



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА: **Заболевания переднего отдела глаза**

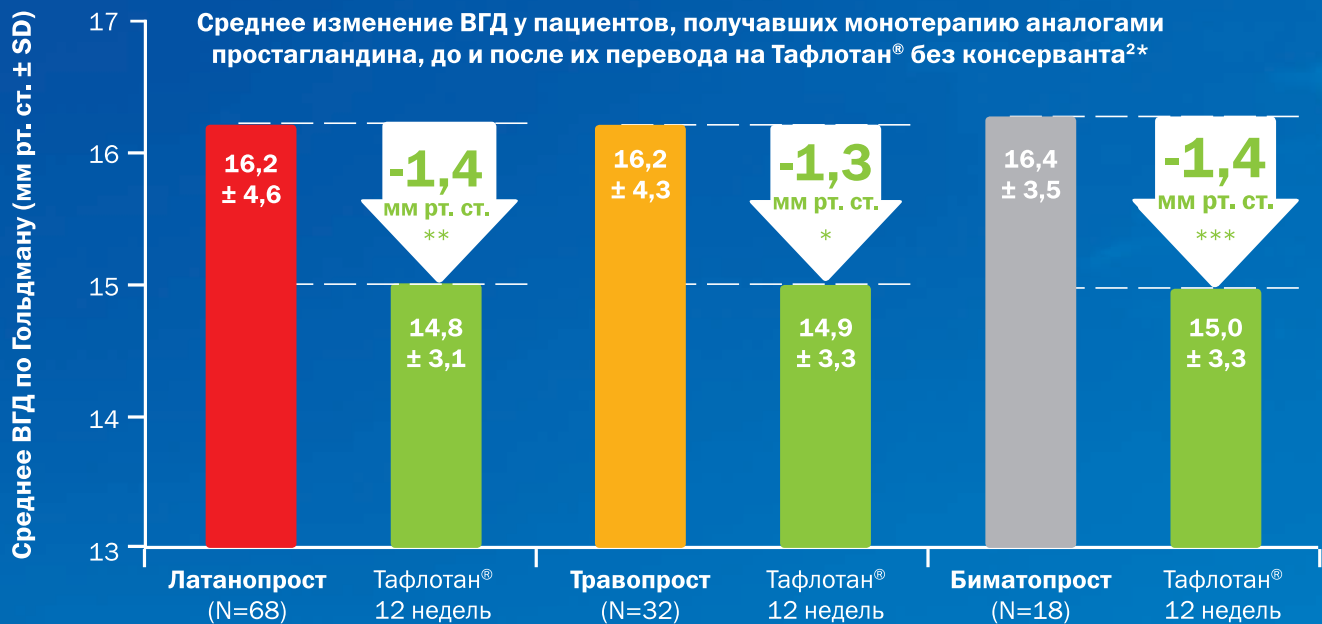
К юбилею А.Ф. Бровкиной.....	116
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Возможности сохранения зрительных функций у пациентов, ожидающих плановое хирургическое лечение катаракты <i>И.А. Ильинская, С.Ю. Копаев</i>	117
Эффективность LASIK и имплантации добавочных интраокулярных линз как методов докоррекции остаточных аметропий на псевдофакичных глазах <i>Е.П. Гурмизов, К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова, А.Ю. Цыганков</i>	122
ОБЗОРЫ	
Синдром «сухого глаза»: современные аспекты этиологии и патогенеза <i>Е.Б. Татарникова, О.И. Кривошеина</i>	128
Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность у больных глаукомой. Часть 2. Влияние консервантов гипотензивных препаратов на глазную поверхность <i>А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский</i>	133
Современная хирургия катаракты. Нюансы и решения <i>А.Е. Егоров, А.Б. Мовсисян, Н.Г. Глазко</i>	142
От клеточного старения до возрастной макулярной дегенерации: роль теломер <i>Л.К. Мошетова, О.И. Абрамова, К.И. Туркина, О.П. Дмитренко, Н.С. Карпова</i>	148
КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА	
Диагностика глаукомы на этапе доклинической манифестации <i>Н.Е. Фомин, А.В. Куроедов</i>	152
Ретинобластома. Часть 1. Клинико-диагностические аспекты <i>С.В. Иванова, С.А. Кулева, Н.Н. Садовникова, М.И. Комиссаров, М.Н. Чистякова, А.В. Хохлова, Н.А. Щеголева</i>	159
Памяти Астахова Ю.С.....	165
Памяти Румянцевой О.А.....	166





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

ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТОВ С АПГ НА ТАФЛОТАН® ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ ВГД (к 12 неделе)²



*P < 0,05, **P < 0,001, ***P = 0,252

Неинтервенционное проспективное многоцентровое обсервационное открытое исследование – 118 пациентов

ВГД – внутриглазное давление, SD, standard deviation – стандартное отклонение, АПГ – аналоги простагландинов

*График адаптирован из Hommer A and Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clinical Ophthalmology. 2011;5:623-631

Краткая инструкция по применению

Регистрационный номер: ЛП-002287. **Торговое название:** Тафлотан®. **Международное непатентованное название:** Тафлупрост. **Лекарственная форма:** Капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Противоглаукомные препараты и миотики, аналоги простагландина. **Механизм действия.** Тафлупрост – фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простагландинного рецептора человека. Средство кислоты тафлупроста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем средство латанопроста. Фармакодинамические исследования на обезьянах показали, что тафлупрост снижает внутриглазное давление, усиливая увеосклеральный отток воднистой влаги. **Показания к применению:** Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. В качестве монотерапии у пациентов, которым показаны глазные капли, не содержащие консерванта; с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии; не переносящих препараты первой линии или имеющих противопоказания к этим препаратам. В качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам. Тафлупрост предназначен для пациентов старше 18 лет. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Беременность, лактация и фертильность:** Женщины с детородным потенциалом/контрацепция. Женщинам с детородным потенциалом не следует применять Тафлотан®, если они не используют адекватные средства контрацепции. **Беременность.** Нет достаточных данных о применении тафлупроста у беременных женщин. Тафлупрост может оказывать неблагоприятное фармакологическое воздействие на течение беременности и/или на плод/новорожденного ребенка. Исследования на животных продемонстрировали токсическое воздействие на репродуктивную систему. В связи с этим Тафлотан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения. **Кормление грудью.** Неизвестно, проникает ли тафлупрост или его метаболиты в грудное молоко человека. В исследовании на крысах была установлена экскреция тафлупроста в грудное молоко после местного применения. Поэтому Тафлотан® не следует применять в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза – одна капля лекарственного препарата Тафлотан® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в день, вечером. Дозу следует инстиллировать строго один раз в день, так как более частое применение может уменьшать эффект снижения внутриглазного давления. **Побочное действие.** В клинических исследованиях свыше 1400 пациентов были пролечены тафлупростом с консервантом – или в качестве монотерапии, или в качестве дополнительного препарата к лечению тимололом, 0,5%. Наиболее часто выявляемым побочным эффектом, связанным с лечением, была конъюнктивальная инъекция. Она отмечалась примерно у 13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях тафлупроста в Европе и США. В большинстве случаев конъюнктивальная инъекция была умеренной, и привела к прекращению лечения в среднем у 0,4% пациентов. В 3-месячном исследовании III фазы, в США при сравнении, состава тафлупроста 0,0015% без консерванта, с тимололом, также без консерванта, конъюнктивальная инъекция отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших тафлупрост. **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 Сантен», Нижний Сусальный 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

Ссылки:

- Balwantray C, Chauhan, Frederick S, Mikelberg, et al. Canadian Glaucoma Study Arch Ophthalmol, 2008;126(8):1030–1036.
- Hommer A and Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clinical Ophthalmology. 2011;5:623–631.

ООО «САНТЭН»: Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980 8079. www.santen.com

Santen
A Clear Vision For Life

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Interregional public organization «Glaucoma Society»



MAIN TOPIC: Anterior eye segment diseases

Professor Alevtina Brovkina Jubilee 116

ORIGINAL ARTICLES

Maintenance of visual functions in patients with a scheduled cataract surgery
I.A. Il'inskaya, S.Yu. Kopaev 117

The efficacy of LASIK and secondary piggyback IOL implantation for the enhancement after cataract surgery
E.P. Gurmizov, K.B. Pershin, N.F. Pashinova, A.Yu. Tsygankov 122

REVIEWS

State-of-the-art etiology and pathogenesis of dry eye
E.B. Tatarnikova, O.I. Krivosheina 128

IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 2. The effect of preservatives on ocular surface
A.V. Antonova, V.P. Nikolaenko, V.V. Brzheskiy 133

State-of-the-art cataract surgery. Nuances and solutions
A.E. Egorov, A.B. Movsisyan, N.G. Glazko 142

From cellular senescence towards age-related macular degeneration: the role of telomeres
L.K. Moshetova, O.I. Abramova, K.I. Turkina, O.P. Dmitrenko, N.S. Karpova 148

CLINICAL PRACTICE

Diagnostics of glaucoma before clinical manifestations
N.E. Fomin, A.V. Kuroyedov 152

Retinoblastoma. Part 1. Clinical presentations and diagnostic tools
S.V. Ivanova, S.A. Kuleva, N.N. Sadovnikova, M.I. Komissarov, M.N. Chistyakova, A.V. Khokhlova, N.A. Shchegoleva 159

In Memory of Astakhov Yu.S. 165

In Memory of Rumyantseva O.A. 166



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 20, №3, 2020

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. И.А. Королева

Редактор-корректор: Т.В. Дека

Дизайн: Д.Б. Баранов, В.В. Рочев

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. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Заказ № 281558. 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 2018 — 0,820

Дата выхода в свет 27.08.2020

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY

Vol. 20, №3, 2020

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

Irina A. Koroleva

Proof-reader: Tat'yana V. Deka

Design: Dmitry B. Baranov, Vladimir V. Rochev

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, Elektrozavodskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation
Order No. 281558. Circulation of 7000 copies

Distributed by subscription (index 57971)

Open price

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

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

The Journal is indexed in Scopus

Date of issue: 27/08/2020

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 редколлективом, 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 заменить на <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/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., Нецаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной 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.



Уважаемые коллеги!

С радостью сообщаем, что 8 июля 2020 г. журнал «Клиническая офтальмология» был принят в базу данных Scopus.

Значимость этого события трудно переоценить. У российского офтальмологического сообщества открылась новая возможность расширить присутствие своих научных статей в международном научно-информационном пространстве, развивать научные коммуникации.

Наш журнал на протяжении своей многолетней истории является ценным источником информации для научных сотрудников, практикующих врачей, преподавателей и студентов, которые бесплатно могут получить его на конференциях, на рабочем месте, прочесть полные тексты в электронном виде на сайте, за что мы благодарны, в частности, нашим партнерам, при поддержке которых издается журнал и проводятся актуальные исследования.

Мы всегда предъявляли высокие требования к качеству публикуемых материалов, поэтому на страницах «Клинической офтальмологии» содержится самая актуальная информация от ведущих специалистов, коммуницирующих в том числе с иностранными коллегами. В наших планах — продолжить повышать качество статей в соответствии с международными стандартами.

Редакционная коллегия журнала «Клиническая офтальмология» поздравляет российских офтальмологов с таким значимым событием и желает творческих успехов и научных достижений!

**Главный редактор
профессор Евгений Алексеевич Егоров**



С юбилеем!

В июне этого года отметила 90-летний юбилей Алевтина Федоровна Бровкина — советский и российский врач-офтальмолог, создатель российской офтальмоонкологической школы, лауреат Государственной премии СССР и премии Правительства РФ, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор.

Алевтина Федоровна родилась в Москве в семье служащих. С детства проявляла способности к учебе, окончила школу с золотой медалью. С 1948 по 1954 г. училась в 1-м МОЛМИ им. И.М. Сеченова, который окончила с красным дипломом, после чего до 1957 г. работала врачом в Брянской больнице и в городской больнице № 36 Москвы. В 1959 г. окончила клиническую ординатуру в Московской глазной больнице, где началась ее активная научная деятельность. При ее непосредственном участии начаты первые в нашей стране исследования по разработке комплекса инструментальных методов диагностики при заболеваниях орбиты. Разработаны методики по венографии орбиты, описана семиотика при опухолях и опухолеподобных состояниях. Алевтина Федоровна первой начала проводить исследования по компьютерной томографии в орбитологии и радиосцинтиграфии при опухолях орбиты. В 1965 г. А.Ф. Бровкина защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-рентгенологические особенности опухолей орбиты и роль ангиографии в их распознавании». В том же году была избрана по конкурсу на должность ассистента кафедры глазных болезней Института усовершенствования врачей. В 1970 г. под руководством профессора М.Л. Краснова защитила докторскую диссертацию на тему «Первичные новообразования орбиты», была избрана старшим научным сотрудником МНИИ ГБ им. Гельмгольца. С 1970 по 2004 г. Алевтина Федоровна работала в институте, где прошла путь до руководителя офтальмоонкологической службы. В 1976 г. организовала первый в стране научно-клинический отдел офтальмологии и радиологии, который занимался разработкой современных методов ранней диагностики и лечением опухолей глаза и орбиты, а также координировал работу 12 региональных центров по всей стране.

С 2004 г. Алевтина Федоровна Бровкина избрана на должность профессора кафедры офтальмологии Российской медицинской академии последиplomного образования, а в 2005 г. ей присвоено звание академика РАМН.

По сей день А.Ф. Бровкина курирует работу Городского центра новообразований органа зрения, созданного в 2003 г. на базе онкологического кабинета Офтальмологической клинической больницы г. Москвы, с 2014 г. вошедшей в состав многопрофильной ГКБ им. С.П. Боткина.

Работая в коллективе единомышленников, Алевтина Федоровна сохраняет лучшие традиции отечественной медицины, совершенствуя и внедряя в медицинскую практику новые технологии.

По результатам работ в составе коллектива авторов в 1984 г. Алевтине Федоровне Бровкиной присуждена Государственная премия СССР.

За особые заслуги в области науки в 1990 г. ей присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР».

За разработку микрохирургических технологий при орбитальных операциях и создание специальных инструментов для операций на орбите в составе коллектива авторов ей присуждена премия Правительства РФ (2000 г.).

В 2003 г. за выдающиеся заслуги в области офтальмологии (руководство по офтальмоонкологии) Алевтине Федоровне присуждена премия РАМН им. академика М.И. Авербаха.

Алевтина Федоровна является автором более 400 публикаций и более 40 патентов на изобретение в области офтальмоонкологии, членом президиума Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов, Московского научного общества офтальмологов, членом редколлегии ряда профессиональных журналов. Под ее руководством выполнены и успешно защищены 11 докторских и 40 кандидатских диссертаций.

У Алевтины Федоровны большая и дружная семья. Внуки продолжили медицинскую династию.

44-летним союзом единомышленников стал семейный и творческий тандем Алевтины Федоровны и Аркадия Павловича Нестерова — академика, известного ученого-офтальмолога, внесшего бесценный вклад в понимание сущности глаукомы.

Члены редколлегии и сотрудники редакции журнала «Клиническая офтальмология» поздравляют Алевтину Федоровну с юбилеем и желают здоровья, любви близких людей, открытия новых горизонтов развития офтальмоонкологической службы России!

Возможности сохранения зрительных функций у пациентов, ожидающих плановое хирургическое лечение катаракты

И.А. Ильинская¹, С.Ю. Копяев²

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

²ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить степень сохранения зрительных функций путем закапывания лекарственных средств, препятствующих развитию помутнения в хрусталике, у пациентов, ожидающих планового хирургического лечения катаракты, в зависимости от стадии развития катарактального процесса.

Материал и методы: на период ожидания хирургического лечения 822 пациентам было рекомендовано закапывание препарата Каталин® по 1 капле 4 р./сут. Были сформированы 2 группы: основная — 364 пациента, которые закапывали капли весь период ожидания хирургического лечения, и контрольная — 195 пациентов, которые по разным причинам отказались от закапывания капель. Обе группы дополнительно были разделены на 3 подгруппы: I подгруппа — пациенты со зрелой катарактой, II подгруппа — пациенты с незрелой катарактой, III подгруппа — пациенты с начальной катарактой. Критерием исключения 263 пациентов явилось нерегулярное закапывание или применение аналогов назначенного лекарственного средства.

Результаты исследования: период ожидания хирургического лечения в среднем составил $6,76 \pm 1,35$ мес. В обеих группах отмечалось снижение некорректированной остроты зрения (НКОЗ): в основной группе — на 37%, в контрольной — на 40%, а также изменение сферического компонента в сторону миопии. При оценке изменения исследуемых показателей в подгруппах различия ($p < 0,001$) выявлены во II подгруппе основной группы — меньшее изменение сферического компонента по сравнению с контрольной и III подгруппами, изменения НКОЗ были значительно ниже в основной, чем в контрольной.

Заключение: применение лекарственного препарата Каталин® (Senju Pharmaceutical) эффективно у пациентов с начальной катарактой. При незрелой катаракте препарат замедляет развитие рефракционных изменений. Эффективность применения препарата у пациентов со зрелой катарактой отсутствует, им целесообразно скорейшее проведение хирургического лечения за счет собственных средств.

Ключевые слова: снижение зрения, катаракта, сферический компонент, пиреноксин, терапия катаракты, хирургия катаракты.

Для цитирования: Ильинская И.А., Копяев С.Ю. Возможности сохранения зрительных функций у пациентов, ожидающих плановое хирургическое лечение катаракты. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):117–121. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-117-121.

Maintenance of visual functions in patients with a scheduled cataract surgery

I.A. Il'inskaya¹, S.Yu. Kopyaev²

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

²S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the maintenance of visual functions by administering eye drops which prevent lens opacities in patients with a scheduled cataract surgery based on the stages of cataract development.

Patients and Methods: 822 patients with a scheduled cataract surgery were recommended with the instillations of Catalin® (1 drop four times daily). The patients were divided into two groups, i.e., the study group (364 patients who used the eye drops throughout the waiting time) and the control group (195 patients who refused the eye drops for various reasons). Both groups were additionally subdivided into three subgroups, i.e., I (mature cataract), II (immature cataract), and III (early cataract). Exclusion criteria ($n=263$) were irregular instillations or the use of Catalin® analogues.

Results: the average waiting time was 6.76 ± 1.35 months. A decrease in uncorrected visual acuity (UCVA) by 37% and 40% was revealed in the study group and the control group, respectively. Additionally, a myopic shift of the spherical equivalent was detected. Significant differences ($p < 0.001$) were revealed in subgroup II, i.e., less changes in the spherical equivalent as compared with the control group and subgroup III. Meanwhile, the changes in UCVA were significantly less in the study group as compared with the control group.

Conclusion: Catalin® (Senju Pharmaceutical) is effective in early cataract. In immature cataract, this drug slows down refractive changes. In mature cataract, Catalin® is ineffective. In these patients, the earliest possible cataract surgery is required.

Keywords: vision loss, cataract, spherical equivalent, pirenexine, cataract treatment, cataract surgery.

For citation: Il'inskaya I.A., Kopyaev S.Yu. Maintenance of visual functions in patients with a scheduled cataract surgery. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):117–121. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-117-121.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие возрастной катаракты — неизбежный процесс старения организма. Среди причин обратимой слепоты и слабослышания данное заболевание занимает одно из ведущих мест в мире — 47% от общего числа глазной патологии [1–3]. В Российской Федерации на сегодняшний день диагноз «катаракта» установлен у 1200 человек на 100 тыс. населения, что в совокупности равняется 1 750 000 случаев [4]. Учитывая, что единственным эффективным способом лечения катаракты является хирургическое вмешательство (ежегодно проводится 460–480 тыс. операций), следует констатировать, что потребность в оперативном лечении удовлетворяется лишь для одной четвертой части нуждающегося населения [4]. По данным ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, очередь на оперативное вмешательство по поводу катаракты в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) в 2019 г. составила 6–8 мес. Во многих странах из-за вспышки COVID-19 списки ожидания уже давно заполнены на год вперед, что существенно влияет на доступ пациентов к медицинской помощи [5–7]. Пациенты, назначенные планово на хирургическое лечение по удалению катаракты, могут иметь негативные последствия в течение периода ожидания, включая потерю зрения и, в конечном счете, ухудшение качества жизни, связанного со здоровьем. У данной категории пациентов пропадает бинокулярное зрение и увеличивается риск падений, а вместе с ним и частота переломов тазобедренного и коленного суставов, лучезапястных повреждений, травм головы. Также длительное ожидание оперативного вмешательства негативно отражается на проводимой в дальнейшем операции. Процесс развития помутнений в хрусталике сопровождается изменением его конфигурации и преломляющей способности, возникают аметропии, астигматизм, развиваются дистрофические процессы в радужке, изменяется экскурсия зрачка, происходит дисперсия пигмента, развивается глаукома. Увеличение плотности ядра хрусталика требует применения агрессивной техники факофрагментации при оперативном лечении, применения ультразвуковой энергии большей мощности, увеличивается время операции и иригационная травма, что может привести к развитию осложнений в послеоперационном периоде. В работе нами исследована динамика некорригированной остроты зрения (НКОЗ) и авторефрактометрии как наиболее характерные показатели оценки качества жизни пациентов.

Цель исследования: оценить степень сохранения зрительных функций путем закапывания лекарственных средств, препятствующих развитию помутнения в хрусталике, у пациентов, ожидающих плановое хирургическое лечение катаракты, в зависимости от стадии развития катарактального процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объем исследований составил 822 пациента (822 глаза) с ядерными, кортикальными и задними субкапсулярными помутнениями хрусталика, обратившихся за хирургической помощью в 2019 г. в ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Средний возраст пациентов составил $71,04 \pm 0,03$ года, среди них 444 (54,01%) женщины, 378 (45,98%) мужчин. 653 пациента (653 глаза) (79,44%)

имели сопутствующие заболевания: 145 глаз (17,64%) — псевдоэкзофолиативный синдром, 66 глаз (8,02%) — «сухую» форму возрастной макулярной дегенерации, 97 глаз (11,80%) — первичную открытоугольную глаукому 1а стадии, 289 глаз (35,16%) — аномалии рефракции, у части пациентов (56 глаз (6,81%)) выявлен компенсированный сахарный диабет 2 типа. Всем пациентам было проведено двукратное стандартное офтальмологическое обследование (автокераторефрактометрия, визометрия, измерение уровня внутриглазного давления) при первом обращении и непосредственно перед госпитализацией. Специализированные обследования (определение полей зрения, электроретинография, исследование электрической чувствительности и лабильности зрительного тракта, измерение длины глаза (оптическим и ультразвуковым способом)) выполняли однократно. Во всех случаях был подтвержден диагноз катаракты как основной причины снижения зрительных функций. В связи с наличием направления в рамках программы государственных гарантий пациенты были поставлены в очередь на хирургическое лечение по ОМС. На время ожидания с целью сохранения зрительных функций и поддержания исходного уровня качества жизни пациентам рекомендовали закапывать лекарственный препарат, зарегистрированный в РФ в 2008 г. для лечения начальной катаракты, — Каталин® (Senju Pharmaceutica, Япония) по 1 капле 4 р./сут [8]. Действующим веществом препарата является пиреноксин, который инактивирует хиноидные вещества, продуцируемые при аномальном метаболизме ароматических аминокислот, и препятствует превращению водорастворимого белка кристаллина в нерастворимый на ранних этапах обменных нарушений, замедляя прогрессирование катаракты (рис. 1) [9, 10]. В зависимости от соблюдения пациентами капельного режима, который определяли непосредственно при поступлении в хирургическое отделение при сборе анамнеза, были сформированы 2 группы: основная (364 пациента (364 глаза, 44,28%), средний возраст — $71,12 \pm 0,03$ года) и контрольная (195 пациентов (195 глаз, 23,72%), средний возраст — $70,63 \pm 0,03$ года). В основную группу включили пациентов, которые закапывали капли 4 р./сут весь период ожидания хирургического лечения. НКОЗ в этой группе составила $0,46 \pm 0,05$, сферический компонент клинической рефракции — $-0,52 \pm 7,09$. В контрольную группу

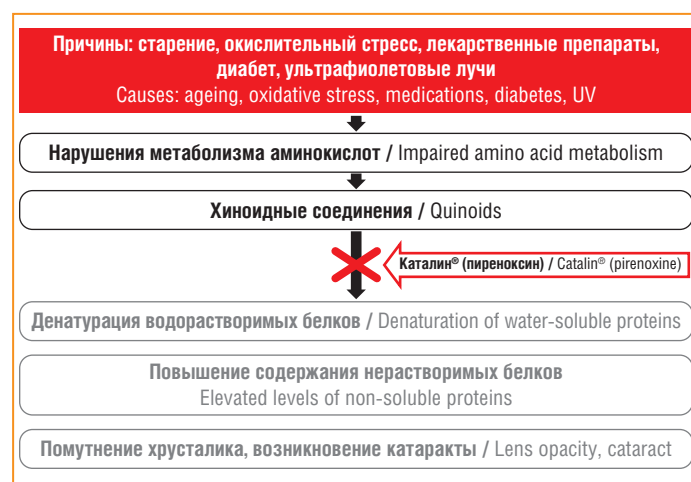


Рис. 1. Механизм действия Каталина

Fig. 1. The mechanism of action of Catalin®

Таблица 1. Характеристика клинических подгрупп ($M \pm \sigma$)
Table 1. The characteristics of clinical subgroup ($M \pm \sigma$)

Группа Group	Подгруппа Subgroup	Число глаз Eyes, n	Возраст, лет Age, years
Основная Study group	I	197	70,27±0,03
	II	102	72,16±0,03
	III	65	71,51±0,03
Контрольная Control group	I	116	70,94±0,03
	II	58	71,37±0,03
	III	21	69,56±0,03

Примечание. M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение.

Note. M – mean, σ – standard deviation.

включили пациентов, которые по разным причинам отказались от закапывания капель. НКОЗ в данной группе составила $0,47 \pm 0,05$, сферический компонент клинической рефракции $-0,23 \pm 8,17$. Кроме того, обе группы в зависимости от исходной максимально скорректированной остроты зрения были разделены на 3 подгруппы: подгруппа I – пациенты со зрелой катарактой и остротой зрения $0,1-0,3$, подгруппа II – пациенты с незрелой катарактой и остротой зрения $0,35-0,6$, подгруппа III – пациенты с начальной катарактой и остротой зрения $0,65-0,9$ (табл. 1). Критерием исключения пациентов были случаи нерегулярного закапывания – 229 (27,86%) или применения аналогов назначенного лекарственного средства – 34 (4,14%) (263 пациента из дальнейших исследований исключены). В работе изучали объем потери зрительных функций за время ожидания оперативного лечения и изменение рефракции оптической системы глаза с применением и без применения препарата, стабилизирующего процесс развития помутнений.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных комплексов Statistica 13 (StatSoft, Россия), Excel 2019 (Microsoft, США). Выпадающие значения (отличающиеся от средней арифметической более чем на 3 стандартных отклонения: $M \pm 3\sigma$) исключали. Критерий Колмогорова – Смирнова использовали для оценки нормальности распределения в формате $M \pm \sigma$; при первичном обращении и перед госпитализацией, их сравнивали с использованием парного t -критерия Стьюдента. Процентные соотношения сравнивали по критерию χ^2 . При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха – Me (IQR). Их сравнивали с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Период ожидания хирургического вмешательства в исследуемых группах составил от 4 до 8 мес., в среднем $6,76 \pm 1,35$ мес. В основной группе побочных эффектов и отрицательных реакций, связанных с применением лекарственного препарата, не выявлено. Оценка НКОЗ

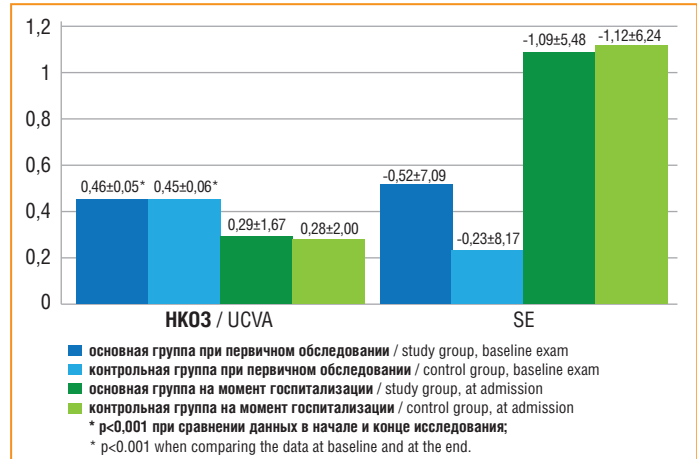


Рис. 2. Динамика изменения НКОЗ и сферического компонента клинической рефракции (SE) в группах исследования ($M \pm \sigma$)

Fig. 2. The dynamics of UCVA and spherical equivalent (SE) of clinical refraction changes in study groups ($M \pm \sigma$)

в динамике показала, что в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение ($p < 0,001$): в основной группе – на 37%, в контрольной – на 40%. При этом статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,469$). Кроме того, в обеих группах отмечалось изменение сферического компонента клинической рефракции в сторону миопии ($p < 0,001$): в основной группе произошло увеличение на 52%, в контрольной – на 79%. Различий между группами не выявлено ($p = 0,382$) (рис. 2).

В подгруппах отмечалась другая тенденция изменения исследуемых параметров. В подгруппе I, где острота зрения пациентов была $0,1-0,3$, выявлено статистически значимое снижение НКОЗ ($p < 0,01$): в основной группе – на 27%, в контрольной – на 31%, при этом различия сферического компонента клинической рефракции в обеих группах были статистически незначимы ($p = 0,441$ и $p = 0,360$). В подгруппе II у пациентов с остротой зрения $0,35-0,6$ также в обеих группах статистически значимо снизилась НКОЗ ($p < 0,001$): в основной – на 47%, в контрольной – на 50%, но при этом за счет стабилизации катарактального процесса путем закапывания капель в основной группе снижение сферического компонента клинической рефракции было незначительно – 12,5% ($p = 0,425$). В контрольной группе отмечалось резкое усиление миопической рефракции – на 192,9% ($p < 0,001$). В подгруппе III у пациентов с остротой зрения от $0,65$ до $0,9$ за счет сохранения прозрачности хрусталика в основной группе статистически значимых различий НКОЗ не выявлено (7,11%, $p = 0,235$), в то время как в контрольной группе зрительные функции имели статистически значимое снижение на 21% ($p < 0,001$). Сферический компонент клинической рефракции в обеих группах увеличился в сторону миопизации ($p < 0,001$) (рис. 3).

Сравнение основной и контрольной групп показало статистически значимые различия динамики снижения НКОЗ в III подгруппе ($p < 0,001$) (табл. 2). В основной группе за счет сохранения прозрачности хрусталика снижение данного параметра было значительно меньше по сравнению с контрольной группой. Также отмечены статистически значимые различия сферического компонента клинической рефракции между группами во II подгруппе ($p < 0,001$), в контрольной группе на фоне прогрессирования катарактального процесса отмечался резкий сдвиг в сторо-

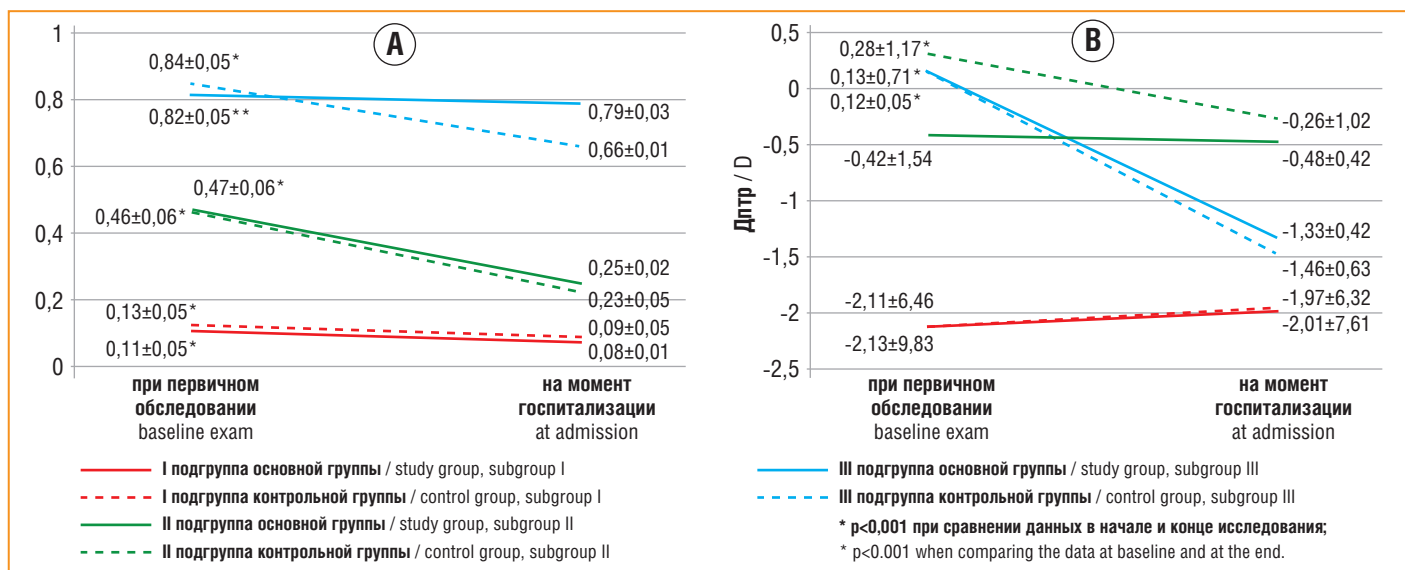


Рис. 3. Динамика изменения НКОЗ (А) и сферического компонента клинической рефракции (В) в подгруппах исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Fig. 3. The changes in UCVA (A) and the spherical equivalent of clinical refraction (B) in the subgroups ($M \pm \sigma$)

Таблица 2. Средние значения разницы изменений зрительных функций и рефракции исследуемых групп в клинических подгруппах

Table 2. Mean differences in visual acuity measurements and refraction in the subgroups

Подгруппа Subgroup	НКОЗ UCVA		p	Сферический компонент Spherical component		p
	Основная группа Study group	Контрольная группа Control group		Основная группа Study group	Контрольная группа Control group	
I	0,04±0,02	0,04±0,01	0,552	0,13±0,04	0,15±0,06	0,447
II	0,24±0,05	0,25±0,04	0,408	0,07±0,02	0,53±0,08	<0,001
III	0,02±0,01	0,17±0,03	<0,001	1,44±0,08	1,51±0,09	0,213
p	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} = 0,125$	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$	—	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} = 0,125$	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$	—

ну миопизации. Наибольшее снижение НКОЗ отмечалось во II подгруппе в обеих группах ($p < 0,001$), также статистически значимые различия были между I и III подгруппами контрольной группы ($p < 0,001$) и II подгруппой контрольной группы ($p < 0,001$). Наибольший рост миопизации был зафиксирован в III подгруппе обеих групп, наименьшая статистически значимая миопизация по отношению к другим подгруппам обеих групп отмечалась в основной группе II подгруппы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлено, что применение лекарственного препарата Каталин® (Senju Pharmaceutical, Япония) уменьшает образование новых помутнений в кортикальных слоях хрусталика и существенно замедляет развитие изменения рефракции у пациентов с начальной катарактой. У пациентов с незрелой катарактой препарат не стабилизирует развитие катарактального процесса, однако замедляет развитие рефракционных изменений, что существенно отражается на качестве жизни пациентов, т. к. они продолжают пользоваться

привычной очковой коррекцией. При зрелых катарактах эффективность применения препарата отсутствует, в этих случаях целесообразно скорейшее проведение хирургического лечения. Для предотвращения травматизма рационально предлагать таким пациентам проведение оперативного лечения в ускоренном порядке за счет собственных средств.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Сэндзю Фармацевтикал РУС» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC «Senju Pharmaceutical RUS» for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

- Коленко О.В., Егоров В.В., Дьяченко Ю.Н. Современные возможности хирургии возрастной катаракты в практике Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Современные технологии в офтальмологии. 2020;2:14–18. DOI: 10.25276/2312-4911-2020-1-14-18.
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. Вестник офтальмологии. 2006;1:35–37.

3. Parisi A.V., Downs N. Cloud cover and horizontal plane eye damaging solar IIV exposures. *Invest. J. Biometeorol.* 2004;49(2):130–136. DOI: 10.1007/s00484-004-0213-7.
4. Малиугин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(6):80–88.
5. Reddy J.C., Vaddavalli P.K., Sharma N., Sachdev M.S. et al. A new normal with cataract surgery during COVID-19 pandemic. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(7):1269–1276. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1528_20.
6. Kohnen T. The new normal for cataract and refractive surgery due to COVID-19 (SARS-CoV-2). *J Cataract Refract Surg.* 2020;46(6):809–810. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000240.
7. Napoli P.E., Nioi M., D'Aloja E., Fossarello M. Safety Recommendations and Medical Liability in Ocular Surgery during the COVID-19 Pandemic: An Unsolved Dilemma. *J Clin Med.* 2020;9(5):1403. DOI: 10.3390/jcm9051403.
8. Оганезова Ж.Г. Применение препарата Латалин в лечении возрастной катаракты. *Клиническая офтальмология.* 2013;2:74–77.
9. Полуни Г.С., Макаров И.А., Бубнова И.А. Изучение терапевтической эффективности Каталина при возрастной катаракте (срок наблюдения 1 год). *Клиническая офтальмология.* 2012;3:110–114.
10. Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Каталин — эффективный препарат для лечения катаракты. *Клиническая офтальмология.* 2014;3:176–179.

References

1. Kolenko O.V., Egorov V.V., D'jachenko Yu.N. Modern possibilities of cataract surgery in practice the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery

- Federal State Institution. *Sovremennyye tehnologii v oftalmologii* 2020;2:14–18 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2020-1-14-18.
2. Libman E.S., Shakova E.V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Vestnik oftalmologii.* 2006;1:35–37 (in Russ.).
3. Parisi A.V., Downs N. Cloud cover and horizontal plane eye damaging solar IIV exposures. *Invest. J. Biometeorol.* 2004;49(2):130–136. DOI: 10.1007/s00484-004-0213-7.
4. Maliugin B.E. State of the art cataract surgery and intraocular optical correction. *Vestnik oftalmologii.* 2014;130(6):80–88 (in Russ.).
5. Reddy J.C., Vaddavalli P.K., Sharma N., Sachdev M.S. et al. A new normal with cataract surgery during COVID-19 pandemic. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(7):1269–1276. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1528_20.
6. Kohnen T. The new normal for cataract and refractive surgery due to COVID-19 (SARS-CoV-2). *J Cataract Refract Surg.* 2020;46(6):809–810. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000240.
7. Napoli P.E., Nioi M., D'Aloja E., Fossarello M. Safety Recommendations and Medical Liability in Ocular Surgery during the COVID-19 Pandemic: An Unsolved Dilemma. *J Clin Med.* 2020;9(5):1403. DOI: 10.3390/jcm9051403.
8. Oganезова J.G. The use of the drug Catalin in the treatment of age-related cataracts. *Klinicheskaja oftal'mologija.* 2013;2:74–77 (in Russ.).
9. Polunin G.S., Makarov I.A., Bubnova I.A. *Klinicheskaja oftal'mologija.* 2012;3:110–114 (in Russ.).
10. Oganезова J.G., Egorov E.A. Catalin: effective eye drops for the treatment of senile cataract. *Klinicheskaja oftal'mologija.* 2014;3:176–179 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Ильинская Ирина Анатольевна — к.м.н., врач-офтальмолог, старший лаборант кафедры офтальмологии факультета дополнительного постдипломного образования, ORCID iD 0000-0002-2921-9781;

²Копяев Сергей Юрьевич — д.м.н., заведующий отделом хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции, ORCID iD 0000-0001-5085-6788.

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

²ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. 127486, Россия, г. Москва, Бескудниковский бульв., д. 59а.

Контактная информация: Ильинская Ирина Анатольевна, e-mail: elff6@rambler.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 25.07.2020.

About the authors:

¹Irina A. Il'inskaya — MD, PhD, ophthalmologist, senior laboratory assistant of the Department of Ophthalmology of the Faculty of Postgraduate Education, ORCID iD 0000-0002-2921-9781;

²Sergey Yu. Kopyaev — MD, PhD, Head of the Division of Lens Surgery and Intraocular Correction, ORCID iD 0000-0001-5085-6788.

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

²S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery". 59a, Beskudnikovskiy blvd., Moscow, 127486, Russian Federation.

Contact information: Irina A. Il'inskaya, e-mail: elff6@rambler.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 25.07.2020.

Эффективность LASIK и имплантации добавочных интраокулярных линз как методов докоррекции остаточных аметропий на псевдофакичных глазах

Е.П. Гурмизов¹, К.Б. Першин², Н.Ф. Пашинова², А.Ю. Цыганков²

¹ООО «ДЦ «Зрение», Санкт-Петербург, Россия

²ООО «СовМедТех», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выполнить сравнительный анализ эффективности проведения лазерного кератомилеза *in situ* и имплантации добавочных интраокулярных линз (ИОЛ) для коррекции остаточных аметропий на артрафакичных глазах.

Материал и методы: в проспективное открытое исследование вошли 74 пациента (98 глаз), которым первым этапом была проведена факоэмульсификация катаракты (n=53) или рефракционная лентэктомия (n=45) с имплантацией различных моделей ИОЛ. Критерием включения пациентов в исследование служило наличие остаточных аметропий после имплантации ИОЛ в сроки 6 мес. и более, требующих дополнительного хирургического вмешательства. Из общего количества пациентов мужчины составили 52,7% (n=39), женщины — 47,3% (n=35). Средний возраст пациентов составил 51,7±11,2 (19–86) года. Группу I составили 50 пациентов, которым проводили LASIK (72 глаза) по стандартной методике. В группу II вошли 24 пациента (26 глаз), которым проводили имплантацию добавочной ИОЛ Rayner Sulcoflex (19 глаз) и Add-onTorica-sPB A4FW (7 глаз).

Результаты исследования: в группе I значимых изменений сферического компонента рефракции в послеоперационном периоде не выявлено (0,38±1,37 и 0,33±0,55 дптр соответственно). Отмечено статистически значимое (p<0,05) снижение цилиндрического компонента рефракции с -0,93±1,35 до -0,12±0,73 дптр. В максимальном периоде наблюдения отмечено статистически значимое (p<0,05) увеличение некорригированной остроты зрения вдаль (НКОЗд) с 0,37±0,16 до 0,76±0,19, максимально корригированная острота зрения вдаль (МКОЗд) оставалась на дооперационном уровне. В группе II в послеоперационном периоде показано статистически значимое (p<0,05) увеличение НКОЗд с 0,26±0,21 до 0,84±0,16, а также незначимое (p>0,05) увеличение МКОЗд с 0,85±0,16 до 0,89±0,15. Отмечено уменьшение сферического компонента рефракции — с -0,07±3,3 до 0,02±0,48 дптр, цилиндрического компонента рефракции — с -1,17±2,4 до -0,55±0,91 дптр (p>0,05). Статистически значимых изменений показателей кератометрии не выявлено (p>0,05). Значение индекса безопасности в группе I составило 1,03, а в группе II — 1,06 (p>0,05). Аналогичные различия получены и для индекса эффективности (0,92 в группе I и 0,99 в группе II, p>0,05).

Заключение: проведенный сравнительный анализ подтвердил эффективность выполнения LASIK и имплантации добавочных ИОЛ как эффективных методов коррекции остаточной аметропии на псевдофакичных глазах. Во всех группах отмечено значимое увеличение НКОЗд. Выполнение LASIK ассоциировано со значимым снижением цилиндрического компонента рефракции. Индексы эффективности и безопасности были сопоставимы в обеих группах. Для коррекции остаточной высокой миопии и гиперметропии показана имплантация добавочных ИОЛ, а для коррекции миопии слабой и средней степени, а также гиперметропии слабой степени — LASIK. Полученные данные позволяют рекомендовать применение обоих методов докоррекции в клинической практике.

Ключевые слова: артрафакция, LASIK, добавочные ИОЛ, фемтоLASIK, докоррекция, остаточная аметропия.

Для цитирования: Гурмизов Е.П., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Эффективность LASIK и имплантации добавочных интраокулярных линз как методов докоррекции остаточных аметропий на псевдофакичных глазах. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):122–127. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-122-127.

The efficacy of LASIK and secondary piggyback IOL implantation for the enhancement after cataract surgery

E.P. Gurmizov¹, K.B. Pershin², N.F. Pashinova², A.Yu. Tsygankov²

¹LLC "Diagnostic Center "Vision", St. Petersburg, Russian Federation

²LLC "SovMedTech", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to compare the efficacy of laser-assisted *in situ* keratomileusis (LASIK) and secondary piggyback intraocular lens (IOL) implantation for residual refractive errors after cataract surgery.

Patients and Methods: prospective open-label study included 74 patients (98 eyes) who underwent cataract surgery (53 eyes) or refractive lens exchange (45 eyes) with the implantation of various IOL models. Inclusion criterion was residual refractive error persisted for 6 months or more after IOL implantation that required additional surgery. Of 74 patients, 52.7% (n=37) were men and 47.3% (n=35) were women. Mean age was 51.7±11.2 years (19–86 years). Group I included 50 patients who underwent standard LASIK (72 eyes). Group II included 24 patients (26 eyes) who underwent secondary piggyback IOL implantation (Rayner Sulcoflex, 19 eyes, or Add-onTorica-sPB A4FW, 7 eyes).

Results: in group I, no significant changes in spherical equivalent were revealed postoperatively (0.38 ± 1.37 and 0.33 ± 0.55 , respectively). Cylindrical equivalent reduced from -0.93 ± 1.35 to -0.12 ± 0.73 ($p < 0.05$). Distance uncorrected visual acuity (UCVA) significantly improved after a maximum follow-up from 0.37 ± 0.16 to 0.76 ± 0.19 ($p < 0.05$) while distance best-corrected visual acuity (BCVA) remained unchanged. In group II, distance UCVA significantly improved from 0.26 ± 0.21 to 0.84 ± 0.16 ($p < 0.05$) while distance BCVA improved from 0.85 ± 0.16 to 0.89 ± 0.15 ($p > 0.05$). Spherical and cylindrical equivalents reduced from -0.07 ± 3.3 to 0.02 ± 0.4 and from -1.17 ± 2.4 to -0.55 ± 0.91 , respectively ($p > 0.05$). No significant changes in keratometry readings were revealed ($p > 0.05$). Safety index was 1.03 in group I and 1.06 in group II ($p > 0.05$). Efficacy index was 0.92 in group I and 0.99 in group II ($p > 0.05$).

Conclusion: our findings demonstrate that both LASIK and secondary piggyback IOL implantation are effective for residual refractive errors after cataract surgery. Significant improvement of distance UCVA was revealed in both groups. LASIK results in significant decrease of cylindrical equivalent. Efficacy and safety indices were similar in the groups. Secondary piggyback IOL implantation is recommended for residual high myopia and hyperopia while LASIK is recommended for residual low to moderate myopia and low hyperopia. Therefore, both enhancement techniques may be applied in ophthalmological practice.

Keywords: pseudophakia, LASIK, secondary piggyback IOLs, femtoLASIK, enhancement, residual refractive error.

For citation: Gurmizov E.P., Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. The efficacy of LASIK and secondary piggyback IOL implantation for the enhancement after cataract surgery. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):123–127. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-122-127.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения в области создания новых моделей интраокулярных линз (ИОЛ) и разработки формул последнего поколения для расчета их оптической силы, коррекция остаточных аметропий после фактоэмульсификации катаракты или ленсэктомии и имплантации ИОЛ остается значимой проблемой в офтальмохирургии [1–3]. Частота остаточных аметропий невелика, однако их наличие осложняет зрительную и социальную адаптацию пациентов [4]. Из наиболее значимых параметров остаточных аметропий выделяют ошибку прогнозирования (prognostic error) и среднюю абсолютную погрешность (mean absolute error), при этом показано, что вид используемых формул для расчета оптической силы ИОЛ, характеристики имплантируемой линзы, возраст, пол пациентов и латеральность в одинаковой степени влияют на вероятность ошибки в послеоперационном периоде [5]. Вместе с тем в литературе доступно ограниченное количество работ, в которых проводят сравнительный анализ нескольких методов коррекции остаточных аметропий на псевдофакических глазах.

Цель исследования — выполнить сравнительный анализ эффективности проведения лазерного кератомилеа *in situ* и имплантации добавочных ИОЛ для коррекции остаточных аметропий на артификачных глазах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 74 пациента (98 глаз) с фактоэмульсификацией катаракты ($n=53$) или удалением прозрачного хрусталика с рефракционной целью ($n=45$) и имплантацией ИОЛ в 2012–2017 гг. Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие остаточных рефракционных погрешностей после имплантации ИОЛ в сроки 6 мес. и более, что привело к необходимости дополнительных хирургических вмешательств. Женщины составили 47,3% ($n=35$), мужчины — 52,7% ($n=39$). Возрастной диапазон варьировал от 19 до 86 ($51,7 \pm 11,2$) лет.

Всем пациентам проводили как стандартное (авторефрактометрия, тонометрия, визометрия, компьютерная периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия в условиях максимального мидриаза), так и специальное (кератотопография, эхография, ультразвуковая пахиметрия, оптическая когерентная биометрия с определением аксиальной

длины глаза, глубины передней камеры и кривизны роговицы, по показаниям — оптическая когерентная томография) офтальмологическое обследование.

Вид используемой докоррекции определил выделение групп пациентов. Группу I составили 50 пациентов, которым проводили LASIK (72 глаза) по стандартной методике. В 6 (8,3%) случаях использовали сопровождение на фемтосекундном лазере FS200 WaveLight (Alcon, США). Средняя оптическая сила имплантированных до начала исследования ИОЛ составила $21,7 \pm 3,4$ (от 13 до 30) дптр. Целевая рефракция варьировала в диапазоне от $-0,25$ до $0,25$ дптр у большинства пациентов (97,5%), в 2 случаях она составила $-1,5$ и $-2,5$ дптр. Средний период наблюдения составил $7,1 \pm 1,2$ (от 6 до 12) мес.

В группу II вошли 24 пациента (26 глаз), которым проводили имплантацию добавочных ИОЛ Rayner Sulcoflex ($n=19$; 73,1%) и Add-on Torica-sPB A4FW ($n=7$; 26,9%) согласно методикам, описанным нами ранее [6, 7]. Целевая рефракция также варьировала в диапазоне от $-0,25$ до $0,25$ дптр. Средний период наблюдения составил $6,6 \pm 1,0$ (от 6 до 10) мес.

Из сопутствующей офтальмологической патологии в группе I в предоперационном периоде отмечали: сочетание «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД), миопии высокой степени и стафиломы ($n=2$; 2,8%), ВМД ($n=12$; 16,7%), глаукому I стадии ($n=1$; 1,4%), амблиопию различного генеза ($n=21$; 29,2%) и дистрофию Фукса ($n=2$; 2,8%). В группе II определяли ВМД ($n=3$; 11,5%), глаукому I стадии ($n=2$; 7,7%), стационарный кератоконус ($n=3$; 11,5%), амблиопию ($n=2$; 7,7%) и состояние после LASIK при миопии высокой степени ($n=2$; 7,7%).

У всех пациентов монолатерально исследовали основные биометрические и рефракционные функциональные параметры в послеоперационном периоде. Помимо этого, определяли индексы безопасности и эффективности. Индекс эффективности соответствовал соотношению средней некорригированной (НКОЗд) и максимально корригированной (МКОЗд) остроты зрения вдаль в послеоперационном периоде, а индекс безопасности — средней МКОЗд в после- и дооперационном периоде.

Основные характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением компьютерных программ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в дооперационном периоде

Table 1. Preoperative clinical characteristics of patients

Показатель Parameter	Группа I (LASIK) Group I (LASIK)	Группа II (добавочные ИОЛ) Group II (secondary IOL)
Возраст, годы Age, years	50,8±13,9 (19–79)	53,5±18,2 (23–86)
Пол: муж./жен. Gender: men/women	23/27	16/8
Сферический компонент рефракции, дптр Spherical equivalent, D	0,38±1,37 (-4,25–3,0)	-0,07±3,29 (-7,5–6,75)
Цилиндрический компонент рефракции, дптр Cylindrical equivalent, D	-0,93±1,35 (-4,0–2,75)	-1,17±2,40 (-5,5–2,75)
Ось цилиндра, градусы Cylinder axis, degrees	99,1±57,3 (0–179)	102,9±46,6 (4–173)
Показатели кератометрии Keratometry values		
K1	42,3±2,9 (35,25–47,75)	40,7±3,89 (29–45)
K2	44,0±2,17 (37,0–48,25)	43,3±4,79 (31–50,75)
НКОЗд Distance UCVA	0,37±0,16 (0,05–0,85)	0,26±0,21 (0,02–0,7)
МКОЗд Distance BCVA	0,83±0,16 (0,5–1,0)	0,85±0,16 (0,5–1,0)

Примечание. Значимых различий между пациентами 2 групп в дооперационном периоде не выявлено ($p>0,05$). НКОЗд – некорригированная острота зрения вдаль, МКОЗд – максимально корригированная острота зрения вдаль.

Note. No significant differences between the groups preoperatively ($p>0,05$). UCVA – uncorrected visual acuity, BCVA – best-corrected visual acuity.

Microsoft Excel 2010 (Microsoft corp., США) и Statistica 10.1 (StatSoft, США). Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от него (SD), минимальные и максимальные значения. При оценке достоверности результатов применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения частоты встречаемости признака применяли точный критерий Фишера. Доверительный интервал составил 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе I значимых изменений сферического компонента рефракции в послеоперационном периоде не выявлено ($0,38±1,37$ дптр и $0,33±0,55$ дптр соответственно), при этом максимальное значение составило $±1,5$ дптр (рис. 1). Отмечено статистически значимое ($p<0,05$) снижение цилиндрического компонента рефракции с $-0,93±1,35$ до $-0,12±0,73$ (рис. 2), в 3 случаях значения показателя превысили $±1,5$ дптр. В максимальном периоде наблюдения отмечено статистически значимое ($p<0,05$) увеличение НКОЗд с $0,37±0,16$ до $0,76±0,19$, МКОЗд оставалась на дооперационном уровне. При анализе данных кератометрии в послеоперационном периоде ($K1=42,2±2,14$

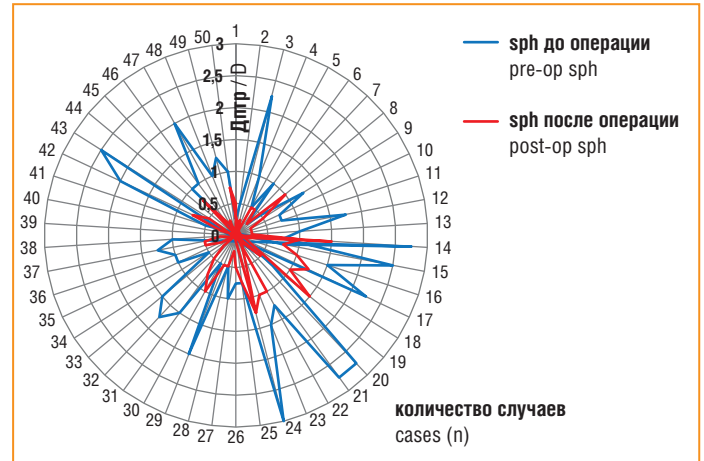


Рис. 1. Диаграмма значений сферического компонента рефракции в до- и послеоперационном периоде в группе I
Fig. 1. Pre- and postoperative spherical equivalent in group I

и $K2=43,5±6,12$) значимых различий по сравнению с дооперационными показателями не выявлено ($p>0,05$).

В группе II в послеоперационном периоде показано статистически значимое ($p<0,05$) увеличение НКОЗд с $0,26±0,21$ дптр до $0,84±0,16$ дптр, а также незначимое ($p>0,05$) увеличение МКОЗд с $0,85±0,16$ дптр до $0,89±0,15$ дптр. Отмечено уменьшение сферического компонента рефракции с $-0,07±3,3$ до $0,02±0,48$ дптр, цилиндрического компонента рефракции — с $-1,17±2,4$ до $-0,55±,91$ дптр, однако различия в до- и послеоперационном периоде не были статистически значимыми ($p>0,05$). Для сферического компонента рефракции максимальное значение составило -1 дптр, для цилиндрического — $-1,5$ дптр (рис. 3, 4). Отсутствие значимых различий выявлено и при сравнении показателей кератометрии в группах I и II ($40,7±3,89$ и $40,6±4,05$ для K1 и $43,3±4,79$ и $43,1±4,96$ для K2 соответственно). В 4 случаях отмечена ротация имплантированной добавочной ИОЛ, что потребовало дополнительного хирургического вмешательства.

При анализе индекса безопасности его значение в группе I составило 1,03, а в группе II — 1,06, при этом различия не были статистически значимыми ($p>0,05$). Анало-

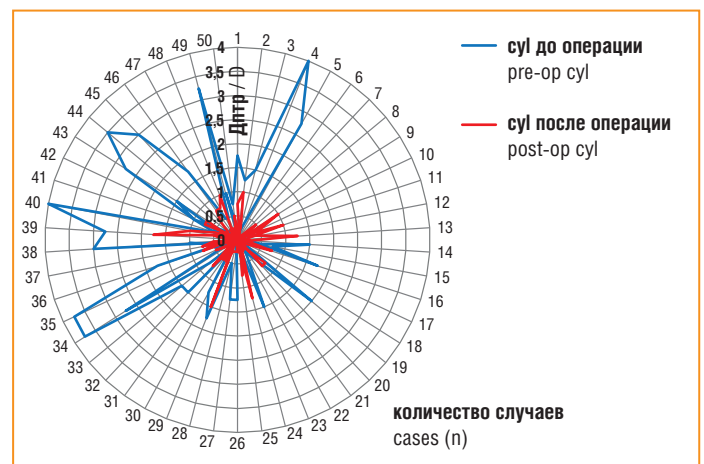


Рис. 2. Диаграмма значений цилиндрического компонента рефракции в до- и послеоперационном периоде в группе I
Fig. 2. Pre- and postoperative cylindrical equivalent in group I

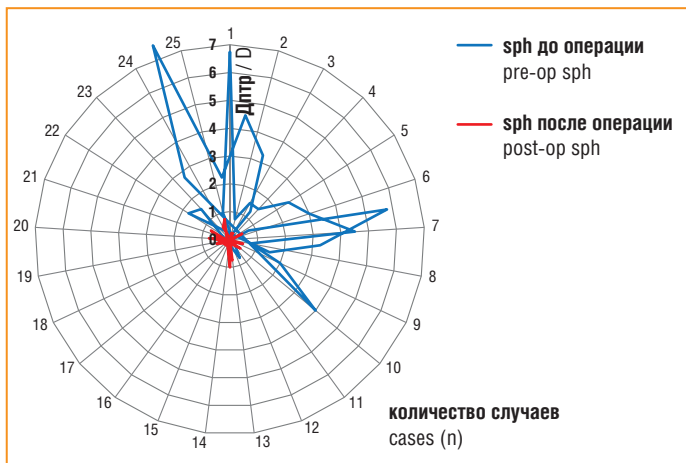


Рис. 3. Диаграмма значений сферического компонента рефракции в до- и послеоперационном периоде в группе II

Fig. 3. Pre- and postoperative spherical equivalent in group II

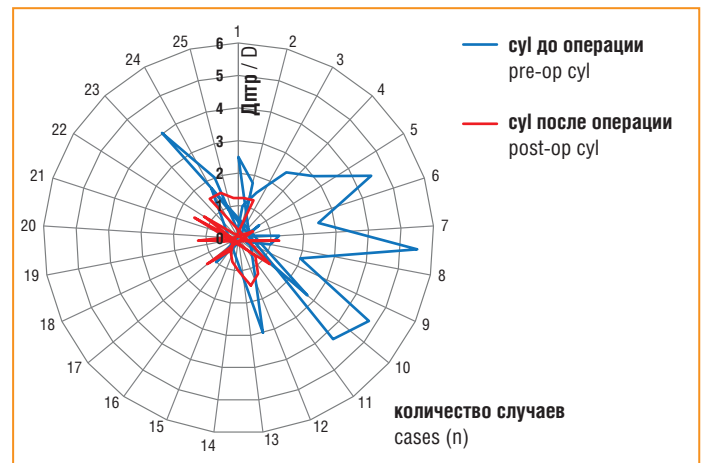


Рис. 4. Диаграмма значений цилиндрического компонента рефракции в до- и послеоперационном периоде в группе II

Fig. 4. Pre- and postoperative cylindrical equivalent in group II

гичные различия получены и для индекса эффективности (0,92 в группе I и 0,99 в группе II соответственно; $p > 0,05$), что может быть связано с большим разбросом дооперационных значений НКОЗд и МКОЗд в группе II.

Дополнительно пациентов обеих групп разделили в зависимости от типа аметропии на подгруппы: А — пациенты с гиперметропией и гиперметропией в сочетании с астигматизмом, В — с миопией и миопией в сочетании с астигматизмом.

В группе IA (49 глаз) отмечено увеличение НКОЗд с $0,38 \pm 0,16$ дптр до $0,75 \pm 0,18$ дптр ($p < 0,05$), изменения МКОЗд не достигли уровня статистической значимости. Показано статистически значимое снижение сферического компонента рефракции с $1,22 \pm 0,41$ дптр до $0,45 \pm 0,08$ дптр ($p < 0,05$), цилиндрического компонента рефракции — с $-0,98 \pm 0,2$ дптр до $-0,09 \pm 0,17$ дптр ($p < 0,05$). Показатели кератометрии K1 и K2 изменялись незначимо ($41,4 \pm 2,18$ против $41,8 \pm 2,25$ и $43,4 \pm 2,08$ против $43,3 \pm 1,9$ соответственно; $p > 0,05$).

Для пациентов группы IB показан рост НКОЗд с $0,30 \pm 0,15$ дптр до $0,78 \pm 0,21$ дптр ($p < 0,05$), МКОЗд — с $0,84 \pm 0,11$ дптр до $0,87 \pm 0,12$ дптр ($p > 0,05$). Отмечено значимое изменение сферического компонента рефракции с $-0,96 \pm 0,7$ дптр до $0,05 \pm 0,65$ дптр, т. е. целевой эметропии ($p < 0,05$), и статистически незначимое — цилиндрического компонента рефракции с $-0,8 \pm 0,53$ дптр до $-0,39 \pm 0,42$ дптр ($p > 0,05$). В послеоперационном периоде показано статистически незначимое снижение показателей кератометрии K1 и K2 — с $44,2 \pm 1,6$ до $43,2 \pm 1,7$ и с $45,3 \pm 1,4$ до $44,2 \pm 1,5$ соответственно ($p < 0,05$).

В группе IIA (13 глаз) отмечен рост НКОЗд с $0,34 \pm 0,22$ дптр в дооперационном периоде до $0,87 \pm 0,13$ дптр в послеоперационном ($p < 0,05$), значения МКОЗд оставались аналогичными таковым до операции. Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение сферического компонента рефракции с $2,42 \pm 1,74$ дптр до $-0,14 \pm 0,5$ дптр, а также изменение цилиндрического компонента рефракции с $-0,17 \pm 2,42$ дптр до $-0,15 \pm 0,91$ дптр ($p > 0,05$).

Группа IIВ (12 глаз) при исходно более низких показателях НКОЗд ($0,16 \pm 0,15$ дптр) характеризовалась значимым ростом показателя до $0,80 \pm 0,18$ дптр ($p < 0,05$), а также статистически незначимым увеличе-

нием МКОЗд с $0,81 \pm 0,15$ дптр до $0,91 \pm 0,13$ дптр в послеоперационном периоде ($p > 0,05$). Отмечено снижение сферического компонента рефракции с $-2,95 \pm 2,27$ дптр до $0,16 \pm 0,42$ дптр ($p < 0,05$) и цилиндрического компонента рефракции с $-2,61 \pm 1,55$ дптр до $-0,59 \pm 0,96$ дптр в максимальном периоде наблюдения ($p < 0,05$).

При проведении сравнительного анализа между группами IA и IIA, IB и IIВ отмечено преимущество метода имплантации добавочных ИОЛ для коррекции остаточной гиперметропии средней и высокой степени, а также миопии высокой степени. У пациентов с остаточной миопией слабой и средней степени, а также гиперметропией слабой степени возможна эффективная коррекция с применением LASIK.

Выбор метода докоррекции остаточных аметропий после имплантации ИОЛ остается актуальной проблемой офтальмологии. Широкое внедрение в клиническую практику новых технологий коррекции, разработка новых режимов рефракционной хирургии и типов добавочных ИОЛ позволяют проводить коррекцию в зависимости от конкретных анатомических и функциональных характеристик пациента.

Нам не удалось найти в литературе аналогичных исследований, посвященных сравнительному анализу результатов проведения LASIK и имплантации добавочных ИОЛ у сопоставимых групп пациентов. Проведено большое количество исследований, посвященных основным методам коррекции аметропий на псевдофакичных глазах, включая рефракционные вмешательства, замену ИОЛ и имплантацию добавочной ИОЛ [8–12]. Вместе с тем в большинстве работ представлен анализ собственных данных об эффективности применения одного из указанных методов докоррекции. В единичных работах приведены данные о результатах сравнительного анализа двух и более способов коррекции остаточных аметропий. Так, в работе Н.Е. El Awady et al. представлен анализ результатов докоррекции у 23 пациентов методами имплантации добавочных сулькусных ИОЛ и замены ИОЛ. Согласно мнению авторов имплантация добавочной ИОЛ является безопасной, эффективной и технически несложной альтернативой замены ИОЛ у пациентов с остаточной миопией или гиперметропией после имплантации первой ИОЛ [13].

В России сравнительный анализ впервые проведен в работе М.М. Бикбова и соавт. (2012). Авторы изучали изменения аберраций оптической системы артификачного глаза после имплантации добавочной ИОЛ Sulcoflex и LASIK, при этом в обеих группах отмечено уменьшение аберраций низшего порядка без увеличения суммарных аберраций высшего порядка [14]. Схожие данные представлены в работе Ю.В. Тахтаева и Е.Г. Богачука. Авторы проводили оценку индуцированных аметропий и контрастной чувствительности после выполнения LASIK, имплантации добавочных ИОЛ и замены ИОЛ на артификачных глазах. Наименьшие значения контрастной чувствительности получены в группе с имплантацией добавочных ИОЛ [15]. В нашей работе оценку данных показателей не проводили.

В работе M.I. Khan и M. Muhtaseb представлены данные об имплантации добавочной ИОЛ Sulcoflex 4 пациентам, при этом у одного из них в анамнезе отмечены двухсторонний LASIK и рефракционная ленсэктомия с имплантацией аккомодирующей ИОЛ, а у троих — экстракция катаракты с имплантацией монофокальной ИОЛ. Во всех описанных случаях отмечена положительная рефракционная динамика [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ подтвердил эффективность выполнения LASIK и имплантации добавочных ИОЛ как эффективных методов коррекции остаточной аметропии на псевдофакичных глазах. Во всех группах отмечено значимое увеличение НКОЗд. Выполнение LASIK ассоциировано со значимым снижением цилиндрического компонента рефракции. Индексы эффективности и безопасности были сопоставимы в обеих группах. Для коррекции остаточной высокой миопии и гиперметропии показана имплантация добавочных ИОЛ, а для коррекции миопии слабой и средней степени, а также гиперметропии слабой степени — LASIK. Полученные данные позволяют рекомендовать применение обоих методов докоррекции на артификачных глазах в клинической практике.

Литература

- Garcia-Zalznak D.E., Yeu E. Refractive Enhancements After Cataract Surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 2016;56(3):85–91. DOI: 10.1097/IO.0000000000000121.
- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. Коррекция остаточной аметропии после факоемульсификации катаракты. Часть 1. Кераторефракционные подходы. *Офтальмология.* 2017;14(1):18–26. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-18-26.
- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. Коррекция остаточной аметропии после факоемульсификации катаракты. Часть 2. Интраокулярные подходы. *Офтальмология.* 2017;14(2):106–112. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-106-112.
- Посвалюк В.Д. Клинические результаты коррекции вторичных аметропий у пациентов с артификацией. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016;3(65):74–75. DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2016.3.74-76.
- Popov I., Valašková J., Krásnik V., Tomčíková D. Effect of multiple variables on the refractive error after cataract surgery. *Cesk Slov Oftalmol.* 2019;74(4):158–161. DOI: 10.31348/2018/1/4-6-2018.
- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Гурмизов Е.П., Цыганков А.Ю. Результаты имплантации добавочной псевдофакичной торической сулькусной интраокулярной линзы для коррекции остаточной аметропии после факоемульсификации катаракты. *Медицинский альманах.* 2018;2(53):68–71. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-2-68-70.
- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалов М.Е. и др. Коррекция роговичного астигматизма высокой степени в ходе хирургического лечения катаракты. *Офтальмология.* 2018;15(4):405–410. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-405-410.
- Habot-Wilner Z., Sachs D., Cahane M. et al. Refractive results with secondary piggyback implantation to correct pseudophakic refractive errors. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(11):2101–2103. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.05.023.
- Eissa S.A. Management of pseudophakic myopic anisometropic amblyopia with piggyback Visian implantable collamer lens. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(2):188–193. DOI: 10.1111/aos.13203.

- Ang R.E., Reyes R.M., Solis M.L. Reversal of a presbyopic LASIK treatment. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:115–119. DOI: 10.2147/OPTH.S72676.
- Гурмизов Е.П., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Результаты докоррекции методами LASIK и ФРК на артификачных глазах в зависимости от типа имплантированной ИОЛ. *Клиническая офтальмология.* 2019;19(2):67–72. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-67-72.
- Gundersen K.G., Potvin R. A review of results after implantation of a secondary intraocular lens to correct residual refractive error after cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1791–1796. DOI: 10.2147/OPTH.S144675.
- El Awady H.E., Ghanem A.A. Secondary piggyback implantation versus IOL exchange for symptomatic pseudophakic residual ametropia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(7):1861–1866. DOI: 10.1007/s00417-013-2283-x.
- Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Хуснитдинов И.И., Маннанова Р.Ф. Сравнительный анализ изменений аберраций оптической системы артификачного глаза после имплантации добавочной ИОЛ Sulcoflex и эксимерлазерного интрастромального кератомилеза. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2012;12(148):19–22.
- Тахтаев Ю.В., Богачук Е.Г. Оценка функционального зрения у пациентов с бифокальной артификацией после устранения дефокусировок различными методами. *Офтальмологические ведомости.* 2016;9(1):19–23. DOI: 10.17816/OV9119-23.
- Khan M.I., Muhtaseb M. Performance of the Sulcoflex piggyback intraocular lens in pseudophakic patients. *J Refract Surg.* 2011;27(9):693–696. DOI: 10.3928/1081597X-20110512-01.

References

- Garcia-Zalznak D.E., Yeu E. Refractive Enhancements After Cataract Surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 2016;56(3):85–91. DOI: 10.1097/IO.0000000000000121.
- Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A. Yu. et al. Management of residual refractive error after cataract phacoemulsification. Part 1. Keratorefractive approaches. *Ophthalmology in Russia.* 2017;14(1):18–26 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-18-26.
- Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. et al. Management of residual refractive error after cataract phacoemulsification. Part 2. Intraocular approaches. *Ophthalmology in Russia.* 2017;14(2):106–112 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-106-112.
- Posvaliuk V.D. Clinical results of the secondary correction of ametropia in patients with pseudophakia. *Tihookeanskij medicinskij žurnal.* 2016;3(65):74–75 (in Russ.). DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2016.3.74-76.
- Popov I., Valašková J., Krásnik V., Tomčíková D. Effect of multiple variables on the refractive error after cataract surgery. *Cesk Slov Oftalmol.* 2019;74(4):158–161. DOI: 10.31348/2018/1/4-6-2018.
- Pershin K.B., Pashinova N.F., Gurmizov E.P., Tsygankov A.Yu. Results of implantation of additional pseudophakic sulcus intraocular lens for the correction of residual ametropia after phacoemulsification of cataract. *Meditsinskij al'manakh.* 2018;2(53):68–71 (in Russ.). DOI: 10.21145/2499-9954-2018-2-68-70.
- Pershin K.B., Pashinova N.F., Kononov M.E. et al. Correction of high corneal astigmatism during cataract surgery. *Ophthalmology in Russia.* 2018;15(4):405–410 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-405-410.
- Habot-Wilner Z., Sachs D., Cahane M. et al. Refractive results with secondary piggyback implantation to correct pseudophakic refractive errors. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(11):2101–2103. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.05.023.
- Eissa S.A. Management of pseudophakic myopic anisometropic amblyopia with piggyback Visian implantable collamer lens. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(2):188–193. DOI: 10.1111/aos.13203.
- Ang R.E., Reyes R.M., Solis M.L. Reversal of a presbyopic LASIK treatment. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:115–119. DOI: 10.2147/OPTH.S72676.
- Gurmizov E.P., Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. The outcomes of residual ametropia correction by LASIK and PRK on pseudophakic eye depending in IOL model. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019;19(2):67–72 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-67-72.
- Gundersen K.G., Potvin R. A review of results after implantation of a secondary intraocular lens to correct residual refractive error after cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1791–1796. DOI: 10.2147/OPTH.S144675.
- El Awady H.E., Ghanem A.A. Secondary piggyback implantation versus IOL exchange for symptomatic pseudophakic residual ametropia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(7):1861–1866. DOI: 10.1007/s00417-013-2283-x.
- Bikbov M.M., Bikbulatova A.A., Khushitdinov I.I., Mannanova R.F. Comparison analysis of changes of pseudophakic eye optic system aberrations after add-on IOL Sulcoflex implantation and excimerlaser intrastromal keratomileusis. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2012;12(148):19–22 (in Russ.).
- Takhtayev Y.V., Bogachuk E.G. Current estimate of functional vision in patients with bifocal pseudophakia after correction of residual defocus by different methods. *Oftalmologicheskiye vedomosti.* 2012;12(148):19–22 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV9119-23.
- Khan M.I., Muhtaseb M. Performance of the Sulcoflex piggyback intraocular lens in pseudophakic patients. *J Refract Surg.* 2011;27(9):693–696. DOI: 10.3928/1081597X-20110512-01.

Сведения об авторах:

¹Гурмизов Евгений Петрович — к.м.н., главный врач, ORCID iD 0000-0002-3438-3404;

²Першин Кирилл Борисович — д.м.н., профессор, медицинский директор, ORCID iD 0000-0003-3445-8899;

²Пашинова Надежда Федоровна — д.м.н., главный врач, ORCID iD 0000-0001-5973-0102;

²Цыганков Александр Юрьевич — к.м.н., научный референт медицинского директора, ORCID iD 0000-0001-9475-3545.

¹ООО «ДЦ «Зрение». 191023, Россия, г. Санкт-Петербург, Апраксин пер., д. 6.

²ООО «СовМедТех». 109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, д.3, стр. 1.

Контактная информация: Цыганков Александр Юрьевич, e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила** 05.11.2019.

About the authors:

¹Evgeniy P. Gurmizov — MD, PhD, Head Doctor, ORCID iD 0000-0002-3438-3404;

²Kirill B. Pershin — MD, PhD, Professor, Medical Director, ORCID iD 0000-0003-3445-8899;

²Nadezhda F. Pashinova — MD, PhD, Head Doctor, ORCID iD 0000-0001-5973-0102;

²Aleksandr Yu. Tsygankov — MD, PhD, Scientific Advisor of Medical Director, ORCID iD 0000-0001-9475-3545.

¹LLC "Diagnostic Center "Vision". 6, Apraksin lane, St. Petersburg, 191023, Russian Federation.

²LLC "SovMedTech". 3/1, Marksistskaya str., Moscow, 109147, Russian Federation.

Contact information: Aleksandr Yu. Tsygankov, e-mail: alextsygankov1986@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** 05.11.2019.

Синдром «сухого глаза»: современные аспекты этиологии и патогенеза

Е.Б. Татарникова, О.И. Кривошеина

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время рассмотрению причин возникновения, способов диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» (ССГ) посвящено много исследований во всем мире. Существующая тенденция связана с увеличивающейся распространенностью, отсутствием единой концепции развития синдрома и недостаточной эффективности существующей терапии. ССГ проявляется чувством дискомфорта и сухости в глазах, затушевыванием зрения, плохой переносимостью ветра и дыма. Существенным недостатком консервативного лечения данной патологии является необходимость постоянных, а нередко и пожизненных инстилляций увлажняющих капель. Хирургическое лечение сопряжено с риском повреждения роговицы и конъюнктивы, а также присоединения инфекции в послеоперационном периоде. Необходимость поиска новых эффективных методов терапии ССГ очевидна, так же как и углубленное изучение его этиологии и патогенеза. В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, затрагивающий последние данные о распространенности ССГ среди различных групп населения, существующих факторах риска и условиях возникновения. Изученный материал также содержит сведения об основных патогенетических механизмах формирования данного синдрома. При наличии более полного представления о причинах и механизмах развития ССГ облегчается его диагностика, что способствует своевременному назначению лечения и профилактике.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезная пленка, гиперосмолярность, нейросенсорные механизмы, окислительный стресс. **Для цитирования:** Татарникова Е.Б., Кривошеина О.И. Синдром «сухого глаза»: современные аспекты этиологии и патогенеза. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):128–132. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-128-132.

State-of-the-art etiology and pathogenesis of dry eye

E.B. Tatarnikova, O.I. Krivosheina

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Numerous studies on the causes, diagnosis, and treatment for dry eye are now underway worldwide. Current tendency is accounted for by growing prevalence, no common conception of the development, and inadequate efficiency of available treatment for dry eye. Dry eye manifests by ocular discomfort and dryness, blurred vision, and sensitivity to wind and smoke. A constant (and sometimes lifelong) need for ocular lubricants is an important limitation of pharmacotherapy for this disease. Surgery is associated with the risk of corneal and conjunctival damage and postoperative infections. Therefore, novel treatment approaches as well as in-depth study of dry eye etiology and pathogenesis are required. This article reviews domestic and foreign publications highlighting recent data on dry eye prevalence in various population groups, its risk factors, and background. Major pathogenic mechanisms of dry eye are also discussed. Detailed information on the causes and mechanisms of the development of dry eye contributes to the diagnosis and, as a result, early treatment and prevention.

Keywords: dry eye, tear film, hyperosmolarity, neurosensory mechanisms, oxidative stress.

For citation: Tatarnikova E.B., Krivosheina O.I. State-of-the-art etiology and pathogenesis of dry eye. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):128–132. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-128-132.

Причины возникновения синдрома «сухого глаза»

В настоящее время синдром «сухого глаза» (ССГ) рассматривается как многофакторное заболевание поверхности глаза, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки (СП) и сопровождающееся офтальмологической симптоматикой. Среди этиологических факторов наиболее важная роль, согласно общепризнанному мнению [1, 2], принадлежит нестабильности и гиперосмолярности СП, воспалению и повреждению поверхности глаза, а также нейросенсорным аномалиям.

Глазная поверхность включает в себя эпителий роговицы, лимба и конъюнктивы, а также веки и железы, рас-

полагающиеся в толще век, СП, слезопродуцирующие и слезоотводящие органы. Перечисленные структуры образуют единую систему, имеющую общие иннервацию, кровоснабжение, эндокринную и иммунную регуляцию [1]. СП является первым барьером на пути факторов внешнего воздействия, выполняя защитную, оптическую и метаболическую функции [3]. Благодаря наличию бактерицидных свойств СП защищает глазную поверхность от инфекционных агентов и попадания мелких инородных тел. Формируя на поверхности роговицы идеальную сферическую форму, СП создает условия для оптимальной рефракции. Даже небольшое локальное высыхание глазной поверхности в пределах 0,3 мкм² и до 0,5 мкм в глубину сопровождается

нарушением зрительного восприятия [3]. Немаловажными функциями СП являются обеспечение нормальных метаболических процессов в роговице и постоянное увлажнение ее поверхности.

Толщина СП варьирует от 7 до 40 мкм у здоровых людей и состоит из липидного, водного и муцинового слоев. Поверхностный липидный слой толщиной 0,11 мкм создается секретом мейбомиевых желез, замедляет испарение слезы и способствует ее равномерному распределению. В состав этого слоя входят полярные и неполярные липиды и белки, которые удерживаются вместе благодаря ионным и водородным связям, а также силам Ван-дер-Ваальса. Водный слой СП имеет толщину около 7 мкм и образуется за счет секреции слезы основной слезной железой и дополнительными слезными железами Крауза и Вольфринга. Водный компонент содержит электролиты и около 60 различных белков, обеспечивающих различные функции слезы. Так, например, один из основных белков лизоцим (20–40% от общего содержания белка) способен разрушать клеточные стенки бактерий. Лактоферрин обладает антибактериальными и антиоксидантными функциями, а эпидермальный фактор роста способствует заживлению дефектов роговицы. Кроме того, в водном слое СП содержится альбумин, трансферрин, иммуноглобулины (Ig) классов А, М и G. Внутренний гидрофильный муциновый слой СП (средняя толщина 0,02–0,05 мкм), формирующийся бокаловидными и эпителиальными клетками конъюнктивы, связывается с глазной поверхностью благодаря рыхлому прикреплению к гликокаликсу переднего эпителия роговицы. Гликокаликс эпителиоцитов роговой оболочки содержит трансмембранные муцины, препятствующие проникновению патогенных микроорганизмов в ткань роговицы и обеспечивающие гладкость глазной поверхности, позволяя эпителию век скользить по эпителию роговицы с минимальным трением во время моргания и других движений глаз [4]. Трансмембранные муцины взаимодействуют с растворимыми, гелеобразующими муцинами, которые свободно перемещаются в СП, функционируя как очищающие белки. Необходимо отметить, что все компоненты СП находятся в гомеостазе за счет постоянного испарения и последующей их выработки. Нарушение данного равновесия приводит к развитию ССГ.

На основании данных, представленных исследовательской группой DryEyeWorkshop в 2017 г. о распространенности ССГ от 5% до 75%, этот синдром относят к актуальной проблеме в здравоохранении во всем мире [1, 5–7]. Так, например, в последнее 10-летие наблюдается рост заболеваемости ССГ у пожилых людей [1, 5, 8–10], в связи с чем возраст старше 40 лет является одним из факторов риска возникновения синдрома. У женщин субъективные и объективные признаки ССГ обнаруживаются в 1,7 раза чаще, чем мужчин [11], что обусловлено возрастным дефицитом андрогенов [1, 12, 13]. Однако симптомы ССГ выявляются и у лиц молодого возраста: у 25% студентов и 30–65% офисных работников [5, 7, 14].

Неуклонный рост распространенности ССГ отмечается практически во всех регионах земного шара: в странах Юго-Восточной Азии этот показатель составляет 20,0–52,4%, в США и Испании — около 18,4%, во Франции — 39,2%, в Сингапуре — 12,3% [8]. Такая вариабельность показателей распространенности ССГ обусловлена отсутствием официальной статистической отчетности по всем странам [1], использованием различных диагностических

критериев при установлении патологии, а также зачастую отсутствием корреляции между предъявляемыми жалобами и объективными симптомами [15, 16].

Необходимо отметить, что увеличение количества пациентов, страдающих ССГ, в значительной степени связано с широким использованием достижений прогресса: компьютеров, смартфонов, кондиционеров и др. [17, 18]. Не менее важной причиной возникновения синдрома является наличие аутоиммунных и аллергических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Стивенса — Джонсона, поллиноз и др. [19, 20]. В научной литературе описаны клинические проявления ССГ при патологии щитовидной железы, нарушениях обмена веществ, инфекционных заболеваниях [21, 22].

Особое значение для развития синдрома имеют различные заболевания органа зрения. ССГ встречается у пациентов с хроническими конъюнктивитами различной этиологии, рубцами роговицы и конъюнктивы, лагофтальмом, эндокринной офтальмопатией, ожоговой болезнью глаз и др. [1, 23]. Проведение различных оперативных вмешательств на роговице (рефракционные операции, кератопластика), факэмульсификация катаракты, использование контактной коррекции также могут становиться искусственными причинами развития синдрома [1, 2, 9]. Немаловажную роль в возникновении ССГ играет прием некоторых лекарственных средств (антидепрессанты, анксиолитики, антигистаминные, противопаркинсонические препараты, оральные контрацептивы, диуретики, β -блокаторы и др.) и использование офтальмологических препаратов, содержащих в своем составе консерванты [24–26]. Так, ежедневные инстилляций гипотензивных капель у больных глаукомой существенно повышают риск развития ССГ вследствие неблагоприятного влияния на состояние глазной поверхности. В связи с этим разработки в области антиглаукомных препаратов направлены в том числе на уменьшение содержания в них консервантов, включение в состав увлажняющих компонентов, использование монодозных форм [27]. На российском рынке представлен, например, препарат бримонидина с минимальным содержанием бензалкония хлорида и поливиниловым спиртом в качестве дополнительного компонента, что позволяет значительно снизить цитотоксическое воздействие на глазную поверхность, обеспечить увлажнение и минимизировать риск нарушения состава СП.

К факторам риска ССГ многие исследователи относят инъекции косметических средств в области век, оформление ресниц и бровей с помощью перманентного макияжа, использование некачественной косметики [28]. Предпосылками развития синдрома являются вредные условия работы пациента, например наличие ультрафиолетового или электромагнитного излучения [29].

В исследованиях последних лет важную роль в появлении новых факторов риска ССГ играет ухудшающаяся во всем мире экологическая обстановка. Высокая концентрация оксида углерода CO и диоксида азота NO₂, содержащихся в выхлопных газах транспортных средств, способствует ускоренному испарению СП с сокращением времени ее разрыва и развитием воспаления глазной поверхности [30]. Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией накопленных в крови радикалов ртути и возникновением ССГ вследствие подавления функциональной активности слезных желез под влиянием данного металла [31].

В последние годы появились научные публикации об особых вариантах ССГ, протекающих в виде бессимптомных форм, с отсутствием жалоб у пациента, при наличии, однако, объективных признаков синдрома [15, 16]. Вместе с тем в ряде исследований большое внимание уделяется психосоматическому состоянию пациентов с ССГ: возникающие острые боли в области глазного яблока, наличие зрительного дискомфорта нередко мешают выполнению повседневной работы, а в тяжелых случаях сопровождаются появлением признаков тревоги, депрессии и стресса [32, 33].

Необходимо отметить, что, несмотря на кажущуюся полноту информации об этиологии ССГ на современном этапе, вероятнее всего, в дальнейшем число факторов риска и причин развития данной патологии будет неуклонно расти.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

Основной патогенетический механизм ССГ, согласно общепризнанному мнению, связан с гиперосмолярностью слезы, возникающей вследствие уменьшения слезопродукции или чрезмерного испарения слезы. В норме СП, покрывающая глазную поверхность, находится в гомеостатическом равновесии между объемами секретируемой и испаряемой слезы. При развитии ССГ данное равновесие нарушается. У здоровых лиц показатель осмолярности слезного мениска составляет 302 ± 8 мосм/л, в то время как при ССГ легкой и средней степени тяжести — 315 ± 10 мосм/л, тяжелой степени — 336 ± 22 мосм/л [34]. При этом отмечаются более высокие значения осмолярности на самой глазной поверхности по сравнению со слезной жидкостью [35].

Гиперосмолярность слезы индуцирует аномальную дифференцировку и апоптоз эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы с последующей их усиленной десквамацией. Под воздействием гиперосмолярности слезной жидкости и при участии митоген-активируемой киназы и транскрипционного фактора эпителиоциты глазной поверхности начинают синтез и секрецию ряда провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, -17, фактора некроза опухоли α и матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase — MMP) MMP-1, -3, -9, -13. MMP-9, взаимодействуя с Jun-N-концевой киназой, нарушает межклеточные соединения эпителиоцитов и, как следствие, целостность эпителиального барьера глазной поверхности. Провоспалительные цитокины, воздействуя на муцин гликокаликса бокаловидных клеток конъюнктивы, также повреждают эпителий. В совокупности это обуславливает появление нестабильности СП и в последующем ведет к увеличению гиперосмолярности слезы. Компенсаторно возникает реакция в виде увеличения частоты мигания и повышения слезопродукции, направленная на снижение осмолярности слезы и стабилизацию СП [34, 36].

В 2018 г. D.G. Rigo провел эксперимент, показавший роль калиевых аденозинтрифосфат-зависимых каналов (K_{ATP} -каналы) в возникновении гиперосмолярности слезы. При повышении внеклеточной осмолярности в бокаловидных клетках конъюнктивы глаз крыс на 10% отмечалось повышение напряжения тока до 15 мВ за счет активации экзоцитоза в K_{ATP} -каналах. При этом сами бокаловидные клетки начинали интенсивно вырабатывать муцин-стабилизирующие пептиды для сохранения стабильности СП. В резуль-

тате по истечении 30–80 мин стойкой гиперосмолярности слезы напряжение тока выравнивалось, процессы экзоцитоза подавлялись, а способность бокаловидных клеток к синтезу муцинов снижалась. Обнаруженный в ходе эксперимента механизм объясняет наличие в цитоплазме бокаловидных клеток конъюнктивы большого количества гранул муцина при ССГ [37].

Важная роль в патогенезе ССГ принадлежит дисфункции мейбомиевых желез, которые являются разновидностью сальных желез, а их секрет (мейбум) участвует в образовании липидного слоя СП. Известно множество факторов, регулирующих секреторную функцию мейбомиевых желез, в частности воздействие различных гормонов, например андрогенов, эстрогенов, минералокортикоидов, инсулина, прогестерона, гипофизарных гормонов. В ряде исследований подчеркивается влияние на функциональное состояние данных желез антибиотиков, омега-3-жирных кислот, высоких концентраций глюкозы, пилокарпина, тимолола, ретиноевой кислоты, токсинов бактерий [38, 39].

На сегодняшний день патогенетически выделяют 2 формы дисфункции мейбомиевых желез — рубцовую и нерубцовую. Нерубцовая форма дисфункции чаще развивается у лиц старше 50 лет вследствие атрофии мейбомиевых желез. К причинам, способствующим возникновению данной формы дисфункции, относятся такие дерматологические заболевания, как акне, розацеа, себорейный и атопический дерматиты, псориаз. Ключевую роль в развитии нерубцовой дисфункции желез играет гиперкератинизация выводных протоков мейбомиевых желез, ведущая к их обструкции и, в последующем, атрофии. Рубцовая форма дисфункции мейбомиевых желез возникает при трахоме, мультиформной эритеме, пемфигоиде и связана с деформацией тарзальной пластинки век, сужением и смещением протоков мейбомиевых желез. В результате происходит сгущение мейбума и затруднение его оттока, что приводит к уменьшению содержания липидов в составе СП [34].

Исследования японских ученых К. Tsubota и М. Dogru показали важную роль окислительного стресса в развитии ССГ [40]. Активные формы кислорода индуцируют запрограммированную гибель любых живых клеток в результате повреждения липидов и белков их клеточных мембран, а также повреждения нуклеиновых кислот. Существующая антиоксидантная защитная система из низкомолекулярных белков и ферментов в норме регулирует процесс апоптоза. Нарушение же баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами является одной из причин возникновения многих заболеваний, в т. ч. ССГ. Слезная жидкость содержит такие антиоксиданты, как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, которые защищают глазную поверхность от повреждающего действия свободных радикалов. У пациентов с ССГ отмечается повышение содержания биомаркеров окислительного стресса (8-оксо-7,8-дигидро-20-дезоксигуанозин и 8-оксо-20-дезоксигуанозин, 4-гидрокси-2-ноненаль и гексаноил-лизин, тиоредоксин и метилглиоксаль) не только в слезной жидкости, но и в слюне, синовиальной жидкости и сыворотке крови [40]. Накопление активных форм кислорода нарушает стабильность СП и уменьшает регенераторные свойства эпителия роговицы, способствуя хроническому течению ССГ [40, 41].

Глазная поверхность постоянно подвергается воздействию внешних бактериальных агентов, для защиты от которых вырабатываются защитные белки: лактофер-

рин, лизоцим, Ig A и др. Лактоферрин — это гликопротеин, принадлежащий к классу трансферриновых белков с молекулярной массой 80 кДа и обладающий противовоспалительной активностью за счет регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов, а также антиоксидантной и антимикробной активностью за счет хелатирования Fe-зависимых радикальных реакций. Концентрация лактоферрина в слезной жидкости снижается, в частности, при закрытых веках, когда защита от внешнего воздействия не нужна, а также с увеличением возраста, повышая подверженность глазной поверхности воспалительным реакциям [42].

В ходе экспериментальных исследований установлена важная роль Т-клеток в нарушении эпителиального барьера клеток роговицы и уменьшении количества бокаловидных клеток конъюнктивы [43]. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, -6, фактор некроза опухолей α , образующиеся при повреждении эпителия глазной поверхности, активируют антигенпрезентирующие клетки и натуральные киллеры, которые мигрируют в лимфатические узлы и активируют Т-хелперы CD4⁺ Th1 и Th17 [43, 44]. Эти клетки, циркулируя, с током крови достигают глазной поверхности, где оказывают повреждающее действие на роговичный эпителий и бокаловидные клетки конъюнктивы.

В настоящее время при изучении патогенеза ССГ особое внимание уделяется нейросенсорным механизмам его возникновения. Как известно, существует несколько типов боли: ноцицептивный — возникает в ответ на раздражение рецепторов тепловыми, холодowymi, химическими и механическими стимулами, нейропатический — возникает при патологическом возбуждении нейронов периферической и центральной нервной систем. Пациенты с ССГ, как правило, предъявляют жалобы на боли нейропатического типа: спонтанная или преувеличенная боль (гипералгезия), неприятные ощущения (дизестезия), боли при воздействии раздражителей, которые обычно ее не вызывают (аллодиния). При этом имеющиеся жалобы по их многообразию и интенсивности порой не соответствуют клинической картине ССГ, объективные признаки которого могут вовсе отсутствовать. Один из механизмов появления нейропатического жалоб неразрывно связан с гиперосмолярностью слезы, активирующей роговичные нервы и способствующей секреции нейропептидов с последующим развитием нейрогенного воспаления. Другой причиной возникновения боли и изменения роговичной чувствительности у пациентов с ССГ является уменьшение плотности нервных окончаний в ткани роговицы после рефракционных операций, при сахарном диабете, после перенесенного герпетического кератита, при использовании контактной коррекции [45–47]. Признаки нейропатической боли диагностируются с помощью специальных опросников, эстезиометрии и прижизненной конфокальной микроскопии роговицы и конъюнктивы. Морфологически определяется повышенная извитость и рефлективность роговичных нервов, а также увеличение плотности воспалительных клеток в эпителии конъюнктивы [48]. Хронический болевой синдром при ССГ негативно влияет на качество жизни больного, описаны симптомы депрессии, затруднения в выполнении повседневной работы, нарушения сна и аппетита [48, 49].

Одним из перспективных направлений изучения патогенеза ССГ является молекулярно-генетическое исследование механизмов воспаления глазной поверхности. Так, опубликованы данные о роли человеческого лейкоцитар-

ного антигена HLA-DR в развитии ССГ [49]. HLA-DR представляет собой трансмембранный гетеродимер, состоящий из α и β гликопротеиновых цепей и относящийся к рецепторам главного комплекса гистосовместимости класса II. При помощи проточной цитометрии HLA-DR был обнаружен в эпителиальных клетках конъюнктивы у пациентов с ССГ. Авторами было высказано предположение о наличии прямой зависимости между количеством найденного HLA-DR и тяжестью течения ССГ, однако в ходе дальнейших исследований гипотеза не подтвердилась [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В изученном материале предпринята попытка обобщения современных данных об этиологии и патогенезе ССГ. Причины для формирования синдрома разнообразны: на современном этапе рассмотрено большое количество факторов риска ССГ, число которых, вероятно, только увеличится. Исследования в данной области указывают на отсутствие единой концепции развития синдрома, изученные патогенетические механизмы неполно отражают закономерности возникновения ССГ. Представленные в статье сведения могут способствовать выявлению пациентов с более высоким риском развития ССГ на основании офтальмологического осмотра. Объективное обследование и персонализированный подход с изучением анамнестических данных позволят врачу комплексно оценить настоящее состояние пациента и прогноз выявленного заболевания. Знание патогенетических особенностей синдрома крайне важно для его своевременной диагностики и назначения терапии. Однако ни консервативные, ни хирургические способы лечения синдрома не обеспечивают долгосрочного и стабильного клинического эффекта из-за многофакторности и отсутствия единой концепции развития данной патологии. В связи с этим значительная роль отводится персонализированному подходу к диагностике и лечению пациентов с ССГ, а также разработке новых подходов к лечению синдрома с учетом современных данных о его этиологии и патогенезе.

Литература/References

1. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–812. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
2. Rouen P.A., White M.L. Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. *Home Healthc Now.* 2018;36(2):74–83. DOI: 10.1097/NNH.0000000000000652.
3. Полунин Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки». *Офтальмология.* 2012;9(2):4–7. [Polunin G.S., Polunina E.G. From dry eye to the «disease of the tear film». *Oftalmologiya.* 2012;9(2):4–7 (in Russ.).]
4. Foulks G.N. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(4):369–374. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.04.009.
5. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза»: болезнь цивилизации. *Окулист.* 2002;9(10):8–9. [Brzheskii V.V. Dry eye syndrome: a disease of civilization. *Okulist.* 2002;9(10):8–9 (in Russ.).]
6. Farrand K.F., Fridman M., Stillman I.O., Schaumberg D.A. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol.* 2017;182:90–98. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.06.033.
7. Aggarwal S., Galor A. What's new in dry eye disease diagnosis? Current advances and challenges. *F1000 Faculty Res.* 2018;1952:1–7. DOI: 10.12688/f1000research.16468.1.
8. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334–365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
9. Guo B., Lu P., Chen X. et al. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17(4):234–241. DOI: 10.3109/09286586.2010.498659.
10. Uchino M., Dogru M., Yagi Y. et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci.* 2006;83(11):797–802. DOI: 10.1097/O1.OPX.0000232814.39651.f1.
11. Uchino M. What We Know About the Epidemiology of Dry Eye Disease in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(14):DES1–DES6. DOI: 10.1167/iovs.17-23491.
12. Matossian C., McDonald M., Donaldson K.E. et al. Dry Eye Disease: Consideration for Women's Health. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(4):502–514. DOI: 10.1089/jwh.2018.7041.

13. Schaumberg D.A., Sullivan D.A., Buring J.E., Dana M.R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):318–326. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.06.033.
14. Zhang Y., Chen H., Wu X. Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;19(4):226–230. DOI: 10.3109/09286586.2012.670742.
15. Nichols J.J., Bickle K.M., Zink R.C. et al. Safety and efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1.0% in the treatment of contact lens-related dry eye. *Eye Contact Lens.* 2012;38:73–79. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31823ff229.
16. Nichols K.K., Foulks G.N., Bron A.J. et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1922–1929. DOI: 10.1167/iovs.10–6997a.
17. Uchino M., Uchino Y., Dogru M. et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmology.* 2014;157(2):294–300. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.10.014.
18. Uchino M., Yokoi N., Uchino Y. et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmology.* 2013;156(4):759–766. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.040.
19. Ong Tone S., Elbaz U., Silverman E. et al. Evaluation of Dry Eye Disease in Children With Systemic Lupus Erythematosus and Healthy Controls. *Cornea.* 2019;38(5):581–586. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001902.
20. Murray P.L., Rauz S. The Eye and Inflammatory Rheumatic Diseases: The Eye and Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(5):802–825. DOI: 10.1016/j.berh.2016.10.007.
21. Yuan J., Deng Y.Q. Emphasizing the diagnosis and treatment of diabetes related dry eye. *Zhonghua Yan KeZaZhi.* 2017;53(9):645–647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412–4081.2017.09.002.
22. Karaman Erdur S., Kulac Karadeniz D., Kocabora M.S. et al. Ocular surface and tear parameters in patients with chronic hepatitis C at initial stages of hepatic fibrosis. *Eye Contact Lens.* 2015;41(2):117–120. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000079.
23. Сафонова Т.Н., Кинтухина Н.П., Петренко А.Е., Гладкова О.В. Профилактика синдрома «сухого глаза» при хроническом блефарите демодекозной этиологии. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2016;16(2):89–93. [Safonova T.N., Kintuhina N.P., Petrenko A.E., Gladkova O.V. Prevention of dry eye syndrome in chronic blepharitis of demodectic etiology. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;16(2):89–93 (in Russ.).]
24. Gomes J.A.P., Azar D.T., Baudouin C. et al. TFOS DEWSII iatrogenic report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):511–538. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.004.
25. Колинченко А.Р., Шарифгалеева Г.Р., Латыпова Э.А., Габбасова М.З. Развитие синдрома «сухого глаза» при применении офтальмогипотензивных препаратов у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета.* 2019;3:93–96. [Kolichenko A.R., Sharifgaleeva G.R., Latypova E.A., Gabbasova M.Z. The development of “dry eye” syndrome in the use of ophthalmic-hypotensive drugs in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019;3:93–96 (in Russ.).]
26. Егоров Е.А., Романова Т.В. Влияние состава слезозаменителей на эффективность и переносимость терапии при синдроме «сухого глаза». *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2016;16(3):151–154. [Egorov E.A., Romanova T.B. The effect of the composition of tear substitutes on the effectiveness and tolerability of therapy for dry eye syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;16(3):151–154 (in Russ.).]
27. Оганезова Ж.Г., Симонова С.В. Особенности выбора терапии при первичной открытоугольной глаукоме. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2019;19(3):159–162. [Oganezova J.G., Simonova S.V. Modalities for the treatment of primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019;19(3):159–162 (in Russ.).]
28. Kollewe K., Mohammadi B., Köhler S. et al. Bлеpharospasm: long-term treatment with either Botox®, Xeomin® or Dysport®. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(3):427–431. DOI: 10.1007/s00702–014–1278-z.
29. Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В. Роль возрастных, профессиональных, экологических факторов в развитии патологии слезного аппарата глаза, в частности, синдрома «сухого глаза». *Вятский медицинский вестник.* 2016;1(49):46–52. [Anisimova S.G., Mazina N.K., Abramova T.V. The role of age-related, professional, environmental factors in the development of the pathology of the lacrimal apparatus of the eye, in particular, the dry eye syndrome. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik.* 2016;1(49):46–52 (in Russ.).]
30. Zhong J.Y., Lee Y.C., Hsieh C.J. et al. Association between Dry Eye Disease, Air Pollution and Weather Changes in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10): pii: E2269. DOI: 10.3390/ijerph15102266.
31. Jung S.J., Lee S.H. Association between Three Heavy Metals and Dry Eye Disease in Korean Adults: Results of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Ophthalmol.* 2019;33(1):26–35. DOI: 10.3341/kjo.2018.0065.
32. Mcmonnies C.W. The potential role of neuropathic mechanisms in dry eye syndromes. *Journal of Optometry.* 2017;10:5–13. DOI: 10.1016/j.optom.2016.06.002.
33. Galor A., Felix E.R., Feuer W. et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(8):1126–1129. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014–306481.
34. Bron A.J., de Paiva C.S., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438–510. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.011.
35. Gaffney E.A., Tiffany J.M., Yokoi N., Bron A.J. A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(1):59–78. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.11.002.
36. Tibrewal S., Ivanir Y., Sarkar J., Nayeb-Hashemi N. et al. Hyperosmolar stress induces neutrophil extracellular trap formation: implications for dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):7961–7969. DOI: 10.1167/iovs.14–15332.
37. Puro D.G. Role of ion channels in the functional response of conjunctival goblet cells to dry eye. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(2):236–246. DOI: 10.1152/ajpcell.00077.2018.
38. Ding J., Kam W.R., Dieckow J., Sullivan D.A. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;26;54 (6):4341–4350. DOI: 10.1167/iovs.13–11863.
39. Ding J., Liu Y., Sullivan D.A. Effects of Insulin and High Glucose on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(13):7814–7820. DOI: 10.1167/iovs.15–18049.
40. Dogru M., Kojima T., Simsek C., Tsubota K. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(14):163–168. DOI: 10.1167/iovs.17–23402.
41. Nakamura S., Shibuya M., Nakashima H. et al. Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1552–1558. DOI: 10.1167/iovs.06–1027.
42. Rusciano D., Pezzino S., Olivieri M. et al. Age-Related Dry Eye Lactoferrin and Lactobionic Acid. *Ophthalmic Res.* 2018;60(2):94–99. DOI: 10.1159/000489093.
43. Kodati S., Chauhan S.K., Chen Y. et al. CCR7 Is Critical for the Induction and Maintenance of Th17 Immunity in Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(9):5871–5877. DOI: 10.1167/iovs.14–14481.
44. Coursey T.G., Bohat R., Barbosa F.L. et al. Desiccating stress-induced chemokine expression in the epithelium is dependent on upregulation of NKG2D/RAE-1 and release of IFN-γ in experimental dry eye. *J Immunol.* 2014;193(10):5264–5272. DOI: 10.4049/jimmunol.1400016.
45. Dohlman T.H., Lai E.C., Ciralsky J.B. Dry Eye Disease After Refractive Surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 2016;56(2):101–110. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000104.
46. McMonnies C.W. How contact lens comfort may be influenced by psychiatric and psychological conditions and mechanisms. *Clin Exp Optom.* 2014;97(4):308–310. DOI: 10.1111/cxo.12122.
47. Spierer O., Felix E.R., McClellan A.L. et al. Corneal Mechanical Thresholds Negatively Associate With Dry Eye and Ocular Pain Symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(2):617–625. DOI: 10.1167/iovs.15–18133.
48. Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2018;3:146–149. [Egorov E.A. Features of therapy of “dry eye” syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2018;3:146–154 (in Russ.).]
49. Pittenger C., Duman R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):88–109. DOI: 10.1038/sj.npp.1301574.
50. Kessal K., Liang H., Rabut G. et al. Conjunctival Inflammatory Gene Expression Profiling in Dry Eye Disease: Correlations With HLA-DRA and HLA-DRB1. *Front Immunol.* 2018;9:2271. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02271.

Сведения об авторах:

Татарникова Елена Борисовна — заочный аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-3038-8117;

Кривошеина Ольга Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-7509-5858.

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Контактная информация: *Татарникова Елена Борисовна, e-mail: elenka.morozova.92@inbox.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 20.01.2020.*

About the authors:

Elena B. Tatarnikova — MD, distant postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-3038-8117;

Olga I. Krivosheina — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-7509-5858.

Siberian State Medical University. 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

Contact information: *Elena B. Tatarnikova, e-mail: elenka.morozova.92@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 20.01.2020.*

Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность у больных глаукомой.

Часть 2. Влияние консервантов гипотензивных препаратов на глазную поверхность

А.В. Антонова¹, В.П. Николаенко^{1,2}, В.В. Бржеский³

¹СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Обзор содержит анализ данных разных лет, преимущественно современных, о влиянии действующих веществ гипотензивных глазных капель и находящихся в них консервантов на глазную поверхность. Частота возникновения и выраженность заболеваний структур глазной поверхности напрямую зависят от интенсивности и длительности местной гипотензивной терапии. Дозо- и экспозиционно-зависимое уменьшение числа бокаловидных клеток, увеличение популяции и активности фибробластов, выброс конъюнктивальными клетками провоспалительных цитокинов объясняют появление симптомов и клинических признаков синдрома «сухого глаза», низкую приверженность лечению и неудовлетворительные результаты так называемой «конъюнктивальной» хирургии глаукомы.

В то же время анализ более 16 000 публикаций, отобранных в базе PubMed по ключевым словам «глазная поверхность», не помог найти ответы на целый ряд важных вопросов. Могут ли перечисленные выше негативные изменения глазной поверхности исчезнуть после операции? Может ли глазная поверхность вернуться к исходному анатомо-функциональному уровню (соответствующему возрастной норме) и обеспечить многолетнее функционирование фильтрационной подушки? Каков максимальный срок консервативного лечения глаукомы, сохраняющий шансы на нормализацию состояния глазной поверхности после гипотензивной операции? Проводимые нами исследования посвящены поиску ответов на эти вопросы.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная терапия, глазная поверхность, синдром «сухого глаза», индекс патологии глазной поверхности, воспаление, консерванты, бензалкония хлорид, бесконсервантные препараты.

Для цитирования: Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность у больных глаукомой. Часть 2. Влияние консервантов гипотензивных препаратов на глазную поверхность. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):133–141. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-133-141.

IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 2. The effect of preservatives on ocular surface

A.V. Antonova¹, V.P. Nikolaenko^{1,2}, V.V. Brzheskiy³

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

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

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

ABSTRACT

This article reviews published data from different years (mainly recent data) on the effect of active ingredients and preservatives of IOP-lowering medications on ocular surface. The rate and severity of ocular surface diseases are directly associated with dosage regimen and duration of topical glaucoma treatment. Dose-dependent and time-dependent loss of goblet cells, expansion and activation of fibroblast populations, release of proinflammatory cytokines by conjunctival cells account for dry eye symptoms and signs, poor adherence to treatment, and poor results of glaucoma filtration surgery.

However, the analysis of more than 16,000 PubMed publications using keywords “ocular surface” did not answer a number of important questions. Can ocular surface disease symptoms reduce following the surgery? Can ocular surface get back to its baseline anatomical functional state and provide long-term filtering bleb functioning? What is the maximum duration of glaucoma pharmacotherapy to have a chance of ocular surface improvement after glaucoma surgery? The aim of our studies is to address these challenges.

Keywords: glaucoma, glaucoma therapy, ocular surface, dry eye disease, OSDI, inflammation, preservatives, benzalkonium chloride, preservative-free agents.

For citation: Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheskiy V.V. IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 2. The effect of preservatives on ocular surface. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):133–141. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-133-141.

КОНСЕРВАНТЫ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СЛЕЗНАЯ ПЛЕНКА

Как известно, наиболее распространенным консервантом является бензалкония хлорид (БХ), на долю которого

приходится три четверти всех выпускаемых в мире «консервантных» глазных капель (табл. 1). БХ закономерно привлекает самое пристальное внимание на протяжении последних 20 лет [1, 2].

Таблица 1. Частота использования (%) различных консервантов в длительно применяемых в Европе (Германия) глазных каплях (цит. по: Geerling G. et al., 2012 [2], с дополнениями)**Table 1.** The use of preservatives (%) in eye drops for a long-term use in European countries (Germany) (adapted from G. Geerling et al., 2012 [2])

Наименование консерванта Preservative	Вид глазных капель / Eye drops			
	Гипотензивные IOP-lowering	Противоаллергические Antiallergic	Слезозаменители Artificial tears	Всего Total
Бензалкония хлорид / Benzalkonium chloride	76,6	67,9	14,5	55,0
Цетримид / Cetrime	1,5	—	9,7	5,0
ЭДТА / EDTA	—	—	1,6	0,7
Поликватерния хлорид (Поликвад) / Polyquaterniumchloride (Polyquad)	3,1	—	3,2	1,3
Оксихлоро-комплекс (Пурит) / Stabilized oxychlorocomplex (Purite)	—	—	8,0	8,0
Полигексанид / Polyhexanide	—	—	3,2	1,3
Хлоргексидина диацетат / Chlorhexidine diacetate	—	—	1,6	0,7
Бесконсервантный состав / Preservative-free	18,8	32,1	58,2	38,0

В доступной литературе долгое время негативной роли консервантов уделяли сравнительно мало внимания, в меньшей степени из-за недостаточной распространенности бесконсервантных препаратов, а в большей — из-за того, что здоровая глазная поверхность весьма устойчива к воздействию БХ, особенно при кратко- или среднесрочной монотерапии глаукомы с ее низкой экспозиционной дозой консерванта.

Безусловно, определенную защитную роль также играет и растворение БХ в слезе, быстро и существенно снижающее его концентрацию: с 50 мкг/мл (0,005% раствор БХ) до 6,4 мкг/мл уже через 30 с после инстилляций, 3,2 мкг/мл — через 1 мин, 1,4 мкг/мл — через 3 мин, вплоть до неопределяемого уровня через 5 мин после закапывания [3]. Однако фармакокинетика БХ изучена все же недостаточно, хотя и очевидна тенденция к его накоплению в тканях глаза. Так, следы одной капли БХ-содержащего препарата улавливаются в конъюнктиве на протяжении 7 сут после инстилляций. К тому же при систематическом применении с традиционной кратностью инстилляций в конъюнктивальную полость так называемая «консервантная нагрузка» на ткани глазной поверхности может оказывать весьма существенной (табл. 2) [4].

Как оказалось, даже недолговременное (4 нед.) использование БХ-содержащего тимолола и не зарегистрированного в РФ левобунолола нарушает базальную продукцию и стабильность слезной пленки, в т. ч. у здоровых людей. Так, уже после 3 дней применения БХ-содержащего кортеолола (не зарегистрирован в РФ) у здоровых добровольцев заметно укорачивается время разрыва слезной пленки и развивается синдром «сухого глаза» (ССГ), в то время как бесконсервантный аналог подобных эффектов не вызывает.

При более продолжительном применении консервантных бета-адреноблокаторов (БАБ) клиника ССГ дополняется болью/дискомфортом при инстилляциях, покалыванием, жжением, ощущением инородного тела с частотой, существенно превышающей таковую в группе получавших бесконсервантную терапию. В основе этого симптомокомплекса лежит накопление консерванта в субконъюнктивальном пространстве и теноновой капсуле, вызывающее слабый алергизирующий [5], а также очевидный дозо- и экспозиционно-зависимый провоспалительный эффект [6].

Провоспалительный и токсический эффекты БХ

Часовая экспозиция БХ стимулирует выброс целого ряда биологически активных веществ, перечисленных в порядке убывания их концентрации: фактор некроза опухоли (ФНО) \geq интерлейкин (ИЛ)-1 \geq ИЛ-12 \geq ИЛ-10 \geq С-реактивный белок [6]. После 30 сут лечения тимололом с консервантом отмечается повышение концентрации ИЛ-1 β в слезе. При длительном (не менее 1 года) использовании БХ-содержащего БАБ выявляется усиление синтеза ИЛ-6, ИЛ-8 и HLA-DR конъюнктивальным эпителием. Следствием инстилляций БХ-содержащего латанопроста является лимфоцитарная инфильтрация эпителия и основного вещества конъюнктивы, не характерная, например, для содержащего «мягкий» консервант SofZia® травопроста (не зарегистрирован в РФ) и бесконсервантных глазных капель [7].

Цитотоксическое воздействие на роговицу и конъюнктиву выражается в утрате эпителиоцитами микроворсинок [8], а затем сморщивании, апоптозе и десквамации этих клеток [9].

Добавление в культуру клеток конъюнктивального эпителия 0,1% и 0,05% раствора БХ провоцирует немедленный некроз клеток, 0,01% — их апоптоз в течение 24 ч. Консервант в концентрации 0,005%, 0,001%, 0,0005% и 0,0001% вызывает дозозависимое прекращение клеточного роста и апоптоз через 24–72 ч [10].

Оценка острой токсичности 0,1%, 0,25% и 0,4% раствора тимолола (0,01% БХ) продемонстрировала неожиданно высокую частоту апоптоза конъюнктивальных клеток (40% после 15-минутной экспозиции и 90% через 24 ч), при этом что бесконсервантный аналог вызывал лишь легкий оксидативный стресс, практически не влияющий на жизнеспособность клеток [11].

Аналогичные эксперименты с фиксированной комбинацией тимолол 0,5% + бримонидин 0,2% (0,005% БХ) и комбинацией тимолол 0,5% + дорзоламид 2% (0,0075% БХ) выявили столь же высокий процент гибели клеток конъюнктивального эпителия (около 50% и 90% соответственно) [12]. Использование фиксированных комбинаций с более низким содержанием БХ повышает выживаемость

Таблица 2. Особенности компонентного состава основных гипотензивных препаратов, зарегистрированных в России (цит. по: F. Pérez-Bartolomé et al., 2017, с дополнениями [4])**Table 2.** The composition of common IOP-lowering medications approved in Russian Federation (adapted from F. Pérez-Bartolomé et al., 2017 [4])

Фармакологическая группа Medication group	Лекарственное вещество Active ingredient	Рекомендуемая частота инстилляций (в сутки) Dosage regimen (instillations/day)	Название препарата Brand name	Фирма-производитель Manufacturer	Консервант Preservative		
					Наименование Substance	Концентрация в препарате, % Concentration, %	Нагрузка, мкг/день Load, µg/day
Аналоги простагландинов Prostaglandin analogues	Латанопрост 0,005% Latanoprost 0.005%	1	Ксалатан Xalathane	Pfizer	БХ BAC	0,02	1,4
		1	Пролатан Prolathane	Sentiss	БХ BAC	0,02	1,4
		1	Глаупрост Glauprost	Rompharm Co	БХ BAC	0,02	1,4
	Травопрост 0,004% Travoprost 0.004%	1	Траватан с PQ-1 Travatan PQ-1	Alcon	Поликвад Polyquad	0,001	0,07
	Тафлупрост 0,0015% Tafluprost 0.0015%	1	Тафлотан Taflotan	Santen	Отсутствует No	—	0
Бета-адреноблокаторы Beta blockers	Тимолола малеат Timolol maleate	2	Офтан Тимолол Oftan Timolol	Santen	БХ BAC	0,02	2,8
		2	Окумед Ocumed	Sentiss	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Тимолол ПОС Timolol POS	Ursapharm	Отсутствует No	—	0
		2	Тимолол Timolol	Rompharm Co	БХ BAC	0,02	2,8
		2	Окупрес-Е Ocupress-E	Cadila Pharm.	БХ BAC	0,015	2,1
	Бетаксолол Betaxolol	2	Бетоптик Betoptik	Alcon	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Бетоптик С Betoptik S	Alcon	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Ксонеф Xonef	Sentiss	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Ксонеф БК Xonef BK	Sentiss	Отсутствует No	—	0
		2	Бетофтан Betoftan	Rompharm Co	БХ BAC	0,01	1,4
	Ингибиторы карбоангидразы Carbonic anhydrase inhibitors	Бринзоламид Brinzolamide	2	Азопт Azopt	Alcon	БХ BAC	0,01
Дорзоламид 2% Dorzolamide 2%		2	Трусопт Trusopt	Santen	БХ BAC	0,0075	1,05
		2	Дорзопт Dorzopt	Rompharm Co	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Альфаган-П Alphagan-P	Allergan	Пурит Purite	0,005	0,7
		2	Люксфен Luxfen	Bausch Health	БХ BAC	0,005	0,7
Фиксированные комбинации Fixed-dose combinations	Травопрост 0,004% + тимолол 0,5% Travoprost 0.004% + timolol 0.5%	1	Дуотрав с PQ-1 DuoTrav PQ-1	Alcon	Поликвад Polyquad	0,001	0,07
	Латанопрост 0,005% + тимолол 0,5% Latanoprost 0.005% + timolol 0.5%	1	Дуопрост Duoprost	Rompharm Co	БХ BAC	0,02	1,4

Таблица 2. (Продолжение)

Table 2. (Continuation)

Фармакологическая группа Medication group	Лекарственное вещество Active ingredient	Рекомендуемая частота инстилляций (в сутки) Dosage regimen (instillations/day)	Название препарата Brand name	Фирма-производитель Manufacturer	Консервант Preservative		
					Наименование Substance	Концентрация в препарате, % Concentration, %	Нагрузка, мкг/день Load, µg/day
Фиксированные комбинации Fixed-dose combinations	Латанопрост 0,005% + тимолол 0,5% Latanoprost 0.005% + timolol 0.5%	1	Ксалаком Xalacom	Pfizer	БХ BAC	0,02	1,4
	Дорзоламид 2% + тимолол 0,5% Dorzolamide 2% + timolol 0.5%	2	Косопт Cosopt	Santen	БХ BAC	0,0075	1,05
	Дорзоламид 2% + тимолол 0,5% Dorzolamide 2% + timolol 0.5%	2	Дорзопт Плюс Dorzopt plus	Rompharm Co	БХ BAC	0,0075	1,05
	Бринзоламид 1% + тимолол 0,5% Brinzolamide 1% + timolol 0.5%	2	Азарга Azarga	Alcon	БХ BAC	0,005	0,7
	Бримонидин 0,2% + тимолол 0,5% Brimonidine 0.2% + timolol 0.5%	2	Комбиган Combigan	Allergan	БХ BAC	0,005	0,7
	Пилокарпина гидрохлорид 2% + тимолол 0,5% Pilocarpine hydrochloride 2% + timolol 0.5%	2	Фотил Fotil	Santen	БХ BAC	0,01	1,4
	Пилокарпина гидрохлорид 2% + тимолол 0,5% Pilocarpine hydrochloride 2% + timolol 0.5%	2	Фотил форте Fotil forte	Santen	БХ BAC	0,01	1,4
	Бринзоламид 1% + бримонидин 0,2% Brinzolamide 1% + brimonidine 0.2%	2	Симбринза Simbrinza	Alcon	БХ BAC	0,003	0,42

Примечание. БХ – бензалкония хлорид.

Note. BAC – benzalkonium chloride.

клеток эпителия глазной поверхности. Не исключено, что определенный позитивный эффект достигается благодаря нейтропротективным свойствам бримонидина.

Следует отметить, что консервантные формы как БАБ и аналогов простагландинов (АПГ), так и их фиксированных комбинаций провоцируют дозо- и экспозиционно-зависимое снижение плотности поверхностных эпителиальных клеток роговицы, нервов субэпителиального и суббазального сплетений (с угнетением чувствительности роговицы на 10–30%), одновременно повышая число базальных эпителиальных клеток и активность стромальных кератоцитов [13].

БХ способен инициировать или усугублять имеющуюся патологию тканей глазной поверхности, вызывая дисфунк-

цию бокаловидных клеток, нестабильность слезной пленки, а также дозо- и экспозиционно-зависимую сквамозную метаплазию конъюнктивального эпителия [9]. Утрата бокаловидных клеток и другие патоморфологические изменения конъюнктивы носят гравитационно-зависимый характер, будучи закономерно более выраженными в нижнем своде конъюнктивы.

Оценка острой токсичности (15 инстилляций с 5-минутным интервалом) БХ продемонстрировала гибель бокаловидных клеток спустя 1 сут от начала эксперимента [14]. Восьмикратные инстилляционные БХ (имитирующие максимальную гипотензивную терапию) уже через 1 нед. после начала эксперимента индуцировали снижение слезопродукции, регистрируемое тестом Ширмера [15].

Конфокальная микроскопия, проведенная пациентам, на протяжении полугода получавшим БХ-содержащие и бесконсервантные БАБ, продемонстрировала уменьшение плотности бокаловидных клеток на 61% и 17% соответственно. Как следствие, каждая дополнительная капля БХ-содержащего препарата удваивает вероятность прокрашивания глазной поверхности лиссаминовым зеленым, выявляющим дефекты ее муцинового покрытия [16].

Кроме того, БХ-содержащий тимолол уже через 3 нед. от начала применения вызывает статистически достоверное истончение роговичного эпителия кроликов по данным ультразвуковой биомикроскопии, гистологии и электронной микроскопии, а 2-месячное применение тимолола с консервантом приводит к заметному утолщению стромы роговицы по сравнению с бесконсервантным аналогом [17].

Убедительно доказано, что длительное применение БХ повышает осмолярность слезы, нормализация которой завершается лишь через 12 нед. после перевода пациентов на бесконсервантную терапию [18].

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ БХ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ПРЕПАРАТА НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ

Как уже было рассмотрено в первой части данного обзора литературы, негативное воздействие на глазную поверхность определяется не только концентрацией содержащегося в глазных каплях БХ [19], но и особенностями молекулы лекарственного вещества консервируемого им препарата. При этом некоторые молекулы даже в определенной степени способны «смягчать» действие консерванта!

Так, уже известно, что бесконсервантные АПг стимулируют активность бокаловидных клеток [20], тем самым увеличивая синтез муцинов слезной пленки и, по-видимому, количество микроцист в стенке фильтрационной подушки, свидетельствующих об эффективности гипотензивной операции [21].

При этом при отсутствии альтернативы БХ-содержащим препаратам предпочтительны АПг с их более щадящим по сравнению с другими классами гипотензивных средств воздействием на конъюнктиву [22]. Выбор АПг тем более оправдан, если принять во внимание их цитопротективные свойства. Так, латанопрост снижает токсичность БХ по отношению к культуре эндотелиальных клеток человека, а также уменьшает стимулированный консервантом выброс CD45 и ФНО [23]. БХ-содержащий травопрост оказался существенно менее токсичным по отношению к культуре конъюнктивального эпителия, чем содержащийся в нем 0,015% раствор БХ в изолированном виде [24]. БХ-содержащая фиксированная комбинация травопроста и тимолола оказалась менее токсичной для культуры эпителия глазной поверхности, чем содержащийся в ней консервант. Единственным исключением оказалась БХ-содержащая фиксированная комбинация латанопроста и тимолола, продемонстрировавшая большую, чем находящийся в ней консервант, токсичность по отношению к роговичному и конъюнктивальному эпителию [25].

При этом установлено, что тафлупрост переносится лучше, чем латанопрост [24]. В сравнительном клиническом исследовании эффективности и переносимости латанопроста, травопроста и тафлупроста, содержащих соответственно 0,02%, 0,015% и 0,005% БХ, наибольшее

раздражение глазного яблока отмечено на фоне закапываний травопроста, а минимальное — тафлупроста [26].

Результаты экспериментов *in vitro* ранжировали токсичность препаратов АПг, содержащих БХ (в порядке ее уменьшения), следующим образом: 0,005% латанопрост (0,02% раствор БХ) — 0,004% травопрост (0,015% раствор БХ) — 0,03% биматопрост (0,005% раствор БХ) — бесконсервантные тафлупрост и не зарегистрированная в РФ катионная эмульсия латанопроста [9].

Сравнивая переносимость оригинальных препаратов тафлупроста и латанопроста, С.А. Коротких и О.И. Борзунов (2015) отметили явления дискомфорта у 6,3% больных, получавших бесконсервантный тафлупрост, против 77,4%, инстиллировавших латанопрост с БХ [27]. Данные этих клинических исследований были впоследствии подтверждены S. Funke et al. (2016), отметившими позитивное влияние на белковый состав (вплоть до нормализации) слезной жидкости больных с глаукомой инстилляций бесконсервантного тафлупроста [28].

Следует также отметить, что перевод пациентов с латанопроста на бесконсервантный тафлупрост, по данным многоцентрового исследования, выполненного в ряде клиник Москвы и Санкт-Петербурга, приводил к уменьшению частоты встречаемости и выраженности клинико-функциональных признаков ССГ [29]. Офтальмогипотензивный же эффект оставался прежним [29].

Вместе с тем БХ присущи и определенные позитивные эффекты. В частности, он увеличивает проницаемость роговичного эпителия за счет воздействия на белки плотных межклеточных контактов (ZO-1, окклюдин), что повышает проникновение лекарственных веществ (в частности, действующего вещества гипотензивных глазных капель) в полость глаза [30].

При этом остается актуальным вопрос: может ли БХ сам проникать внутрь глазного яблока и, соответственно, негативным образом влиять на его структуры? Сведения о его токсичности в отношении эндотелия роговицы уже были представлены выше: М.А. Lemp и L.E. Zimmerman еще в 1988 г. описали эндотелиальную декомпенсацию, осложнившую длительную форсированную БХ-содержащую заместительную терапию тяжелого ССГ [31].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* также продемонстрировано и проапоптотическое, и токсическое действие консерванта на культуры хрусталикового эпителия (объясняющее катарактогенный эффект БХ), а также эндотелиальных клеток роговицы и трабекулярной сеточки [32, 33]. Возможно, именно БХ-индуцированный апоптоз трабекулярных клеток, утрата ими аналогичных роговичному эндотелию барьерных свойств, вялотекущее воспаление (так называемый трабекулит) приводят к отеку трабекулы, уменьшению просвета интра- и интертрабекулярных щелей. Следствием являются затруднение оттока водянистой влаги и повышение уровня внутриглазного давления, воспринимаемые врачом как тахифилаксия к препарату. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты исследований J.K. Schmier et al. (2010), доказавших, что пациенты, получавшие на протяжении 1 года бесконсервантный травопрост, в меньшей степени нуждались в аддитивной гипотензивной терапии по сравнению с больными, пользовавшимися его консервантными аналогами [34].

Кроме того, найдены свидетельства БХ-опосредованного повышения проницаемости гематоофтальмического (не гематоретинального!) барьера у артефактных паци-

ентов, обусловленного, по мнению авторов, присутствием консерванта в водянистой влаге. Вызванное тем самым субклиническое воспаление [35] якобы повышает риск развития кистозного макулярного отека.

По данным лазерной тиндалеметрии, при переходе с консервантного латанопроста на его бесконсервантный аналог восстановление прозрачности водянистой влаги занимает до 2 мес., что, по-видимому, соответствует периоду вымывания БХ из переднего отрезка глаза [33].

Следует отметить, что консерванты, равно как и другие ингредиенты глазных капель, наряду с токсическим способны оказывать и аллергизирующее действие на ткани глазной поверхности. Так, иммунологические или аллергические механизмы (гиперчувствительность I или IV типа) отвечают за 3–10% всех побочных эффектов местной гипотензивной терапии [36]. Частота развития аллергических реакций зависит от класса используемого лекарственного вещества [5]. Аллергический конъюнктивит и дерматит в ответ на терапию АПг и ингибиторами карбоангидразы развиваются довольно редко: к примеру, лишь у 1,5% пациентов, использовавших латанопрост, и у 3–4% получавших дорзоламид. Весьма часто (9–11,5%) аллергические реакции развиваются на альфа-агонист бримонидин, однако в составе фиксированных комбинаций с тимололом частота этого осложнения снижается [37].

БАБ вызывают контактный дерматит у 11–13% пациентов. Кроме того, длительная интенсивная терапия с их использованием чревато формированием псевдопемфигоида, а также грубого рубцевания с формированием симблефарона и рестриктивного косоглазия [38].

К прочим проблемам относятся опосредованная АПг периорбитопатия, пигментация кожи век, гипертрихоз, активация вирусной инфекции [21], эндотелиальная декомпенсация при использовании ингибиторов карбоангидразы [39], хотя обусловлено ли на фоне гипотензивной терапии повышение толщины роговицы именно угнетением ее эндотелия карбоангидразой, пока не доказано.

Впрочем, рассмотренные выше токсические эффекты офтальмогипотензивных препаратов все же встречаются гораздо чаще, чем аллергические реакции.

В целом БХ вызывает разнообразные изменения глазной поверхности, включая ксеротические, аллергические и иммуновоспалительные реакции с экспрессией и/или синтезом антигенов II класса, молекул адгезии, хемокинов и их рецепторов, ИЛ, маркеров и медиаторов клеточной смерти, деструкцию бокаловидных клеток, а также фибробластическую гиперактивность и воспалительную клеточную инфильтрацию, вовлекающую не только глазную поверхность, но и собственное вещество конъюнктивы [21, 22].

В результате БХ-содержащие препараты как минимум вдвое повышают частоту симптомов и клинических признаков ССГ по сравнению с бесконсервантными аналогами, что существенно снижает качество жизни таких больных. Это обстоятельство чревато несоблюдением назначений, в котором признались по меньшей мере 23–59% пациентов, и дальнейшим закономерным прогрессированием глаукомы [12]. И, наконец, более выраженный фиброз фильтрационной подушки на почве хронического воспалительного процесса, стимулированного длительными инстилляциями БХ-содержащих препаратов, служит одной из причин недолговременного эффекта фильтрующей хирургии глаукомы.

ЗАЩИТА ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ

Профилактика и лечение патологии тканей глазной поверхности у пациентов с глаукомой заключается в их переводе на бесконсервантные формы гипотензивных средств, на препараты, содержащие гидрофильные полимеры (подобные используемым в слезозаменителях) или глазные капли с минимально токсичным консервантом. Перечень таких препаратов представлен в таблице 3 [40]. Определенным вариантом решения рассматриваемой проблемы также служит замена инстилляций препаратов разных групп на их фиксированные комбинации, уменьшающие консервантную нагрузку на глазную поверхность [23, 41].

По сути, наличие консерванта в глазных каплях оправдано лишь необходимостью обеспечить стабилизацию препарата и облегчить его проникновение внутрь глазного яблока.

Вместе с тем снижение концентрации БХ с общепринятого (0,005–0,01%) до минимального эффективного (0,001–0,003%) уровня [42] не повышает его биосовместимость до уровня поликвада, пурита и, тем более, SofZia® и в то же время негативно отражается на основной (антимикробной) активности [43]. Это обстоятельство может сыграть отрицательную роль при курации пациентов старческого возраста, почти в 80% случаев нарушающих правила асептики при закапывании капель [44].

В рассматриваемом же плане более перспективны новые лекарственные формулы и системы дозированного высвобождения гипотензивных препаратов, лазерная трабекулопластика и, наконец, микроинвазивная хирургия глаукомы.

Переход на бесконсервантное лечение становится все более популярным направлением. Так, если в 2013 г. I. Stalmans et al. [45] считали оправданной подобную смену терапии в 20% случаев, то в датированной 2016 г. работе S. Pfennigsdorf и P. Eschstruth доля таких больных выросла до 51% [46]. Наконец, в 2018 г. известный глаукоматолог J. Thygesen сформулировал еще более широкие показания к использованию бесконсервантных форм [47]. Автор считает целесообразным перевод на бесконсервантные аналоги гипотензивных препаратов всех пациентов при наличии у них изменений глазной поверхности или медицинских факторов риска их развития (синдром Шегрена, атопический дерматит, розацеа и др.); всех женщин; молодых (до 35 лет) и престарелых пациентов; больных, систематически находящихся в кондиционированном помещении; лиц, работающих за компьютером; кандидатов на гипотензивную хирургию далеко зашедшей и рефрактерной глаукомы; пользователей контактных линз, а также, возможно, и представителей монголоидной расы.

Так, спустя уже 3 мес. после перевода с БХ-содержащего тимолола, латанопроста и биматопроста, с фиксированной комбинации биматопроста и тимолола соответственно на бесконсервантный латанопрост, тафлупрост или травопрост / травопрост + тимолол с 0,001% раствором поликватерниума/SofZia® отмечается существенное увеличение объема слезной пленки и повышение ее стабильности, а также уменьшение осмолярности слезы, выраженности гиперемии конъюнктивы и покраснения роговицы и, наконец, снижение так называемого индекса заболевания глазной поверхности (ocular surface disease index, OSDI), притом без потери гипотензивного эффекта препаратов [23]. По данным конфокального сканирования, 3-летняя терапия бесконсервантным тафлупростом не только не влияет негативным об-

Таблица 3. Наиболее распространенные способы оптимизации состава гипотензивных глазных капель и перечень модифицированных препаратов (цит. по: Бржеский В.В., 2018 [40])**Table 3.** Common ways to optimize the composition of IOP-lowering agents and the list of modified medications (adapted Brzheskiy V.V., 2018 [40])

Фармакологическая группа Medication group	Модификация консерванта препарата Modification of preservative			Полимерные носители Polymer-based carriers	
	Бесконсервантные препараты Preservative-free	Препараты с «безопасным» консервантом “Safe” preservative	Препараты с минимальным содержанием БХ Minimum BAC	Название препарата Brand name	Вид полимера Polymer
Аналоги простагландинов Prostaglandin analogues	Тафлотан Taflofan	Траватан (Поликвад) Travatan (Polyquad) Траватан Z (Софзия)* Travatan Z (sofZia)*	—	—	—
Бета-адреноблокаторы Beta blockers	Ксониф БК Xonef BK	—	Бетаган (0,004%)* Betagan (0.004%)* Арутимол (0,003%)* Arutimol (0.003%)*	Ксониф, Ксониф БК Xonef, Xonef BK	Гидроксипропил-метилцеллюлоза Hydroxypropyl methylcellulose
	Тимолол-ПОС Timolol-POS			Офтан Тимогель* Oftan Timogel*	Карбомер Carbomer
				Бетаган* Betagan*	Поливиниловый спирт Polyvinyl alcohol
Альфа-адреномиметики Alpha-2 agonists	—	Альфаган-П (Пурит) Alphagan-P (Purite)	Люксфен (0,005%) Luxfen (0.005%)	Люксфен Luxfen	Поливиниловый спирт Polyvinyl alcohol
			—	Альфаган-П Alphagan-P	Карбоксипропил-метилцеллюлоза Carboxypropyl methylcellulose
Комбинированные препараты (простагландин/бета-блокатор) Combined drugs (prostaglandin/beta blocker)	Таптиком, Ганфорт БК Tapticom, Ganfort BK	ДуоТрав (Поликвад) DuoTrav (Polyquad)	Ганфорт (0,005%) Ganfort (0.005%)	—	—
Комбинированные препараты (ИКА/бета-блокатор) Combined drugs (CAI/beta blocker)	—	—	Косопт (0,0075%) Cosopt (0.0075%)	—	—
			Дорзопт плюс (0,0075%) Dorzopt plus (0.0075%)		
Комбинированные препараты (альфа-адреномиметик/бета-блокатор) Combined drugs (alpha-2 agonist/beta blocker)	—	—	Комбиган (0,005%) Combigan (0.005%)	—	—
Комбинированные препараты (альфа-адреномиметик/ИКА) Combined drugs (alpha-2 agonist/CAI)	Симбринза Simbrinza	—	Симбринза (0,003%) Simbrinza (0.003%)	Симбринза (0,003%) Simbrinza (0.003%)	Карбомер Carbomer

Примечание. * Не зарегистрирован в РФ. БХ – бензалкония хлорид, ИКА – ингибитор карбоангидразы.

Note. * Not approved in Russian Federation. BAC – benzalkonium chloride, CAI – carbonic anhydrase inhibitor.

разом на глазную поверхность, но и способствует постепенному улучшению ее состояния, выражающемуся в снижении активности кератоцитов и повышении плотности суббазального нервного сплетения [13].

Следует, однако, упомянуть, что даже внедряемые в последние годы гипотензивные препараты не лишены побочных эффектов в отношении глазной поверхности. Так, ингибитор Rho-киназы и транспортного белка норэпинефрина 0,02% раствор нетарсудила (Rhopressa®, не зарегистрирован в РФ) вызывает конъюнктивальную инъекцию

в 50–53% случаев, а с частотой порядка 20% — боль в глазу, конъюнктивальные кровоизлияния, мутовчатую кератопатию Флейшера [48].

Схожая ситуация сложилась и с новым препаратом АПг F2 0,024% раствором латанопростена бунод (Vyzulta®) — донатором NO, 3-месячное применение которого осложнилось возникновением гиперемии конъюнктивы в 5,9% случаев, болью — в 3,9%, раздражением глаза — в 4,2% [49].

Перспективные направления профилактики поражения глазной поверхности у больных глаукомой

Определенные надежды возлагаются на новые формы доставки лекарственных средств к тканям-мишеням, обеспечивающие медленное (недели и месяцы) высвобождение действующего вещества, тем самым минимизирующие его токсическое действие на глазную поверхность. К новинкам относятся пока недоступные в РФ окклюдеры слезных точек с латанопростом и травопростом, насыщенная латанопростом контактная линза, субконъюнктивальный имплантат биматопроста, внутрикамерный имплантат биматопроста и травопроста. Однако оценка безопасности этих разработок в отношении глазной поверхности — задача будущего.

С учетом же того, что патологические изменения глазной поверхности существенно лимитируют эффект фильтрующих гипотензивных операций из-за чрезмерного воспалительного ответа травмируемой конъюнктивы, были предложены технологии микроинвазивной хирургии глаукомы (MIGS — minimally invasive glaucoma surgery), сохраняющие конъюнктиву интактной. Имплантация глаукомных устройств (iStent[®], CyPass Microstent[®], XEN Gel Stent[®]) или трабекулэктомия *ab interno*, уменьшающие фармакологическую нагрузку на глазную поверхность, должны улучшать ее состояние. Действительно, выполнение трабекулэктомии *ab interno* с использованием хирургической установки Trabectome[®] улучшило функциональные показатели слезной пленки (время разрыва, высоту мениска, распределение слезной пленки, результаты интерферометрии, прокрашивание роговицы флюоресцеином), а также функциональную остроту зрения даже у тех пациентов, у которых трабекулэктомия не сочеталась с фактоэмульсификацией [50].

И, наконец, применение бесконсервантных препаратов «искусственной слезы», obturация слезоотводящих путей и местная метаболическая терапия служат достаточно эффективными методами в случаях уже развившегося ССГ [40].

В целом же проблема патологии глазной поверхности у больных глаукомой, несмотря на активно проводимые исследования, еще далека от оптимального решения и закономерно требует их активного продолжения.

Литература/References

- Aguayo Bonniard A., Yeung J.Y., Chan C.C. et al. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016;12(11):1279–1289. DOI: 10.1080/17425255.2016.1209481.
- Geerling G., Borelli M., Kasper K. Preservatives and their relevance for the ocular surface. In: Erb K. *Glaucoma and dry eyes*. Bremen, London, Boston. Uni-Med. 2012:65–72.
- Friedlaender M.H., Breshears D., Amoozgar B. et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. *Adv. Ther.* 2006;23(6):835–841. DOI: 10.1007/bf02850204.
- Pérez-Bartolomé F., Martínez-de-la-Casa J.M., Arriola-Villalobos P. et al. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2017;27(6):694–704. DOI: 10.5301/ejo.5000977.
- Hong J., Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009;9:447–453. DOI: 10.1097/aci.0b013e3283306990.
- Epstein S.P., Ahdoot M., Marcus E. et al. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009;25(2):113–119. DOI: 10.1089/jop.2008.0098.
- Kahook M.Y., Noecker R.J. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea.* 2008;27(3):339–343. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3281815cf651.
- Cennamo G., Forte R., Del Prete S., Cardone D. Scanning electron microscopy applied to impression cytology for conjunctival damage from glaucoma therapy. *Cornea.* 2013;32(9):1227–1231. DOI: 10.1097/ICO.0b013e32818299f161.

- Liang H., Baudouin C., Labbe A. et al. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preserved in rabbit acute toxicity study. *PLoS One.* 2012;7(3):e33913. DOI: 10.1371/journal.pone.0033913.
- De Saint Jean M., Brignole F., Bringuier A.F. et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40(3):619–630. PMID: 10067965.
- De Saint Jean M., Debbasch C., Brignole F. et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr. Eye Res.* 2000;20(2):85–94. DOI: 10.1076/0271-3683(200002)20:2;1-d;ft085.
- Ammar D.A., Kahook M.Y. The effects of combination glaucoma medications on ocular surface epithelial cells. *Adv. Ther.* 2009;26(10):970–975. DOI: 10.1007/s12325-009-0076-8.
- Rossi G.C.M., Scudeller L., Lumini C. et al. An in vivo confocal, prospective, masked, 36 months study on glaucoma patients medically treated with preservative-free or preserved monotherapy. *Sci. Rep.* 2019;9(1):4282. DOI: 10.1038/s41598-019-41038-y.
- Liang H., Brignole-Baudouin F., Riancho L. et al. Reduced in vivo ocular surface toxicity with polyquad-preserved travoprost versus benzalkonium-preserved travoprost or latanoprost ophthalmic solutions. *Ophthalmic Res.* 2012;48(2):89–101. DOI: 10.1159/000335984.
- Nuzzi R., Finazzo C., Cerruti A. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and the lachrymal (Brit. Engl) response. *Int. Ophthalmol.* 1998;22(1):31–35. DOI: 10.1023/a:1006051725115.
- Leung E.W., Medeiros F.A., Weinreb R.N. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2008;17:350–355. DOI: 10.1097/IJG.0b013e328155cf4f.
- Pisella P.J., Fillacier K., Elena P.P. et al. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res.* 2000;32(1):3–8. DOI: 10.1159/000055579.
- Januleviciene I., Derkac I., Grybauskiene L. et al. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:103–109. DOI: 10.2147/OPHTH.S28104.
- Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv. Ther.* 2010;27(11):837–845. DOI: 10.1007/s12325-010-0070-1.
- Agnifili L., Mastropasqua R., Fasanella V. et al. Meibomian gland features and conjunctival goblet cell density in glaucomatous patients controlled with prostaglandin/timolol fixed combinations: a case control, cross-sectional study. *J. Glaucoma.* 2018;27(4):364–370. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000899.
- Di Staso S., Agnifili L., Cecanecchia S. et al. In vivo analysis of prostaglandins-induced ocular surface and periocular adnexa modifications in patients with glaucoma. *In Vivo.* 2018;32(2):211–220. DOI: 10.21873/invivo.11227.
- Tiedemann D., Mouhammad Z.A., Utheim T.P. et al. Conjunctival goblet cells, the overlooked cells in glaucoma treatment. *J. Glaucoma.* 2019;28(4):325–333. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001168.
- Gado A.S., Macky T.A. First experience with BAK-free travoprost 0.004% in topical glaucoma medication. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:1–4. DOI: 10.2147/OPHTH.S24983.
- Brignole-Baudouin F., Riancho L., Liang H. et al. In vitro comparative toxicology of polyquad-preserved and benzalkonium chloride-preserved travoprost/timolol fixed combination and latanoprost/timolol fixed combination. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2011;27(3):273–280. DOI: 10.1089/jop.2010.0111.
- Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride- and polyquad-preserved combination glaucoma medication on cultured human ocular surface cells. *Adv. Ther.* 2011;28(6):501–510. DOI: 10.1007/s12325-011-0029-x.
- Муса А.М. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения простагландинов в лечении первичной глаукомы: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. [Musa A.M. *Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti i bezopasnosti primeneniya prostaglandinov v lechenii pervichnoi glaukomy*, thesis. SPb., 2009 (in Russ.).]
- Коротких С.А., Борзунов О.И. Тафлупрост у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой различной и далеко зашедшей стадий. *Клиническая офтальмология.* 2015;15(4):176–180. [Borzunov O.I., Korotkih S.A. *Tafluprost in patients with moderate- and advanced-stage primary open-angle glaucoma*. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2015;15(4):176–180 (in Russ.).]
- Funke S., Beck S., Lorenz K. et al. Analysis of the effects of preservative-free tafluprost on the tear proteome. *Amer. J. Transl. Res.* 2016;8(10):4025–4039. PMID: 27829990.
- Егоров Е.А., Асрахов Ю.С., Еричев В.П. и др. Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015% без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология.* 2015;1:1–6. [Egorov E.A., Astahov Yu.S., Eriчев V.P. et al. *Evaluation of efficacy and safety of preservative-free tafluprost 0.0015% eye drops in patients with POAG and ophthalmohypertension*. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2015;1:1–6 (in Russ.).]
- Chen W., Dong N., Huang C. et al. Corneal alterations induced by topical application of commercial latanoprost, travoprost and bimatoprost in rabbit. *PLoS One.* 2014;9(3):e89205. DOI: 10.1371/journal.pone.0089205.
- Lemp M.A., Zimmerman L.E. Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride. *Amer. J. Ophthalmol.* 1988;105(6):670–673. DOI: 10.1016/0002-9394(88)90062-1.
- Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. In: Bettin P., Khaw P.T. (eds) *Glaucoma Surgery*. Dev. Ophthalmol. Basel, Karger, 2012;50:64–78. DOI: 10.1159/000458487.

33. Kestelyn P.A., Kestelyn P.G., De Bacquer D. et al. Switch from BAK-preserved to preservative-free latanoprost decreases anterior chamber flare in POAG patients. *Int. Ophthalmol.* 2019;39(1):105–109. DOI: 10.1007/s10792-017-0792-z.
34. Schmier J.K., Coveret D.W., Robin A.L. First-year treatment costs among new initiators of topical prostaglandin analog identified from November 2007 through April 2008. *Curr. Med. Res. Opin.* Published Online First: 2 November 2010. DOI: 10.1185/03007995.2010.531254.
35. Abe R.Y., Zaccchia R.S., Santana P.R. et al. Effects of benzalkonium chloride on the blood-aqueous and blood-retinal barriers of pseudophakic eyes. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2014;30:413–418. DOI: 10.1089/jop.2013.0227.
36. Bresson-Dumont H. Tolerance locale des medecations antiglaucomateuses un probleme sous-estime. *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.* 2010;315:47–53.
37. Radcliffe N.M. The impact of timolol maleate on the ocular tolerability of fixed-combination glaucoma therapies. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:2541–2549. DOI: 10.2147/OPTH.S76053.
38. Lee W.W., Portaliou D., Sayed M.S. et al. Diplopia and symblepharon following Mueller's muscle conjunctival resection in patients on long-term multiple antiglaucoma medications. *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* 2017;33(3S Suppl. 1):S79–S82. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000760.
39. Servat J.J., Bernardino C.R. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging.* 2011;28:267–282. DOI: 10.2165/11588830-000000000-00000.
40. Бржеский В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза». М.: БОРГЕС; 2018. [Brzheskij V.V. Glaukoma i sindrom «suhogo glaza». M.: BORGES; 2018 (in Russ.).]
41. Labbé A., Terry O., Brasnu E. et al. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea.* 2012;31(9):994–999. DOI: 10.1097/ICO.0b013e-31823f8cb6.
42. Pellinen P., Huhtala A., Tolonen A. et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. *Curr. Eye Res.* 2012;37(2):145–154. DOI: 10.3109/02713683.2011.626909.
43. Ryan G., Fain J.M., Lovelace C. et al. Effectiveness of ophthalmic solution preservatives: A comparison of latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride and travoprost with the sofZia preservative system. *BMC Ophthalmol.* 2011;11:8. DOI: 10.1186/1471-2415-11-8.
44. Hennessy A.L., Katz J., Covert D. et al. Videotaped evaluation of eyedrop instillation in glaucoma patients with visual impairment or moderate to severe visual field loss. *Ophthalmology.* 2010;117(12):2345–2352. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.040.
45. Stalmans I., Sunaric Mégevand G., Cordeiro M.F. et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. *Eur. J. Ophthalmol.* 2013;23(4):518–525. DOI: 10.5301/ejo.5000270.
46. Pfennigsdorf S., Eschstruth P. Preservative-free glaucoma treatment: Selection of the correct treatment in 1 min. *Ophthalmologie.* 2016;113(5):409–415. DOI: 10.1007/s00347-015-0168-6.
47. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clin. Ophthalmol.* 2018;12:707–717. DOI: 10.2147/OPTH.S150816.
48. FDA. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document; Product: Rhopressa™ (netarsudil ophthalmic solution) 0.02%; NDA Number: 208254. (Electronic resource). URL: <https://www.fda.gov/media/108389/download>. Access date: 13.06.2020.
49. Weinreb R., Liebmann J., Martin K. et al. Latanoprostene bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: Pooled phase 3 study findings. *J. Glaucoma.* 2018;27:7–15. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000831.
50. Kashiwagi K., Matsubara M. Reduction in ocular hypotensive eyedrops by ab interno trabeculotomy improves not only ocular surface condition but also quality of vision. *J. Ophthalmol.* 2018;2018:8165476. DOI: 10.1155/2018/8165476.

Сведения об авторах:

¹Антонова Анастасия Валерьевна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-2639-2765;

^{1,2}Николаенко Вадим Петрович — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии, заместитель главного врача по офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-6393-1289;

³Бржеский Владимир Всеволодович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

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

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

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Анастасия Валерьевна Антонова, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 11.04.2020.**

About the authors:

¹Anastasiya V. Antonova — MD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-2639-2765;

^{1,2}Vadim P. Nikolaenko — MD, PhD, Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Deputy Head Doctor for Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-6393-1289;

³Vladimir V. Brzheskiy — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

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

²St. Petersburg State University. 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation.

³St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya str., 194100, St. Petersburg, Russian Federation.

Contact information: Anastasiya V. Antonova, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 11.04.2020.**

Современная хирургия катаракты. Нюансы и решения

А.Е. Егоров^{1,2}, А.Б. Мовсисян^{1,2}, Н.Г. Глазко^{1,2}

¹ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Хирургия катаракты является одним из самых динамично развивающихся направлений в офтальмологии. Стандартом современной хирургии катаракты на сегодняшний день остается метод ультразвуковой факоэмульсификации (ФЭК). Достаточно часто оперативное вмешательство может быть осложнено рядом неблагоприятных факторов: слабостью цинновых связок, высокой плотностью ядра, недостаточностью эндотелиального слоя клеток роговицы, узким ригидным зрачком, аниридией. Современная оптимизация всевозможных процессов привела к тому, что при проведении ФЭК активно используется фемтосекундный лазер. Наряду с успешным выполнением собственно ФЭК важнейшим аспектом работы катарактального хирурга является правильный выбор интраокулярной линзы (ИОЛ). Разработка асферичных ИОЛ позволила существенно улучшить функциональные результаты вмешательства, обеспечивая пациентам более высокие зрительные функции, в первую очередь в мезопических и никтопических условиях. В XXI в. появились новые возможности для пациентов, в частности полный отказ от очковой коррекции в послеоперационном периоде после хирургии катаракты с имплантацией мультифокальных ИОЛ. Одной из последних разработок является линза, позволяющая получить большую глубину фокуса с усилением псевдоаккомодации и использованием динамики зрачка. Внедрение таких линз может потребовать изменения представления о параметрах оптической системы глаза, что приведет к созданию новых формул расчета или модификации имеющихся и, возможно, обязательному учету хирургического вклада в рефракционный исход, а следовательно, откроет новый этап в развитии хирургии катаракты.

Ключевые слова: катаракта, хирургия катаракты, факоэмульсификация катаракты, псевдоэкзофалиативный синдром, хирургия осложненной катаракты, сферические аберрации, асферические аберрации, коэффициент асферичности, интраокулярная линза, мультифокальная интраокулярная линза.

Для цитирования: Егоров А.Е., Мовсисян А.Б., Глазко Н.Г. Современная хирургия катаракты. Нюансы и решения. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):142–147. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-142-147.

State-of-the-art cataract surgery. Nuances and solutions

A.E. Egorov^{1,2}, A.B. Movsisyan^{1,2}, N.G. Glazko^{1,2}

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

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

ABSTRACT

Cataract surgery is one of the most fast growing fields of ophthalmology. Phacoemulsification, or phaco, is the current gold standard for modern cataract surgery. However, cataract surgery is quite often complicated by a number of challenges, i.e., zonular weakness, dense nucleus, corneal endothelial dysfunction, small pupil, aniridia etc. Recent advancements in different areas has resulted in the adoption of femtosecond technology to perform phaco. In addition to successful cataract surgery itself, proper intraocular lens (IOL) choice is of crucial importance. The development of aspheric IOLs has significantly improved functional outcomes to provide better mesopic and scotopic vision postoperatively. 21st century also provides novel opportunities for patients, i.e., life without glasses after cataract surgery with multifocal IOL implantation. One of the recent advances is the development of extended depth of focus IOLs that increase pseudoaccommodation by using pupil dynamics. The introduction of these IOLs may require paradigm shift in the understanding of optical parameters of the eye. This will result in the generation of novel IOL calculation formulas or modification of current ones. Additionally, surgical performance and its contribution to the refraction outcome should be considered. This would be the beginning of a new era of cataract surgery.

Keywords: cataract, cataract surgery, phacoemulsification, pseudoexfoliation syndrome, complicated cataract surgery, spherical aberrations, aspherical aberrations, asphericity coefficient, intraocular lens, multifocal intraocular lens.

For citation: Egorov A.E., Movsisyan A.B., Glazko N.G. State-of-the-art cataract surgery. Nuances and solutions. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):142–147. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-142-147.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хирургия катаракты является одним из самых динамично развивающихся направлений в офтальмологии. Согласно современным тенденциям экстракция катаракты является ведущим способом коррекции нарушений рефракции, причем большая часть вме-

шательства выполняется методом факоэмульсификации (ФЭК). Вопрос распространенности катаракты постоянно обсуждается, в т. ч. в рамках программы Глобального плана Всемирной организации здравоохранения по обеспечению всеобщего доступа к здоровью глаз, целью которого является сокращение масштабов возможной предупреждаемой

слепоты и нарушений зрения [1]. По данным Федеральных клинических рекомендаций по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой от 2015 г., только в нашей стране проводится около 500 тыс. операций по экстракции катаракты в год [2].

Стандартом современной хирургии катаракты на сегодняшний день остается метод ультразвуковой ФЭК. Благодаря использованию постоянных технологических усовершенствований, возможностям подбора индивидуальных параметров ультразвука, вакуума, гидродинамики, внедрению в клиническую практику фемтоассистированной ФЭК повышаются эффективность методики и безопасность ее использования в нестандартных и сложных случаях, в т. ч. при сочетанной патологии [2, 3].

Нюансы хирургии катаракты

Достаточно часто оперативное вмешательство может быть осложнено рядом неблагоприятных факторов: слабостью цинновых связок, высокой плотностью ядра, недостаточностью эндотелиального слоя клеток роговицы, узким ригидным зрачком. Рассматривая каждый из приведенных выше факторов по отдельности, нельзя не упомянуть о многообразии причин их возникновения.

Одно из достаточно распространенных явлений — слабость или наличие скрытого дефекта связочного аппарата, что часто встречается у пациентов с перенесенными травмами головы и глаз, офтальмохирургическими вмешательствами в анамнезе или наличием изменений со стороны органа зрения, таких как псевдоэксфолиативный синдром, миопия высокой степени, а также при синдроме Марфана, врожденных заболеваниях соединительной ткани [3–6].

В ряде случаев снижение прочности и дефект цинновых связок обнаруживаются интраоперационно, что приводит к значительным затруднениям при выполнении ФЭК.

Хирургия катаракты на фоне псевдоэксфолиативного синдрома отличается высокими интраоперационными рисками и возможностью развития послеоперационных осложнений, в т. ч. в отдаленном периоде. Традиционные хирургические манипуляции осложняются наличием дистрофических изменений структур переднего отрезка, к числу которых относятся: зонулопатия, факодонез, снижение эластичности и истончение капсулы хрусталика в сочетании с высокой плотностью ядра, дисфункцией радужки [3]. Хирургические техники в своем полном объеме могут приводить к развитию ятрогенного зонулолизиса и усугублять нестабильность связочно-капсульного аппарата хрусталика [4–6].

При проведении ФЭК в случае наличия дефекта или слабости цинновых связок, как и при обычной ФЭК, важным этапом является проведение капсулорексиса. Как правило, его выполнение начинают в зоне, противоположной дефекту. Это способствует сохранению имеющегося дефекта в стабильном состоянии [6].

Возможности современных факомашин и использование фемтосекундного лазера (при наличии должного миоптриаза) [7] позволяют хирургу подбирать параметры работы в каждом конкретном случае, в т. ч. во время проведения операции, что делает возможным расширение показаний к ФЭК, даже при значительной утрате (до 2/3 окружности) связочного аппарата хрусталика. Подбор индивидуальных настроек в таком случае включает в себя изменение параметров ультразвука (предпочтительно его увеличение

на 15–20%), использование торсионного ультразвукового режима, при этом снижается скорость потока и сохраняется значение динамического подъема на одном уровне, равном 0 [5, 7].

Наличие дефекта или несостоятельности цинновых связок влечет за собой необходимость минимизации зонулярного стресса на всех этапах и, в частности, при удалении ядра хрусталика. Разлом ядра и фрагментация осуществляются в зоне зрачка под визуальным контролем [8, 9]. К минимуму сводится этап ротации ядра хрусталика, при этом при проведении раскола выделяется, мобилизуется и захватывается больший фрагмент центральной части ядра. Факофрагментация выполняется над задней капсулой, при этом ядро удерживается наконечником факоэмульсификатора во взвешенном состоянии. Последующее удаление выделенного фрагмента проводится в пространстве капсульного мешка без вращения и агрессивных манипуляций. Первоочередное удаление центрального фрагмента ядра мгновенно меняет всю архитектуру, увеличивая подвижность оставшихся фрагментов. В опустевшем капсульном мешке хрусталика сегменты легко перемещаются чоппером в зрачковую зону без ротации и компрессии на связочно-капсульный аппарат хрусталика для их дальнейшей факоэмульсификации [10].

Стремление офтальмохирургов сохранить хрусталиковую сумку обосновано не только тем, что в ней располагают и фиксируют искусственный хрусталик глаза, но и тем, что при этом сохраняется естественный барьер между передним и задним отрезками глаза. Зачастую при слабости связочного аппарата используются дополнительные устройства для обеспечения стабилизации капсулы хрусталика. При наличии выраженной зонулярной несостоятельности рекомендуется, кроме имплантации капсульного кольца, использование иридо-капсулярных ретракторов, а при необходимости — шовная фиксация капсульных колец [11]. Кроме перечисленных выше особенностей техники проведения ФЭК при слабости связочного аппарата хрусталика имплантация линз с плоскостной гаптикой позволяет дополнительно стабилизировать капсульный мешок за счет наличия четырех точек фиксации.

Однако не всегда возможно использование всех вышеперечисленных методик. В некоторых случаях хирурги все равно прибегают к подшиванию ИОЛ за гаптические элементы, например, при отсутствии капсульного мешка или при значительной протяженности отрыва цинновых связок.

Подшивание ИОЛ

Фиксация ИОЛ возможна несколькими способами. Наиболее распространенными из них являются ирис-фиксация и склеральная фиксация. Способ шовной ирис-фиксации заднекамерной ИОЛ при экстракции катаракты, сопровождающейся несостоятельностью или отсутствием капсульной поддержки, предусматривает имплантацию и подшивание ее за гаптические элементы к радужной оболочке в двух противоположных точках [12]. К минусам данного способа можно отнести возможную деформацию зрачка.

Весьма распространен способ фиксации линзы в цилиарной борозде путем транссклерального подшивания с погружением узлов под конъюнктиву. Метод неодно-

кратно совершенствовался и имеет большое количество вариаций. К стандартной методике его выполнения относят формирование корнеосклерального разреза с отсепаровкой конъюнктивы и формированием треугольных склеральных лоскутов на $\frac{1}{2}$ ее толщины, основанием к лимбу. К гаптическим элементам ИОЛ привязываются нити, затем они проводятся через склеру в зоне цилиарной борозды наружу в ложе склеральных лоскутов [12]. После имплантации и центрации ИОЛ под лоскутами формируются узловые швы, которые покрываются склеральными лоскутами и конъюнктивой. Подобная техника может сопровождаться развитием интра- и постоперационных осложнений, таких как гифема, частичный гемофтальм, выпадение стекловидного тела, транзиторная офтальмогипертензия, послеоперационные иридоциклиты.

Одной из модификаций транссклерального подшивания ИОЛ является методика, разработанная доктором Szurman et al. [11]. Она заключается в фиксации имплантатов Z-образным интрасклеральным швом параллельно лимбу полипропиленовой нитью 10-0, при этом узлы не формируются, что снижает вероятность развития послеоперационных осложнений.

Узкий ригидный зрачок может значительно осложнять проведение ФЭК не только за счет снижения качества визуализации зоны манипуляций, но и вследствие высокой вероятности раздражающего и альтерационного воздействия на передние отделы увеального тракта. Для уменьшения риска развития нежелательных последствий оптимальным является минимизирование ультразвукового воздействия, уменьшение скорости потока и динамического подъема, осторожная ротация ядра, использование ирис-ретракции только при достаточной необходимости. С целью предупреждения кровотечения из сосудов радужки целесообразно системное и внутрикамерное применение раствора этамзилата.

Для защиты эндотелиальных клеток, особенно при низком их количестве, стандартом на сегодняшний день является использование вискохирургической техники «мягкой оболочки» (soft-shell technique) по S. Arshinoff [13]. Еще одним способом защитить эндотелий при проведении фактоэмульсификации катаракты является предложенный S. Li et al. (2017) так называемый «слоеный пирог» [14].

Помимо вышеперечисленных способов защиты эндотелия, особенно при высокой плотности ядра, необходимо использование приемов, сокращающих время и интенсивность использования ультразвуковой энергии и ирригационных потоков. Для этого применяются высокие цифры подачи вакуума, пульсирующий режим ультразвука и механическая фрагментация, т. е. разделение ядра на такое количество мелких фрагментов, которые можно эмульсифицировать с минимальными затратами энергии. Одним из наиболее оптимальных приемов можно считать технику «чоппер навстречу игле», что позволяет фактически «насаживать» фрагмент на иглу [8, 15].

Наряду с успешным выполнением собственно ФЭК важнейшим аспектом работы катарактального хирурга является правильный выбор ИОЛ.

В настоящее время роль хирургии катаракты как способа совершенствования оптической системы глаза и достижения более высоких показателей качества жизни пациента по сравнению с периодом до формирования помутнений хрусталика становится все более очевидной.

Влияние модели ИОЛ на рефракционный результат

Одним из факторов, негативно влияющих на качество зрительных функций у пациентов после экстракции катаракты, долгие годы являлось несовершенство оптики имплантируемой ИОЛ. До последнего времени для интраокулярной коррекции применялись линзы, имеющие сферическую поверхность, что создавало условия для снижения качества изображения за счет появления аберраций [16, 17]. Разработка асферичных ИОЛ [18–20] позволила существенно улучшить функциональные результаты вмешательства, обеспечивая пациентам более высокие зрительные функции, в первую очередь в мезопических и никтопических условиях. Со временем внедрение в широкую практику асферичных ИОЛ породило ряд новых вопросов, требующих ответов: насколько хороша асферичность, насколько асферичной должна быть линза и как именно должны быть оптимизированы оптические параметры ИОЛ для достижения максимально высоких клинических результатов?

Сферические аберрации (SA) являются наиболее значимыми для оптической системы глаза. Они возникают в том случае, если периферическая и центральная части оптической системы фокусируют свет в разных точках. Клинически такие отклонения характеристик оптической системы глаза могут проявляться жалобами пациентов на появление бликов или снижение остроты зрения, особенно в условиях плохой освещенности, также отмечается существенное снижение контрастной чувствительности [21].

Роговица вносит наибольший вклад в формирование фокусируемого на сетчатке изображения, т. к. обладает наибольшей преломляющей способностью среди элементов рефракционной системы органа зрения. По данным ряда исследований, роговицу можно представить как квадратичную поверхность с асферичным покрытием [22, 23]. При этом такой количественный показатель, как коэффициент асферичности (Q) определяется как радиальное изменение от центра к периферии такой поверхности. В качестве ключевого параметра математической модели роговицы значение Q отражает форму роговицы и оптические свойства [24], в т. ч. преломляющую способность, SA, распределение аберрации и т. д.

Проведен ряд исследований, посвященных изучению величины Q и распределения его значения по поверхности роговицы, а также его влияния на оптические свойства человеческого глаза. В норме кривизна роговицы уменьшается от центра к периферии, таким образом, являясь асферической с отрицательным Q (-0,26) и создающей положительные SA. Сферические линзы имеют одинаковый радиус кривизны в любой точке на своей поверхности, имея Q, равный нулю. Данная особенность обуславливает возникновение большого количества положительных SA роговицы у пациентов с имплантированной сферической ИОЛ [24, 25]. Значение Q роговицы у пожилых людей является важным фактором как для разработки ИОЛ, так и для коррекции рефракционных нарушений в связи с тем, что при формировании пресбиопии увеличивается суммарное количество интраокулярных и роговичных аберраций, а также снижается возможность компенсировать корональные аберрации хрусталиком [26, 27].

В 1997 г. Liou и Brennan разработана модель человеческого глаза, преломляющие среды которой имеют суммарный Q, равный -0,18, с учетом смещения зрачка отно-

сительно оптической оси, кривизны поверхности сетчатки ($Q=0$), медиально-направленного положения глаза [28]. Данная особенность обуславливает возникновение большого количества SA при изменении заданных параметров модели, например изменения диаметра роговицы или диаметра зрачка. Если для формы всей роговицы используется показатель радиуса, равный 11 мм, это приводит к изменению параметров модели, и, следовательно, данное значение Q больше не является действительным.

Как и в случае с описанием геометрических характеристик роговицы, Q не является хорошим показателем для отражения оптических свойств асферических ИОЛ премиум-класса. Q лишь указывает на направление конического сечения на определенном расстоянии, именно поэтому данный показатель не является самым важным при обсуждении высококачественных ИОЛ. Так, например, предложенная Zeiss запатентованная форма поверхности Zeiss Optic Concept (профиль ZOC) характеризуется отсутствием постоянного Q . Данный параметр у ИОЛ с таким профилем, разработанным с использованием данной концепции, изменяется радиально по площади поверхности: он напоминает ИОЛ с отрицательными SA в центральной части и линзу с положительными SA во внешних областях [29]. Именно поэтому высококачественные ИОЛ не могут быть охарактеризованы с использованием только одного параметра Q .

Продольная сферическая аберрация (longitudinal spherical aberration, LSA) — это оптическое явление, возникающее, когда волновой фронт тангенциально достигает периферии сферической линзы, усиливая эффект конвергенции, создавая второй фокус (положительная LSA) впереди основного фокуса. Измерение LSA проводится по разнице в диоптриях между лучами, падающими на периферию линзы, и лучами парацентральной области [30]. Это физиологическая аберрация высокого порядка, но очень значимая в условиях, когда диаметр зрачка более 3 мм. Именно благодаря ей возникают ореолы вокруг источников света, что вызывает блики и снижает контрастную чувствительность. При этом надо учитывать, что аберрации высокого порядка обусловлены неидеальностью параметров глаза. В молодом возрасте он естественным образом нейтрализуется отрицательной LSA, генерируемой хрусталиком [31–33].

Как уже отмечалось ранее, ИОЛ могут быть сферическими, генерирующими дополнительную положительную LSA, и асферическими [34]. Последние могут быть асферически нейтральными — такие хрусталики не влияют на показатели суммарной LSA, и аберрационно-корректирующими, вызывающими отрицательный LSA. Наличие этих ИОЛ дает хирургу возможность влиять на LSA роговицы пациента с помощью имплантата, повышая суммарные оптические качества преломляющей системы глаза [37, 38].

Таким образом, стандартные ИОЛ имеют двояковыпуклую сферическую поверхность, что приводит к возникновению положительных SA, которые обеспечивают хорошее зрение при соблюдении двух условий: зрачок имеет небольшой диаметр (в фотопических условиях) и оптическая система центрирована по зрительной оси. Оптические характеристики линзы в прочих условиях неоптимальны. В то же время асферические аберрационно-нейтральные ИОЛ подходят любым пациентам, независимо от формы роговицы, что дает возможность лечения пациентов даже в том случае, если форма роговицы отклоняется от средних показателей. Среди преимуществ такого типа ИОЛ также отме-

чают: отсутствие необходимости определения имеющихся у пациента аберраций или учета проводившегося ранее лечения с использованием методики LASIK или развития катарактоноуса, а также максимальная устойчивость картинки при децентрации хрусталика [37–42].

Асферические аберрационно-корректирующие ИОЛ имеют следующие характеристики: вытянутую переднюю и/или заднюю поверхность, что приводит к возникновению отрицательных SA, предназначены для компенсации положительных SA средней части роговицы, повышают контрастную чувствительность, в особенности при большом диаметре зрачка (в мезопических и скотопических условиях), однако весьма чувствительны к децентрации [43, 44].

Необходимо учитывать, что обычный человеческий глаз не является оптически симметричным и очень мало ИОЛ идеально центрируются в нем. Исходя из этого, применение безаберрационных асферических ИОЛ более предпочтительно в массовой клинической практике, особенно при работе с пожилыми пациентами, а также при наличии значимой сопутствующей глазной патологии.

Немаловажным при выборе ИОЛ является наличие защитных фильтров для сетчатки. ИОЛ с фильтром, блокирующим значительную часть синего спектра, способствуют снижению контрастной чувствительности в мезопических или скотопических условиях, что обуславливает ухудшение качества зрения при недостаточной освещенности.

Также, по имеющимся данным, поглощение синего света фильтрами ИОЛ ведет к негативному воздействию на циркадные ритмы, нарушению профиля «сон — бодрствование» за счет снижения выработки мелатонина системой эпифиза. Активация системы связана с влиянием синего спектра на ганглиозные клетки сетчатки. Поэтому наиболее целесообразным представляется использование фильтров, которые блокируют не синий спектр, а только наиболее высокоэнергетическую часть видимого диапазона (коротковолновый сегмент фиолетового), токсичную для сетчатки [45, 46].

Хотелось бы отметить, что модель асферической линзы известна уже более 100 лет. Moritz von Rohr запатентовал первую асферическую очковую линзу в 1909 г., а вскоре после этого, в 1912 г., были выпущены очки. Однако только в последние годы ИОЛ с асферической оптикой получили широкое распространение (на рынке имеются аберрационно-нейтральные и аберрационно-корректирующие модели). Немаловажным преимуществом является использование «умных» фильтров, которые блокируют только коротковолновую составляющую фиолетового спектра, формируя спектральный состав света, достигающий сетчатки, идентичный таковому у лиц молодого возраста, что повышает комфорт и качество жизни пациентов и исключает фототоксическое воздействие на сетчатку.

В XXI в. появились новые возможности для пациентов, в частности, полный отказ от очковой коррекции в послеоперационном периоде после хирургии катаракты с имплантацией ИОЛ. Первым этапом стало внедрение бифокальных ИОЛ, которые давали хороший рефракционный исход, однако из-за выпадения среднего расстояния и невозможности фиксации взгляда на предметах на расстоянии 1,5–2 м от пациента не давали полного «рефракционного комфорта», также наблюдались случаи эксплантации таких линз в силу зрительного дискомфорта у пациентов. На смену им пришли линзы нового поколения — трифокальные ИОЛ, решающие проблему среднего расстояния,

основными преимуществами которых являются: асимметричное распределение света (50% на дальнее расстояние, 20% на среднее расстояние, 30% на близкое расстояние); максимальная независимость от размера зрачка (до 4,5 мм); фотопическая контрастная чувствительность; высокий уровень удовлетворенности пациентов. Особый синусоидальный профиль вершин рефракционно-дифракционной решетки существенно снижает вероятность появления гало-эффекта при взгляде на источники света. Появление торической модификации такой линзы позволяет расширить показания для имплантации и рекомендовать ее установку пациентам с астигматизмом [47].

Помимо проблем, связанных со связочным аппаратом хрусталика и выбором ИОЛ, в случае наличия протяженных дефектов радужки, а также при аниридии остро встает вопрос формирования зрачка для регулирования потока света, направленного на сетчатку, и исправления косметических дефектов. При сохранности капсульного мешка во многих случаях оптимальной следует признать методику имплантации внутрикапсульных моделей искусственной радужки, не требующих дополнительной фиксации и отличающихся меньшей травматичностью для глаза при их установке. Такие имплантаты позволяют добиться создания искусственной неподвижной оптической диафрагмы глаза, что дает больший комфорт и лучший рефракционный исход для артификачного глаза пациента. Также из достоинств таких искусственных диафрагм нужно отметить отсутствие отрицательного влияния на гидродинамику и эндотелий, повышения риска хронических воспалительных осложнений и необходимости шовной фиксации. Все это расширяет возможности хирургии катаракты в нестандартных случаях [48].

В ряде случаев, таких как глистенинг ИОЛ, отсутствие адаптации к бифокальным ИОЛ, идиопатическое повреждение гаптических элементов линзы и др., требуется эксплантация ИОЛ. Нельзя не отметить, что данная операция являлась долгое время весьма травматичной, ее исход трудно было предсказать. Часто наблюдались осложнения, поэтому риск ее проведения не всегда был оправдан. Современная хирургия катаракты позволяет через малые разрезы провести удаление старой ИОЛ с последующей имплантацией новой при минимальной травматизации структур глаза и благоприятном рефракционном исходе для пациента. Все это стало возможным за счет гибкости современных ИОЛ, благодаря развитию и широкому внедрению различных вискоэластиков, возможности проведения расчета ИОЛ на артификачных глазах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что хирургия катаракты продолжает развиваться. Новые технические решения, предлагаемые для проведения этапов операции, и получаемые рефракционные исходы требуют более детального изучения работы оптической системы глаза и подталкивают исследователей к разработке ИОЛ нового поколения. Одной из таких разработок является линза, позволяющая получить большую глубину фокуса с усилением псевдоаккомодации и использованием динамики зрачка (запатентованная технология Instant Focus EDOF), что расширяет диапазон диоптрий в отношении ближнего и среднего расстояния. Она обеспечивает непрерывный диапазон зрения, распределяя свет по всей поверхности, а не разделяя его между двумя раз-

личными точками (для дальнего и ближнего зрения), в отличие от мультифокальных линз [49]. Запущено производство двух новых ИОЛ для хирургии катаракты — LUCIDIS и EDEN, в которых используется эта технология [50]. Стоит отметить, что внедрение таких линз может потребовать изменения представления о параметрах оптической системы глаза, что приведет к созданию новых формул расчета или модификации имеющихся и, возможно, обязательно к учету хирургического вклада в рефракционный исход, а следовательно, откроет новый этап в развитии хирургии катаракты.

Литература/References

1. Fricke T.R., Tahhan N., Resnikoff S. et al. Global Prevalence of Presbyopia and Vision Impairment from Uncorrected Presbyopia: Systematic Review, Meta-analysis, and Modelling. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.04.013.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. Под редакцией ООО «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». М.: Офтальмология; 2015. [Federal clinical guidelines for providing ophthalmological care to patients with age-related cataracts. Expert Council on the problem of cataract surgery. Ed. "Interregional Association of ophthalmologists". Moscow: Ophthalmology; 2015 (in Russ.).]
3. Chang D.F. Advanced IOL Fixation: Techniques Strategies for Compromised or Missing Capsular Support. NJ (USA): SLACK Incorporated, 2019.
4. Tekin K., Inanc M., Elgin U. Monitoring and management of the patient with pseudoexfoliation syndrome: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:453-464. DOI: 10.2147/OPTH.S181444.
5. Borkenstein A.F., Borkenstein E.M. Surgical experience with a redesigned, fully preloaded, hydrophobic acrylic intraocular lens in challenging cases of pseudoexfoliation syndrome, phacodonesis, and small pupils. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:199-206. DOI: 10.2147/OPTH.S194420.
6. Sangal N., Chen T.C. Cataract Surgery in Pseudoexfoliation Syndrome. *Seminars in Ophthalmology*. 2014;29(5-6):403-408. DOI: 10.3109/08820538.2014.959189.
7. Паштаев Н.П., Куликов И.В. Фемтосекундный лазер в хирургии катаракты. *Офтальмохирургия*. 2016;(3):74-79. [Pashtae N.P., Kulikov I.V. Femtosecond laser in cataract surgery. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;(3):74-79 (in Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2016-3-74-79.
8. Азнабаев Б.М., Мухаммадеев Т.Р., Дибаяев Т.И. Ультразвуковая факоэмульсификация на основе непродольных колебаний. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(6):103-107. [Aznaev B.M., Mukhamadeev T.R., Dibaev T.I. Ultrasound phacoemulsification based on non-longitudinal oscillations. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2012;7(6):103-107 (in Russ.).]
9. Малов В.М., Золотарев А.В., Ерошевская Е.Б. и др. Оптимизация фрагментации ядра хрусталика при факоэмульсификации у больных псевдоэкзофолиативным синдромом. *Офтальмология*. 2018;15(3):273-279. [Malov V.M., Zolotarev A.V., Eroshvskaya E.B. et al. Optimization of the Lens Nucleus Fragmentation during Phacoemulsification in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(3):273-279 (in Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-3-273-279.
10. Soosan J. Different Methods of Chopping in Cataract Surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(1):25-38. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000538.
11. Szurman P., Petermeier K., Aisenbrey S. et al. Z-suture: a new knotless technique for transscleral suture fixation of intraocular implants. *Br. J. Ophthalmol*. 2010;94:167-169. DOI: 10.1136/bjo.2009.162180.
12. Головин А.В. Современные подходы к хирургии катаракты в осложненных случаях. Обзор. XV Всероссийская конференция с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии — 2014». М., 2014. [Golovin A.V. Modern approaches to cataract surgery in complicated cases. Review. All-Russian conference with international participation "Modern technologies of cataract and refractive surgery — 2014". M., 2014 (in Russ.).]
13. Buratto L., Brint S.F., Sacchi L. Cataract surgery: introduction and preparation. NJ (USA): SLACK INC; 2014.
14. Li S., Chen X., Zhao J. et al. Isolated Capsulorhexis Flap Technique in Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery to Protect the Corneal Endothelial Cells. *J Invest Surg*. 2019;32(1):35-38. DOI: 10.1080/08941939.2017.1372537.
15. Мачехин В.Я., Николашин С.И. Техника факоэмульсификации катаракты с плотными ядрами. *Бюллетень СО РАМН*. 2009;4(138):26-29. [Machekhin V.Ya., Nikolashin S.I. Technique of phacoemulsification of cataracts with dense nuclei. *Byulleten' SO RAMN*. 2009;4(138):26-29 (in Russ.).]
16. Weeber H.A., Piers P.A. Theoretical Performance of Intraocular Lenses Correcting Both Spherical and Chromatic Aberration. *J. Refract. Surg. J. Refract. Surg*. 2012;28(1):48-52. DOI: 10.3928/1081597X-20111103-01.
17. Bellucci R., Cargnoni M., Bellucci C. Clinical and Aberrometric Evaluation of a New Extended Depth-Of-Focus Intraocular Lens Based on Spherical Aberration. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(7):919-926. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.02.023.

18. Holladay J.T., Piers P.A., Kozanyi G. et al. A new intraocular lens designed to reduce spherical aberration of pseudophakic eyes. *J Refract Surg.* 2002;18(6):683–701.
19. Lombardo M., De Santo M.P., Lombardo G. et al. Analysis of intraocular lens surface properties with atomic force microscopy. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(8):1378–1384. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.02.068.
20. Montés-Micó R., Ferrer-Blasco T., Cerviño A. Analysis of the possible benefits of aspheric intraocular lenses: review of the literature. *J. cataract refract surg.* 2009;35(1):172–181. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.09.01.
21. Oberholzer M., Gillan W.D.H., Rubin A. Higher order aberrations of the eye: Part one. *Afr Vision Eye Health.* 2016;75(1):1–6. DOI:10.4102/aveh.v75i1.321.
22. Zheng S., Ying J., Wang B. et al. Three-dimensional model for human anterior corneal surface. *Journal of Biomedical Optics.* 2013;18(6):065002. DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.065002.
23. Manns F., Fernandez V., Zipper S. et al. Radius of curvature and asphericity of the anterior and posterior surface of human cadaver crystalline lenses. *Exp Eye Res.* 2004;78(1):39–51. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.025.
24. Tălu S., Tălu M., Giovanzana S. Representation and Mathematical Analysis of Human Corneal Surface. *Ophthalmologia.* 2011;55(2):75–81.
25. Huang H., Yang J., Bao H. et al. Retrospective analysis of changes in the anterior corneal surface after Q value guided LASIK and LASEK in high myopic astigmatism for 3 years. *BMC Ophthalmol.* 2012;12(15):1–6. DOI: 10.1186/1471-2415-12-15.
26. Zhang Z., Wang J., Niu W. et al. Corneal asphericity and its related factors in 1052 Chinese subjects. *Optom Vis Sci.* 2011;88(10):1232–1239. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31822717ca.
27. Queirós A., Villa-Collar C., Gutiérrez A. et al. Anterior and posterior corneal elevation after orthokeratology and standard and customized LASIK surgery. *Eye Contact Lens.* 2011;37(6):354–358. DOI: 10.1097/ICL.0b013e318232e32d.
28. Дегтярев С.А., Карсаков А.В., Branchevская Е.С. и др. Влияние изменения кривизны преломляющих поверхностей глаза на качество изображения на сетчатке в модели Лиоу — Бреннана. *Компьютерная оптика.* 2015;39(5):702–708. [Degtyarev S.A., Karsakov A.V., Branchevskaya E.S. et al. Influence of eye refractive surface curvature modification on the retinal image quality in the Liou-Brennan eye model. *Komp'yuternaya optika.* 2015;39(5):702–708 (in Russ.).] DOI: 10.18287/0134-2452-2015-39-5-702-708.
29. ZEISS CT LUCIA Family Designed to optimize your hydrophobic IOL performance. (Electronic resource). URL: <https://www.zeiss.com/meditec/int/product-portfolio/iols/monofocal-iols/ct-lucia-family.html>. Access date: 14.09.2019.
30. Queirós A., Villa-Collar C., Gutiérrez A. et al. Local steepening in peripheral corneal curvature after corneal refractive therapy and LASIK. *Optom Vis Sci.* 2010;87(6):432–439. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181da8628.
31. Berrio E., Tabernero J., Artal P. Optical Aberrations and Alignment of the Eye With Age. *J Vis.* 2010;10(14):34. DOI: 10.1167/10.14.34.
32. Applegate R.A., Thibos L.N., Hilmantel G. Optics of aberroscopy and super vision. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(7):1093–1107.
33. Zhang F., Zhou Z., Yu F. et al. Comparison of Age-Related Changes Between Corneal and Ocular Aberration in Young and Mid-Age Myopic Patients. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(3):496–503. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.11.032.
34. Tandogan T., Auffarth G.U., Choi C.Y. et al. In Vitro Comparative Optical Bench Analysis of a Spherical and Aspheric Optical Design of the Same IOL Model. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):9. DOI: 10.1186/s12886-017-0407-5.
35. Weeber H.A., Piers P.A. Theoretical Performance of Intraocular Lenses Correcting Both Spherical and Chromatic Aberration. *J Refract Surg.* 2012;28(1):48–52. DOI: 10.3928/1081597X-20111103-01.
36. Jia L., Li Z. Evaluation of the Consistency of Total Spherical Aberration Before and After Aspherical Intraocular Lens Implantation. *Eye Sci.* 2013;28(3):129–133.
37. Caporossi A., Martone G., Casprini F., Rapisarda L. Prospective randomized study of clinical performance of 3 aspheric and 2 spherical intraocular lenses in 250 eyes. 2007;35(7):639–648. DOI: 10.3928/1081-597X-20070901-02.
38. Chang D.H., Rocha K.M. Intraocular Lens Optics and Aberrations. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(4):298–303. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000279.
39. Kershner R.M. Retinal image contrast and functional visual performance with aspheric, silicone, and acrylic intraocular lenses: prospective evaluation. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:1684–1694. DOI: 10.1016/s0886-3350(03)00523-6.
40. Montés-Micó R., Ferrer-Blasco T., Cerviño A. Analysis of the possible benefits of aspheric intraocular lenses: review of the literature. *J. Cataract Refract Surg.* 2009;35(1):172–181. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.09.017.
41. Denoyer A., Halfon J., Majzoub S., Pisella P.J. Visual function after cataract surgery in patients with an aspherical lens without spherical aberration. *J. Fr. Ophthalmol.* 2007;30(6):578–584.
42. Ilavská M., Ilavská Z. The Impact of Implantation of Intraocular Lenses With Negative Spherical Aberration on Contrast Sensitivity. *Cesk Slov Ophthalmol.* 2010;66(1):15–20.
43. Johansson B., Sundelin S., Wikberg-Matsson A. et al. Visual and optical performance of the Akreos Adapt Advanced Optics and Tecnis Z9000 intraocular lenses: Swedish multicenter study. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007;33(9):1565–1572. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.05.025.
44. Awwad S.T., Lehmann J.D., McCulley J.P., Bowman R.W. A comparison of higher order aberrations in eyes implanted with AcrySof IQ SN60WF and AcrySof SN60AT intraocular lenses. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007;17(3):320–326. DOI: 10.1177/112067210701700307.
45. Mester U., Kaymak H. The aspheric blue light filter IOL AcrySof IQ compared to the AcrySof SA60AT: Influence of IOL power, pupil diameter, and corneal asphericity on postoperative spherical aberration. *Ophthalmologie.* 2008;105(11):1029–1035. DOI: 10.1007/s00347-008-1693-3.
46. Чистякова Н.В., Даль Н.Ю., Астахов Ю.С. Влияние света на состояние сетчатки и здоровье в целом: миф или реальность? *Офтальмологические ведомости.* 2011;4(3):57–62. [Chistyakova N.V., Dal N. Yu., Astakhov Yu.S. The effect of light on the state of the retina and overall health: myth or reality? *Oftal'mologicheskiye vedomosti.* 2011;4(3):57–62 (in Russ.).]
47. Ganesh S., Brar S., Pawar A. Long-term visual outcomes and patient satisfaction following bilateral implantation of trifocal intraocular lenses. *Clinical Ophthalmology.* 2017;11:1453–1459. DOI: 10.2147/ophth.s125921.
48. Weissbart S.B., Ayres B.D. Management of Aniridia and Iris Defects: An Update on Iris Prosthesis Options. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(3):244–249. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000253.
49. Binde S.P. What EDOF IOLs have that others don't. (Electronic resource). URL: <https://www.eyeworld.org/what-edof-iols-have-others-don-t> Access date: 05.10.2019.
50. Two New Innovative Swiss Made EDOF IOLs for Cataract Surgery. (Electronic resource). URL: <https://www.businesswire.com/news/home/20170915005005/en> Access date: 05.10.2019.

Сведения об авторах:

^{1,2}Егоров Алексей Евгеньевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета, заведующий офтальмологическим отделением, ORCID iD 0000-0003-2637-1830;

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

^{1,2}Глазко Надежда Геннадьевна — врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета, ORCID iD 0000-0002-1175-3695.

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

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

Контактная информация: Егоров Алексей Евгеньевич, e-mail: alexeye@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 27.10.2019.

About the authors:

^{1,2}Aleksey E. Egorov — MD, PhD, Professor of A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-2637-1830;

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

^{1,2}Nadezhda G. Glazko — MD, postgraduate student of A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, ophthalmologist, ORCID ID 0000-0002-1175-3695.

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.

Contact information: Aleksey E. Egorov, e-mail: alexeye@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 27.10.2019.

От клеточного старения до возрастной макулярной дегенерации: роль теломер

Л.К. Мошетьова¹, О.И. Абрамова¹, К.И. Туркина¹, О.П. Дмитренко², Н.С. Карпова²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «НИИОПП», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

С момента своего открытия теломеры и теломераза стали предметом множества исследований, сначала как механизм клеточного старения, а затем как индикатор здоровья и заболеваний у людей. Защищая концы хромосом, теломеры играют жизненно важную роль в сохранении информации в нашем геноме.

В обзоре приведены результаты ранних исследований, которые в последующем стали основанием для дальнейшего, более глубокого изучения и экспериментов, также представлены исследования, демонстрирующие взаимосвязь укорочения длины теломер с нейродегенеративными заболеваниями, в частности с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Кроме того, рассмотрены механизмы клеточного старения, вызванные истощением теломер. Понимание молекулярных механизмов, вовлеченных в процесс старения, может выявить новые стратегии лечения и профилактики такого возраст-ассоциированного заболевания, как ВМД. Данная патология является основной причиной потери зрения у пожилых людей после глаукомы и катаракты. ВМД диагностируется на основании характерных патологических изменений сетчатки у лиц старше 50 лет. Распространенность «сухой» и «влажной» форм ВМД варьируется в разных этнических и расовых группах по всему миру. Среди лиц одной возрастной категории можно наблюдать разные формы, распространенность и стадии ВМД. Такое наблюдение подтверждает необходимость поиска биомаркера, способного осуществлять мониторинг за процессом старения, лежащим в основе данной патологии, а также возможных причин различий в течении и исходе заболевания. В обзоре используются литературные источники, отражающие развитие представлений о проблеме.

Ключевые слова: старение, клеточное старение, теломеры, укорочение теломер, возрастная макулярная дегенерация, возраст-ассоциированные заболевания, сиртуины.

Для цитирования: Мошетьова Л.К., Абрамова О.И., Туркина К.И. и др. От клеточного старения до возрастной макулярной дегенерации: роль теломер. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):148–151. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-148-151.

From cellular senescence towards age-related macular degeneration: the role of telomeres

L.K. Moshetova¹, O.I. Abramova¹, K.I. Turkina¹, O.P. Dmitrenko², N.S. Karpova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Since the discovery, telomeres and telomerase have been extensively studied, at first, as a mechanism of cellular senescence, and then, as human health and disease indicators. Telomeres that protect chromosomal ends play a vital role in genomic stability by preserving information. This article reviews the results of early studies that later became the basis for further in-depth experiments. Studies that demonstrate the association between telomere shortening and the development of neurodegenerative disorders, e.g., age-related macular degeneration (AMD), are addressed as well. In addition, authors discuss the mechanisms of cellular senescence as a result of telomere attrition. The understanding of molecular mechanisms involved in aging may provide innovative therapeutic and preventive strategies for AMD. This disease is the third leading cause of blindness in elderly patients after glaucoma and cataract. AMD is diagnosed by typical retinal lesions in persons over 50 years. The prevalence of dry and wet AMD varies among ethnic and racial groups worldwide. Various types, stages, and prevalence of the disease may be seen in the same age group. These findings demonstrate the need for a biomarker to monitor the process of aging underlying AMD as well as potential explanations for the differences in its course and outcomes.

Keywords: aging, cellular senescence, telomeres, telomere shortening, age-related macular degeneration, aging-associated diseases, sirtuins.

For citation: Moshetova L.K., Abramova O.I., Turkina K.I. et al. From cellular senescence towards age-related macular degeneration: the role of telomeres. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):148–151. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-148-151.

ВВЕДЕНИЕ

В 1961 г. L. Hayflick и P.S. Moorhead впервые представили клеточное старение как прогрессирующую потерю клеткой своего пролиферативного потенциала [1]. Одна

из существующих парадигм объясняет старение как физиологическое явление, поддерживаемое эволюцией, в терминах сверхиндивидуального естественного отбора [2]. Различные типы клеток живого организма подвержены

запрограммированной гибели, которая уравнивается эквивалентной пролиферацией стволовых клеток. Нейрон как структурно-функциональная единица нервной системы может иметь более 1000 синаптических связей с другими нейронами. Гипотетический оборот нейронов должен восстанавливать для каждого из них все существовавшие ранее связи, чтобы избежать потери его функций. Это частично объясняет, почему, за единичными исключениями (Zhao C. et al., 2008), у нейронов отсутствует непрерывное обновление, в отличие от других типов клеток [3]. Функционирование фоторецепторов сетчатки, клеток центральной нервной системы и необходимость поддержания их полной функциональной активности на протяжении всей жизни организма хорошо сбалансированы.

Одной из основных причин клеточного старения является укорочение теломер. На сегодняшний день существует более 6000 публикаций на тему ассоциации длины теломер со старением, о компромиссе между клеточным старением и регенерацией [4, 5]. Укорочение теломер и связанное с этим истощение пролиферативного потенциала клеток может быть достаточным для возникновения заболеваний, ассоциированных со старением. Исследования показали, что теломеры и теломер-ассоциированные белки играют важную роль в процессе старения и что ускоренная эрозия теломер связана с метаболическими и воспалительными заболеваниями, ассоциированными со старением.

В литературе широко представлены работы, демонстрирующие связь между укорочением теломер и нейродегенеративными нарушениями, которые характеризуются ранней гибелью клеток, в частности, это было продемонстрировано при деменции, болезни Гентингтона и атаксии телеангиэктазии, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В большинстве случаев у лиц с этими заболеваниями наблюдалась прямая связь между укорочением теломер и постоянным высоким уровнем окислительного стресса [6].

ТЕЛОМЕРЫ И ТЕЛОМЕРАЗА

Термин «теломер» был предложен американским генетиком Н.Дж. Muller в 1932 г. Теломеры — это специализированные ДНК-белковые комплексы, обнаруживаемые на концах всех линейных хромосом. Теломеры состоят из повторяющихся двуцепочечных участков ДНК (5'-TTAGGGn-3') и одноцепочечного 3'-выступающего участка — G-цепи, которая, переплетаясь с двуцепочечным участком, образует t-петлю [7]. Длина теломерных областей варьирует у различных видов организмов. У новорожденных детей теломеры в клетках периферической крови имеют средний размер 8–14 тыс. пар оснований (kb), а у человека в возрасте 90 лет — 3–7 kb. Большинство штаммов мышей, используемых в лабораторных исследованиях, имеют среднюю длину теломер 50–100 kb, что затрудняет разработку мышиных моделей для изучения теломер в норме и при патологии [4].

Теломеры укорачиваются постепенно, при каждом делении в течение всей жизни клетки [5]. Прогрессирующее укорочение теломер в конечном итоге приводит к критически коротким теломерам, которые могут нарушать регенеративную способность тканей. López-Otín et al. (2013) назвали это одним из молекулярных признаков старения [8]. Кроме того, теломеры подвергаются воздействию нуклеаз

и других деструктивных факторов (активные формы кислорода, свободные радикалы). Помимо опосредованного теломерами репликативного старения длина теломер может влиять на заболевания человека, регулируя экспрессию генов [9].

В настоящее время известны два механизма, с помощью которых контролируется длина теломер. Это использование нормальными диплоидными клетками и частью опухолевых клеток специального ферментного комплекса теломеразы, а также механизм, основанный на гомологичной рекомбинации теломерной ДНК, получивший название «альтернативное удлинение теломер» [10].

С 1998 г. хорошо известно, что активация теломеразы удлиняет теломеры, восстанавливает способность к дупликации клеток и устраняет все проявления клеточного старения [11–13]. Теломераза представляет собой фермент рибонуклеопротеин, который состоит из белкового компонента TERT (telomerase reverse transcriptase, теломеразная обратная транскриптаза), образующего комплекс с РНК-компонентом. Она необходима для удлинения и поддержания теломер. Добавляя последовательности теломерных повторов к концам хромосомной ДНК, теломераза тем самым компенсирует потери, которые происходят с каждым циклом репликации ДНК [14]. У млекопитающих теломераза в основном экспрессируется и активна в клетках зародышевой линии, но не в соматических клетках. Экспрессия теломеразы в соматических клетках может привести к «клеточному бессмертию» и в конечном итоге к раку [15].

Распространенным заблуждением является утверждение, что нормальные стареющие клетки сразу подвергаются апоптозу. В настоящее время признано, что стареющие клетки могут выделять особые вещества, которые могут влиять на развитие возрастных заболеваний [16]. При этом сами клетки остаются жизнеспособными. Таким образом, считается, что с возрастом происходит постепенное накопление стареющих клеток, которые могут влиять на некоторые аспекты старения и развитие возраст-зависимых заболеваний [17].

Недавнее исследование показало, что дисфункция теломер влияет на метаболизм посредством регуляции сиртуинов. Семейство сиртуинов относится к классу никотин-амид-адениндинуклеотид (НАД⁺)-зависимых ферментов, обладающих деацетилазной активностью. Сиртуины играют роль универсального метаболического сенсора, отражающего состояние энергетического обмена в клетке, вовлечены в каскад регуляторных сигналов через модификацию белков, участвующих в ремоделировании хроматина, подавлении транскрипции, сохранении целостности генома, делении клеток, энергетическом метаболизме и апоптозе. Сиртуины способны регулировать длину теломер [18]. SIRT1 необходим для поддержания длины теломер в процессе старения. Кроме того, избыточная экспрессия SIRT1 увеличивает длину теломер у мышей. Умеренный эффект SIRT1 в отношении теломер контрастирует с серьезным дефектом длины теломер у мышей с дефицитом SIRT6, у которых развивается выраженная дисфункция теломер, геномная нестабильность и синдром преждевременного старения. SIRT6 может защищать клетки от дисфункции теломер [19]. Низкие уровни экспрессии SIRT1 и SIRT6 могут дестабилизировать теломеры, ускоряя их укорочение, и активировать реакцию повреждения ДНК. Повышенная экспрессия SIRT1 влияет на путь теломеразы [20, 21]. В свою очередь, дисфункция теломер приводит к пода-

влению экспрессии всех членов семейства сиртуинов [22]. Было обнаружено, что повышение уровня НАД⁺ стабилизирует теломеры и замедляет реакцию повреждения ДНК, частично через реакции, регулируемые SIRT1-зависимым образом [21].

ТЕЛОМЕРЫ И ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ (ВМД)

Старение считается одним из факторов, наиболее предрасполагающих к развитию ВМД, поскольку распространенность этого заболевания возрастает у лиц старше 60 лет [23]. Несмотря на важность этой темы, в настоящее время опубликовано небольшое количество исследований, отражающих взаимосвязь ВМД и теломер.

Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) играет ключевую роль в обеспечении функционирования органа зрения и в развитии ВМД [24]. ПЭС должен реагировать на исключительно высокую окислительную нагрузку, связанную с процессами жизнедеятельности и функционированием сетчатки, и эта нагрузка еще больше увеличивается при старении. Поскольку в клетках ПЭС отсутствует фермент теломеразы, клетки подвергаются старению, вызванному репликативным и окислительным стрессом.

По данным исследования X. Weng et al., длина теломер связана с риском развития ВМД: были определены более короткие теломеры лейкоцитов периферической крови у китайцев, страдающих ВМД, в основном с географической атрофией, в сравнении с группой китайцев без ВМД [25]. Однако, по данным исследования I. Immonen et al. (2013), проведенного в другой популяции, различий в длине теломер лейкоцитов в периферической крови как у пациентов с ВМД в сравнении с группами здоровых людей, так и при сравнении групп пациентов с «сухой» или «влажной» ВМД не отмечалось [26].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Стратегии активации теломеразы для лечения ВМД следует рассматривать с осторожностью, учитывая их потенциальные нецелевые эффекты, которые могут привести к появлению опухолевых клеток [27]. Тем не менее данные последних исследований не только продемонстрировали отсутствие неблагоприятных эффектов и повышенной предрасположенности к развитию рака у мышей со сверхдлинными теломерами, но и зарегистрировали у них увеличенную регенеративную способность [28].

J. Ramunas et al. экспериментально доказали, что доставка модифицированной матричной РНК, кодирующей TERT, временно увеличивает активность теломеразы, длину теломер и пролиферативную способность клеток без иммортализации [29].

Низкомолекулярное соединение, выделенное из растения астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus*), способно усиливать активность теломеразы [30]. Результаты исследования, включавшего в себя пациентов с ранней стадией ВМД, продемонстрировали улучшение зрительных функций, по данным проведенной микропериметрии, после перорального приема ТА-65 (8 мг очищенного экстракта корня *Astragalus membranaceus*) [31]. X.X. Dong et al. (2007) впервые зафиксировали, что экстракт гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*) задержал начало старения за счет стимулирования теломеразы [32].

В качестве терапевтического агента для лечения ВМД рассматривался мелатонин, успешно стимулирующий активность теломеразы в клетках ПЭС и продемонстрировавший в ходе клинического испытания уменьшение патологических изменений макулярной зоны после его системного применения [33].

Была установлена ассоциация между длиной теломер и активностью теломеразы у пожилых людей и приверженностью средиземноморской диете [34, 35]. Сиртуины, опосредованно влияющие на теломеры, являются датчиками распознавания питательных веществ и реагируют на изменение количества и качества питания — например, низкокалорийная диета стимулирует синтез сиртуинов. Другое вещество — токотриенол (одна из форм витамина Е) способен восстанавливать длину коротких теломер в фибробластах человека. Есть данные о способности витамина С стимулировать теломеразу. Фолиевая кислота и витамин В₁₂ вовлечены во многие механизмы, обеспечивающие стабильность теломер. Ресвератрол напрямую активирует ген *SIRT1*, что положительно сказывается на состоянии теломер [36]. При этом ресвератрол уже показал свою эффективность в лечении ВМД, защищая клетки ПЭС от повреждений, вызванных окислительным стрессом, предотвращая преждевременную гибель клеток сетчатки и восстанавливая некоторые зрительные функции [37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длина теломер, активность теломеразы и экспрессия представителей семейства сиртуинов тесно связаны между собой. Опубликованные исследования отражают их прямую связь с предрасположенностью к болезням, ускоренным старением и сокращением продолжительности жизни. Это обуславливает выбор сиртуинов и теломеразы в качестве мишеней для разработки эффективных терапевтических агентов, способных влиять на теломеры и, соответственно, на возраст-ассоциированные заболевания.

Кроме того, современные модели прогнозирования развития ВМД не включают молекулярные факторы риска, в то время как эти факторы могут быть измерены количественно. Возможная корреляция длины теломер и активности теломеразы с формой и стадией ВМД может быть использована в качестве фактора, способного обеспечить более точное определение генетического риска для отдельных лиц. Это подтверждает необходимость дополнительных исследований и испытаний в данной области.

Литература/References

- Prieto L.I., Graves S.I., Baker D.J. Insights from In Vivo Studies of Cellular Senescence. *Cells*. 2020;9(4):954. DOI: 10.3390/cells9040954.
- Libertini G. Non-programmed versus programmed aging paradigm. *Curr Aging Sci*. 2015;8(1):56–68. DOI: 10.2174/1874609808666150422111623.
- Libertini G., Ferrara N. Aging of perennial cells and organ parts according to the programmed aging paradigm. *Age (Dordr)*. 2016;38(2):35. DOI: 10.1007/s11357-016-9895-0.
- Perona R., Iarriccio L., Pintado-Berninches L. et al. Molecular diagnosis and precision therapeutic approaches for telomere biology disorders. *Telomeres: INTECH*. 2016;77–117. DOI: 10.5772/65353.
- Sanders J.L., Newman A.B. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol. Rev.* 2013;35:112–131. DOI: 10.1093/epirev/mxs008.
- Bernadotte A., Mikhelson V.M., Spivak I.M. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(1):3–11. DOI: 10.18632/aging.100871.
- Lu W., Zhang Y., Liu D. et al. Telomeres-structure, function, and regulation. *Exp Cell Res*. 2013;319(2):133–141. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.09.005.
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

9. Martínez P., Blasco M.A. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol.* 2017;216(4):875–887. DOI: 10.1083/jcb.201610111.
10. Zhdanova N.S., Rubtsov N.B. Telomere Recombination in Normal Mammalian Cells. *Genetika.* 2016;52(1):14–23. DOI: 10.7868/S0016675816010148.
11. Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M. et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 1998;279(5349):349–352. DOI: 10.1126/science.279.5349.349.
12. Counter C.M., Meyerson M., Eaton E.N. et al. Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of hTERT (hEST2), the catalytic subunit of telomerase. *Oncogene.* 1998;16(9):1217–1222. DOI: 10.1038/sj.onc.1201882.
13. Vaziri H., Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol.* 1998;8(5):279–282. DOI: 10.1016/S0960-9822(98)70109-5.
14. De Punder K., Heim C., Wadhwa P.D., Entringer S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;101:87–100. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.019.
15. Dey A., Chakrabarti K. Current Perspectives of Telomerase Structure and Function in Eukaryotes with Emerging Views on Telomerase in Human Parasites. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):333. DOI: 10.3390/ijms19020333.
16. Tchkonja T., Zhu Y., van Deursen J. et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2013;123(3):966–972. DOI: 10.1172/JCI64098.
17. Shay J.W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(6):584–593. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0062.
18. Lee S.H., Lee J.H., Lee H.Y., Min K.J. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep.* 2019;52(1):24–34. DOI: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.290.
19. Cardus A., Uryga A.K., Walters G., Erusalimsky J.D. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res.* 2013;97(3):571–579. DOI: 10.1093/cvr/cvs352.
20. Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology.* 2017;18(4):447–476. DOI: 10.1007/s10522-017-9685-9.
21. Hisayuki Amano H., Sahin E. Telomeres and sirtuins: at the end we meet again. *Mol Cell Oncol.* 2019;6(5):e1632613. DOI: 10.1080/23723556.2019.1632613.
22. Amano H., Chaudhury A., Rodriguez-Aguayo C. et al. Telomere Dysfunction Induces Sirtuin Repression that Drives Telomere-Dependent Disease. *Cell Metab.* 2019;29(6):1274–1290. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.001.
23. Lambert N.G., ElShelmani H., Singh M.K. et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:64–102. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003.
24. Curcio C.A. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(4):160–181. DOI: 10.1167/iovs.18-24882.
25. Weng X., Zhang H., Kan M. et al. Leukocyte telomere length is associated with advanced age-related macular degeneration in the Han Chinese population. *Exp Gerontol.* 2015;69:36–40. DOI: 10.1016/j.exger.2015.06.004.
26. Immonen I., Seitonen S., Saionmaa O., Fyhrquist F. Leukocyte telomere length in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(5):453–456. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02427.x.
27. Bär C., Blasco M.A. Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases. *F1000Res.* 2016;5:89. DOI: 10.12688/f1000research.7020.1.
28. Varela E., Muñoz-Lorente M.A., Tejera A.M. et al. Generation of mice with longer and better preserved telomeres in the absence of genetic manipulations. *Nat Commun.* 2016;7:11739. DOI: 10.1038/ncomms11739.
29. Ramunas J., Yakubov E., Brady J.J. et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells. *FASEB J.* 2015;29(5):1930–1939. DOI: 10.1096/fj.14-259531.
30. Harley C.B., Liu W., Flom P.L., Raffaele J.M. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program: metabolic and cardiovascular response. *Rejuvenation Res.* 2013;16(5):386–395. DOI: 10.1089/rej.2013.1430.
31. Dow C.T., Harley C.B. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration — a pilot study. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:243–249. DOI: 10.2147/OPTH.S100042.
32. Dong X.X., Hui Z.J., Xiang W.X. et al. Ginkgo biloba extract reduces endothelial progenitor-cell senescence through augmentation of telomerase activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;49(2):111–115. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31802ef519.
33. Rastmanesh R. Potential of melatonin to treat or prevent age-related macular degeneration through stimulation of telomerase activity. *Med Hypotheses.* 2011;76(1):79–85. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.08.036.
34. Boccardi V., Esposito A., Rizzo M.R. et al. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLoS One.* 2013;8(4): e62781. DOI: 10.1371/journal.pone.0062781.
35. Crous-Bou M., Fung T.T., Prescott J. et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349: g6674. DOI: 10.1136/bmj.g6674.
36. Жумагул М.Ж., Кыдырбаева А.К., Танеева Г.Т. и др. Влияние эпигенетических факторов на укорочение теломер. *Вестник КазНМУ.* 2018;1:457–459. [Zhmagul M.Z., Kydyrbaeva A.K., Taneyeva G.T. et al. Influence of epigenetic factors on the short-termination. *Vestnik KazNMU.* 2018;1:457–459 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/Fhbsrg.A3j8l.
37. Nashine S., Nesburn A.B., Kuppermann B.D., Kenney M.C. Role of Resveratrol in Transgenic Mitochondrial AMD RPE Cells. *Nutrients.* 2020;12(1):159. DOI: 10.3390/nu12010159.
38. Yang Y., Wu Z.Z., Cheng Y.L. et al. Resveratrol protects against oxidative damage of retinal pigment epithelium cells by modulating SOD/MDA activity and activating Bcl-2 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(1):378–388. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16786.

Сведения об авторах:

¹Мошетова Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

¹Абрамова Ольга Игоревна — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-6156-6126;

¹Туркина Ксения Ивановна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-4989-7467;

²Дмитренко Ольга Павловна — младший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-2067-0971;

²Карпова Наталия Сергеевна — младший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0001-6391-4908.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²НИИ общей патологии и патофизиологии. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Контактная информация: Абрамова Ольга Игоревна, e-mail: abramovao2019@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 11.06.2020.**

About the authors:

¹Larisa K. Moshetova — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

¹Olga I. Abramova — MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-6156-6126;

¹Kseniya I. Turkina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-4989-7467;

²Olga P. Dmitrenko — MD, Junior Researcher, ORCID iD 0000-0002-2067-0971;

²Nataliya S. Karpova — MD, Junior Researcher, ORCID iD 0000-0001-6391-4908.

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

²Institute of General Pathology and Pathophysiology. 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation.

Contact information: Olga I. Abramova, e-mail: abramovao2019@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 11.06.2020.**

Диагностика глаукомы на этапе доклинической манифестации

Н.Е. Фомин^{1,2}, А.В. Куроедов^{1,2}

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Диагностика первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) направлена прежде всего на выявление клинических проявлений заболевания. Однако перспективными видятся методы доклинической диагностики, которые позволяют обнаружить предикторы заболевания до возникновения его типичных проявлений. Одним из таких методов является ДНК-диагностика — в частности, выявление генетически обусловленной митохондриальной дисфункции, которая представляет собой поражение основной энергетической единицы клеток. Определение биохимических маркеров в различных биологических жидкостях (внутриглазная жидкость, кровь, слезная жидкость) может дать представление не только о течении патологического процесса у пациентов с ПОУГ, но и о своевременном выявлении факторов риска глаукомы. Важное место занимают инструментальные методы исследования, т. к. они позволяют оценить морфологические и функциональные изменения в различных тканях глаза. Среди «общих» инструментальных методов выделяют ультразвуковую доплерографию сосудов шеи и головы, магнитно-резонансную томографию и технологию измерения ликворного давления. К «местным» инструментальным методам относят исследование сосудов сетчатки, выявление апоптозных клеток, а также электроретинографию. Одним из основных перспективных направлений является более подробное изучение состояния ганглиозных клеток сетчатки и методики, которые верифицируют изменения, происходящие в этих клетках, что позволит выйти на качественно новый уровень диагностики ПОУГ, предотвратив развитие далеко зашедших стадий заболевания и значительно улучшив качество жизни пациентов.

Ключевые слова: глаукома, первичная открытоугольная глаукома, диагностика глаукомы, доклиническая диагностика, внутриглазное давление, маркеры, апоптоз.

Для цитирования: Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Диагностика глаукомы на этапе доклинической манифестации. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):152–158. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-152-158.

Diagnostics of glaucoma before clinical manifestations

N.E. Fomin^{1,2}, A.V. Kuroyedov^{1,2}

¹P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

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

ABSTRACT

The aim of current diagnostics of primary open-angle glaucoma (POAG) is to detect clinical manifestations of the disease. However, a set of preclinical diagnostic techniques to discover POAG predictors before typical signs occur are more promising. Among these methods is DNA testing, e.g., the identification of genetic mitochondrial dysfunction (mitochondria are the major producer of cellular energy). Evaluation of biochemical markers in body fluids (i.e., aqueous humor, blood, tears) may provide insight into the course of POAG but also early detection of glaucoma risk factors. Instrumental tests are of particular importance as they help assess morphological and functional changes in various ocular tissues. “General” instrumental tests are Doppler sonography of the head and neck, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid pressure measurement. “Topical” instrumental tests are retinal vascular assessment, identification of apoptotic cells, and electroretinography. Detailed evaluation of ganglion cells and verification of their changes are one the promising area. This will help reach a new level of POAG diagnostics, prevent advanced disease, and significantly improve the quality of life.

Keywords: glaucoma, primary open-angle glaucoma, diagnostics of glaucoma, preclinical diagnostics, intraocular pressure, markers, apoptosis.

For citation: Fomin N.E., Kuroyedov A.V. Diagnostics of glaucoma before clinical manifestations. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):152–158. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-152-158.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Подавляющее большинство актуальных алгоритмов современной диагностики глаукомы включает клинические методы обследования, которые способны только констатировать наличие и развитие патологического процесса. Будущее принадлежит доклиническим методам (группе методов ранней диагностики), позволяющим

заподозрить развитие заболевания на раннем этапе. Это имеет особое значение, поскольку лечение на начальном этапе развития глаукомы является наиболее эффективным. Данная концепция является важной вследствие возможного предотвращения развития патологического процесса, исходом которого являются слепота и инвалидность [1].

ДНК-диагностика

Один из важных факторов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) — это митохондриальная дисфункция, представляющая собой поражение основной энергетической единицы клеток. Митохондрии принимают участие в осуществлении тканевого дыхания, внутриклеточной сигнализации, процессе апоптоза и метаболизме различных органических соединений (липидов, аминокислот, холестерина и др.). В результате митохондриальной дисфункции происходит снижение энергетической активности митохондрий, вследствие чего в астроцитах и ганглиозных клетках сетчатки (ГКС) возникает «энергетическое голодание» [2]. Митохондрии являются единственными органеллами, обладающими собственной ДНК (мтДНК), которая, в свою очередь, способна кодировать некоторые субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования и ядерную ДНК клетки. В патогенезе глаукомы апоптоз является важным механизмом развития необратимых изменений ГКС. В запуске этого процесса принимает участие множество факторов, которые непосредственно связаны с митохондриями, а также опосредованно влияют на гибель ГКС. В настоящий момент представляется затруднительным определение пускового механизма для каждого из них [3, 4]. Изученные литературные данные свидетельствуют о том, что центральная роль в процессах апоптоза нервной клетки принадлежит митохондриям [5–7].

В ряде исследований встречается информация о влиянии мутаций митохондриального и ядерного геномов на развитие глаукомы [4–7]. К развитию апоптоза приводит возникновение мутаций мтДНК, которые способствуют накоплению активных форм кислорода, нарушению кальциевого обмена и активации митохондриальных пор с повышением их проницаемости. Например, изменения в секреторном белке миоцилине (данный белок является продуктом гена *MYOC*) приводят к формированию деполяризации митохондриальных мембран, делая их более уязвимыми к факторам окислительного стресса и обуславливая гибель клеток путем апоптоза. В настоящее время в литературе встречается достаточное количество научных работ о влиянии, которое оказывает окислительный стресс на гибель ГКС [2–4]. Период окислительного стресса сопровождается значительным возрастанием концентрации межклеточного нейротрансмиттера глутамата (вследствие нарушения процесса абсорбции глутамата астроцитами) и свободных радикалов кислорода, стимулируя выработку ряда протеинкиназ [8].

На данный момент времени встречаются исследования мутаций в гене *MYOC/TIGR* (GLC1A, 1q24.3-q25.2), отвечающем за синтез белка миоцилина; *OPTN* (GLC1 E, 10 p14-p15), способствующем образованию оптинерина, *WDR36* (GLC1G, 5q22.1), кодирующем белки дипептид триптофана и дипептид аспартата, принимающие участие в развитии апоптоза, и *NTF4* (GLC1O, 19q13.33), который кодирует белок нейротрофин-4. При возникновении мутаций в этих генах риск развития ПОУГ повышается до 60–100%. Нонсенс-мутация Gln368X является наиболее частым полиморфизмом гена *MYOC/TIGR* и приводит к укорочению молекулы миоцилина в результате потери ольфактомединподобного домена. Становясь нерастворимым, мутантный белок накапливается в клетках трабекулярной сети и способствует их апоптозу. Согласно ряду исследований *WDR36* является геном-модификатором

для других генетических детерминантов, приводящих к развитию глаукомы. Ген *NTF4* располагается на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.3), определяет синтез белка нейротрофина-4. Мутации в нем приводят к нарушению стабильности димера нейротрофина-4 или его связывания с соответствующим рецептором и снижению способности к предотвращению гибели ГКС [9].

В связи с этим немаловажным аспектом представляется вопрос будущего генной терапии.

Генная терапия

С углублением понимания основных молекулярных механизмов глазных заболеваний генная терапия может быть рассмотрена в качестве эффективного метода лечения. Успешность ее проведения определяется способностью переноса гена в клетки-мишени для доказательства стабильной и продолжительной экспрессии гена с минимальной токсичностью.

В настоящее время основным препятствием в клиническом применении данного вида лечения является не отсутствие подходящего гена, а скорее отсутствие безопасного и эффективного метода селективной доставки генов в клетки-мишени и ткани. Ультразвуковое разрушение микропузырьков (ultrasound microbubbles destruction, UTMD) с преимуществами высокой безопасности, повторного применения и нацеливания на ткани стало потенциальной стратегией доставки генов и лекарств. Использование технологии UTMD способно усиливать транспорт гена в клетки-мишени: высокоамплитудные колебания микропузырьков действуют как кавитационные ядра, способные эффективно фокусировать ультразвуковую энергию, вызывать колебания и разрушения, увеличивающие проницаемость клеточной мембраны и создающие переходные поры в клеточной мембране [10].

Некоторые исследователи полагают, что будущее глаукоматологии определяется несколькими перспективными направлениями, среди которых — новейшие инновации в диагностике, возможность создания прогностических моделей развития заболевания с целью предупреждения клиницистов о том, какие именно группы пациентов с глаукомой подвержены наибольшему риску прогрессирования [2]. Раннее выявление других причин развития и прогрессирования заболевания, кроме повышенного или неустойчивого уровня внутриглазного давления (ВГД) (например, снижение скорости кровотока, ишемия, токсичность, патология соединительной ткани и другие, неизвестные причины), будет способствовать открытию новых способов лечения ПОУГ. Немаловажными направлениями в ранней диагностике глаукомы признаны также возможность визуализации ГКС и определенных участков мозга [7, 8].

Биохимические маркеры глаукомы

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ

По мнению некоторых авторов, важное значение в качестве биохимических маркеров глаукомы в слезной жидкости могут иметь матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMPs), относящиеся к протеолитическим ферментам, которые, согласно данным последних исследований, играют важную роль в патогенезе ПОУГ. Увеличение их секреции способствует избы-

точной деградации компонентов внеклеточного матрикса, повреждая ткани глаза и изменяя их свойства. Структурные расстройства, возникающие при этом, являются причиной прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [9, 11]. Семейство MMP включает коллагеназы (MMP-1,-8 и -13), желатиназы (MMP-2 и -9), стромелизины (MMP-3,-10,-11), мембранный тип MMPs и другие типы, в т. ч. матрилизин (MMP-7) и металлоэластазу (MMP-12) [9]. Металлопротеиназы были обнаружены не только в различных структурах глазного яблока, но и на всем протяжении зрительного нерва путем применения гистологических, морфологических, иммуноферментных методов. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что мыши с удаленным геном, который кодирует образование MMP-9, в той же степени, что и животные, у которых MMP-9 фармакологически ингибирована, не теряют ретинальные клетки вследствие развивающегося апоптоза. Согласно научным исследованиям повышенное содержание MMP-2 и -9 в слезе у больных ПОУГ фиксируется уже на начальной стадии патологического процесса, что позволяет использовать показатели уровней MMP-2 и -9 как маркеры данного заболевания при ранней диагностике. Эти данные позволяют сделать предположение о том, что исследование концентрации MMP-9 в слезной жидкости может быть важным критерием прогрессирования ПОУГ.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ

Помимо идентифицированных MMPs во внутриглазной жидкости (ВГЖ) определяются такие компоненты, как фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фибронектин. Фибронектин представляет собой гликопротеин внеклеточного матрикса, обеспечивающий межклеточное взаимодействие. Были проведены исследования, в результате которых было зафиксировано повышение концентрации фибронектина в ВГЖ у пациентов с глаукомой [12].

При развитии ПОУГ во влаге передней камеры глаза являются более значительные уровни растворимого CD44 (рецептора для гиалуроновой кислоты), являющегося интегральным клеточным гликопротеином, который имеет важное значение в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции [13]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в случае развития ПОУГ происходит снижение концентрации гиалуроновой кислоты в ВГЖ, что приводит к повышению экспрессии рецептора CD44 для гиалуроновой кислоты и способствует возникновению цитотоксического эффекта в трабекуле и ГКС.

Исследования показывают, что белки теплового шока (heat shock proteins, HSP) обеспечивают защиту ГКС при глаукоме и делятся на два типа: конститутивные и индуцируемые. Конститутивные вырабатываются в организме на протяжении всего времени, являются внутриклеточными составляющими и отвечают за процессы метаболизма. Индуцируемые HSP способны быстро синтезироваться при воздействии различных физических и химических факторов, в результате чего повышается защитная функция клетки. Работа, выполненная G. Tezel et al., свидетельствует о повышении уровня HSP-60 и -27 в ГКС и тканях зрительного нерва у пациентов, страдающих глаукомой, по сравнению со здоровыми лицами. Таким образом, применение масс-спектрометрии для исследования

слезной жидкости и влаги передней камеры позволит использовать данный метод для диагностики ПОУГ на ранней стадии заболевания [14].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Биохимические маркеры глаукомы в нескольких исследованиях оценивали посредством определения уровня антител в сыворотке крови пациентов с ПОУГ. В многочисленных исследованиях описаны изменения состава крови (повышение уровня холестерина, особенно липопротеидов низкой и очень низкой плотности) у больных с ПОУГ чаще, чем в контрольных группах. Другие отклонения от системных показателей требуют дальнейшего подтверждения, и существует множество исследований, которые противоречат друг другу [4, 6, 7, 11, 13, 14]. Были обнаружены антитела к HSP, γ -енолазе, белку, вызывающему стимуляцию аденилатциклазы и гликозаминогликанов. Также были определены повышенные уровни антител к антигенам сетчатки и другим структурам глаза в сыворотке крови больных глаукомой [15].

МАРКЕРЫ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛАУКОМЫ

Оценка маркеров аутоиммунных процессов у пациентов с ПОУГ имеет особое значение. Особый интерес представляют образцы слезы, ВГЖ, сыворотки или образцы аутопсии сетчатки, полученные в ходе экспериментальных исследований. Они могут быть детально проанализированы с точки зрения изменения концентрации белка и, в частности, уровня антител. Современная масс-спектрометрическая протеомная характеристика данных образцов способна предоставить ценную информацию, касающуюся понимания механизмов молекулярных заболеваний [15, 16].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ряд литературных данных свидетельствует о том, что глаукома является не только дистрофическим заболеванием, но и иммуногенным. Данные, предоставленные Д.А. Рукиной (2011), свидетельствуют о наличии признаков аутоиммунного воспаления в различных тканях глаза у больных ПОУГ [11]. Особая роль в развитии данного патологического процесса отводится фактору некроза опухоли (ФНО- α), который способен инициировать запрограммированный клеточный апоптоз. Увеличение концентрации ФНО- α в сетчатке и диске зрительного нерва (ДЗН) коррелирует со скоростью гибели ГКС при ГОН. Кроме этого, предполагается, что под воздействием ФНО- α глиальные клетки растут интенсивнее, что увеличивает гидростатическое давление и ишемию в клеточных культурах [17].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЛАУКОМЫ ДО КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ОБЩИЕ МЕТОДЫ

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ

Возникновение нарушений системного кровообращения у пациентов с глаукомой способствует возникновению локальных изменений гемодинамики глаза с последующим развитием глаукоматозных повреждений. Доказана

взаимосвязь изменений в сонных артериях с развитием ПОУГ с разделением на ишемический (при поражении экстракраниального отдела внутренней сонной артерии (ВСА)) и неишемический типы (при изменениях интракраниально-го отдела ВСА) [19].

В работе Д.И. Агаркова с соавт. (2015) было отмечено, что компрессия магистральных сосудов шеи узловыми образованиями щитовидной железы способствовала ухудшению показателей оттока и продукции водянистой влаги, являясь фактором риска развития вторичной сосудистой офтальмогипертензии и глаукомы. Выполнение хирургической декомпрессии сосудов шеи приводило к улучшению и нормализации показателей гидродинамики глаза [20].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Большинство исследователей сходятся во мнении, что особая роль в патогенезе ГОН отводится гибели ГКС и их аксонов вследствие воздействия повышенного уровня ВГД [21]. По данным литературы и результатам исследований, при глаукоме маркеры нейродегенерации могут быть обнаружены в центральных отделах зрительного анализатора. Авторы предполагают, что наружное коллатеральное тело (НКТ), в котором заканчиваются порядка 70% волокон зрительного тракта, и первичная зрительная кора также вовлечены в патологический процесс [22]. *In vivo* атрофия зрительных путей может быть диагностирована посредством проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ). В литературных источниках приводятся данные об уменьшении диаметра ретробульбарной части зрительного нерва у пациентов, которые страдают глаукомой [21, 22]. Также описаны атрофические изменения НКТ [22], уменьшение плотности серого вещества мозга в затылочной области, которое коррелирует с результатами статической периметрии [23].

Перспективной выглядит методика диффузионно-тензорной МРТ (дтМРТ), которая позволяет оценивать состояние ретробульбарной части зрительного нерва, зрительной лучистости, НКТ и зрительной коры у пациентов с глаукомой путем измерения величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга. К основным параметрам, получаемым при дтМРТ, относится фракционная анизотропия (ФА) — величина, отражающая «направленную» организацию структур головного мозга и их целостность [24]. Так, исследуя зрительный нерв методом дтМРТ в эксперименте на крысах, E. Hui (2007) показал уменьшение ФА в случае с глаукомой [24]. Работа, выполненная F. Garaci (2009), позволила установить обратную корреляцию параметра ФА и стадии глаукомы [22]. Исследование G. Michelson (2012) продемонстрировало достоверную корреляцию толщины перипапиллярных нервных волокон и ФА [23].

Таким образом, проведение измерения индексов дтМРТ у пациентов с глаукомой позволит получить информацию об аксональной дегенерации на уровне центральной нервной системы и атрофии проводящих путей зрительного анализатора [25].

ИССЛЕДОВАНИЕ ГРАДИЕНТА ЛИКВОРНОГО ДАВЛЕНИЯ

В 1908 г. К.И. Ноишевский представил гипотезу о взаимосвязи между уровнем ВГД и ликворным давлением (ЛД) в патогенезе глаукомы, которую в 1910 г. он подтвердил экспериментально. По мнению ученого, существующее в норме равновесие между уровнями ВГД и ЛД при глаукоме нарушается в сторону превышения уровня

ВГД над уровнем ЛД. Стоит отметить, что данный процесс возникает при всех типах ПОУГ, в т. ч. при глаукоме низкого давления (ГНД). Позднее было доказано, что при превышении уровня офтальмотонуса над уровнем ЛД возникает прогиб решетчатой пластинки назад, а это, в свою очередь, ведет к сдавлению волокон зрительного нерва, которые проходят через решетчатую мембрану, в результате чего развивается их гибель или атрофия [6–9]. Комплексное измерение уровней ВГД и ЛД может позволить оценить степень дисбаланса, что представляет достаточно важную информацию, поскольку чем более выражен сдвиг в сторону ВГД в системе баланса между ВГД и ЛД, тем тяжелее будет течение глаукомы. При лечении глаукомы необходимо знать уровень ЛД для оценки уровня толерантного уровня ВГД, при котором достигается стабильное равновесие между ВГД и ЛД. В этом случае решетчатая пластинка может вернуться в свое исходное положение, что позволит предотвратить последующее сдавливание волокон зрительного нерва [26]. На основании приведенных ранее данных можно сделать вывод, что оценка суточного колебания ЛД, наряду с суточными колебаниями ВГД, способствует ранней диагностике ГНД.

ЛОКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ

Сетчатка представляет собой нервную ткань, которая получает питание из двух источников, а именно из «собственной» и хориоидальной систем кровообращения. Около 70% кровотока в сетчатке обеспечивается хориоидальной системой, которая питает наружные слои сетчатки, слой фоторецепторов, а также пигментный эпителий, расположенный рядом с мембраной Бруха [24]. Различные методы визуализации позволяют провести оценку степени нарушения кровотока сетчатки и хориоидеи, что даст возможность выявить признаки ишемии у пациентов с ПОУГ даже на ранней стадии заболевания.

В литературе имеется немало указаний на то, что при глаукоме уже в самом начале развития заболевания в процесс вовлекается именно макулярная область, а также области классического при глаукоме аркуатного дефекта. В частности, M.L. Gabriele et al. (2010) при использовании методики оптической когерентной томографии (ОКТ) исследовали область макулы у пациентов с различными стадиями глаукомы и у здоровых лиц и обнаружили существенное истончение этой зоны у больных ПОУГ [27]. Применение ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) позволяет провести визуализацию мельчайших сосудов, вплоть до капилляров в различных областях сетчатки и на разной глубине. Данная методика направлена на исследование исключительно кровеносных сосудов, при этом ОКТ-А позволяет не затрагивать окружающие ткани по всей области сканирования.

Отличительной чертой методики является возможность исследования не только поверхностных сосудистых сплетений сетчатки, но и глубоких, без использования контрастных веществ [28–37]. Широкое применение ОКТ-А в практической деятельности позволит дифференцировать пациентов с ранней стадией глаукомы от здоровых лиц. При этом публикаций, которые касаются использования ОКТ-А при глаукоме, на настоящий момент немного, большинство из них посвящено исследованию перипапиллярной зоны сетчатки [30, 36, 37]. Y. Jia et al. (2014), используя ОКТ-А, основанную на методе амплитудно-декорреляционной ангиографии с расщеплен-

ным спектром (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA), провели сравнительный анализ индекса перфузии в ДЗН у больных глаукомой и у здоровых лиц, который продемонстрировал снижение индекса на 25% при ПОУГ (в исследование были включены пациенты с различными стадиями глаукомы, преимущественно с ранней стадией, и здоровые лица) [28]. За последние годы количество работ, посвященных использованию ОКТ-А при глаукоме, значительно выросло [38–43]. X. Wang et al. (2015) провели исследование, выполнив ОКТ-А у больных с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы и сравнив их со здоровыми лицами, и зафиксировали снижение у больных ПОУГ индекса кровотока и плотности сосудов микроциркуляторного русла в ДЗН [37]. Данный факт позволил авторам сделать вывод о целесообразности использования ОКТ-А ДЗН в ранней диагностике и мониторинге глаукомы [37, 44]. При этом существует некоторое ограничение ввиду приема больными местными гипотензивными препаратами на момент проведения ОКТ-А, что способно влиять на результаты. Это свидетельствует о необходимости более детального изучения данной методики и подготовки пациентов к ее проведению [19, 31].

ВЫЯВЛЕНИЕ АПОПТОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ

Как правило, пациенты с глаукомой обращаются к врачу при наличии клинических проявлений заболевания, т. е. тогда, когда уже установлена необратимая потеря зрительных функций; поэтому раннее распознавание апоптозных клеток чрезвычайно важно в профилактике заболевания. Новая технология под названием «Обнаружение апоптозных клеток сетчатки» (detection of apoptosing retinal cells, DARC) позволяет в реальном времени проводить количественное определение апоптозных клеток с использованием флуоресцентного биомаркера и конфокального сканирующего офтальмоскопа [46]. Так, в ходе первой фазы клинического исследования была доказана безопасность DARC и его способность выявлять количество апоптозных клеток сетчатки у пациентов с глаукомой и здоровых добровольцев. В это исследование были включены 8 пациентов с глаукомой, у которых прогрессирование заболевания было установлено на основании ухудшения параметров поля зрения (стандартная автоматическая периметрия) или визуализации головки зрительного нерва (по ОКТ и Гейдельбергской ретинальной томографии).

В рамках фазы II проекта DARC в настоящее время изучается эффективность DARC в визуализации апоптозных клеток сетчатки у пациентов с невритом зрительного нерва, возрастной макулярной дегенерацией, а также у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, пациентов с глаукомой и здоровых добровольцев соответствующего возраста [48]. К настоящему времени в исследованиях DARC были испытаны две молекулы аннексина А5 с флуоресцентными метками AlexaFluor 488 и RhAnnexin V128. Анализ изображений приводит к «подсчету DARC» с использованием подхода сопоставления с шаблоном для определения количества пятен, меченных аннексином А5. Эти пятна видны как гиперфлуоресцентные очаги диаметром от 12 до 16 мкм, что позволяет достичь визуализации в несколько клеток. Преимущество метода DARC заключается в способности проводить высокоточное сканирование с глубокой фокусировкой, что позволяет исследователю получить детализированное

изображение всех слоев сетчатки. Результаты показывают, что DARC может способствовать раннему выявлению глаукомы.

ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ

Проведение электрофизиологических исследований позволяет получать информацию об изменениях биоэлектрической активности специфических нейрональных элементов и связанных с ними цепей на уровне ганглиозных слоев сетчатки и их аксонов. Паттерн-электроретинография (ПЭРГ) — один из методов электрофизиологического исследования, позволяющий зарегистрировать и оценить биоэлектрический потенциал в ответ на паттерн-стимул. Данный стимул представляет собой мерцающий узор в виде шахматного поля или полосок, содержащий позитивный и негативный компоненты, с поддержанием постоянной фоновой освещенности. Анализ функционального состояния ГКС с помощью данного метода способствует как пониманию патогенеза развития глаукомного процесса, так и диагностике глаукомы на ранней стадии заболевания [49]. Это связано, в первую очередь, с разнообразием этиологических и патогенетических факторов ПОУГ, которые проявляются множественным функциональных и структурных изменений.

Согласно исследованию V. Parisi et al. ПЭРГ способна выявить нарушение светочувствительности сетчатки до проявлений патологического процесса, по данным периметрии и ОКТ, у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией. В ходе исследования было отмечено снижение амплитуды перехода с позитивного до негативного компонентов ПЭРГ у 69,12% пациентов с офтальмогипертензией и у 100% пациентов с ПОУГ. Таким образом, данный метод может быть использован для диагностики глаукомы на доклинической стадии, т. к. является высокочувствительным способом оценки нарушений электрической активности сетчатки и зрительного нерва [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время усилия мирового сообщества офтальмологов направлены, прежде всего, на поиск различных биохимических маркеров ранней доклинической диагностики глаукомы с определением наиболее значимых молекул, участвующих в запуске апоптоза и последующей выработке на их основе целевой фармакологической нейропротекции. Данное направление является важным с точки зрения предотвращения прогрессирования патологического процесса и предупреждения развития тяжелых осложнений (слепоты), снижающих качество жизни пациентов.

Одним из основных перспективных направлений является более подробное изучение ГКС и методик, позволяющих верифицировать изменения, происходящие в них (методика ОКТ-А, применение маркера апоптоза — аннексина А5, использование иммуногистохимии и т. д.), что позволит предотвратить или по крайней мере компенсировать оксидативный стресс, развитие апоптоза и, как следствие, гибель ГКС. Достижение вышеупомянутых целей позволит диагностировать глаукому до клинических проявлений заболевания, достичь стабилизации и сохранения зрительных функций у пациентов и выйти на качественно новый уровень диагностики ПОУГ, предотвратив развитие запущенных форм заболевания и значительно улучшив качество жизни пациентов.

Литература

1. Гупта Н., Аун Т., Конгдон Н. и др. Руководство по лечению глаукомы Международного совета по офтальмологии (МСО). Международный совет по офтальмологии. 2016.
2. Weinreb R., Aung T., Medeiros F. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–1911. DOI: 10.1001/jama.2014.3192.
3. Ye K., Lu J., Ma F. et al. Extensive pathogenicity of mitochondrial heteroplasmy in healthy human individuals. *PNAS*. 2014;111(29):10654–10659. DOI: 10.1073/pnas.1403521111.
4. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Мартынова Е.Б. Морфологические изменения митохондрий клеток трабекулярной зоны у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2016;3:137–139.
5. Ghiso J.A., Doudevski I., Ritch R. et al. Alzheimer's Disease and Glaucoma: Mechanistic Similarities and Differences. *J Glaucoma*. 2013;22(5):36–38. DOI: 10.1097/JG.0b013e3182934af6.
6. Kim Y.K., Choi H.J., Jeoung J.W. et al. Five-year incidence of primary open-angle glaucoma and rate of progression in health center-based Korean population: the Gangnam Eye Study. *PLoS One*. 2014;9(12): e114058. DOI: 10.1371/journal.pone.0114058.
7. Chrysostomou V., Rezania F., Trounce I.A. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):12–15. DOI: 10.1016/j.coph.2012.09.008.
8. Кирилленко М.Ю., Чурнусов М.И. Генетические исследования первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2014;4(19):1140–1142.
9. Джемилева Л.У., Загидуллина А.Ш., Саггарова Р.Р. и др. Молекулярно-генетические аспекты наследственных форм первичной открытоугольной глаукомы в Республике Башкортостан. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;2(10):27–30.
10. Howard C.M., Forsberg F., Minimo C. et al. Ultrasound guided site specific gene delivery system using adenoviral vectors and commercial ultrasound contrast agents. *Cell Physiol*. 2006;209(2):413–421. DOI: 10.1002/jcp.20736.
11. Рукина Д.А., Кириенко А.В. Значение матриксной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;3(45):41–43.
12. Кочергин С.А., Алексеев И.Б., Самохина Н.И. Возможности протеомного анализа глазных жидкостей и тканей при некоторых заболеваниях органа зрения. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(1):29–37.
13. Tezel G., Hernandez R., Wax M. Immunostaining of Heat Shock Proteins in the Retina and Optic Nerve Head of Normal and Glaucomatous Eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(4):511–518. DOI: 10.1001/archophth.118.4.511.
14. Patel J.L., Tombran-Tink J., Hykin P.G. et al. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res*. 2006;82(5):798–806. DOI: 10.1016/j.exer.2005.10.002.
15. Петров С.Ю., Фокина Н.Д., Шерстнева Л.В. и др. Этиология первичной глаукомы: современные теории и исследования. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(2):47–53.
16. Bakalash S., Kipnis J., Yoles E., Schwartz M. Resistance of retinal ganglion cells to an increase in intraocular pressure is immune-dependent. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(8):2648–2663.
17. Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1407–1411. DOI: 10.1167/iovs.02-0594.
18. Огородникова В.Ю., Егоров Е.А., Егоров А.Е. и др. Изменение переднего отрезка глаза у пациентов с продолжительным анамнезом первичной открытоугольной глаукомы. *Практическая медицина*. 2012;4(59):226–229.
19. Курышева Н.И. Роль оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в ранней диагностике и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(4):20–31.
20. Агаркова Д.И., Овчинников В.А., Кожевникова А.И. и др. Роль компрессии магистральных сосудов шеи узловыми образованиями щитовидной железы в изменениях гидродинамики глаза. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(4):154–157.
21. Wang M.Y., Wu K., Xu J.M. et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology*. 2013;55(4):493–498. DOI: 10.1007/s00234-013-1133-1.
22. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2009;252(2):496–501. DOI: 10.1148/radiol.2522081240.
23. Michelson G., Engelhorn T., Warntges S. et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012;251(1):243–253. DOI: 10.1007/s00417-011-1887-2.
24. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Новиков И.А. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике нейродегенеративных изменений зрительного пути при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(2):59–63. DOI: 10.17116/oftalma2015131259-63.
25. Jiahua F., Fagang J., Jingbo L. et al. Rationale for the use of multifunctional drugs as neuroprotective agents for glaucoma. *Neural Regenerat Res*. 2012;4(4):313–318. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.04.013.
26. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина; 2001.
27. Gabriele M.L., Wollstein G., Ishikawa H. et al. Three dimensional optical coherence tomography imaging: advantages and advances. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):556–579. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.05.005.
28. Jia Y., Wei E., Wang X. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1322–1332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
29. Jia Y., Tan O., Tokayer J. et al. Split-spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710–4725. DOI: 10.1364/OE.20.004710.
30. Savastano M.C., Lumbroso B., Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2196–2203. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000635.
31. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В. и др. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология*. 2016;13(2):102–110.
32. Leite M.T., Zangwill L.M., Weinreb R.N. et al. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J Glaucoma*. 2012;21(1):49–54. DOI: 10.1097/JG.0b013e31822af27a.
33. Rao H.L., Babu J.G., Addepalli U.K. et al. Retinal nerve fiber layer and macular inner retina measurements by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. *Eye*. 2012;26(1):133–139. DOI: 10.1038/eye.2011.277.
34. Park S.C., De Moraes C.G., Teng C.C. et al. Initial parafoveal versus peripheral scotomas in glaucoma: risk factors and visual field characteristics. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1782–1789. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.013.
35. Курышева Н.И. Периметрия в диагностике глаукомной оптической нейропатии. М.: Гринлайт; 2015.
36. Spaide R.F., Klancnik J.M., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45–50. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.
37. 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.
38. Liu L., Jia Y., Takusagawa H.L. et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1045–1052. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2225.
39. Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz-Filho A. et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):451–459. DOI: 10.1167/iovs.15-18944.
40. Suh M.H., Zangwill L.M., Manalastas P.I. et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2309–2317. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.07.023.
41. Scipese N.K., Garcia P.M., Baviera R.D. et al. Optical coherence tomography angiography analysis of perfused peripapillary capillaries in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):611–620. DOI: 10.1167/iovs.15-18945.
42. Курышева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. 2014.
43. Bojikian K.D., Chen C.-L., Wen J.C. et al. Optic disc perfusion in primary open angle and normal tension glaucoma eyes using optical coherence tomography-based microangiography. *PLoS One*. 2016;11(5): e0154691. DOI: 10.1371/journal.pone.0154691.
44. Chen C.L., Bojikian K.D., Wen J.C. et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in eyes with glaucoma and single-hemifield visual field loss. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(5):461–468. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0261.
45. Jia Y., Morrison J.C., Tokayer J., et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Opt Express*. 2012;3(12):3127–3137. DOI: 10.1364/BOE.3.003127.
46. Cordeiro M.F., Normando E.M., Cardoso M.J. et al. Real-time imaging of single neuronal cell apoptosis in patients with glaucoma. *Brain*. 2017;140(6):1757–1767. DOI: 10.1093/brain/awx088.
47. Modat M., Cash D.M., Daga P. et al. Global image registration using a symmetric block-matching approach. *J Med Imaging*. 2014;1(2):024003. DOI: 10.1117/1.JMI.1.2.024003.
48. Bennett T.J., Barry C.J. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint after review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(1):2–13. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01812.
49. Зуева М.В., Цапенко И.В., Резвых С.В. Электрофизиология в ранней диагностике глаукомы. (*Электронный ресурс*). URL: http://www.stormoff.ru/articles_565_40.html. Дата обращения: 13.06.2020.
50. Parisi V. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(2):216–228. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.044.

References

1. Gupta N., Aung T., Congdon N. et al. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. 2016 (in Russ.).
2. Weinreb R., Aung T., Medeiros F. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–1911. DOI: 10.1001/jama.2014.3192.
3. Ye K., Lu J., Ma F. et al. Extensive pathogenicity of mitochondrial heteroplasmy in healthy human individuals. *PNAS*. 2014;111(29):10654–10659. DOI: 10.1073/pnas.1403521111.
4. Egorov E.A., Alekseev V.N., Gazizova I.R., Martynova E.B. Mitochondrial morphological changes of trabecular cells in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;3:137–139 (in Russ.).
5. Ghiso J.A., Doudevski I., Ritch R. et al. Alzheimer's Disease and Glaucoma: Mechanistic Similarities and Differences. *J Glaucoma*. 2013;22(5):36–38. DOI: 10.1097/JG.0b013e3182934af6.
6. Kim Y.K., Choi H.J., Jeoung J.W. et al. Five-year incidence of primary open-angle glaucoma and rate of progression in health center-based Korean population: the Gangnam Eye Study. *PLoS One*. 2014;9(12): e114058. DOI: 10.1371/journal.pone.0114058.
7. Chrysostomou V., Rezania F., Trounce I.A. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):12–15. DOI: 10.1016/j.coph.2012.09.008.
8. Kirilenko M. Yu., Churnusov M.I. Genetic studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Tambovskoho Universiteta*. 2014;4(19):1140–1142 (in Russ.).

9. Dzhemileva L.U., Zagidullina A. Sh., Sattarova R.R. et al. Molecular genetic aspects of hereditary forms of primary open-angle glaucoma in the Republic of Bashkortostan. *Meditsynskiy vestnik Bashkortostana*. 2015;2(10):27–30 (in Russ.).
10. Howard C.M., Forsberg F., Minimo C. et al. Ultrasound guided site specific gene delivery system using adenoviral vectors and commercial ultrasound contrast agents. *Cell Physiol*. 2006;209(2):413–421. DOI: 10.1002/jcp.20736.
11. Rukina D.A., Kirienko A.V. The value of matrix metalloproteinase in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2011;3(45):41–43 (in Russ.).
12. Kochergin S.A., Alekseev I.B., Samokhina N.I. Possibilities of proteomic analysis of eye fluids and tissues in some diseases of the organ of vision. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2016;9(1):29–37 (in Russ.).
13. Tezel G., Hernandez R., Wax M. Immunostaining of Heat Shock Proteins in the Retina and Optic Nerve Head of Normal and Glaucomatous Eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(4):511–518. DOI: 10.1001/archophth.118.4.511.
14. Patel J.L., Tombran-Tink J., Hykin P.G. et al. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res*. 2006;82(5):798–806. DOI: 10.1016/j.exer.2005.10.002.
15. Petrov S.Yu., Fokina N.D., Sherstneva L.V. et al. Etiology of primary glaucoma: modern theories and research. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2015;8(2):47–53 (in Russ.).
16. Bakalash S., Kipnis J., Yoles E., Schwartz M. Resistance of retinal ganglion cells to an increase in intraocular pressure is immune-dependent. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(8):2648–2663.
17. Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1407–1411. DOI: 10.1167/iov.02-0594.
18. Ogorodnikova V. Yu., Egorov E.A., Egorov A.E. et al. Changes of anterior eye segment in patients with primary open-angle glaucoma. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;4(59):226–229 (in Russ.).
19. Kuryshva N.I. The role of optical coherence tomography with the function of angiography in the early diagnosis and monitoring of glaucoma. *Natsionalniy zhurnal glaukoma*. 2016;15(4):20–31 (in Russ.).
20. Agarkova D.I., Ovchinnikov V.A., Kozhevnikova A.I. et al. The role of compression of the main vessels of the neck with nodules of the thyroid gland in changes in the hydrodynamics of the eye. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2015;7(4):154–157 (in Russ.).
21. Wang M.Y., Wu K., Xu J.M. et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology*. 2013;55(4):493–498. DOI: 10.1007/s00234-013-1133-1.
22. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2009;252(2):496–501. DOI: 10.1148/radiol.2522081240.
23. Michelson G., Engelhorn T., Warntges S. et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012;251(1):243–253. DOI: 10.1007/s00417-011-1887-2.
24. Elichev V.P., Panyushkina L.A., Novikov I.A. et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of visual pathway neurodegeneration in glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2015;131(2):59–63 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2015131259-63.
25. Jiahua F., Fagang J., Jingbo L. et al. Rationale for the use of multifunctional drugs as neuroprotective agents for glaucoma. *Neural Regenerat Res*. 2012;4(4):313–318. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.04.013.
26. Volkov V.V. Pseudo-normal glaucoma. *M. Meditsina*; 2001 (in Russ.).
27. Gabriele M.L., Wollstein G., Ishikawa H. et al. Three dimensional optical coherence tomography imaging: advantages and advances. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):556–579. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.05.005.
28. Jia Y., Wei E., Wang X. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1322–1332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
29. Jia Y., Tan O., Tokayer J. et al. Split-spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710–4725. DOI: 10.1364/OE.20.004710.
30. Savastano M.C., Lumbroso B., Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2196–2203. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000635.
31. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V. et al. OCT angiography and color Doppler mapping in the study of hemoperfusion of the retina and optic nerve in glaucoma. *Oftalmologiya*. 2016;13(2):102–110 (in Russ.).
32. Leite M.T., Zangwill L.M., Weinreb R.N. et al. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J. Glaucoma*. 2012;21(1):49–54. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31822af27a.
33. Rao H.L., Babu J.G., Addepalli U.K. et al. Retinal nerve fiber layer and macular inner retina measurements by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. *Eye*. 2012;26(1):133–139. DOI: 10.1038/eye.2011.277.
34. Park S.C., De Moraes C.G., Teng C.C. et al. Initial parafoveal versus peripheral scotomas in glaucoma: risk factors and visual field characteristics. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1782–1789. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.013.
35. Kuryshva N.I. Perimetry in the diagnosis of glaucoma optic neuropathy. *M. Greenlight*; 2015 (in Russ.).
36. Spaide R.F., Klanck J.M., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45–50. DOI: 10.1001/jamaophth.2014.3616.
37. 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.
38. Liu L., Jia Y., Takusagawa H.L. et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1045–1052. DOI: 10.1001/jamaophth.2015.2225.
39. Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz-Filho A. et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):451–459. DOI: 10.1167/iov.15-18944.
40. Suh M.H., Zangwill L.M., Manalastas P.I. et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2309–2317. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.07.023.
41. Scripsema N.K., Garcia P.M., Baviera R.D. et al. Optical coherence tomography angiography analysis of perfused peripapillary capillaries in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):611–620. DOI: 10.1167/iov.15-18945.
42. Kuryshva N.I. Eye hemoperfusion and glaucoma. 2014 (in Russ.).
43. Bojikian K.D., Chen C.-L., Wen J.C. et al. Optic disc perfusion in primary open angle and normal tension glaucoma eyes using optical coherence tomography-based microangiography. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154691. DOI: 10.1371/journal.pone.0154691.
44. Chen C.L., Bojikian K.D., Wen J.C. et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in eyes with glaucoma and single-hemifield visual field loss. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(5):461–468. DOI: 10.1001/jamaophth.2017.0261.
45. Jia Y., Morrison J.C., Tokayer J. et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Opt Express*. 2012;3(12):3127–3137. DOI: 10.1364/OE.3.003127.
46. Cordeiro M.F., Normando E.M., Cardoso M.J. et al. Real-time imaging of single neuronal cell apoptosis in patients with glaucoma. *Brain*. 2017;140(6):1757–1767. DOI: 10.1093/brain/awx088.
47. Modat M., Cash D.M., Daga P. et al. Global image registration using a symmetric block-matching approach. *J Med Imaging*. 2014;1(2):024003. DOI: 10.1117/1.JMI.1.2.024003.
48. Bennett T.J., Barry C.J. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(1):2–13. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01812.
49. Zueva M.V., Tsapenko I.V., Rezyvkh S.V. Electrophysiology in early diagnostics of glaucoma. (Electronic resource). URL: http://www.stormoff.ru/articles_565_40.html. Access date 13.06.2020 (in Russ.).
50. Parisi V. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(2):216–228. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.044.

Сведения об авторах:

^{1,2}Фомин Николай Евгеньевич — врач-офтальмолог консультативного отдела, ассистент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-9516-7396;

^{1,2}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., начальник офтальмологического отделения, профессор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России. 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А.

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

Контактная информация: Фомин Николай Евгеньевич, e-mail: nikolay.fomin2608@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 13.01.2020.

About the authors:

^{1,2}Nikolay E. Fomin — MD, ophthalmologist of the Outpatient Department, Assistant of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9516-7396;

^{1,2}Aleksandr V. Kuroyedov — MD, PhD, Head of the Department of Ophthalmology, Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

¹P.V. Mandryka Military Clinical Hospital. 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

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

Contact information: Nikolay E. Fomin, e-mail: nikolay.fomin2608@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 13.01.2020.**

Ретинобластома. Часть 1. Клинико-диагностические аспекты

С.В. Иванова¹, С.А. Кулева¹, Н.Н. Садовникова², М.И. Комиссаров², М.Н. Чистякова²,
А.В. Хохлова¹, Н.А. Щеголева³

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Ретинобластома относится к числу наиболее распространенных опухолей сетчатки глаза у детей раннего возраста. Средний возраст на момент первичной диагностики заболевания не превышает 1,5 года. Доказана связь развития опухоли с утратой или инактивацией обоих аллелей гена *RB1*. Мутации в гене *RB1* приводят к полной инактивации экспрессии белка ретинобластомы, что в конечном итоге ведет к неконтролируемой пролиферации клетки и формированию клона опухолевых клеток. Существуют наследственные и спорадические формы заболевания. В статье подробно представлены клинико-эпидемиологические характеристики наследственных и спорадических форм, описаны основные клинические проявления, в частности один из первых и наиболее частых симптомов — лейкокория. Отдельный раздел посвящен особенностям гистологического строения злокачественной опухоли и ее доброкачественного предшественника. Существующие в настоящее время системы классификации интраокулярной ретинобластомы основаны на степени распространенности опухоли и необходимы для определения четких показаний к органосохраняющему лечению. В статье подробно освещены современные методики диагностики ретинобластомы. Офтальмоскопия является «золотым стандартом» и имеет свои особенности у детей раннего возраста. В статье также представлена информация о других основных методах визуализации опухоли, таких как ультразвуковые исследования, оптическая когерентная томография и магнитно-резонансная томография.

Ключевые слова: дети, ретинобластома, наследственность, ген ретинобластомы, патоморфология, лейкокория, офтальмоскопия, ультразвуковое исследование.

Для цитирования: Иванова С.В., Кулева С.А., Садовникова Н.Н. и др. Ретинобластома. Часть 1. Клинико-диагностические аспекты. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):159–164. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-159-164.

Retinoblastoma. Part 1. Clinical presentations and diagnostic tools

S.V. Ivanova¹, S.A. Kuleva¹, N.N. Sadovnikova², M.I. Komissarov², M.N. Chistyakova²,
A.V. Khokhlova¹, N.A. Shchegoleva³

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

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

³K.A. Rauchfuss St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Retinoblastoma is one of the most common retinal tumors in young children. At the time of primary diagnosis, mean age is no more than 1.5 years. The association between tumor development and the loss of both alleles of *RB1* gene is well-established. Mutations in the *RB1* gene result in the complete inactivation of retinoblastoma protein expression and, therefore, uncontrolled cell proliferation and generation of tumor cell clone. There are two types of retinoblastoma, i.e., hereditary and sporadic. This paper describes in detail clinical epidemiological characteristics of hereditary and sporadic retinoblastoma and major clinical signs (in particular, one of the most early and common symptoms, leukocoria). Histology of malignant tumor and its benign precursor is addressed. Current classification systems of intraocular retinoblastoma are based on tumor extent being required to specify clear indications for organ preservation treatment. Modern diagnostic tools for retinoblastoma are discussed as well. Eye fundus examination is the gold standard but has some specifics in young children. Other important imaging techniques in retinoblastoma are sonography, optical coherence tomography, and magnetic resonance imaging.

Keywords: children, retinoblastoma, heredity, retinoblastoma gene, pathomorphology, leukocoria, ophthalmoscopy, sonography.

For citation: Ivanova S.V., Kuleva S.A., Sadovnikova N.N. et al. Retinoblastoma. Part 1. Clinical presentations and diagnostic tools. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):159–164. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-159-164.

ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома относится к числу наиболее распространенных неоплазий, поражающих орган зрения у детей раннего возраста. Тем не менее заболевание является относительно редким, встречающимся в среднем у одного

из 15–18 тыс. новорожденных. Мальчики и девочки поражаются одинаково часто. 70% выявленных опухолей являются спорадическими; остальные 30% представлены наследственно обусловленной формой. Около 95% случаев ретинобластомы диагностируются до 5 лет. В Северной

Америке были проанализированы 1452 случая ретинобластомы за период с 1973 по 2009 г. [1]. Средний возраст на момент первичной диагностики не превышал 1,5 года. У пациентов с двухсторонней ретинобластомой заболевание манифестировало раньше и диагностировалось, как правило, на первом году жизни (медиана 0,46 года). Это одно из крупнейших эпидемиологических исследований, представленных в зарубежной литературе. Точных сведений о заболеваемости ретинобластомой в России не существует, поскольку статистическая отчетность формируется на основании кодов МКБ-10, основанных на анатомической локализации поражения, что ведет к искусственному завышению показателей заболеваемости за счет включения других опухолей, поражающих орбиту (лимфомы, саркомы и проч.) [2].

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

Ген ретинобластомы *RB1*, расположенный в проксимальном отделе длинного плеча хромосомы 13q14.1, является одним из первых открытых и наиболее изученных генов-онкосупрессоров [3]. Согласно «двухударной» гипотезе A.G. Knudson (1971 г.) существует единый механизм возникновения наследственной и спорадической форм ретинобластомы, связанный с утратой или инактивацией обоих аллелей гена *RB1* [4, 5]. В случае наличия герминальной мутации каждый ретинобласт гетерозиготного носителя уже имеет инактивированный аллель *RB1*. Для развития ретинобластомы достаточно всего одной соматической мутации, затрагивающей оставшуюся копию гена. Переход гена из гетерозиготного в гомозиготное состояние приводит к инактивации обоих аллелей, что инициирует злокачественную трансформацию клетки [6]. Вероятность развития заболевания (пенетрантность) у носителей гена ретинобластомы составляет 90%. Мутации в гене *RB1* отличаются большим разнообразием — это могут быть точечные поломки, большие и малые делеции, сплайсинговые мутации и глубокие интронные варианты мутаций, в 52% случаев изменения в обоих аллелях гена идентичны [7, 8].

Конституциональные мутации *de novo* наиболее часто возникают в половой клетке, обычно мужской. Крайне редко возникает ситуация, когда конституциональная мутация в гене *RB1* происходит через некоторое время после зачатия в одной из нескольких клеток развивающегося эмбриона. В этом случае появляется мозаицизм, и если поражены половые клетки эмбриона, заболевание будет передаваться в поколении [9].

Мутации в гене *RB1* приводят к полной инактивации экспрессии белка ретинобластомы (pRb). Белок-супрессор опухолевого роста pRb является основным ингибитором клеточной пролиферации, регулирующим переход клеточного цикла в S-фазу путем блокировки точки контроля G1. Блокирование перехода G1/S осуществляется, главным образом, через взаимодействие с транскрипционным фактором 1 семейства E2F. В случае мутации белка pRb транскрипционный фактор E2F1 переходит в активное состояние, что в конечном итоге ведет к неконтролируемой пролиферации клетки и формированию клона опухолевых клеток.

Для наследственных форм ретинобластомы характерны ранняя манифестация, билатеральность и мультифокальность поражения, положительный семейный анамнез, а также обнаружение хромосомных и молекулярных аномалий гена ретинобластомы [10]. Заболевание может развиваться как одновременно в обоих глазах, так и метакронно.

Наличие герминальной мутации в гене *RB1* способствует повышенному риску развития вторых опухолей: остеогенной саркомы, рака мочевого пузыря, легких, кожи и опухолей мозга на протяжении всей жизни излеченного от ретинобластомы пациента. Фактором, резко повышающим риск развития второй опухоли, является использование дистанционной лучевой терапии. Крайне редко (не более чем в 5% случаев всех наследственных форм) у больных развивается трилатеральная ретинобластома — сочетание двухсторонней ретинобластомы с морфологически идентичной опухолью мозга, наиболее часто локализующейся в шишковидной железе [11].

Спорадическая форма ретинобластомы диагностируется в 70–80% случаев и характеризуется манифестацией в старшем возрасте, унилатеральным и монофокальным характером поражения.

У незначительной доли пациентов (около 3%) развитие ретинобластомы не связано с мутацией в гене *RB1*. В последние десятилетия появились работы, свидетельствующие о причастности к возникновению опухоли онкогена *MYCN* [12, 13]. Заболевание в таком случае характеризуется односторонним поражением и ранней манифестацией в первом полугодии жизни ребенка.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

По гистологической структуре ретинобластома представляет собой злокачественную нейроэктодермальную опухоль, развивающуюся из нервных клеток эмбриональной сетчатки. Опухоль состоит из недифференцированных нейробластических клеток — ретинобластов, которые характеризуются гиперхромными ядрами, скудной цитоплазмой, большим числом митозов. Строма в опухоли отсутствует. В зависимости от степени дифференциации опухолевых клеток различают ретинобластома (встречаются чаще) и ретиноцитому.

Согласно Международной классификации заболеваний в онкологии (International Classification of Diseases for Oncology) ретинобластома присвоен морфологический код 9510/3, а ретиноцитоме — 9510/0 [14].

Ретиноцитоме — весьма редкое, одно- или двухстороннее доброкачественное новообразование сетчатки. Ткань опухоли состоит из дифференцированных клеток, из которых образуются истинные розетки Флекснера — Винтерштейнера (рис. 1). Классическая розетка Флекснера — Вин-

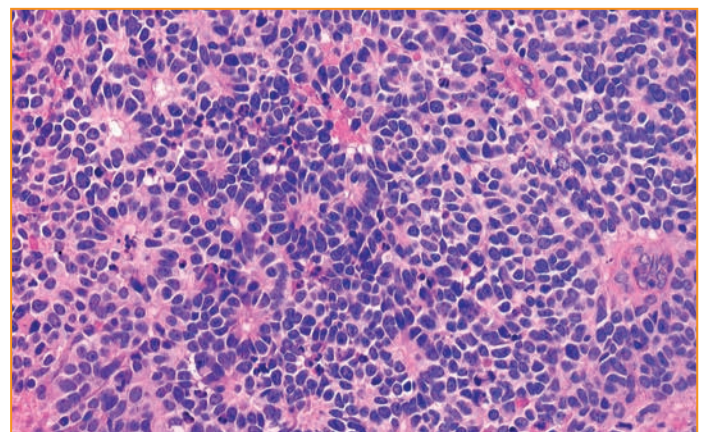


Рис. 1. Розетки Флекснера — Винтерштейнера (гематоксилин-эозин, $\times 400$)

Fig. 1. Flexner — Wintersteiner rosette (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

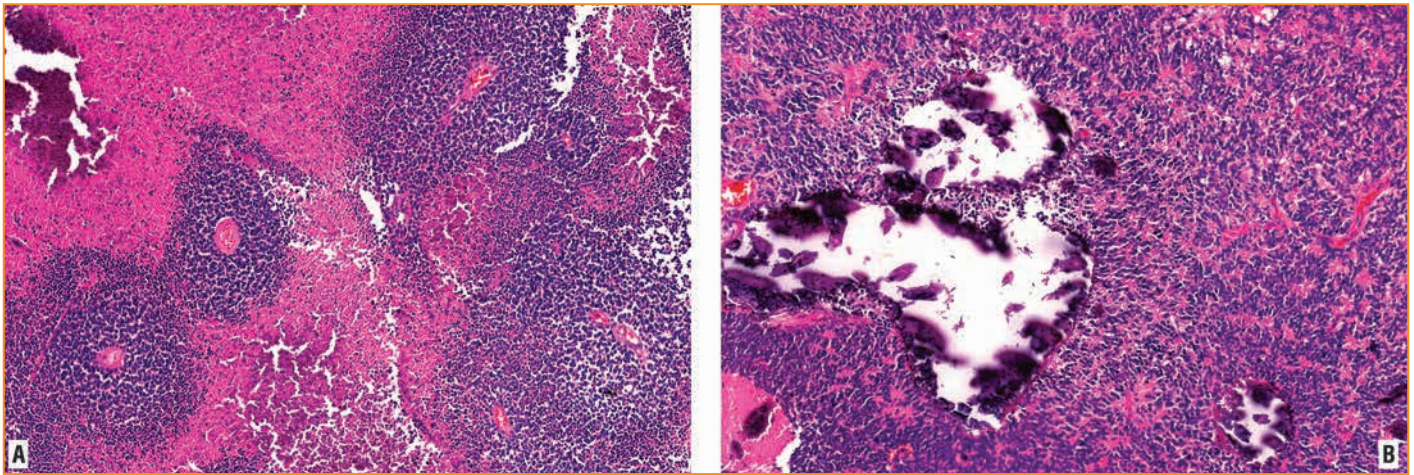


Рис. 2. Микропрепарат ретинобластомы: А — периваскулярные муфты; В — кальцификаты в опухоли (гематоксилин-эозин, $\times 100$)

Fig. 2. Microslide of retinoblastoma: A — perivascular invasion; B — calcifications (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$)

терштейнера представляет собой округлый кластер клеток, сгруппированных вокруг центрального просвета, содержащего мелкие цитоплазматические отростки окружающих клеток. Существует возможность злокачественного перерождения ретиноцитомы, в связи с чем пациенты с этим заболеванием подлежат тщательному динамическому наблюдению.

Ретинобластома состоит из мелких низкодифференцированных клеток. Различают два типа роста опухоли — эндофитный, или стелящийся, и экзофитный. При эндофитном росте происходит проминирование образования в стекловидное тело, нередко с формированием витреальных отсеков. При экзофитном росте чаще возникает отслойка сетчатки с накоплением субретинальной жидкости, появлением субретинальных отсеков. При распространении опухоли в сосудистую оболочку глазного яблока резко возрастает вероятность гематогенного метастазирования.

В растущей опухоли развиваются новообразованные сосуды. Опухолевые клетки пролиферируют вокруг них, формируя так называемые периваскулярные муфты (рис. 2А). В связи с недостаточным кровоснабжением опухоль рано подвергается некрозу, очаги которого являются источником рассеивания отдельных клеток и целых конгломератов. В очагах некроза откладываются соли кальция, образуя характерные для опухоли кальцификаты (рис. 2В).

Клиническая картина

Первый и наиболее характерный клинический признак заболевания — лейкокория, проявляющаяся феноменом беловато-желтого свечения зрачка вследствие отражения света от поверхности проминирующей в стекловидное тело опухоли. Этот симптом родители нередко замечают самостоятельно, в том числе на фотографиях ребенка (рис. 3). Другими частыми проявлениями заболевания являются косоглазие, ослабление прямой реакции на свет, раздражение глазного яблока, гифема и др., которые врач может заметить при первичном осмотре ребенка. При прогрессирующей отслойке сетчатки зрение снижается вплоть до слепоты, однако выявить этот симптом у ребенка раннего возраста при банальном осмотре педиатру достаточно сложно. Косвенным проявлением потери зре-

ния на глазу с ретинобластомой служат нарушение поведения ребенка, появление «неуклюжести», немотивированные падения, столкновения с преградой, негативная реакция при попытке закрыть здоровый глаз.

По мере роста и распространения опухоли глаз реагирует воспалительным процессом (увеит, иридоциклит). При отеке орбитальной клетчатки и/или распространении в орбиту развивается экзофтальм. При прорастании трабекулярного аппарата и нарушении оттока из глаза внутриглазной жидкости развивается вторичная глаукома, клиническим проявлением которой может стать появление болевого синдрома и (у маленьких детей) буфтальма.

СИСТЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

По мере расширения представлений о диагностике и лечении ретинобластомы исторически происходила эволюция подходов к классификации этого заболевания.

Прежде всего, стоит определить понятие «интраокулярная ретинобластома» — патологический процесс, ограниченный в пределах глазного яблока, когда посредством всех доступных методов визуализации доказано отсутствие распространения процесса за пределы склеры.

В 1963 г. А.В. Reese и R.M. Ellsworth предложили классификацию интраокулярной ретинобластомы [15]. Она использовалась вплоть до 2005 г. и имела большое практическое значение в период, когда для лечения широко применялась дистанционная лучевая терапия.



Рис. 3. Лейкокория (симптом «кошачьего глаза»)

Fig. 3. Leukocoria (“cat’s eye reflex”)

Таблица 1. Международная классификация интраокулярной ретинобластомы IIRC [16]

Table 1. International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC) [16]

Группа Group	Характеристика Characteristics
A	Опухоль <3 мм, расстояние от опухоли до центральной ямки >3 мм, расстояние от опухоли до диска зрительного нерва >1,5 мм, нет витреальных отсевов и отслойки сетчатки Tumor size <3 mm, distance from the tumor to the fovea >3 mm, distance from the tumor to the disc >1.5 mm, no vitreous seeds, no retinal detachment
B	Размер опухоли >3 мм или локализация опухоли в области центральной ямки или диска зрительного нерва, или наличие субретинальной жидкости на расстоянии ≤5 мм от опухоли, нет витреальных или субретинальных отсевов Tumor size >3 mm, or tumor localized in the fovea or near to the disc, or small cuff of subretinal fluid ≤5 mm from tumor margin, no vitreous or subretinal seeds
C	Одна или несколько дискретных опухолей и/или локализованные мелкодисперсные витреальные или субретинальные отсеvy на расстоянии ≤3 мм от опухоли; наличие субретинальной жидкости на площади сетчатки <1 квадранта One or more discrete tumors of any size or location and/or focal vitreous or subretinal seeds ≤3 mm from tumor margin, <1 quadrant subretinal fluid may be present
D	Диффузная инфильтративная опухоль, или диффузные витреальные и/или субретинальные отсеvy, или наличие субретинальной жидкости на площади сетчатки >1 квадранта, вплоть до тотальной отслойки сетчатки, или наличие закрытоугольной глаукомы Diffuse infiltrative tumor, or diffuse vitreous and/or subretinal seeds, or >1 quadrant subretinal fluid (and even retinal detachment), or angle-closure glaucoma
E	Необратимая неоваскулярная глаукома или массивное внутриглазное кровоизлияние и гифема или асептический целлюлит орбиты, или опухоль расположена кпереди от передней поверхности стекловидного тела, или распространяется в передний сегмент глаза, или прилежит к хрусталику, или фтизис и префтизис глаза Neovascular glaucoma, or massive intraocular hemorrhage and hyphema, or aseptic orbital cellulitis, or tumor anteriorly to the anterior vitreous face, or tumor touching the lens, or phthisis/pre-phthisis bulbi

С появлением новых методов лечения в 2005 г. была разработана Международная классификация интраокулярной ретинобластомы (International Intraocular Retinoblastoma Classification — IIRC), которая позволила оценивать прогноз заболевания при применении системной полихимиотерапии и определять четкие показания для проведения органосохраняющего лечения [16]. Согласно классификации пораженные глаза распределяются на клинические группы, которым присваивается буквенная аббревиатура от А до Е (табл. 1). Позднее С.Л. Shields et al. (2006 г.) предложили модификацию IIRC, согласно которой в случае поражения опухолью более половины глазного яблока пациент стратифицируется в клиническую группу Е [17]. Таким образом, на настоящий момент в мире одновременно используются как минимум два варианта IIRC, что затрудняет интерпретацию результатов лечения интраокулярной ретинобластомы у разных авторов и не позволяет провести корректное сравнение различных клинических исследований.

В 2006 г. группой экспертов, принимавших участие в разработке IIRC, также была предложена унифицированная международная система стадирования экстраокулярной ретинобластомы (International Retinoblastoma Staging System — IRSS), основанная на оценке радикальности выполненной энуклеации и диссеминации опухолевого процесса [18].

Говоря о различных системах стадирования и классификации ретинобластомы, нельзя не упомянуть о международной системе TNM (tumor, node, metastasis), которая в 2017 г. подверглась пересмотру Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer — AJCC). В ходе работы над 8-й редакцией AJCC применительно к ретинобластоме в классификацию TNM было введено определение наследственного характера заболевания, обозначенное буквой «Н» (heritable trait — наследственный характер) [19].

ДИАГНОСТИКА РЕТИНОБЛАСТОМЫ

Офтальмоскопия признана «золотым стандартом» в диагностике ретинобластомы [20]. Особенностью офтальмоскопии у детей является исследование в условиях максимального медикаментозного мидриаза и медикаментозного сна, фотофиксация осуществляется на ретиальной педиатрической камере (рис. 4).

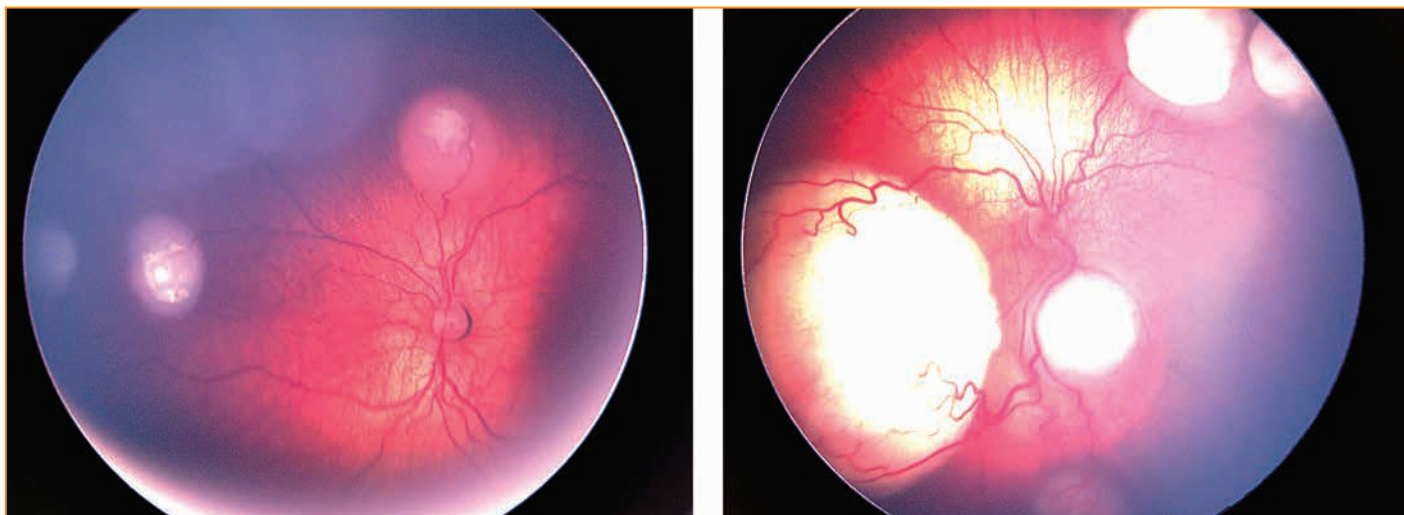


Рис. 4. Двухсторонняя мультифокальная ретинобластома, группы В (слева) и С (справа)

Fig. 4. Bilateral multifocal retinoblastoma, group B (left) and C (right)



Рис. 5. Сонограмма глазного яблока с ретинобластомой (стрелками указаны кальцификаты)

Fig. 5. Eyeball with retinoblastoma with clusters of calcification (arrows), sonography

Данный метод визуализации позволяет дифференцировать ретинобластому от других поражений сетчатки (болезнь Коатса, ретролентальная фибродисплазия, эндофтальмит, гамартома сетчатки и проч.), картировать опухолевые узлы и отсева, определять степень тяжести поражения глаза и, соответственно, клиническую группу, мониторировать ответ на лечение. Факторами, снижающими диагностическую ценность офтальмоскопии, являются кровоизлияние в стекловидное тело, массивная отслойка сетчатки и непрозрачность сред, нередко обусловленная крупными облаковидными интравитреальными отсевами.

Ультразвуковое исследование глаз также входит в стандарты обязательного офтальмологического обследования при ретинобластоме. Одним из наиболее информативных методов является В-сканирование глазного яблока, позволяющее благодаря визуализации плюс-ткани в различном положении глаза отличить ретинобластому от гемофтальма, эндофтальмита, отслойки сетчатки, ретролентальной фиброплазии, фиброза стекловидного тела и другой патологии органа зрения [20]. Выявление клас-

сических кальцификатов в опухоли, без сомнения, подтверждает диагноз ретинобластомы (рис. 5).

Оптическая когерентная томография позволяет четко визуализировать взаимоотношение опухоли с сетчаткой и хориоидеей, дифференцировать экзо- и эндофитный рост ретинобластомы, дать метрическую характеристику очагам опухоли (рис. 6) [20].

Ультразвуковая биомикроскопия позволяет особенно тщательно оценить передние отделы сетчатки глаза, цилиарную область и передний сегмент [21]. При анализе более чем 100 глаз этот метод не показал ни одного ложноположительного или ложноотрицательного результата, что подтверждает его высокую диагностическую значимость при первичной диагностике и последующем динамическом наблюдении за пациентами [22].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга доказала свои преимущества перед компьютерной томографией в оценке распространения опухоли за пределы глазного яблока, инвазии зрительного нерва, поражения вещества головного мозга (метастазы или трилатеральная ретинобластома), она позволяет достаточно точно осуществить стадирование процесса [23, 24]. МРТ-исследование с контрастированием является обязательным методом как на этапе первичной диагностики, так и в процессе динамического наблюдения за пациентами с ретинобластомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретинобластому можно с уверенностью отнести к разряду неоплазий, диагностика которых возможна на ранних стадиях. Несмотря на редкость этого заболевания, практически каждый детский офтальмолог в своей практической работе хотя бы однажды встречает такого пациента. При этом именно офтальмолог играет ключевую роль в установлении диагноза и, что крайне важно, определяет клиническую группу по классификации IIRC. Современные стратегии ранней диагностики опухоли направлены на обеспечение возможности применения органосохраняющих методик в ее лечении, что позволяет сохранить не только жизнь, но и глазное яблоко и зрение у ребенка.

Таким образом, именно содружественная работа детских офтальмологов, детских онкологов и лучевых диагностов является залогом успеха в излечении маленьких пациентов.

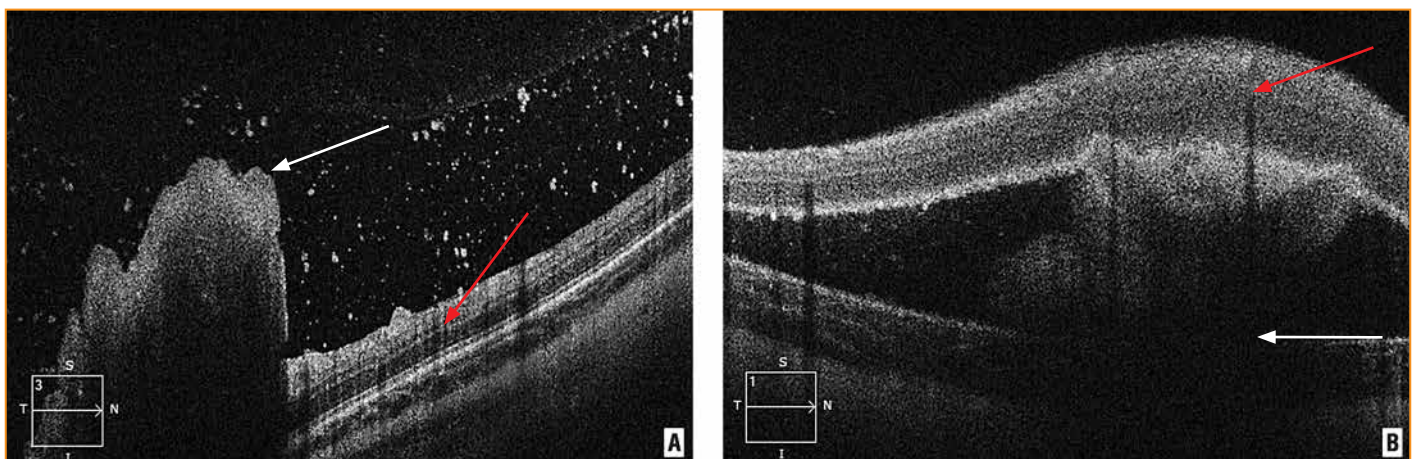


Рис. 6. Оптическая когерентная томограмма глаза с ретинобластомой при эндофитном (А) и экзофитном (В) росте опухоли (красными стрелками указана сетчатка, белыми стрелками – узел опухоли)

Fig. 6. Optical coherence tomography of endophytic (A) and exophytic (B) retinoblastoma (red arrows — retina, white arrows – tumor)

Литература/References

1. Andreoli M.T., Chau F.Y., Shapiro M.J., Leiderman Y.I. Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2017;52(6):592–598. DOI: 10.1016/j.cjco.2017.05.012.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). FGBU "NMITS Radiology" MNIOI named after P.A. Herzen, 2018 (in Russ.).
3. Soliman S.E., Racher H., Zhang C. et al. Genetics and Molecular Diagnostics in Retinoblastoma — An Update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(2):197–207. DOI: 10.22608/APO.201711.
4. Berger A.H., Knudson A.G., Pandolfi P.P. A continuum model for tumour suppression. *Nature*. 2011;476(7359):163–169. DOI: 10.1038/nature10275.
5. Berry J.L., Polski A., Cavenee W.K. et al. The RB1 Story: Characterization and Cloning of the First Tumor Suppressor Gene. *Genes*. 2019;10(11):879. DOI: 10.3390/genes10110879.
6. Dimaras H., Kimani K., Dimba E.A. et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379(9824):1436–1446. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9.
7. Li W.L., Buckley J., Sanchez-Lara P.A. et al. A Rapid and Sensitive Next-Generation Sequencing Method to Detect RB1 Mutations Improves Care for Retinoblastoma Patients and Their Families. *J Mol Diagn*. 2016;18(4):480–493. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.02.006.
8. Price E.A., Price K., Kolkiewicz K. et al. Spectrum of RB1 mutations identified in 403 retinoblastoma patients. *J Med Genet*. 2014;51(3):208–214. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101821.
9. Rushlow D., Piovesan B., Zhang K. et al. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma. *Hum Mutat*. 2009;30:842–851. DOI: 10.1002/humu.20940.
10. Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D. et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15021. DOI:10.1038/nrdp.2015.21.
11. De Jong M.C., Kors W.A., de Graaf P. et al. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1157–1167. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70336-5.

Сведения об авторах:

¹Иванова Светлана Вячеславовна — к.м.н., детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ORCID iD 0000-0002-0585-0907;

¹Кулева Светлана Александровна — д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ORCID iD 0000-0003-0390-8498;

²Садовникова Наталья Николаевна — к.м.н., заведующая офтальмологическим отделением, ORCID iD 0000-0002-5943-1046;

²Комиссаров Михаил Игоревич — к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов лечения, ORCID iD 0000-0003-4788-7561;

²Чистякова Маргарита Николаевна — врач-офтальмолог офтальмологического отделения, ORCID iD 0000-0001-7410-3650;

¹Хохлова Анна Валерьевна — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения с прозектурой, ORCID iD 0000-0002-0551-804X;

³Щеголева Наталья Адольфовна — главный внештатный детский хирург, заместитель главного врача по хирургии, ORCID iD 0000-0003-3672-7319.

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

³СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса». 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8, лит. А.

Контактная информация: Иванова Светлана Вячеславовна, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.01.2020.

12. Rushlow D.E., Mol B.M., Kennett J.Y. et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):327–334. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70045-7.
13. Schwermer M., Hiber M., Dreesmann S. et al. Comprehensive characterization of RB1 mutant and MYCN amplified retinoblastoma cell lines. *Exp Cell Res*. 2019;375(2):92–99. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.12.018.
14. Grossniklaus H.E., Eberhart C.G., Kivelä T.T. WHO Classification of Tumours of the Eye. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018.
15. Reese A.B., Ellsworth R.M. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol-Otolaryngol*. 1963;164–172. PMID: 13973597.
16. Murphree L.A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):41–53. DOI: 10.1016/j.ohc.2004.11.003.
17. Shields C.L., Mashayekhi A., Au A.K. et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmol*. 2006;113(12):2276–2280. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.
18. Chantada G., Doz F., Antoneli C.B. et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006;47:801–805. DOI: 10.1002/pbc.20606.
19. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. NY: Springer; 2017:819–831. DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3.
20. Кулева С.А., Иванова С.В., Садовникова Н.Н. и др. Ретинобластома: клиника, диагностика и лечение: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.; 2019. [Kuleva S.A., Ivanova S.V., Sadovnikova N.N. et al. Retinoblastoma: clinical features, diagnosis and treatment. SPb.; 2019 (in Russ.).]
21. Moulin A.P., Gaillard M.C., Balmer A., Munier F.L. Ultrasound biomicroscopy evaluation of anterior extension in retinoblastoma: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):337–340. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300051.
22. Vasquez L.M., Giuliani G.P., Halliday W. et al. Ultrasound biomicroscopy in the management of retinoblastoma. *Eye (Lond)*. 2011;25(2):141–147. DOI: 10.1038/eye.2010.193.
23. De Jong M.C., de Graaf P., Noij D.P. et al. European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2013;121(5):1109–1118. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.11.021.
24. De Graaf P., Görlicke S., Rodjan F. et al. European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatric radiology*. 2011;42(1):2–14. DOI: 10.1007/s00247-011-2201-5.

About the authors:

¹Svetlana V. Ivanova — MD, PhD, pediatric oncologist of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, ORCID iD 0000-0002-0585-0907;

¹Svetlana A. Kuleva — MD, PhD, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, ORCID iD 0000-0003-0390-8498;

²Natal'ya N. Sadovnikova — MD, PhD, Head of Ophthalmological Department, ORCID iD 0000-0002-5943-1046;

²Mikhail I. Komissarov — MD, PhD, Head of the Department of Interventional Radiology Procedures, ORCID iD 0000-0003-4788-7561;

²Margarita N. Chstyakova — MD, ophthalmologist of Ophthalmological Department, ORCID iD 0000-0001-7410-3650;

¹Anna V. Khokhlova — MD, pathologist of Pathoanatomic Department with Prosection, ORCID iD 0000-0002-0551-804X;

³Natal'ya A. Shchegoleva — MD, Chief Visiting Pediatric Surgeon, Deputy Head Doctor for Surgery, ORCID iD 0000-0003-3672-7319.

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. 68, Leningradskaya str., Pesochnyy Village, St. Petersburg, 197758, Russian Federation.

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

³K.A. Raufuss St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies. 8A, Ligovskiy av., St. Petersburg, 191036, Russian Federation.

Contact information: Svetlana V. Ivanova, e-mail: tabalinadoc@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 10.01.2020.



Памяти Астахова Ю.С.

10 июня 2020 г. после продолжительной болезни не стало профессора Юрия Сергеевича Астахова, талантливого врача и ученого, возглавлявшего офтальмологическую службу Санкт-Петербурга более 30 лет.

Ю.С. Астахов родился в 1940 г. в Ленинграде в семье потомственных врачей. С первого до последнего дня блокады находился в осажденном городе. В 1962 г. окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова и начал работу на кафедре глазных болезней института, пройдя путь от клинического ординатора до заведующего кафедрой. Его кандидатская диссертация была посвящена экспериментальному изучению гемодинамики глаза (1970 г.). В 1991 г. защитил докторскую диссертацию «Глазоорбитальный пульс и клиническое значение его исследования». С 1991 по 2013 г. заведовал кафедрой офтальмологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, с 2013 г. был ее профессором.

Под руководством Ю.С. Астахова сотрудниками кафедры выполнены исследования, касающиеся различных разделов офтальмологии, таких как глаукома, сосудистые заболевания глаза, заболевания слезных путей, конъюнктивы, диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация сетчатки, окклюзии вен сетчатки, травмы орбиты и другие; защищено 38 кандидатских и две докторские диссертации. Ю.С. Астахов — автор более 500 печатных научных работ.

Более 30 лет Юрий Сергеевич был главным офтальмологом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. Принял активное участие в создании крупнейшего в Санкт-Петербурге Городского офтальмологического центра на базе ГМПБ № 2, которым успешно руководил. Под его руководством была организована офтальмологическая служба в Санкт-Петербургском территориальном и межрайонных диабетологических центрах, система районных глаукомных центров, модернизация офтальмологической службы города. С его именем связано создание первого в России массового производства контактных линз.

Более 20 лет профессор Ю.С. Астахов являлся сопредседателем Международного офтальмологического конгресса «Белые ночи» — наиболее крупного ежегодного конгресса России и Северной Европы. Был активным участником различных общественных организаций — членом правления Российского и Санкт-Петербургского научных обществ офтальмологов, вице-президентом Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», вице-президентом Российского глаукомного общества, членом Американской академии офтальмологии.

Ю.С. Астахов был главным редактором рецензируемого научно-практического журнала «Офтальмологические ведомости», основанного им в Санкт-Петербурге в 2008 г.; входил в состав редколлегии ведущих офтальмологических журналов.

Юрию Сергеевичу присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации»; он награжден орденом «Знак Почета», знаком «Жителю блокадного Ленинграда», юбилейной медалью «50 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.»; являлся лауреатом премии Российского глаукомного общества, почетным доктором ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова.

Юрий Сергеевич Астахов навсегда останется в памяти и сердцах его коллег.



Памяти Румянцевой О.А.

12 августа 2020 г. после продолжительной болезни ушла из жизни профессор кафедры офтальмологии лечебного факультета ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Ольга Александровна Румянцева.

О.А. Румянцева родилась в Москве, окончила 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова в 1973 г. и поступила в клиническую ординатуру на кафедру глазных болезней лечебного факультета. С этого времени вся жизнь Ольги Александровны в выбранной профессии была связана с этой кафедрой. В 1978 г. под руководством академика РАМН А.П. Нестерова Ольгой Александровной была написана и успешно защищена кандидатская диссертация по проблеме ранней диагностики глаукомы («Компрессионно-тонометрические методы исследования в офтальмологии»). В процессе выполнения научных исследований ею были оформлены несколько рационализаторских предложений, сконструирован оригинальный прибор — вакуумный офтальмомонометр. За усовершенствование методики ранней диагностики глаукомы в 1977 г. Ольга Александровна была награждена бронзовой медалью ВДНХ.

В течение последующих 12 лет, будучи младшим научным сотрудником проблемной научно-исследовательской лаборатории микрохирургии глаза при кафедре глазных болезней 2-го МОЛГМИ, О.А. Румянцева продолжала совершенствовать свое хирургическое мастерство. Она овладела техникой хирургического лечения катаракты, глаукомы, выполняла пластические и эксимерлазерные рефракционные операции.

С 1990 г. Ольга Александровна работала доцентом кафедры глазных болезней, подготовив множество учебно-методических материалов, учебных программ и наглядных пособий для студентов медицинских институтов. В 1992 г. ей была присвоена квалификация врача-офтальмолога высшей категории.

С 1990 по 1995 г. она исполняла обязанности секретаря Московского научного офтальмологического общества, а также оргсекретаря Всероссийского глаукомного центра на базе кафедры глазных болезней лечебного факультета РГМУ.

С 1998 г. О.А. Румянцева в рамках очной докторантуры РГМУ выполняла научную работу и в 2002 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Клинико-биологические аспекты регенерации роговицы после фоторефракционной кератэктомии», исполняя в эти годы обязанности главного врача одной из ведущих клиник лазерной хирургии глаза.

В 2005 г. за научную, педагогическую и врачебную деятельность Ольга Александровна была награждена почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ и медалью «Ветеран труда».

С 2007 г. Ольга Александровна заняла должность профессора кафедры, продолжая разрабатывать, совершенствовать и внедрять новые методы диагностики и лечения глаукомы. В 2013 г. за разработку и изготовление автоматизированного малогабаритного сферопериметра награждена совместно с коллегами из производственного объединения дипломом лауреата премии «Время инноваций — 2013» в номинации «Техническая инновация года» в категории «Медицина и здравоохранение».

Используя собственный более чем 30-летний клинический опыт и накопленные знания, доктор медицинских наук Ольга Александровна Румянцева вела большую консультативную работу в различных учреждениях практического здравоохранения.

За время трудовой деятельности на кафедре ею было опубликовано более 80 научных статей, сделано 10 изобретений, подготовлены молодые офтальмохирурги, работающие в московских специализированных глазных стационарах. Являясь руководителем студенческого научного кружка, Ольга Александровна сумела заинтересовать изучением глазных болезней множество студентов, впоследствии ставших практикующими врачами-офтальмологами; всегда была готова выслушать и поддержать своих учеников в профессиональных вопросах, помочь в решении жизненных проблем.

Редакция журнала «Клиническая офтальмология» и коллектив кафедры офтальмологии лечебного факультета ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова соболезнуют родным и близким О.А. Румянцевой. Светлая память!

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

ЛУЦЕНТИС®

ПОМОГИТЕ СВОИМ МАЛЕНЬКИМ ПАЦИЕНТАМ
УВИДЕТЬ ЧУДЕСА НАШЕГО МИРА^{1,2}



Луцентис® -
первый
и единственный
в России анти-VEGF
препарат, одобренный
для лечения
ретинопатии
недоношенных*



РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ –
ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПОТЕРИ
ЗРЕНИЯ У ДЕТЕЙ, КОТОРАЯ МОЖЕТ
ПРИВЕСТИ К ПОЖИЗНЕННОЙ
СЛЕПОТЕ^{3,4}



ОКОЛО **40%**
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ТЯЖЕЛОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ
СТАНОВЯТСЯ СЛЕПЫМИ
ИЛИ СЛАБОВИДЯЩИМИ^{3,4}

ЛУЦЕНТИС® ОБЕСПЕЧИВАЕТ **В 2 РАЗА БОЛЬШУЮ** ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИЕЙ²

Лечение заболеваний сетчатки от рождения до старости¹



НВМД



ДМО



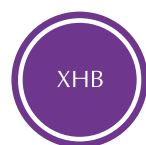
ПДР



ОВВС



ОЦВС



ХНВ



РН

НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ

НВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация

ДМО – диабетический макулярный отек

ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия

ОВВС – окклюзия ветвей центральной вены сетчатки

ОЦВС – окклюзия центральной вены сетчатки

ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация

РН – ретинопатия недоношенных

* Препарат Луцентис® одобрен для применения у недоношенных детей для лечения ретинопатии недоношенных (РН) 1+, 2+, 3 или 3+ стадии в зоне I, 3+ стадии в зоне II и задней агрессивной РН^{1,5}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Луцентис® от 15.06.2020. Регистрационный номер ЛСП-004567/08 от 16.06.2008.

2. Stahl A, Lepore D, Fielder A. et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1551-1559

3. Adams GGW, et al. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. BMJ Open. 2017; 7(3): e013366.

4. Shah PK, et al. Long term refractive and structural outcome following laser treatment for zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity. Oman J Ophthalmol. 2014; 7(3): 116-119

5. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Государственный реестр лекарственных средств). Дата обращения 21.07.2020.

 **NOVARTIS**

ООО «Новartis Фарма»,
123215, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

Реклама 1360816/LUC/ALL/08.20/0

КАТАЛИН®

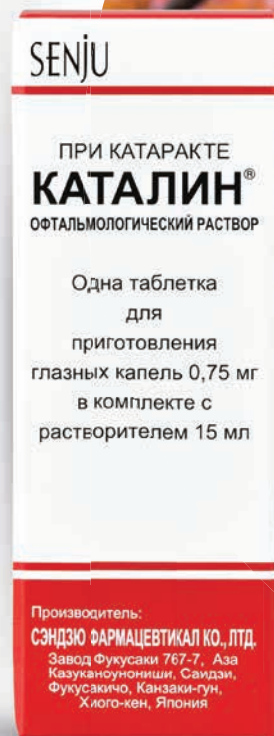
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

SENJU

Каталин® – оптимальное решение для консервативной терапии возрастной катаракты.



Разработано и произведено в Японии



Реклама



Жизнь прекрасна, и ее надо видеть.

По результатам исследования пиреноксин оказался достоверно эффективен в лечении возрастной катаракты.*

- Действует на все слои хрусталика
- Снижает интенсивность помутнения на 3,9%
- Эффект через 3 месяца
- Без побочных эффектов

* Полунин Г.С., Бубнова И.А., Макаров И.А. Сравнительное исследование эффективности влияния глазных капель Каталин® на прозрачность хрусталика у пациентов с катарактой и сравнение эффективности глазных капель Каталин® и Таурин у больных с ранней стадией возрастной катаракты.

