигматизме, даже при установке взгляда на определенном постоянном расстоянии, работа аккомодации продолжает быть активной [4], совершается постоянная перефокусировка на сетчатке передней и задней фокальных линий. Постоянная аккомодационная работа не только на меняющихся разных расстояниях, но и при фиксированном положении повышает напряжение и утомляемость цилиарной мышцы, что сопровождается высоким уровнем активности в определенных отделах периферической и центральной нервной системы [7]. Результатом этого являются нервно-вегетативные расстройства

и развитие вначале эпизодической, а затем хронической головной боли. При некорригированном астигматизме пациенты обычно предъявляют жалобы на затруднения при длительной зрительной работе на близком расстоянии, появляется тяжесть в области глаз, боль в области виска и лба разной степени интенсивности. Жалобы более выражены в вечернее время. Имеются исследования, которые подтверждают, что отсутствие коррекции астигматизма, даже малых степеней, снижает скорость чтения на 10–24% [8], также ухудшаются результаты тестов по вождению автомобиля (контроль скорости, торможение, рулевое управление) [9].

Представленные ниже клинические наблюдения демонстрируют важность и эффективность коррекции астигматизма слабой степени для нормализации работы аккомодационного аппарата и повышения качества зрительных функций.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 14 лет.

Диагноз: ОУ миопия приобретенная осевая прогрессирующая высокая с астигматизмом прямым слабой степени.

На момент осмотра: жалобы на частые головные боли после зрительных нагрузок, усиливающиеся к вечеру.

Из анамнеза: диагноз миопии поставлен в 6 лет. Очки постоянно носит с 8 лет. Последние 2 года по поводу частых головных болей наблюдается у невролога с диагнозом «нейроциркуляторная дистония». Обратился в кабинет офтальмолога для осмотра глазного дна по направлению невролога и для подбора контактных линз.

Status oculorum: пользуется очками для дали OU sph -5,00 D; Visus OU в очках = 0,2. Уроки делает в очках для близи OU sph -2,50 D.

Субъективная коррекция: Visus OD с sph -7,00 D cyl -0,75 D ax 170=0,9 — далее не корригирует; Visus OS с sph -7,25 D cyl -1,00 D ax 180=0,9 — далее не корригирует.

Рефракция в условиях циклоплегии (Sol. Cyclopentolati 1,0%): OD: sph -6,75 D cyl -1,00 D ax 173; OS: sph -6,75 D cyl -1,25 D ax 179.

Характер зрения с полной коррекцией: с 1 м — бикулярный неустойчивый, с 5 м — одновременный.

При проведении исследования аккомодационного ответа выявлена его задержка, говорящая о слабости аккомодации: Lag ACC +1,75 D (норма: +0,25 — +0,75 D).

Конвергенция ослаблена ОУ, экзофория.

ОУ: спокойные. Область лимба и роговица без видимой патологии. Хрусталик прозрачный. В стекловидном теле умеренно выраженная деструкция. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, с небольшой височной деколорацией, границы четкие, узкий миопический конус, венный пульс выражен удовлетворительно, OD=OS, ход и калибр сосудов не изменены, макулярный рефлекс четкий, фовеолярный рефлекс прерывистый. Периферия без видимой патологии.

Заключение: достоверных данных за наличие внутрисерпной гипертензии нет.

Выбранная тактика ведения:

1. Пациенту была предложена полная оптическая коррекция зрения в очках. После пробного применения предложенной очковой коррекции появились жалобы на выраженный зрительный дискомфорт, головокружение, двоение.

2. Пациенту была предложена полная оптическая коррекция зрения в контактных линзах. С полной коррекцией зрения торическими контактными линзами отмечались жалобы на зрительный дискомфорт, особенно вблизи, двоение и головокружение.

Данные жалобы возникли как следствие длительного использования слабых очков, в которых у пациента была низкая острота зрения, недостаточная для развития фузии, выраженное нарушение аккомодационного ответа и слабая конвергенция, что привело к нарушению фузии, отсутствию полноценного бинокулярного зрения. Предложенная полная оптическая коррекция как в очках, так и в контактных линзах дала резкий стимул к активной аккомодации и конвергенции, к которым аккомодационный аппарат глаза не был готов, в результате появились жалобы на двоение, головокружение.

Для данного пациента была выбрана тактика ведения: поэтапное введение полной коррекции зрения с использованием однодневных силикон-гидрогелевых мягких контактных линз (МКЛ).

Подобраны торические силикон-гидрогелевые МКЛ OD sph -5,25 D cyl -0,75 D ax 170; OS sph -5,5 D cyl -0,75 D ax 180; Visus в торических МКЛ OD=0,6; OS=0,6.

При увеличении сферического компонента в МКЛ появлялось двоение на близком расстоянии, поэтому линзы с этой оптической силой были первым этапом в коррекции зрения данного пациента.

Через 1 месяц ношения торических МКЛ: характер зрения с 5 м бинокулярный неустойчивый, чередуется с одновременным. Контроль состояния аккомодации: Lag ACC +1,00 D (норма: +0,25 — +0,75 D). Конвергенция незначительно ослаблена OU, сохраняется экзофория. В МКЛ оптическую силу sph увеличили на 0,5 D: OD sph -5,75 D cyl -0,75 D ax 170; OS sph -6,0 D cyl -0,75 D ax 180, с более сильной коррекцией появлялся дискомфорт на близком расстоянии.

Через 2 месяца ношения торических МКЛ: жалобы на головные боли при зрительной нагрузке возникают редко. Характер зрения с 5 м бинокулярный, кратковременно одновременный. Контроль состояния аккомодации: Lag ACC + 0,5 D (норма: +0,25 — +0,75 D). Конвергенция удовлетворительная OU, ортофория. В МКЛ силу sph увеличили до 6,5 D: OD sph -6,5 D cyl -0,75 D ax 170; OS sph -6,5 D cyl -0,75 D ax 180. Жалоб на дискомфорт при работе на близком расстоянии нет.

Через 3 месяца ношения торических МКЛ: жалобы на головные боли после зрительных нагрузок отсутствуют. Visus OD в торических МКЛ sph -6,5 D cyl -0,75 D ax 170=1,0; Visus OS в торических МКЛ sph -6,5 D cyl -0,75 D ax 180=1,0. Характер зрения: с 5 м бинокулярный устойчивый. Контроль состояния аккомодации: Lag ACC +0,25 D (норма: +0,25 — +0,75 D). Конвергенция OU удовлетворительная. Подобраны очки по переносимости: OD sph -6,25 D cyl -0,75 D ax 170; OS sph -6,50 D cyl -0,75 D ax 180. Рекомендовано: уточнить переносимую очковую коррекцию через 4 месяца.

Со слов мамы, за последние 3 месяца у мальчика улучшилась успеваемость в школе.

Назначение однодневных МКЛ детям и подросткам с нарушениями аккомодационного ответа позволяет поэтапно менять рефракцию, таким образом получить плавный переход к полной коррекции аметропии с постепенным восстановлением физиологического состояния аккомодации, конвергенции, улучшение качества центрального и би-

нокулярного зрения. Восстановление зрительных функций улучшает соматическое состояние детей, повышает их работоспособность, успеваемость в школе.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент В., 21 год, студент.

OU: миопия приобретенная осевая непрогрессирующая слабая, на OS с астигматизмом обратным слабой степени.

Жалобы на зрительный дискомфорт и головную боль в очках и МКЛ через 3–4 ч ношения, при активной зрительной нагрузке жалобы появляются раньше.

Из анамнеза: впервые диагноз миопии поставлен в 11 лет, очки выписаны на первом приеме с рекомендацией пользоваться постоянно. Со слов пациента, первый зрительный дискомфорт стал замечать уже в первых очках, самостоятельно принял решение: постоянно очковую коррекцию не использовать. В 18 лет была попытка использовать МКЛ. При постоянном ношении МКЛ возникали зрительный дискомфорт и выраженные головные боли.

Из-за жалоб на данный момент очки носит периодически, МКЛ — только при занятиях спортом. Со слов пациента, хочет иметь постоянное высокое качество зрения, планирует обучение на курсах по вождению.

На момент осмотра: ведущий глаз (моторная доминанта) OS.

Субъективная коррекция: Visus OD: sph -2,5 D cyl -0,25 D ax 170=1,2; Visus OS: sph -1,5 D cyl -0,50 D ax 80=1,2.

Носит очки и МКЛ: OD: sph -2,25 D; OS: sph -1,5 D; Visus в очках и МКЛ OD=0,95; OS=0,85.

Характер зрения: бинокулярный, ортофория; Lag ACC +1,0 D (норма: + 0,25 — +0,75 D).

Рефракция в условиях циклоплегии (Sol. Cyclopentolati 1,0%): OD: sph -2,25 D cyl -0,25 D ax 164; OS: sph -1,5 D cyl -0,75 D ax 82.

Тактика ведения пациента: предложены на OD однодневные силикон-гидрогелевые МКЛ: sph -2,5 D, на OS однодневные силикон-гидрогелевые торические МКЛ: sph -1,5 D cyl -0,75 D ax 80; Visus OD в МКЛ=1,2; Visus OS в МКЛ=1,2; жалоб нет.

Так как зрительный дискомфорт обычно появлялся через 3–4 ч, пациенту предложили первые 2 дня носить МКЛ дома, чтобы была возможность снять линзы при возникновении дискомфорта. Осмотр назначили через 3 дня.

На осмотре через 3 дня: жалоб нет. Со слов пациента, в 1-й день носил МКЛ 6 ч, во 2-й день — 12 ч. Visus OD в МКЛ=1,2; Visus OS в МКЛ=1,2. Характер зрения: бинокулярный, ортофория; Lag ACC +1,0 D (норма: +0,25 — +0,75 D).

Осмотр через 1 месяц ношения МКЛ: жалоб на зрительный дискомфорт в МКЛ нет. Носит МКЛ полный день. Характер зрения: бинокулярный, ортофория; Lag ACC +0,25 D (норма: + 0,25 — +0,75 D). Подобраны очки: OD: sph -2,5 D; OS: sph -1,5 D cyl -0,75 D ax 80. Зрительного дискомфорта в очках нет. Пациент отметил, что в течение последнего месяца увеличились скорость чтения, продуктивность самостоятельной подготовки и на занятиях в институте.

Причина зрительного дискомфорта и появления головной боли у данного пациента связана с ошибками в выборе оптической коррекции зрения. Во-первых, не было учтено при подборе и очков, и МКЛ, что ведущий (доминирующий) левый глаз имеет более низкую остроту зрения; во-вторых, левый глаз имеет астигматизм слабой степени,

обратного типа. Обратный астигматизм при отсутствии коррекции вызывает более выраженное снижение зрения и зрительный дискомфорт, чем прямой, что подтверждает пример нашего пациента. При бинокулярном зрении ведущий глаз является функционально преобладающим, поэтому так важно учитывать доминирование глаза при коррекции и очками, и контактными линзами [10, 11].

Приведенные здесь примеры демонстрируют важность коррекции астигматизма слабой степени для профилактики развития астигматизма и повышения зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективным методом коррекции аметропий, в частности астигматизма, являются контактные линзы. Назначение торических МКЛ, особенно при позднем выявлении астигматизма, часто является первым выбором в коррекции астигматизма, так как, в отличие от очковой коррекции, контактные линзы не создают эффект анизейкопии и анизоаккомодации, являющихся причиной неудовлетворительной переносимости очков.

При снижении зрительных функций и нарушении аккомодации рекомендуемой тактикой коррекции зрения является поэтапное введение полной коррекции, в осуществлении которой полезную роль играют однодневные МКЛ. Ежедневный режим замены таких линз, помимо известных преимуществ для здоровья глаз и удобства в уходе, дает возможность постепенно увеличивать оптическую силу линз до достижения максимальной остроты зрения и нормализации зрительных функций.

Правильный выбор оптической коррекции зрения особенно важен для детей и подростков, учащейся молодежи, когда идет становление зрительных функций при интенсивной нагрузке на зрительный анализатор.

Литература

1. Аккомодация: Руководство для врачей. Под ред. Л.А. Катаргиной. М.: Апрель; 2012:136.
2. Страхов В.В., Климова О.Н., Корчагин Н.В. Клиника активной аккомодации вдаль. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(1):42–51. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-1-42-51.

Сведения об авторах:

Лобанова Ирина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета; ORCID iD 0000-0002-6011-4961.

Рыбакова Елена Геннадьевна — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии лечебного факультета; ORCID iD 0000-0002-2858-5402.

Романова Татьяна Борисовна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии лечебного факультета; ORCID iD 0000-0002-3865-2691.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Лобанова Ирина Владимировна, e-mail: Livoareni@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.09.2021.

3. Young G. Prevalence of Astigmatism in Relation to Soft Contact Lens Fitting. Eye Contact Lens. 2011;37(1):20–25. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3182048fb9.
4. Клиническая физиология зрения. Под ред. А.М. Шамшиновой. М.: Научно-медицинская фирма МБН; 2006:943.
5. Лобанова И.В., Лещенко И.А., Маркова Е.Ю., Хаценко И.Е. Влияние полноты и вида коррекции у детей и подростков с аномалиями рефракции на формирование зрительных вызванных потенциалов. Вестник офтальмологии. 2013;4:37–44.
6. Радзиховский Б.Л. Астигматизм человеческого глаза. М.: Медицина; 1969.
7. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Офтальмоневрология. М.: GEOTAP-Медиа; 2014:647.
8. Wills J., Gillett R., Eastwell E. et al. Effect of Simulated Refractive on Reading Performance in the Young. Optom. Vis Sci. 2012;89(3):271–275. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182429c6b.
9. Cox D.J., Banton T., Record S. et al. Does correcting Astigmatism with Soft toric Cl improve Driving performance. Optom Vis Sci. 2015;92(4):404–411. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000554.
10. Хохлов Н.А., Ковязина М.С., Василевская Н.В., Васильева К.А. Соотношение фиксационной и гностической асимметрий зрительной системы: что такое ведущий глаз? Экспериментальная психология. 2019;12(1):139–152. DOI: 10.17759/exppsy.2019120111.
11. Кушнаревич Н.Ю. Астигматизм и ошибки оптической коррекции. Российский офтальмологический журнал. 2009;2(2):56–59.

References

1. Accommodation: a guide for doctors. Ed. Katargina L.A. M.: Aprel; 2012:136 (in Russ.).
2. Strakhov V.V., Klimova O.N., Korchagin N.V. Clinic of active accommodation into the distance. Russian Ophthalmological Journal. 2018;11(1):42–51 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-1-42-51.
3. Young G. Prevalence of Astigmatism in Relation to Soft Contact Lens Fitting. Eye Contact Lens. 2011;37(1):20–25. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3182048fb9.
4. Clinical physiology of vision. Ed. Shamshinova A.M. M.: Scientific medical firm MBN; 2006:943 (in Russ.).
5. Lobanova I.V., Leshchenko I.A., Markova E.Yu., Hatsenko I.E. Influence of completeness and type of correction in children and adolescents with refractive errors on the formation of visual evoked potentials. Bulletin of Ophthalmology. 2013;4:37–44 (in Russ.).
6. Radzikhovskiy B.L. Astigmatism of the human eye. M.: Medicine; 1969 (in Russ.).
7. Nikiforov A.S., Guseva M.R. Ophthalmoneurology. M.: GEOTAR-Media; 2014:647 (in Russ.).
8. Wills J., Gillett R., Eastwell E. et al. Effect of Simulated Refractive on Reading Performance in the Young. Optom Vis Sci. 2012;89(3):271–275. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182429c6b.
9. Cox D.J., Banton T., Record S. et al. Does correcting Astigmatism with Soft toric Cl improve Driving performance. Optom Vis Sci. 2015;92(4):404–411. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000554.
10. Khokhlov N.A., Kovyazina M.S., Vasilevskaya N.V., Vasilyeva K.A. Correlation between the fixation and gnostic asymmetries of the visual system: what is the leading eye? Experimental psychology. 2019;12(1):139–152 (in Russ.). DOI: 10.17759/exppsy.2019120111.
11. Kushnarevich N.Yu. Asthenopia and optical correction errors. Russian Ophthalmological Journal. 2009;2(2):56–59 (in Russ.).

About the authors:

Irina V. Lobanova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology of the Pediatric Faculty; ORCID iD 0000-0002-6011-4961.

Elena G. Rybakova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Ophthalmology of the Medical Faculty; ORCID iD 0000-0002-2858-5402.

Tatyana B. Romanova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology of the Medical Faculty; ORCID iD 0000-0002-3865-2691.

Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Irina V. Lobanova, e-mail: Livoareni@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 05.09.2021.

Комплексный подход к коррекции дисфункции глазной поверхности у пациентов с ожогом глаз. Клиническое наблюдение

М.Б. Гущина^{1,2}, Д.С. Афанасьева³

¹ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, Калужский филиал, Калуга, Россия

³БУЗОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Ожоги глаз могут привести к сочетанным анатомо-функциональным нарушениям глазной поверхности, а также конъюнктивы век и сводов со стойким снижением базальной секреции слезной жидкости даже в отдаленном периоде. Части пациентов требуется хирургическое лечение, направленное на рассечение симблефарона и восстановление анатомии век, конъюнктивальных сводов и прозрачности роговицы, однако, как правило, не представляется возможным полностью устранить проявления синдрома «сухого глаза» ввиду утраты слезопroduцирующих элементов. Выраженное нарушение слезопroduкции вызывает значительный дискомфорт у пациентов и усугубляет течение кератопатии даже при хорошем косметическом эффекте после операции. Для обеспечения оптимальных результатов на всех этапах реабилитации целесообразно включать в терапию стимуляторы репарации роговицы и слезозаместители на основе витаминов группы В. На примере клинического наблюдения продемонстрированы результаты местного применения в послеоперационном периоде декспантенола в форме геля и витамина В₁₂ в составе слезозаместителя, заключающиеся в быстрой эпителизации дефекта роговицы и повышении стабильности слезной пленки (увеличение времени разрыва с 1 до 5 с), что сопровождалось не только устранением жалоб на дискомфорт и чувство жжения, но и повышением остроты зрения (с 0,1 до 0,4).

Ключевые слова: ожог глаза, слезозаместители, лубриканты, декспантенол, пантотеновая кислота, витамин В₅, цианокабаламин, В₁₂, кератопатия, синдром сухого глаза.

Для цитирования: Гущина М.Б., Афанасьева Д.С. Комплексный подход к коррекции дисфункции глазной поверхности у пациентов с ожогом глаз. Клиническое наблюдение. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):253–257. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-253-257.

Efficiency of topical application of regenerants and reparents containing group B vitamins in patients with post-burn symblepharon

M.B. Gushchina^{1,2}, D.S. Afanasyeva³

¹NMRC "Central Research Institute of Dentistry and Orthodontic Surgery",
Moscow, Russian Federation

²Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
Kaluga, Russian Federation

³V. P. Vykhodtsev Clinical Ophthalmological Hospital, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Ocular burns can lead to complex anatomic disorders and dysfunctions of the ocular surface, as well as palpebral conjunctiva and fornixes, resulting in permanent decrease in basal tear production in long-term period. Some patients need surgery to treat symblepharon and restore eyelids position, conjunctival fornixes and corneal transparency. Nonetheless, as a rule, it is impossible to resolve symptoms of dry eye due to loss of tear-producing elements. Severe decrease of tear production causes significant discomfort for such patients and enforce keratopathy even in good cosmetic result after surgery. To provide the most optimal results on the all steps of the rehabilitation for the patients with ocular burns, it is worth to add cornea reparants and artificial tears containing group B vitamins. On the basis of a clinical case was showed efficiency of topical application of regenerants and reparents containing group B vitamins in patients with post-burn symblepharon. A cornea epithelization was enhanced and improved tear film stability (tear break-up time changed from 1 to 3 seconds). Moreover, such treatment also resulted in discomfort correction and better visual acuity (change from 0.1 to 0.4).

Keywords: ocular burn, artificial tears, lubricants, dexpanthenol, pantothenic acid, В₅, cyanocobalamin, В₁₂, keratopathy, dry eye syndrome.

For citation: Gushchina M.B., Afanasyeva D.S. Efficiency of topical application of regenerants and reparents containing group B vitamins in patients with post-burn symblepharon. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):253–257 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-253-257.

ВВЕДЕНИЕ

Ожоги глаз составляют весомую долю (от 6,1% до 38,4%) в структуре глазных повреждений и приводят к значительному поражению глазной поверхности [1, 2]. Рубцовые исходы тяжелых ожогов требуют выполнения сложных пластических и оптико-реконструктивных вмешательств, однако они не позволяют восстановить функциональные микроstructures, обеспечивающие базальную секрецию слезной жидкости. Это ведет к нарушению сложноорганизованной клеточной структуры глазной поверхности и нарушению стабильности слезной пленки [3, 4]. Поэтому в отдаленном послеожоговом периоде, как правило, наблюдаются сочетанные анатомо-функциональные изменения глазной поверхности: симблефарон, нарушение прозрачности роговицы (бельмо), неравномерность ее поверхности, нарушение целостности эпителия (эрозии), воспаление (кератит), врастание новообразованных сосудов (неоваскуляризация роговицы). Таким образом, пациентам, перенесшим ожог глаза, в отдаленном периоде требуется адекватная медикаментозная поддержка, направленная на коррекцию патологических анатомо-функциональных изменений глазной поверхности, а в тяжелых случаях — и хирургическое лечение.

В статье на примере клинического наблюдения продемонстрирована эффективность местного применения стимуляторов репаративных процессов, содержащих витамины группы В, у пациентов с постожоговым симблефароном.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 47 лет, поступил на стационарное лечение. Из анамнеза известно, что за 3 года до обращения он получил ожог правого глаза расплавленным металлом. Сразу после травмы проводилось медикаментозное противовоспалительное, антибактериальное и кератопротекторное лечение. Предпринимались неоднократные попытки хирургически устранить симблефарон. На момент обращения в клинику никаких препаратов не применялось.

Пациент предъявлял жалобы на выраженный дискомфорт, тянущие боли при движении глазами, резкое ограничение подвижности правого глазного яблока, ощущение инородного тела в правом глазу и снижение зрения на нем. При офтальмологическом обследовании справа — глаз резко раздражен (выраженная смешанная инъекция конъюнктивы), на верхнем веке колобома свободного края в центральной части, край нижнего века подтянут вверх, рубцово спаян с бульбарной конъюнктивой в нижней части глазного яблока и с роговицей в нижнем квадранте, включая оптическую зону; роговица в нижнем квадранте и центральной зоне мутная с васкуляризацией, отмечалось вертикальное косоглазие книзу и существенное ограничение подвижности правого глазного яблока во всех направлениях, особенно при взгляде вверх (рис. 1 А, В). Острота зрения правого глаза снижена до 0,1, нормотонус. Показатели слезопродукции и стабильности слезной пленки резко снижены: тест Ширмера 1 — 1 мм, время разрыва слезной пленки — 1 с. Левый глаз интактен, зрительные функции в пределах возрастной нормы.

На основании анамнеза и клинических данных выставлен диагноз: последствие термического ожога справа, колобома верхнего века, локальный симблефарон в нижнем отделе, псевдоптеригиум, васкуляризованное бельмо роговицы, синдром «сухого глаза» (ССГ), посттравматическое (рестриктивное) вертикальное косоглазие.

В связи с нарушением слезопродукции и в качестве предоперационной подготовки с момента поступления пациента в стационар назначены регулярные инстилляционные слезозаместительного препарата, содержащего стимулятор репаративных процессов — витамин В₁₂ (Артелак Баланс). В плановом порядке в условиях общей анестезии проведено хирургическое лечение, которое включало рассечение сращений между пальпебральной конъюнктивой и поверхностью глазного яблока с последующим замещением образовавшихся обширных дефектов конъюнктивы свободными аутоотрансплантатами слизистой оболочки губы по описанной ранее методике [3] и устранение колобомы верхнего века (информированное согласие у пациента предварительно получено).

После операции назначена местная антибактериальная терапия — проводились в правый глаз инстилляционные глазных капель левофлоксацина 0,5% по 2 капли 4 раза в день курсом 10 дней, затем — глазные капли пиклоксидина 0,05% и дексаметазона 0,1% по 2 капли 4 раза в день в течение 1 мес. Кроме этого, обширный деэпителизированный участок роговицы, образовавшийся после рассечения симблефарона и удаления патологически измененной конъюнктивы с поверхности роговицы (псевдоптеригиума), потребовал назначения стимулятора репаративных процессов, содержащего высокую концентрацию декспантенола. Инстилляционные препараты искусственной слезы с витамином В₁₂ продолжались в течение всего периода наблюдения. На фоне проводимого лечения отмечалась быстрая эпителизация роговицы в зоне дефекта, которая на 10-й день полностью завершилась, однако полупрозрачное помутнение в строме роговицы в параоптической зоне (в проекции псевдоптеригиума) сохранилось.

Уже в раннем послеоперационном периоде (рис. 1 С) на фоне восстановления правильного положения нижнего века и освобождения роговицы отмечалось устранение дискомфорта, увеличение объема движения правого глазного яблока и повышение остроты зрения на нем до 0,4 при отсутствии диплопии.

В отдаленном послеоперационном периоде подвижность правого глаза восстановилась в полном объеме. Роговица имела практически сферическую форму, астигматизм не превышал 0,5 дптр. При этом острота зрения была стабильна и составляла 0,4. Согласно данным биомикроскопии сохранялось локальное полупрозрачное помутнение в средних слоях параоптической зоны роговицы (рис. 1 D, E). Показатели слезопродукции и параметры слезной пленки улучшились: тест Ширмера 1 — до 5 мм за 5 мин, время разрыва слезной пленки — до 5 с. На протяжении 2 лет послеоперационного наблюдения результаты комбинированного лечения оставались стабильными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожоги глаз приводят к расстройству зрительных функций, анатомо-функциональным нарушениям со стороны век и глазной поверхности, нарушению иннервации роговицы. Ряд исследований подчеркивают важную роль, которую играют нервы роговицы в поддержании здоровья глазной поверхности [11]. Повреждение нервов, проходящих в роговице, может способствовать развитию эпителиопатии и препятствовать нормальному заживлению эпителиальных дефектов [11–13].



Рис. 1. Внешний вид пациента: А, В — исходное состояние при поступлении; С — через 14 дней после операции; D, E, F — отдаленный послеоперационный период

Fig. 1. Patient's appearance: A, B — initial state at hospitalization; C — in 14 days after surgery; D, E, F — long-term postoperative period

Медицинская помощь в остром периоде направлена на уменьшение распространения зоны и глубины повреждения, подавление воспалительного ответа роговицы, стимуляцию восстановления нервных структур роговицы и реэпителизации глазной поверхности, профилактику формирования симблефарона за счет использования кортикостероидов [5, 6].

Поддержание нормального состояния слезной пленки с помощью слезозаместительных препаратов (лубрикантов) крайне важно как в остром, так и в отдаленном постожоговом периоде, поскольку слеза играет важную роль в питании роговицы и защите глазной поверхности. Значительное снижение показателей слезопродукции и стабильности слезной пленки усугубляет состояние глазной поверхности и самочувствие пациента. Согласно клиническим рекомендациям в остром периоде при любой стадии ожога глаза рекомендуется использовать слезозаместительные препараты [5, 6]. А в случае формирования симблефарона или других необратимых последствий ожога, в связи со стойкой утратой слезопродуцирующих структур конъюнктивы глаза и (или) век, препараты искусственной слезы рекомендуются к постоянному применению [5]. При этом целесообразно использовать увлажняющие препараты, дополнительно обогащенные стимуляторами репаративных процессов, например витамином B_{12} (цианкобаламин).

Репаративные свойства витамина B_{12} были продемонстрированы в ряде исследований. Так, согласно иссле-

дованию M.R. Romano et al., степень реиннервации роговицы была выше на 10-е и на 30-е сутки в глазах крыс, получавших витамин B_{12} в виде глазных капель, по сравнению с животными контрольной группы [14]. Несколько зарубежных исследований, посвященных применению цианкобаламина при ССГ, показали повышение эффективности лечения за счет значительного увеличения плотности эпителиоцитов, сокращения числа дендритных клеток и повышения выработки нейротрофических факторов нервными сплетениями для усиления адгезии вновь образованных клеток, что положительно сказывается на чувствительности роговицы [7–9]. Российские исследователи отмечают более быстрое исчезновение симптомов сухого кератоконъюнктивита тяжелой степени у пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии слезозаместитель с витамином B_{12} [15]. Кроме этого, витамин B_{12} , являясь антиоксидантом, защищает клетки глазной поверхности от воздействия свободных радикалов, оказывая дополнительное протективное действие в условиях ожоговой травмы.

После рассечения симблефарона и удаления патологически измененной конъюнктивы с поверхности роговицы в представленном клиническом наблюдении у пациента образовался обширный деэпителизированный участок роговицы, что потребовало назначения кератопротектора. С этой целью широко используется лекарственное средство, содержащее производное витамина B_5 — декспантенол в концентрации 5% в виде геля, который в организме трансфор-

мируется в пантотеновую кислоту. Она, в свою очередь, стимулирует регенерацию тканей, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон и при этом, наряду с репаративным, оказывает метаболическое и слабое противовоспалительное действие [10]. Преимуществом использования декспантенола в форме глазного геля является в 4 раза более длительный контакт активного вещества с глазной поверхностью по сравнению с глазными каплями, содержащими декспантенол [16], а также дополнительное облегчение скольжения рубцово измененных поверхностей век и глазного яблока. Это важно как в острый период после ожога, так и в раннем послеоперационном периоде после устранения симблефарона. В условиях нарушенной слезопродукции у пациентов с симблефароном после ожоговой травмы, помимо декспантенола, немаловажно присутствие в лекарственном препарате карбомера, который за счет своей выраженной адгезирующей способности удерживает воду, что позволяет создать защитный увлажняющий слой на роговице, увеличив толщину муцинового и водного слоя слезной пленки. Вышеизложенные свойства лекарственного средства в виде геля, содержащего 5% декспантенол, способствуют наступлению полной эпителизации пораженной поверхности в более короткие сроки [17]. Также ряд исследователей отмечают большую эффективность формы геля для увлажнения глазной поверхности и предупреждения ее сухости по сравнению с глазными каплями [18, 19].

Благодаря хирургическому лечению в описанном клиническом случае удалось восстановить нормальную анатомию нижнего века, конъюнктивальной полости и сводов, а медикаментозное лечение, в свою очередь, обеспечило улучшение показателей слезопродукции и параметров слезной пленки. Комплексный подход к лечению позволил купировать дискомфорт со стороны правого глаза пациента и частично восстановить прозрачность роговицы, за счет чего повысилась острота зрения. Однако сохранилось остаточное помутнение в глубоких слоях параоптической зоны роговицы, связанное с необратимыми изменениями в строме роговицы, возникшими в результате ожога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожоги глаз сопровождаются комплексом анатомо-функциональных нарушений, при которых может потребоваться как консервативное, так и хирургическое лечение. Хирургическое лечение симблефарона позволяет восстановить анатомию век, конъюнктивальной полости и сводов, восстановить подвижность глазного яблока. В свою очередь, комплексное медикаментозное сопровождение стимуляторами репарации роговицы и увлажняющими препаратами с витаминами группы В в составе способствует быстрой эпителизации роговицы, улучшению показателей слезопродукции и стабильности слезной пленки. Таким образом, комплексный подход к коррекции дисфункции глазной поверхности у пациентов после ожогов глаз позволяет достигать оптимальной анатомо-функциональной реабилитации с улучшением зрения и повышением качества жизни.

Литература

1. Нероев В.В., Макаров П.В., Гундорова Р.А. Ожоги глаз. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Пучковская Н.А., Якименко С.А., Непомнящая В.М. Ожоги глаз. М.: Медицина; 2001.

3. Gushchina M.B., Gushchin A.V., Afanasyeva D.S. Issues of rehabilitation of the patients with symblepharon using oral mucosal autografts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259:505–513. DOI: 10.1007/s00417-020-04971-7.
4. Klifto K.M., Elhelali A., Gurno C.F. et al. Acute surgical vs non-surgical management for ocular and peri-ocular burns: A systematic review and meta-analysis. *Burn. Trauma.* 2019;7:25. DOI: 10.1186/s41038-019-0161-4.
5. Ожоги глаз. Клинические рекомендации. М., 2016 (Электронный ресурс.) URL: https://www.oofd72.ru/upload/documents/10-Ozhogi-glaz-KR_106_Ozhogi-glaz.pdf (дата обращения: 28.09.2021).
6. Baradaran-Rafii A., Eslani M., Haq Z. et al. Current and Upcoming Therapies for Ocular Surface Chemical Injuries. *Ocul Surf.* 2017;15(1):48–64. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.09.002.
7. Macri A., Scanarotti C., Bassi A.M. et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15 % and vitamin B₁₂ eye drops. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015;253:425–430. DOI: 10.1007/s00417-014-2853-6.
8. Yang J., Liu Y., Xu Y. et al. A new approach of ocular nebulization with vitamin B₁₂ versus oxytocin for the treatment of dry eye disease: An in vivo confocal microscopy study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019;13:2381–2391. DOI: 10.2147/DDDT.S203464.
9. Fogagnolo P., Melardi E., Tranchina L. et al. Topical citicoline and vitamin B₁₂ versus placebo in the treatment of diabetes-related corneal nerve damage: A randomized double-blind controlled trial. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:315. DOI: 10.1186/s12886-020-01584-w.
10. Fogagnolo P., De Cilla' S., Alkabes M. et al. A Review of Topical and Systemic Vitamin Supplementation in Ocular Surface Diseases. *Nutrients.* 2021;13(6):1998. DOI: 10.3390/nu13061998.
11. Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M. et al. Neuropathic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107–131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
12. Marfurt C.F., Cox J., Deek S. et al. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res.* 2010; 90:478–492.
13. Kumar A., Yun H., Funderburgh M.L. et al. Regenerative therapy for the Cornea. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2021. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.101011.
14. Romano M.R., Biagioni F., Carrizzo A. et al. Effects of vitamin B₁₂ on the corneal nerve regeneration in rats. *Exp. Eye Res. Academic Press.* 2014;120:109–117. DOI: 10.1016/j.exer.2014.01.017.
15. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Боев В.И. Коррекция оксидативного стресса в лечении тяжелых форм сухого кератоконъюнктивита при синдроме Шегрена. *Вестник офтальмологии.* 2019;1:59–66. DOI: 10.17116/oftalma201913501159.
16. Романова Т.Б., Рабаданова М.Г., Рыбакова Е.Г. и др. Применение гепарино-содержащего смазывающего средства в клинической практике. *Клиническая офтальмология.* 2018;1:60–64. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-1-60-64.
17. Чекина А. Ю., Марченко Л.Н., Бирич Т.А. и др. Стимуляция репаративной регенерации при патологии глазной поверхности. *Офтальмология. Восточная Европа.* 2013;1(16):125–131.
18. Синдром «сухого глаза»: практический подход. Под ред. К. Хана. Пер. с англ. под ред. В.В. Бржежевского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021:176.
19. Dias de Araujo D., Silva D.V.A., Rodrigues C.A.O. et al. Effectiveness of nursing interventions to prevent dry eye in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2019;28:299–306. DOI: 10.4037/ajcc2019360.

References

1. Neroyev V.V., Makarov P.V., Gendorova R.A. *Ocular Burns. Medical Guidance.* М.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).
2. Puchkovskaya N.A., Yakimenko S.A., Nepomnyashchaya V.M. *Ocular Burns.* М.: Medicina; 2001 (in Russ.).
3. Gushchina M.B., Gushchin A.V., Afanasyeva D.S. Issues of rehabilitation of the patients with symblepharon using oral mucosal autografts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259:505–513. DOI: 10.1007/s00417-020-04971-7.
4. Klifto K.M., Elhelali A., Gurno C.F. et al. Acute surgical vs non-surgical management for ocular and peri-ocular burns: A systematic review and meta-analysis. *Burn. Trauma.* 2019;7:25. DOI: 10.1186/s41038-019-0161-4.
5. *Ocular Burns. Clinical Guidelines.* Moscow. 2016. (Electronic resource.) URL: https://www.oofd72.ru/upload/documents/10-Ozhogi-glaz-KR_106_Ozhogi-glaz.pdf (access date: 28.09.2021) (in Russ.).
6. Baradaran-Rafii A., Eslani M., Haq Z. et al. Current and Upcoming Therapies for Ocular Surface Chemical Injuries. *Ocul Surf.* 2017;15(1):48–64. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.09.002.
7. Macri A., Scanarotti C., Bassi A.M. et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15 % and vitamin B₁₂ eye drops. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015;253:425–430. DOI: 10.1007/s00417-014-2853-6.
8. Yang J., Liu Y., Xu Y. et al. A new approach of ocular nebulization with vitamin B₁₂ versus oxytocin for the treatment of dry eye disease: An in vivo confocal microscopy study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019;13:2381–2391. DOI: 10.2147/DDDT.S203464.
9. Fogagnolo P., Melardi E., Tranchina L. et al. Topical citicoline and vitamin B₁₂ versus placebo in the treatment of diabetes-related corneal nerve damage: A randomized double-blind controlled trial. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:315. DOI: 10.1186/s12886-020-01584-w.

10. Fogagnolo P, De Cilla S, Alkabetz M. et al. A Review of Topical and Systemic Vitamin Supplementation in Ocular Surface Diseases. *Nutrients*. 2021;13(6):1998. DOI: 10.3390/nu13061998.
11. Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M. et al. Neuropathic keratopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:107-131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
12. Marfurt C.F., Cox J., Deek S. et al. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res*. 2010; 90:478-492.
13. Kumar A., Yun H., Funderburgh M.L. et al. Regenerative therapy for the Cornea. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.101011.
14. Romano M.R., Biagioni F., Carrizzo A. et al. Effects of vitamin B₁₂ on the corneal nerve regeneration in rats. *Exp. Eye Res. Academic Press*. 2014;120:109-117. DOI: 10.1016/j.exer.2014.01.017.
15. Safonova T.N., Gladkova O.V., Boev V.I. Oxidative stress correction in the treatment of severe keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjogren's syndrome. *Vestnik of Ophthalmology*. 2019;1:59-66 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201913501159.
16. Romanova T.B., Rabadanova M.G., Rybakova E.G. et al. The use of heparin-containing lubricant in clinical practice. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2018;1:60-64 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-1-60-64.
17. Chekina A.Y., Marchenko L.N., Birich T.A. et al. Stimulation of reparative regeneration in case of ocular surface pathology. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2013;1(16):125-131 (in Russ.).
18. Dry Eye: A practical approach by red. C. Chan; translate from eng. by red. Brzheskii V.V. M.: GEOTAR-Media; 2021:176 (in Russ.).
19. Dias de Araujo D., Silva D.V.A., Rodrigues C.A.O. et al. Effectiveness of nursing interventions to prevent dry eye in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 2019;28:299-306. DOI: 10.4037/ajcc2019360.

Сведения об авторах:

^{1,2}Гущина Марина Борисовна — к.м.н., научный сотрудник отдела разработки высокотехнологичных методов реконструктивной челюстно-лицевой хирургии, врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0003-1134-8064.

³Афанасьева Дарья Сергеевна — к.м.н., врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0001-6950-6497.

¹ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России; 119991, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16, стр. 1.

²ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калужский филиал; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Святослава Федорова, д. 5.

³БУЗОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева»; 644024, Россия, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 60.

Контактная информация: Афанасьева Дарья Сергеевна, e-mail: ada-tomsk@yandex.ru.

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

Статья поступила 11.08.2021.

About the authors:

^{1,2}Marina B. Gushchina — C. Sc. (Med.), researcher, ophthalmologist; ORCID iD 0000-0003-1134-8064.

³Daria S. Afanasyeva — C. Sc. (Med.), ophthalmologist; ORCID iD 0000-0001-6950-6497.

¹NMRC Central Research Institute of Dentistry and Orthodontic Surgery. 16, Timura Frunze str., Moscow, 119991, Russian Federation.

²Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. 5, S. Fedorova str., Kaluga, 248007, Russian Federation.

³V.P. Vykhodtsev Clinical Ophthalmological Hospital. 60, Lermontova str., Omsk, 644024, Russian Federation.

Contact information: Daria S. Afanasyeva, e-mail: ada-tomsk@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 11.08.2021.

Корнерегель

декспантенол 5%

Лекарственное средство гель глазной 5 г, 10 г
СПОСОБСТВУЕТ ЗАЖИВЛЕНИЮ РОГОВИЦЫ

Благодаря максимальной концентрации декспантенола 5%¹⁻⁵



Лекарственное средство Корнерегель
Рег. уд. П N015841/01 от 30.09.2009

Артелак Баланс

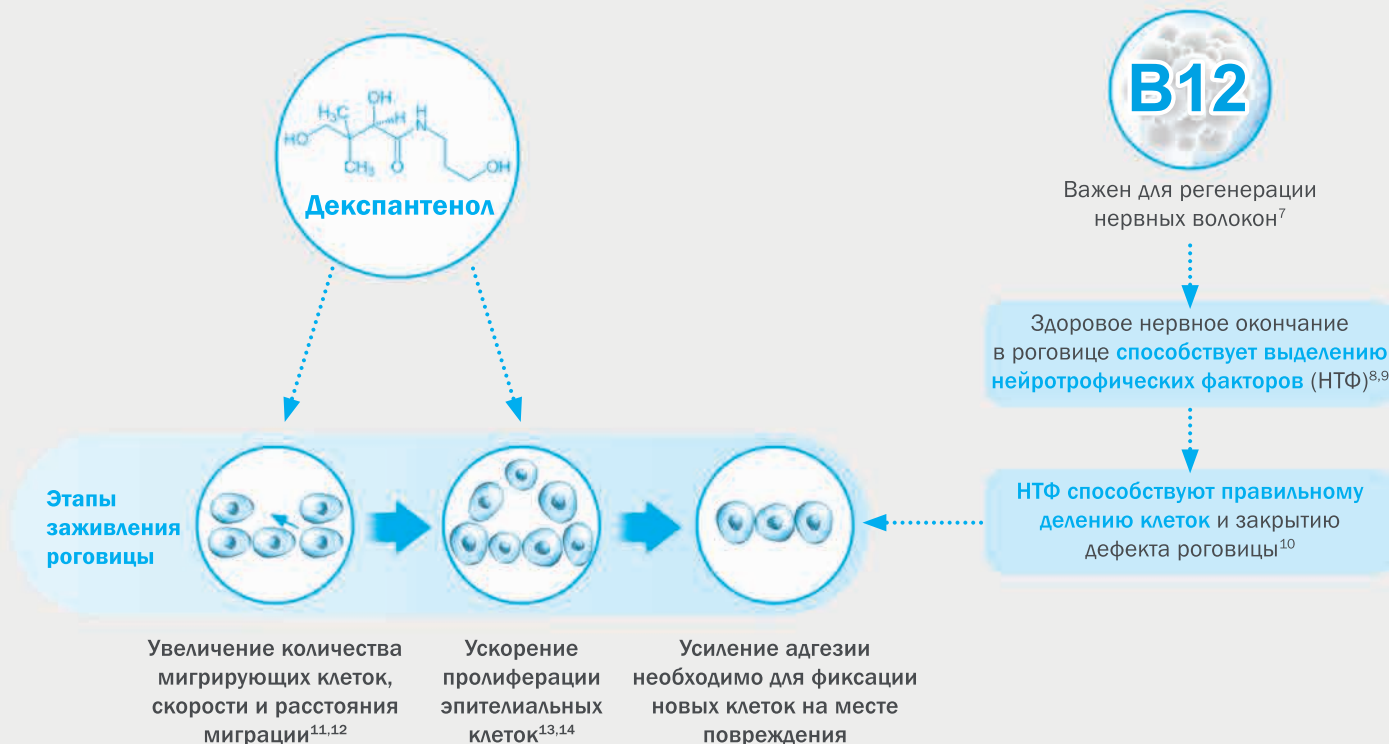
Раствор увлажняющий офтальмологический с гиалуроновой кислотой и витамином В12

- Гиалуроновая кислота 0,15% способствует увлажнению
- Протектор продлевает увлажняющие свойства гиалуроновой кислоты
- Витамин В12 защищает от появления новых симптомов сухости⁶



Медицинское изделие Артелак Баланс
Рег. уд. №РЗН 2013/1380 от 18.02.2021

Влияние декспантенола и нейротрофических факторов на заживление эпителия



*НТФ – нейротрофические факторы.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Корнерегель. 2. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Шамсутдинова А.Р. Корнеопротекция при применении контактных линз // Вестник офтальмологии 2014. Т. 130. № 2. С. 59-67. 3. Лоскутов И.А. Клинические аспекты использования препарата Корнерегель. Эффективная фармакотерапия № 1. 2021. С. 24-27. 4. 5% – максимальная концентрация декспантенола среди глазных форм ЛС и МИ, по данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), январь 2021. 5. Корнерегель применяется при первых признаках повреждения глазной поверхности (Бржецкий В.В. и др. Профилактика и лечение дегенеративных изменений эпителия глазной поверхности при синдроме «сухого глаза» // Вестник офтальмологии 2018. Т. 134. №. 5. С. 126-134). 6. Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». РМЖ. «Клиническая офтальмология» № 3 от 29.08.2018. С. 146-149. 7. Romano M.R. et al. Effects of vitamin B12 on the corneal nerve regeneration in rats // Exp. Eye Res. Academic Press, 2014. Vol. 120. P. 109-117. 8. Suuronen E.J., Nakamura M., Watsky M.A., et al. Innervated human corneal equivalents as in vitro models for nerve-target cell interactions. FASEB journal: official publication of the FASEB. 2004; 18 (1): 170-2. doi: 10.1096/fj.03-0043fje. 9. Tervo T., Palkama A. Innervation of the rabbit cornea. A histochemical and electron-microscopic study. Acta Anatomica. 1978; 102 (2): 164-75. PMID: 685646. 10. Muller L.J., Marfurt C.F., Kruse F., Tervo T.M. Corneal nerves: structure, contents and function. Experimental eye research. 2003; 76 (5): 521-42. doi:10.1016/s0014-4835(03)00050-2. 11. Jain S., Singh S. & Nagar A. Brief communication: Dexpanthenol and its ophthalmic uses. J Clin Exp Ophthalmol 2017; 8: 678. 12. Weimann B.J., Hermann D. (1999) Studies on wound healing: Effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. Int J Vitam Nutr Res. 1999; 69: 113-119. 13. Инструкция по медицинскому применению препарата Корнерегель. 14. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Шамсутдинова А.Р. Корнеопротекция при применении контактных линз // Вестник офтальмологии 2014. Т. 130. № 2. С. 59-67.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бausch Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru

RUS-ORH-CRN-ART-07-2021-3099

Реклама

BAUSCH+Health

60:40

ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Реклама

Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»¹

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**^{1,2}
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**²

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата: Эйлеа®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Aflibercept. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Часто:** разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. *Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.07.2020. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лейпциг, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

СУХОСТЬ
ГЛАЗ

АНАЛИЗ ОСТРОТЫ
ЗРЕНИЯ

ДИАГНОСТИКА
ПЕРЕДНЕЙ
КАМЕРЫ

Новинка

ПЕРВОКЛАССНАЯ
РЕФРАКЦИЯ



Реклама

VX 120 + Dry Eye

Diagnostic

**Расширяйте спектр Ваших услуг,
связанных со здоровьем глаз**

VISIONIX
Russia

108841, г.Москва, г.Троицк, ул. Промышленная, д.2А
почта: info@visionix.ru
тел.; +7 (916 849 34 94, +7 (499) 271-71-75 (1118)
<https://visionix.ru>

Для пациентов с нВМД⁶ зрение – это шедевр



По результатам двух прямых сравнительных исследований Визкью®^{2,3}

- способствует значимому улучшению остроты зрения^{2,3,5}
- по сравнению с Эйлеа® способствует достижению более значимого разрешения жидкости в сетчатке^{2,3,8}
- обеспечивает возможность применения в режиме 1 раз в 12 недель сразу после загрузочной фазы^{2,3,11,†‡}
- демонстрирует общий благоприятный профиль безопасности в течение двух лет терапии^{2,3}

Помогите им четче видеть краски мира¹¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ВИЗКЬЮ

Бролуцизумаб. Раствор для внутривитреального введения, 120 мг/мл. Примечание: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. **Регистрационный номер:** ЛП-006598. **Показания к применению.** Лечение неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД). **Противопоказания.** • Гиперчувствительность к бролуцизумабу или любому другому компоненту препарата. • Активные или предполагаемые инфекционные заболевания глаза или окологлазной области. • Активное внутривитреальное воспаление. **Способ применения и дозы.** Флакон для однократного применения предназначен исключительно для интравитреального введения. Каждый флакон следует использовать для введения только в один глаз. Бролуцизумаб может вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию. **Целевая популяция:** рекомендуемая доза препарата составляет 6 мг (0,05 мл раствора); первые 3 дозы вводят в виде интравитреальной инъекции с интервалом 4 недели (ежемесячно). Затем врач может подбирать интервалы между инъекциями в индивидуальном порядке, основываясь на активности заболевания, которая оценивается по остроте зрения и (или) анатомическим параметрам. Через 16 недель (6 месяцев) после начала терапии следует провести оценку активности заболевания. У пациентов без признаков активности заболевания интравитреальное введение препарата осуществляется каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности заболевания введение препарата осуществляется каждые 8 недель (2 месяца). Впоследствии врач может корректировать интервалы инъекций индивидуально для каждого пациента, основываясь на активности заболевания. **Особые группы пациентов. Нарушения функции почек:** коррекция дозы не требуется. **Нарушения функции печени:** коррекция дозы не требуется. **Дети и подростки (младше 18 лет):** безопасность и эффективность бролуцизумаба у детей и подростков не установлены. **Пожилые пациенты (65 лет или старше):** коррекция дозы не требуется. **Особые указания.** • **Прослеживаемость:** следует четко обозначать наименование и серию вводимого препарата с целью обеспечения прослеживаемости биологических препаратов. • **Эндотелит, витреальное воспаление, травматическая катаракта, отслойка сетчатки, васкулит сетчатки и/или окклюзия сосудов сетчатки:** на фоне проведения интравитреальных инъекций, в том числе бролуцизумаба, отмечались случаи эндотелита, витреального воспаления, травматической катаракты и отслойки сетчатки. Инъекции препарата всегда следует проводить с соблюдением правил асептики. При терапии бролуцизумабом были отмечены случаи васкулита сетчатки и/или окклюзии сосудов сетчатки, сопровождающиеся, как правило, витреальным воспалением (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»). При возникновении таких явлений лечение препаратом следует прекратить и незамедлительно обеспечить пациенту соответствующее лечение и наблюдение. Пациентов следует предупреждать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых симптомах, указывающих на явления, упомянутые выше. • **Повышение внутривитреального давления:** как и в случае интравитреального введения других ингибиторов VEGF, в течение 30 минут после инъекции бролуцизумаба отмечалось повышение внутривитреального давления и перфузии диска зрительного нерва и при необходимости проводить надлежащее лечение. • **Разрыв сетчатки:** субретинальные кровоизлияния, затрагивающие центральную часть фovea или если площадь кровоизлияния составляет $\geq 50\%$ площади поражения; в течение 28 дней до или после внутривитреального хирургического вмешательства. • **Разрыв пигментного эпителия сетчатки:** пациенты с вывихнутой обширной и/или высокой отслойкой пигментного эпителия сетчатки входят в группу риска развития разрыва пигментного эпителия сетчатки при применении анти-VEGF препаратов у пациентов с нВМД. • **Регматогенная отслойка сетчатки или макулярное отверстие:** у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки или макулярным отверстием 3, 4 стадии лечение препаратом следует прекратить. • **Системное действие препарата при интравитреальном введении:** при интравитреальном введении ингибиторов VEGF возможно развитие системных побочных эффектов, включая кровотечения, увеличение количества плавающих частиц или повышенную чувствительность к свету (см. раздел «Побочное действие»). • **Одновременное применение с другими анти-VEGF препаратами:** нет данных об одновременном применении бролуцизумаба с другими ингибиторами VEGF в одном глазу. Бролуцизумаб не следует применять одновременно с другими ингибиторами VEGF (системными и внутривитреальными). • **Приостановление применения:** очередную инъекцию ингибитора VEGF следует отменить и не производить до следующей запланированной инъекции в следующих случаях: • снижение МКОЗ на ≥ 30 букв по сравнению с последним определением; • разрыв сетчатки; • субретинальные кровоизлияния, затрагивающие центральную часть фovea или если площадь кровоизлияния составляет $\geq 50\%$ площади поражения; в течение 28 дней до или после внутривитреального хирургического вмешательства. • **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** после интравитреальной инъекции бролуцизумаба и связанного с ней исследования глаза у пациентов могут возникать временные нарушения зрения, в связи с чем им рекомендуется воздерживаться от управления транспортным средством и работы с механизмами до тех пор, пока зрительная функция не восстановится в достаточной степени. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом.** Женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует предупреждать о необходимости применять эффективные методы контрацепции (методы, обеспечивающие частоту беременности менее 1%) во время лечения препаратом и в течение по крайней мере одного месяца после последней инъекции при прекращении лечения бролуцизумабом. **Беременность.** Адекватных и хорошо контролируемых исследований с применением бролуцизумаба у беременных женщин не проводили. Хотя системное воздействие после введения препарата в глаз очень незначительно, бролуцизумаб не следует применять во время беременности, если потенциальная польза не превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания. Не рекомендуется применять бролуцизумаб во время кормления грудью. Не следует начинать кормление грудью в течение, по крайней мере, одного месяца после последней дозы при прекращении лечения бролуцизумабом. **Побочное действие.** Частота ($\geq 1/100$, $< 1/10$): снижение остроты зрения, кровоизлияния в сетчатку, увеит, ирит, отслойка стекловидного тела, разрыв сетчатки, катаракта, конъюнктивальное кровоизлияние, плавающие помутнения стекловидного тела, боль в глазу, повышение внутривитреального давления, конъюнктивит, разрыв пигментного эпителия сетчатки, затуманивание зрения, эрозия роговицы, точечный кератит, гиперчувствительность. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Специальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

[#]ИРЖ – интравитреальная жидкость

⁶ПЭС – пигментный эпителий сетчатки

⁷нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация

⁸СРЖ – субретинальная жидкость

¹¹ К симптомам нВМД относятся: снижение зрения, центральная скотомы, метаморфопсии, размытость изображения, нарушение цветового зрения¹⁰

⁵ В обоих исследованиях первичной конечной точкой являлась не меньшая эффективность по сравнению с Эйлеа® по изменению среднего показателя МКОЗ к 48 неделе^{2,3}

⁸ Вторичная конечная точка в HAWK и HARRIER с анализом, подтверждающим более высокую эффективность в HAWK; оценивались ИРЖ[#] и/или СРЖ⁸ и жидкость под ПЭС^{11,†‡}

[†] 56% пациентов в HAWK и 51% в HARRIER получили инъекции с интервалом 1 раз в 12 недель до 48 недели^{2,3}

[‡] В загрузочной фазе осуществляются 3 инъекции¹¹

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- ASRS Preferences and Trends (PAT) membership survey 2020. ASRS, American Society of Retina Specialists.
- Dugel PU, et al. HAWK and HARRIER. Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brodalumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jun 20;S0161-6420(20)30570-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028. Online ahead of print.
- Dugel PU, et al. HAWK and HARRIER. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brodalumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020;127:72-84.
- Escher D, et al. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. Presented at the EURETINA congress. 17-20 September 2015; Nice, France.
- Gaudreault J, et al. Preclinical pharmacology and safety of ESB01008, a single-chain antibody fragment, investigated as potential treatment for age related macular degeneration. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, 2012. Abstract 3025.
- Holz FG, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:220-226.
- Mantil I, et al. Optimizing the anti-VEGF treatment strategy for neovascular age-related macular degeneration: real-life requirements. *Trans Vis Sci Tech*. 2015;4:6.
- Spooner KL, et al. The burden of neovascular age-related macular degeneration: a patient's perspective. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2483-91.
- Stewart MW. Extended duration vascular endothelial growth factor inhibition in the eye: failures, successes, and future possibilities. *Pharmaceutics*. 2018;10:21.
- Wet macular degeneration. Mayo Clinic, Mayo Foundation for Medical Education and Research, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/wet-macular-degeneration/symptoms-causes/syc-20351107>, Accessed December 10, 2020.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визкью, регистрационный номер ЛП-006598.

Лица на изображении не являются реальным врачом и пациентом. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок и иных подобных мероприятий.

ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ, ИСХОДЯ ИЗ ФОРМЫ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА



СИСТЕЙН БАЛАНС

ССГ* С ПОВЫШЕННЫМ
ИСПАРЕНИЕМ⁵

Эмульсия, содержащая липиды⁵



СИСТЕЙН УЛЬТРА ПЛЮС

ССГ* С ДЕФИЦИТОМ ВОДНО-МУЦИНОВОЙ
СОСТАВЛЯЮЩЕЙ⁵

Гиалуроновая кислота + ГП-гуар



Реклама

УВЛАЖНЯЮЩИЕ КАПЛИ
ВО ФЛАКОНЕ И ПРИ ЗАКАПЫВАНИИ ИМЕЮТ
НИЗКУЮ ВЯЗКОСТЬ, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ
ЛЕГКО И КОМФОРТНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИХ²

НА ПОВЕРХНОСТИ ГЛАЗА ВЯЗКОСТЬ ПОВЫШАЕТСЯ
ПРОПОРЦИОНАЛЬНО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ССГ –
ДЛЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ И УВЛАЖНЕНИЯ³⁻⁴

1. Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. Clin Ophthalmol. 2011.
 2. Ketelson HA et al. Characterization of a novel polymeric artificial tear delivery system Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49: E-abstract.
 3. Harstein I, et al. An open-label evaluation of HP-guar gellable lubricant eye drops for the improvement of dry eye signs and symptoms in a moderate dry eye adult population. Current Medical Research and Opinion, 21:2, 255-260.
 4. Среднее время к потере одной строчки максимальной остроты зрения с коррекцией было значительно больше (+34 %) в группе ПЭГ400/ ПГ (Систейн Ультра), чем в КМЦ/глицерине (Оптив) на 90 минуте после инстилляци согласно Torkildsen G. The effects of lubricant eye drops on visual function as measured by the inter-blink interval Visual Acuity Decay test. Clinical Ophthalmology, 2009;3 501-506
 5. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf. 2017;15(3):539-574. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001
- * Синдром сухого глаза

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ

RU-SYD-2100015

СИСТЕЙН – ЛИНЕЙКА
УВЛАЖНЯЮЩИХ КАПЕЛЬ
С ТРАНСФОРМАЦИОННЫМ
ЭФФЕКТОМ ¹

Alcon



КЛУБ ПРОФЕССИОНАЛОВ
МоиГлаза

Правила оформления статей, представляемых к публикации в журнал «Клиническая офтальмология»

Журнал «Клиническая офтальмология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам офтальмологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансионной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625 [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: oganezova@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Clinical Ophthalmology”

Russian Journal of Clinical Ophthalmology accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of ophthalmology that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captures, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 5–10 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Realini T., Gurka M.J., Weinreb R.N. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Healthy and Glaucomatous Eyes. J Glaucoma. 2017;26(9):787–791. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000738.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: oganezova@doctormedia.ru.

*В Новый год
возьмите самое лучшее.*

Ваш

www.rmj.ru



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье
в закладке «Жизнь» после регистрации
в наступающем 2022 году!

SENJU

Произведено в Японии



НА ВЕРШИНЕ ИННОВАЦИЙ, НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ

НАКВАН® оригинальный японский препарат для борьбы с воспалением, содержащий минимальное количество консерванта и обладающий максимальной силой эффекта и удобством применения.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ACUVUE OASYS® with* HYDRALUXE® for ASTIGMATISM**

непревзойденный комфорт в сочетании
с ЧЁТКИМ и СТАБИЛЬНЫМ зрением¹

Реклама



99% успешных подборов контактных линз
ACUVUE OASYS® with* HYDRALUXE® for ASTIGMATISM**
с первого раза¹ у пациентов с астигматизмом

Технология HydraLuxe® —
Технология увлажнения



+

Eyelid Stabilised Design —
Дизайн Стабилизации Веками



=

Необходимая
комбинация
для пациентов
с астигматизмом

ACUVUE OASYS® with* HYDRALUXE® for ASTIGMATISM**
оптимальное решение для ваших пациентов с астигматизмом

*С технологией. **Для астигматизма. 1. Данные в файлах компании «Джонсон & Джонсон», 2021. Контактные линзы марки ACUVUE® для коррекции астигматизма — общий успех подбора, ориентация, стабильность положения контактной линзы на глазах и острота зрения. © 2021, ООО «Джонсон & Джонсон». Товар сертифицирован. Рег. уд. № ФСЗ 2010/07714 от 02.03.2017 г. Для получения дополнительной информации о правильном ношении контактных линз, уходе и безопасности обратитесь к инструкции по применению контактных линз или на сайт www.jjvc.ru. PP2021A01D4628
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ.