



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА: **Лечение глазных заболеваний**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Диагностические критерии астенической формы аккомодационной астенопии у пациентов с компьютерным зрительным синдромом**
И.Г. Овечкин, И.С. Гаджиев, А.А. Кожухов, Е.И. Беликова 169
- Транспальпебральная тонометрия у пациентов после сквозной кератопластики**
Е.В. Карлова, А.В. Золотарев, Е.С. Миллюдин, А.Е. Першакова 175
- Коррекция состояния глазной поверхности у пациентов с синдромом «сухого глаза» на этапе подготовки к кераторефракционной операции**
О.А. Клокова, Р.О. Дамашаускас, М.С. Гейденрих 180
- Некоторые особенности хирургического лечения постконтузионных катаракт у взрослых**
Н.В. Кутукова, А.Ю. Кутуков, В.В. Бржеский 187

ОБЗОРЫ

- Терапия системных заболеваний как фактор риска развития и прогрессирования глаукомы**
А.М. Гетманова, А.Ю. Брежнев, А.В. Куроедов, В.И. Баранов, А.С. Дворников 191
- Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы**
С.В. Иванова, С.А. Кулева, Н.Н. Садовникова, М.И. Комиссаров, М.Н. Чистякова, А.В. Хохлова, Н.А. Щеголева 197

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Использование термографии при заднем склерите**
А. Кавали, С. Санджай, П. Махендрадас, Р. Шетти 204
- Эффективность и переносимость комбинированного использования ингибиторов ангиогенеза в клинической практике**
А.В. Куроедов, О.В. Гапонько, В.В. Городничий, С.В. Диордийчук, И.В. Кондракова, Н.М. Сольнов, Н.Е. Фомин 209
- Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов при лечении детей с ретинопатией недоношенных**
О.В. Жукова, И.А. Мальцева, А.В. Золотарев 216



ДЕНЬ И НОЧЬ: СУХОСТЬ ПРОЧЬ!

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ и НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ **ПОСТОЯННО**,
В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ДНЯ, ДАЖЕ С УТРА¹

Катионорм



- Единственная⁴ в РФ катионная эмульсия для увлажнения глаз⁵
- Способствует восстановлению всех 3 слоев слезы¹
- Без консервантов⁵



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2013/783 04.07.2013

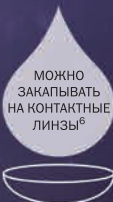
УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ,
БЕСПОКОЯЩЕЙ **ЭПИЗОДИЧЕСКИ**¹

Окутиарз®



- Содержит гиалуроновую кислоту 0,15% **сверхвысокой** молекулярной массы²
- Без консервантов²



Медицинское изделие.
РУ № РЗН2015/2737 от 19.06.2015

УВЛАЖНЕНИЕ НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ,
БЕСПОКОЯЩЕЙ **ЭПИЗОДИЧЕСКИ**¹

ФТАГЕЛЬ®



- Для пролонгированного увлажнения, в т.ч. в ночное время^{1,3}
- Содержит максимальную среди глазных форм концентрацию карбомера 0,25% в РФ⁴



РУ П N012493/01 от 28.09.2011

Реклама. PP-CATION-RU-0024

*Ясное зрение для жизни (англ.)

**Фтагель® – победитель в номинации «Препарат выбора в составе комбинированного лечения синдрома «сухого глаза» по версии Russian Pharma Awards® 2018

1. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. Клиническая офтальмология. 2018, № 1.
2. Инструкция по применению раствора офтальмологического увлажняющего Окутиарз®.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Фтагель®.
4. По данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также открытых источников (официальных сайтов компаний, публикаций), март 2019.
5. Инструкция по применению глазных капель Катионорм.
6. Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз. Особенности терапевтического подхода. Клиническая офтальмология. 2018 № 2.



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Interregional public organization «Glaucoma Society»



MAIN TOPIC: Treatment for Eye Diseases

ORIGINAL RESEARCH

- Diagnostic criteria for asthenic accommodative asthenopia in patients with computer vision syndrome**
I.G. Ovechkin, I.S. Gadzhiev, A.A. Kozhukhov, E.I. Belikova 169
- Transpalpebral tonometry after penetrating keratoplasty**
E.V. Karlova, A.V. Zolotarev, E.S. Milyudin, A.E. Pershakova 175
- Ocular surface treatment in dry eye patients before corneal refractive surgery**
O.A. Klokova, R.O. Damashauskas, M.S. Geidenrich 180
- Addressing the specificities of contusion cataract surgery in adults**
N.V. Kutukova, A.Yu. Kutukov, V.V. Brzheskiy 187

REVIEW ARTICLES

- Systemic therapy a risk factor for glaucoma development and progression**
A.M. Getmanova, A.Yu. Brezhnev, A.V. Kuroyedov, V.I. Baranov, A.S. Dvornikov 191
- Retinoblastoma. Part 2. Treatment strategies for intraocular retinoblastoma**
S.V. Ivanova, S.A. Kuleva, N.N. Sadovnikova, M.I. Komissarov, M.N. Chistyakova, A.V. Khokhlova, N.A. Shchegoleva 197

CLINICAL PRACTICE

- Thermography in posterior scleritis**
A. Kawali, S. Sanjay, P. Mahendradas, R. Shetty 204
- Effectiveness and tolerability of the combined use of anti-VEGF agents in clinical practice**
A.V. Kuroyedov, O.V. Gapon'ko, V.V. Gorodnichiy, S.V. Diordiychuk, I.V. Kondrakova, N.M. Sol'nov, N.E. Fomin 209
- Vascular endothelial growth factor inhibitors for retinopathy of prematurity**
O.V. Zhukova, I.A. Mal'tseva, A.V. Zolotarev 216



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, №4, 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. Шинтияпина, 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 № 284987. 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

▲ — на правах рекламы Дата выхода в свет 13.11.2020

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY

Vol. 20, №4, 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. 284987. 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: 13/11/2020

Диагностические критерии астенической формы аккомодационной астенопии у пациентов с компьютерным зрительным синдромом

И.Г. Овечкин¹, И.С. Гаджиев², А.А. Кожухов¹, Е.И. Беликова¹

¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: исследовать частоту распространения и клинико-функциональные особенности астенической формы аккомодационной астенопии (АФАА) у пациентов с компьютерным зрительным синдромом.

Материал и методы: обследовано 86 пациентов (172 глаза, мужчины в возрасте 24–36 лет, средний возраст — 28,6±1,4 года), основные критерии включения пациентов в исследование: их профессиональная деятельность (не менее 2 лет) — зрительно-напряженный труд, связанный с электронными системами отображения информации (не менее 8 ч в день) и с достаточно высоким уровнем ответственности за конечный результат; наличие характерных для аккомодационной астенопии жалоб, свидетельствующих о стадиях субкомпенсации или декомпенсации (по рекомендациям экспертного совета по аккомодации и рефракции на основе стандартного анкетирования); слабиопическая (с величиной сферического эквивалента не более 3,0 дптр) или эметропическая рефракция; отсутствие патологии со стороны органа зрения (кроме рефракционных нарушений).

Результаты исследования: проведенный анализ базовых критериев диагностики показал, что у 51 пациента (59,3%) было установлено привычное избыточное нарушение аккомодации (ПИНА), у 19 пациентов (22,1%) — АФАА, у 16 пациентов (18,6%) показатели не соответствовали рассматриваемым формам астенопии. Наиболее характерными признаками расстройств аккомодационной системы глаза при АФАА являются выраженное снижение показателей роста аккомодограммы и высокочастотного компонента аккомодационных микрофлюктуаций, что достаточно аргументированно объясняется с позиции астенизации и слабости цилиарной мышцы глаза. Применительно к оценке субъективного статуса следует отметить, что в группе с АФАА отмечаются самые низкие показатели (по сравнению с группой пациентов с ПИНА и контрольной группой) качества зрительной жизни и субъективного психофизиологического статуса.

Заключение: АФАА характеризуется определенными клинико-функциональными диагностическими критериями, которые выявляются на основании как традиционных, так и современных методов исследования аккомодационной системы зрительного анализатора. Предлагаемые критерии могут быть рекомендованы для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: астенопия, компьютерный зрительный синдром, аккомодация, объективная аккомодография.

Для цитирования: Овечкин И.Г., Гаджиев И.С., Кожухов А.А., Беликова Е.И. Диагностические критерии астенической формы аккомодационной астенопии у пациентов с компьютерным зрительным синдромом. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):169–174. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-169-174.

Diagnostic criteria for asthenic accommodative asthenopia in patients with computer vision syndrome

I.G. Ovechkin¹, I.S. Gadzhiev², A.A. Kozhukhov¹, E.I. Belikova¹

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center

of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the prevalence and clinical functional features of asthenic accommodative asthenopia in patients with computer vision syndrome.

Patients and Methods: 86 men (172 eyes) aged 24–36 years (mean age 28.6±1.4 years) were examined. Major inclusion criteria were occupational daily activities (at least 2 years) regarded as a visually intensive work related to electronic chart displays (at least 8 hours daily) with a high level of responsibility for a final result; complaints which are typical of accommodative asthenopia and evident of its subcompensation or decompensation; low myopia (SE <3.0 diopters) or emmetropia; no ocular disorders (excepting refractive errors).

Results: the analysis of basic diagnostic criteria demonstrated that habitually excessive accommodation strain (HEAS) was diagnosed in 51 patients (59.3%) and asthenic accommodative asthenopia in 19 patients (22.1%). In 16 patients (18.6%), the parameters did not meet the criteria of the investigated types of asthenopia. The most typical accommodative disorders in asthenic accommodative asthenopia are the significant reduction of accomodogram growth parameters and the high-frequency component of accommodative microfluctuations. The reasons for these phenomena are asthenization and weak ciliary muscle. Additionally, patients with asthenic accommodative asthenopia were characterized by the lowest score of the quality of visual life and subjective psychophysiological status compared to HEAS patients and controls.

Conclusion: *asthenic accommodative asthenopia is characterized by specific clinical functional and diagnostic criteria identified by both conventional and modern methods of the examination of visual accommodative system. These criteria can be recommended to assess the efficacy of preventive and therapeutic measures.*

Keywords: *asthenopia, computer vision syndrome, accommodation, objective accommodography.*

For citation: *Ovechkin I.G., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., Belikova E.I. Diagnostic criteria for asthenic accommodative asthenopia in patients with computer vision syndrome. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):169–174. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-169-174.*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность рассмотрения особенностей диагностики и лечения пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома (КЗС) объясняется практически повсеместным распространением компьютерных технологий [1–4]. Следует подчеркнуть, что ведущей нозологической формой проявлений КЗС признается астенопия (по МКБ-10: H53.1 «Субъективные зрительные расстройства»), при этом в большинстве работ спазматическая форма аккомодационной астенопии рассматривается как привычное избыточное напряжение аккомодации (ПИНА) [5–7]. Анализ литературных данных указывает лишь на единичные исследования, посвященные оценке астенической формы аккомодационной астенопии (АФАА) [8, 9]. Между тем данная форма астенопии характеризуется рядом отличительных особенностей, что, в свою очередь, требует рассмотрения указанных нарушений с позиций комплексной оценки, с учетом применения современных методов диагностики аккомодационной системы зрительного анализатора. Исходя из изложенного, **целью** настоящей работы явилось исследование клинико-функциональных и субъективных диагностических критериев АФАА у пациентов с КЗС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 86 пациентов (172 глаза) — мужчин в возрасте 24–36 лет (средний возраст — $28,6 \pm 1,4$ года). Основными критериями включения пациентов в исследование являлись: их профессиональная деятельность (не менее 2 лет) — зрительно-напряженный труд, связанный с электронными системами отображения информации (не менее 8 ч в день) и с достаточно высоким уровнем ответственности за конечный результат; наличие характерных для аккомодационной астенопии жалоб, свидетельствующих о стадиях субкомпенсации или декомпенсации (по рекомендациям экспертного совета по аккомодации и рефракции (ЭСАР) на основе стандартного анкетирования) [5]; слабиопическая (с величиной сферического эквивалента не более 3,0 дптр) или эмметропическая рефракция; отсутствие патологии со стороны органа зрения (кроме рефракционных нарушений), а также психотравмирующих ситуаций (за последний год). В контрольную группу были включены 32 человека (мужчины в возрасте 25–35 лет, средний возраст — $28,0 \pm 1,2$ года, с аналогичными критериями включения в исследование), профессиональная деятельность которых не была связана с электронными системами отображения информации, со стадией компенсации астенопии по ЭСАР. Клинико-функциональное обследование пациентов включало в себя проведение (по стандартным методикам [10]) визометрии (без коррекции и с оптической коррекцией); авторефрактометрии (до и после циклоплегии); определение характера зрения

на четырехточечном цветотесте; офтальмоскопии центральных и периферических отделов глазного дна; исследование ближайшей, дальнейшей точек ясного зрения и объема абсолютной аккомодации (ОАА) на аппарате «АКА-01» (Россия), а также запасов относительной аккомодации (ЗОА).

Наряду с этим выполнялось исследование показателей аккомодационной способности глаза по методике объективной аккомодографии на приборе Righton Speedy-I (Righton, Япония). Обработка аккомодограмм осуществлялась с помощью специально разработанной компьютерной программы, позволяющей наряду с качественной оценкой определять количественные показатели: коэффициент микрофлюктуаций (КМФ), показатель устойчивости КМФ (σ КМФ), коэффициент аккомодационного ответа (КАО), показатель устойчивости аккомодограммы (σ КАО), коэффициент роста аккомодограммы, которые, по данным литературы, рассматриваются в качестве наиболее информативных при оценке аккомодационных нарушений у пациентов — работников зрительно-напряженного труда [8, 11]. Кроме того, выполнялось исследование субъективного зрительного статуса по апробированным опросникам «Качество зрительной жизни». Анкета включала в себя 25 вопросов, количественно оценивающих выраженность основных жалоб на зрение, а также профессиональные и бытовые аспекты зрительной деятельности обследуемого [12]. Также использовался «Субъективный психофизиологический зрительный статус», включающий в себя самооценку профессионально значимых психофизиологических качеств с учетом их весовых соотношений в общей (интегральной) субъективной психофизиологической оценке [13].

В качестве базовых критериев диагностики вида астенопии применялись следующие моно- или бинокулярные показатели:

- наличие КЗС и сопутствующей АФАА — уменьшение ОАА (не менее чем на 25% от минимальной возрастной нормы) и (или) величина КАО — не более 0,1 (на одном или обоих глазах);
- наличие КЗС и сопутствующего ПИНА — снижение (не менее чем на 20% от возрастной нормы) ЗОА и (или) величина КМФ — более 58,0 (на одном или обоих глазах).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) на основе применения стандартных параметрических методов оценки среднего и ошибки среднего значения показателя ($M \pm m$), а также критерия Стьюдента. В общем виде статистически достоверными признавались различия, при которых уровень достоверности (p) составлял более 95% ($p < 0,05$), более 99% ($p < 0,01$) или более 99,9% ($p < 0,001$), в остальных случаях различия признавались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

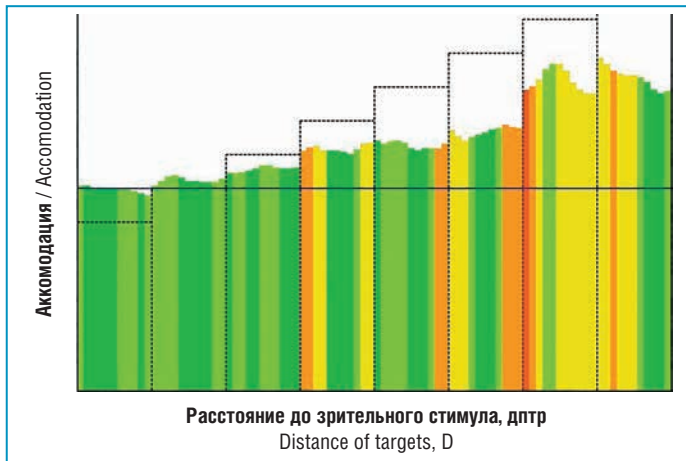


Рис. 1. Аккомодограмма пациента Я., 27 лет (контрольная группа), правый глаз, параметры аккомодограммы: КАО=0,49; КМФ=55,1. Отмечается нормальное нарастание аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы). Палитра аккомодограммы представлена зелено-бурым цветом, что соответствует нормальным показателям микрофлюктуаций цилиарной мышцы глаза (практически «нормальная» аккомодограмма)

Fig. 1. The accommodogram (right eye) of a 27-year-old male (control group), ARC=0.49, CMF=55.1. Normal accommodative response growth (color column) to the demonstrated stimulus (contour columns). The palette of accommodogram is green-brown thus illustrating normal parameters of the microfluctuations of the ciliary muscle (nearly “normal” accommodogram)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ базовых критериев диагностики показал, что у 51 пациента (59,3%) было установлено ПИНА, у 19 пациентов (22,1%) — АФАА, а у 16 пациентов (18,6%) показатели не соответствовали рассматриваемым формам астенопии. Типовые аккомодограммы представлены на рисунках 1–3. Следует подчеркнуть, что в норме для аккомодограммы характерны нарастающий ход кривой и устойчивость, при исследовании показатели аккомодационного ответа должны постоянно нарастать без наличия «провалов». Цветовая палитра высокочастотных микрофлюктуаций аккомодационной мышцы представлена в диапазоне от зеленых тонов, соответствующих нормативным показателям, до красных тонов, указывающих на выраженные нарушения аккомодационного аппарата. При этом чем выше данный показатель, тем больше «сил» затрачивает цилиарная мышца для преодоления предъявляемой зрительной нагрузки в единицу времени.

Результаты сравнительной оценки исследуемых показателей зрительной системы в группах пациентов с АФАА, ПИНА и в контрольной группе представлены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждая в целом представленные результаты, следует выделить следующие основные положения. Установленная в настоящей работе достаточно большая распространенность АФАА у пациентов с явлениями КЗС, составляющая 22,1%, в целом согласуется с ранее проведенными исследованиями [14], что еще раз указывает на практическую целесообразность всестороннего рассмотрения данного состояния. Выявленные различия в показателях максимально корриги-

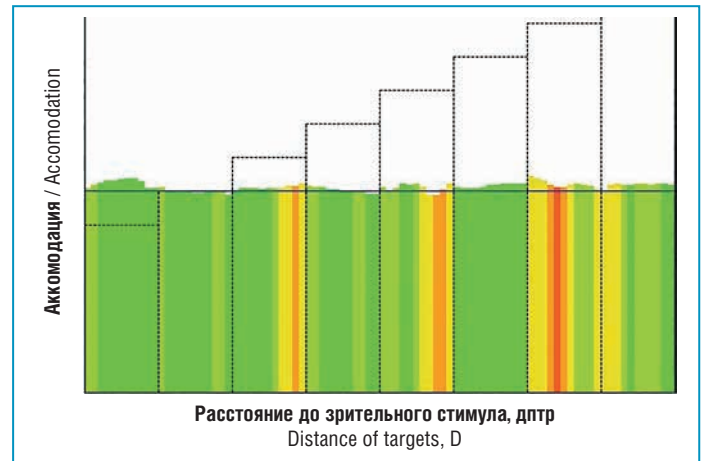


Рис. 2. Аккомодограмма пациента Д., 28 лет, АФАА, правый глаз, параметры аккомодограммы: КАО=0,03; КМФ=52,9. Практически отсутствует рост аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы). Палитра аккомодограммы представлена преимущественно зеленым цветом, что соответствует слабой выраженности флюктуаций цилиарной мышцы глаза

Fig. 2. The accommodogram (right eye) of a 28-year-old male (asthenic accommodative asthenopia), ARC=0.03, CMF=52.9. The lack of accommodative response growth (color column) to the demonstrated stimulus (contour columns). The palette of accommodogram is green thus illustrating mild microfluctuations of the ciliary muscle

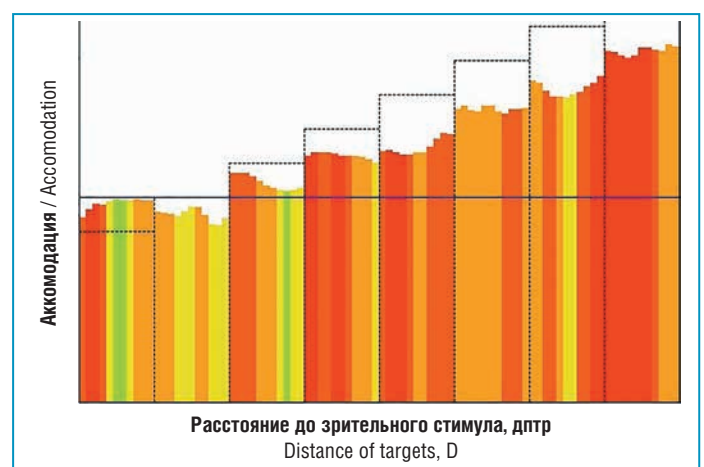


Рис. 3. Аккомодограмма пациента Е., 30 лет, ПИНА, правый глаз, параметры аккомодограммы: КАО=0,55; КМФ=64,3. Отмечается чрезмерно выраженный аккомодационный ответ (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы). Палитра аккомодограммы представлена преимущественно красным цветом, что соответствует гиперфлюктуациям цилиарной мышцы глаза

Fig. 3. The accommodogram (right eye) of a 30-year-old male (HEAS), ARC=0.55, CMF=64.3. Excessive accommodative response (color column) to the demonstrated stimulus (contour columns). The palette of accommodogram is red thus illustrating hyperfluctuations of the ciliary muscle

рованной остроты зрения вдаль, ОАА и ЗОА объясняются известными положениями, описывающими виды астенопии. В этой связи следует отметить, что при АФАА острота зрения вдаль без коррекции снижена, однако хорошо корригируется минусовыми линзами. Отмечается уменьшение ОАА,

Таблица 1. Сравнительная оценка исследуемых показателей зрительной системы в группах пациентов с АФАА, ПИНА и в контрольной группе ($M \pm m$)**Table 1.** Comparative assessment of the investigated parameters of the visual system in patients with AAA, HEAS and controls ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Группа пациентов / Patient groups		
	Контрольная / Control	ПИНА / HEAS	АФАА / AAA
Величина некорригированной остроты зрения вдаль (НКОЗ), отн. ед. Uncorrected visual acuity (UCVA), RU	0,58±0,08	0,44±0,09	0,51±0,09
Величина максимально корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗ), отн. ед. Best-corrected visual acuity (BCVA), RU	1,08±0,02	1,01±0,02	0,99±0,02*
Объем абсолютной аккомодации (ОАА), дптр Absolute accommodation volume (AAV), diopters	9,2±0,6	7,1±0,6	4,6±0,8*.#
Запасы относительной аккомодации (ЗОА), дптр Relative accommodation reserves (RAR), diopters	4,8±0,4	1,1±0,3	2,8±0,3*.#
Коэффициент аккомодационного ответа (КАО), отн. ед. Accommodative response coefficient (ARC), RU	0,38±0,09	0,46±0,09	0,08±0,02*.#
Показатель устойчивости аккомодограммы (σ КАО), отн. ед. Accommodogram stability (σ ARC), RU	0,13±0,02	0,16±0,02	0,23±0,02*.#
Коэффициент роста аккомодограммы, отн. ед. Accommodogram growth coefficient, RU	0,49±0,04	0,58±0,04	0,19±0,03*.#
Коэффициент микрофлюктуаций (КМФ), отн. ед. Coefficient of microfluctuations (CMF), RU	55,8±0,5	60,8±0,6	52,2±0,6*.#
Показатель устойчивости КМФ (σ КМФ), отн. ед. / CMF stability (σ CMF), RU	2,4±0,3	2,7±0,3	3,7±0,3*.#
«Качество зрительной жизни», баллы / The quality of visual life, score	197,3±0,9	188,3±1,0	184,6±1,0*.#
«Субъективный психофизиологический статус», баллы Subjective psychophysiological status, score	154,2±1,2	147,4±1,4	140,6±1,4*.#

Примечание. * — статистически достоверные различия (от $p < 0,05$ до $p < 0,01$) между группами АФАА и контрольной, # — статистически достоверные различия (от $p < 0,05$ до $p < 0,01$) между группами АФАА и ПИНА.

Note. * — significant differences ($p < 0.05$ to $p < 0.01$) between AAA group and controls, # — significant differences ($p < 0.05$ to $p < 0.01$) between AAA group and HEAS group.

ближайшая точка ясного зрения отдалается от глаза, дальнейшая точка ясного зрения довольно часто приближается к глазу. Практически всегда выявляется снижение ЗОА, ухудшение контрастной и пространственной чувствительности, имеется тенденция к экзофории при работе на близком расстоянии [8, 9].

Безусловно, особого внимания заслуживают данные объективной аккомодографии, т. к., по нашему мнению, традиционные методы исследования параметров аккомодации (ОАА, ЗОА и др.) требуют ряда специфических и порой трудновыполнимых условий, связанных с фиксацией уровня внешней освещенности, стандартизацией расстояния, обеспечением постоянной скорости предъявления объекта, высокой мотивацией и внимательностью пациента, а также другими факторами, что в целом характеризует эти методы как субъективнооценочные [15]. Вместе с тем в настоящее время в арсенале офтальмолога имеются эффективные объективные методы исследования аккомодации: объективная аккомодография с помощью прибора Righton Speedy-I (Righton, Япония) [16] и бинокулярная авторефрактометрия «открытого поля» с помощью прибора Grand Seiko WR-5100K (Grand Seiko, Япония) [17].

Полученные нами данные свидетельствуют, что наиболее характерными признаками расстройств аккомодационной системы глаза при АФАА являются выраженное снижение

показателей роста аккомодограммы и высокочастотного КМФ, что достаточно аргументированно объясняется с позиции астенизации и слабости цилиарной мышцы глаза. В то же время не менее важно подчеркнуть существенное ухудшение показателей устойчивости σ КАО и σ КМФ, составляющее 43,8% и 76,9% по сравнению с такими же показателями в группе пациентов с ПИНА, и 37,0% и 54,2% — по сравнению с показателями в контрольной группе. Сопоставляя полученные данные с предлагаемой в литературе [8] базовой классификацией (слабость (инертность); лабильность (неустойчивость); спазм) объективных нарушений аккомодации, следует отметить, что нарушения аккомодации при АФАА соответствуют состоянию лабильности (неустойчивости).

Применительно к оценке субъективного статуса необходимо отметить, что в группе с АФАА отмечается самый низкий уровень (по сравнению с группой пациентов с ПИНА и контрольной группой) баллов по опросникам «Качество зрительной жизни» (снижение на 1,7% и 6,4%) и «Субъективный психофизиологический зрительный статус» (снижение на 4,6% и 8,8%). При этом применительно к последнему опроснику интересно отметить, что наиболее выраженная отрицательная динамика выявлена в отношении следующих качеств: «умение принять решение в условиях дефицита времени», «различение мелких и отдаленных предметов», «выносливость зрения», а также «способность

к быстрой смене направления внимания, переход от одной деятельности к другой», что, по нашему мнению, может быть связано с существенными сложностями перестройки зрения при данном виде астенопии у пациента.

В заключение следует подчеркнуть, что выявленные диагностические критерии АФАА могут быть рекомендованы для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий, основанных на восстановлении аккомодационной способности с помощью аппаратного лечения (стимуляция цилиарной мышцы низкоэнергетическим лазером) и этапного (в амбулаторных (аппарат «Визотроник») и далее в домашних условиях) проведения оптико-рефлекторных тренировок [7, 8, 18–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АФАА выявляется у 22,1% пациентов с астенопией и характеризуется определенными клинико-функциональными диагностическими критериями, основанными как на традиционных, так и на современных методах исследования аккомодационной системы зрительного анализатора. Наиболее характерным признаком расстройств аккомодационной системы глаза при АФАА является выраженное снижение показателей роста аккомодограммы и высокочастотного компонента аккомодационных микрофлюктуаций. Сопоставляя полученные данные с базовой классификацией (слабость (инертность); лабильность (неустойчивость); спазм) объективных нарушений аккомодации, следует отметить, что аккомодационные нарушения при АФАА соответствуют состоянию лабильности (неустойчивости). При этом установлено существенное снижение субъективного зрительного статуса пациента. Предлагаемые критерии (ОАО, КАО, коэффициент роста аккомодограммы, КМФ, σ КАО, σ КМФ, опросники «Качество зрительной жизни» и «Субъективный психофизиологический зрительный статус») могут быть рекомендованы для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

- Rosenfield M. Computer Vision Syndrome: A Review of Ocular Causes and Potential Treatments. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011;31(5):502–515. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x.
- Ефимова Е.Л., Бржеский В.В., Александрова А.С. Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции. *Российский офтальмологический журнал.* 2015;2:27–33.
- Овечкин И.Г., Шакула А.В., Емельянов Г.А. Аккомодационные нарушения у лиц зрительно-напряженного труда с явлениями психологической дезадаптации. *Российский офтальмологический журнал.* 2014;1:39–41.
- Емельянов Г.А. Состояние аккомодации как индикатор синдрома хронической усталости у пациентов зрительно-напряженного труда. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2013;1:23–25.
- Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н. и др. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;4:69–73. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73.
- Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(3):13–19. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19.
- Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2016;4:204–210.
- Аккомодация: руководство для врачей. Под ред. Л.А. Катаргиной. М.: Апрель; 2012.
- Проскурина О.В. Астенопия (часть 2). (Электронный ресурс). URL: <https://sabar.eye-portal.ru/sites/sabar.eye-portal.ru/files/sabar/pdf>. Дата обращения: 15.08.2020.
- Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение близорукости у детей». *Российская педиатрическая офтальмология.* 2014;2:49–62.
- Шакула А.В., Емельянов Г.А. Эффективность метода объективной аккомодографии при оценке функциональных нарушений аккомодации у пациентов зрительно-напряженного труда. *Вестник восстановительной медицины.* 2013;2:32–35.
- Овечкин И.Г., Першин К.Б., Антонюк В.Д. Функциональная коррекция зрения. СПб.: АСП; 2003.
- Зверев Л.П., Овечкин И.Г., Рюмин О.О. Цветовые измерения в космосе. М.: Машиностроение; 1996.
- Воронцова Т.Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточно-го напряжения аккомодации у детей и студентов. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;2:18–21. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21.
- Овечкин И.Г., Малышев А.В., Грищенко И.В., Юдин В.Е. Диагностические критерии аккомодационной астенопии. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2017;17(2):7–10.
- Овечкин И.Г., Емельянов Г.А., Шукин С.Ю. Перспективы применения объективной аккомодометрии в рамках восстановительной медицины и офтальмологии. *Вестник медицинского стоматологического института.* 2012;2:37–39.
- Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Тонус аккомодации при миопии, измеренный различными способами, и его возможное прогностическое значение. *Вестник офтальмологии.* 2012;2:34–37.
- Мыкольников Е.С., Егорова А.В., Лялин А.Н. Применение аппарата «Визотроник МЗ» в лечении компьютерного зрительного синдрома. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2011;14(133):274–277.
- Шакула А.В., Кожухов А.А., Елькина Я.Э. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в восстановительной офтальмологии: показания, методы, эффективность. *Вестник восстановительной медицины.* 2008;1(2):14–17.
- Зайцев А.Л., Кубарева И.А., Корепанов А.В. и др. Оптико-рефлекторное лечение приобретенной близорукости на аппарате «Визотроник» как фактор профилактики стресс-индуцированной психофизиологической дезадаптации зрительной системы. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2011;14(133):138–140.

References

- Rosenfield M. Computer Vision Syndrome: A Review of Ocular Causes and Potential Treatments. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011;31(5):502–515. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x.
- Efimova E.L., Brzheskiy V.V., Alexandrova A.S. Characteristics of visual disorders when using electronic textbooks and the possibility of their correction. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 2015;2:27–33 (in Russ.).
- Ovechkin I.G., Shakula A.V., Emelyanov G.A. Accommodation disorders in persons of visually strenuous work with symptoms of psychological maladjustment. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 2014;1:39–41 (in Russ.).
- Emelyanov G.A. The state of accommodation as an indicator of chronic fatigue syndrome in patients with visually-intense work. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2013;1:23–25 (in Russ.).
- Proskurina O.V., Tarutta E.P., Iomdina E.N. et al. A modern classification of asthenopia: clinical forms and stages. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 2016;4:69–73 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73.
- Makhova M.V., Strakhov V.V. Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 2019;12(3):13–19 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19.
- Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Nonsurgical treatment of progressive myopia. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology.* 2016;4:204–210 (in Russ.).
- Accommodation: a guide for doctors. Ed. L.A. Katargina. M.: April; 2012 (in Russ.).
- Proskurina O.V. Asthenopia (part 2). (Electronic resource). URL: <https://sabar.eye-portal.ru/sites/sabar.eye-portal.ru/files/sabar/pdf>. Access date: 15.08.2020 (in Russ.).
- Federal clinical guidelines "Diagnosis and treatment of myopia in children". *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2014;2:49–62 (in Russ.).
- Shakula A.V., Emelyanov G.A. The effectiveness of the objective accommodation method in assessing functional disorders of accommodation in patients with visually-intense work. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* 2013;2:32–35 (in Russ.).
- Ovechkin I.G., Pershin K.B., Antonyuk V.D. Functional vision correction, St. Petersburg: ASP; 2003 (in Russ.).
- Zverev L.P., Ovechkin I.G., Ryumin O.O. Color measurements in space. M.: Mechanical engineering; 1996 (in Russ.).
- Vorontsova T.N. The results of drug therapy of habitually excessive stress of accommodation in children and students. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 2016;2:18–21 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21.
- Ovechkin I.G., Malyshev A.V., Grishchenko I.V., Yudin V.E.. Diagnostic criteria of accommodative asthenopia. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2017;17(2):7–10 (in Russ.).
- Ovechkin I.G., Emelyanov G.A., Shchukin S. Yu. Prospects for the use of objective accommodation within the framework of restorative medicine and ophthalmology. *Vestnik meditsinskogo stomatologicheskogo instituta.* 2012;2:37–39 (in Russ.).
- Tarutta E.P., Tarasova N.A. The tonus of accommodation in myopia, measured by various methods, and its possible prognostic value. *Vestnik oftal'mologii.* 2012;2:34–37 (in Russ.).
- Mykolnikova E.S., Egorova A.V., Lyalin A.N. The use of the Visotronic MZ apparatus in the treatment of computer visual syndrome. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2011;14(133):274–277 (in Russ.).
- Shakula A.V., Kozhukhov A.A., Yelkina Ya.E. The use of low-energy laser radiation in reconstructive ophthalmology: indications, methods, effectiveness. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* 2008;1(2):14–17 (in Russ.).
- Zaitsev A.L., Kubareva I.A., Korepanov A.V. et al. Optical reflex treatment of acquired myopia on the Visotronic apparatus as a factor in the prevention of stress-induced psychophysiological maladaptation of the visual system. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2011;14(133):138–140 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Овечкин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-3996-1012;

²Гаджиев Имран Салаутдинович — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-7354-0046;

¹Кожухов Арсений Александрович — д.м.н., доцент, профессор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-3349-0240;

¹Беликова Елена Ивановна — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-9646-4747.

¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.91.

²ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д.310.

Контактная информация: Овечкин Игорь Геннадьевич, e-mail: doctoro@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 24.08.2020.**

About the authors:

¹Igor G. Ovechkin — *Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-3996-1012;*

²Imran S. Gadzhiev — *ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-7354-0046;*

¹Arseniy A. Kozhukhov — *Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-3349-0240;*

¹Elena I. Belikova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9646-4747.*

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation. 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation.

²Stavropol State Medical University. 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation.

Contact information: Igor G. Ovechkin, e-mail: doctoro@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 24.08.2020.**

Транспальпебральная тонометрия у пациентов после сквозной кератопластики

Е.В. Карлова¹, А.В. Золотарев^{1,2}, Е.С. Милюдин¹, А.Е. Першакова¹

¹ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского», Самара, Россия

²ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения транспальпебрального тонометра внутриглазного давления (ВГД) EASYTON у пациентов, находящихся в раннем послеоперационном периоде после сквозной кератопластики (СКП).

Материал и методы: в исследование включены 43 пациента после СКП, выполненной на одном глазу. Всем пациентам на оперированном глазу ежедневно в течение 7 дней проводилось измерение ВГД пальпаторным методом, а также тонометрия с использованием транспальпебрального тонометра EASYTON. Одновременно проводилось исследование ВГД на парном неоперированном глазу пальпаторным методом, транспальпебральным тонометром EASYTON и аппланационным тонометром Goldmann.

Результаты исследования: с помощью анализа Bland – Altman была выявлена достаточно высокая сопоставимость результатов пальпаторного определения ВГД, аппланационного тонометра Goldmann и транспальпебрального тонометра при использовании данных методов определения ВГД на неоперированных глазах. Следовательно, пальпаторное определение ВГД достаточно информативно и может служить для сравнительной оценки точности транспальпебрального тонометра EASYTON у тех же пациентов на оперированных глазах. В ходе второго этапа исследования была выявлена высокая сопоставимость результатов пальпаторного определения ВГД и показаний транспальпебрального тонометра при использовании их на глазах после проведенной СКП. Оценка разброса значений ВГД при помощи транспальпебрального тонометра (три последовательных измерения) показала, что средний разброс значений составил 1,32 мм рт. ст., что свидетельствует о высоком уровне повторяемости результатов. Отсутствие случаев неблагоприятного воздействия при измерении уровня ВГД тонометром EASYTON подтверждает безопасность его использования.

Заключение: использование тонометра EASYTON позволяет исключить субъективизм в оценке ВГД у пациентов после СКП и сделать тонометрию доступной для широкого применения. Отсутствие воздействия на роговицу, достаточная точность исследования, высокий уровень повторяемости результатов, отсутствие в ходе исследования неблагоприятных событий определяют возможность использования этого тонометра для данной категории пациентов.

Ключевые слова: транспальпебральный тонометр, внутриглазное давление, сквозная кератопластика, инструментальная тонометрия, тонометр EASYTON, бесконтактная тонометрия.

Для цитирования: Карлова Е.В., Золотарев А.В., Милюдин Е.С., Першакова А.Е. Транспальпебральная тонометрия у пациентов после сквозной кератопластики. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):175–179. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-175-179.

Transpalpebral tonometry after penetrating keratoplasty

E.V. Karlova¹, A.V. Zolotarev^{1,2}, E.S. Milyudin¹, A.E. Pershakova¹

¹T.I. Eroshevskiy Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Samara, Russian Federation

²Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy and safety of EASYTON transpalpebral intraocular pressure (IOP) tonometer in the early postoperative period after penetrating keratoplasty (PK).

Patients and Methods: 43 patients after unilateral PK were enrolled. IOP measurements with palpation and EASYTON transpalpebral IOP tonometer in the operated eye were performed daily for 7 days. In addition, IOP measurements with palpation, EASYTON, and the Goldmann applanation tonometer (GAT) in the fellow (non-operated) eye were performed.

Results: Bland-Altman plots demonstrated a rather high degree of the similarity of IOP measurements with palpation, GAT, and EASYTON in the non-operated eyes. Therefore, IOP measurement by palpation is a rather informative technique and can be used to compare the accuracy of EASYTON in the operated eyes of the same patients. During the second step, a high degree of the similarity of IOP measurements with palpation and EASYTON was demonstrated in the operated eyes after PK. Mean IOP spread (as demonstrated by three consecutive IOP measurements with EASYTON) was 1.32 mm Hg thus showing a high degree of repeatability. The lack of the negative effects of IOP measurements with EASYTON supports its safety.

Conclusion: EASYTON transpalpebral IOP tonometer prevents the subjectivity of IOP measurements after PK and makes tonometry available to the general public. The lack of the contact with the cornea, a rather high accuracy, a high repeatability, and the lack of negative effects allow for using this device after PK.

Keywords: transpalpebral IOP tonometer, intraocular pressure, penetrating keratoplasty, instrumental tonometry, EASYTON, non-contact tonometry.

For citation: Karlova E.V., Zolotarev A.V., Milyudin E.S., Pershakova A.E. Transpalpebral tonometry after penetrating keratoplasty. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):175–179. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-175-179.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Измерение уровня внутриглазного давления (ВГД) является неотъемлемой частью обязательного офтальмологического исследования, в особенности после хирургических вмешательств, которые могут оказывать влияние на отток внутриглазной жидкости. Большинство существующих приборов для измерения ВГД показывают точные результаты при исследовании глаз с нормальными свойствами роговицы и могут давать ложные результаты после сквозной кератопластики (СКП), когда морфологические свойства роговицы изменены [1]. При этом повышение ВГД может выявляться у одной трети больных после пересадки роговицы [2]. Характер патологии, которая привела к необходимости выполнения СКП, влияет на риск повышения ВГД после операции: так, пациенты с СКП, выполненной по поводу дистрофии Фукса и кератоконуса, имеют более низкий риск повышения ВГД в послеоперационном периоде, чем те, у которых СКП была выполнена по поводу язвы роговицы, ее герпетического поражения или перфорации [3]. Кроме того, многие пациенты с грубой патологией роговицы и всего переднего отрезка глазного яблока, нуждающиеся в проведении реконструктивной СКП, уже страдают глаукомой, что многократно повышает риск послеоперационной гипертензии [4]. Повышенный уровень ВГД у пациентов после СКП может способствовать развитию болезни трансплантата и его отторжению. Следовательно, точное измерение ВГД является важным фактором контроля за возможностью развития данного осложнения и своевременного его предотвращения [1, 5].

Таким образом, актуальной проблемой является поиск метода измерения ВГД, который обладал бы высоким профилем безопасности и фиксировал точные данные у пациентов, перенесших СКП, а также мог бы использоваться в раннем послеоперационном периоде. Тонометрия по Гольдману, которая до сих пор считается «золотым стандартом» в мире, может давать менее точные результаты измерения ВГД у пациентов, перенесших СКП, в связи с тем, что на точность данного исследования оказывают влияние различные параметры: центральная толщина роговицы, ее структура и наличие послеоперационного отека [6]. Бесконтактная пневмотонометрия не является достаточно безопасным методом исследования у пациентов после СКП в раннем послеоперационном периоде, т. к. может приводить к расхождению краев послеоперационной раны и проникновению воздуха в переднюю камеру [7]. При отсутствии более точных методов исследования возможна пальпаторная оценка офтальмотонуса. С помощью этого метода при наличии определенного клинического опыта вполне можно отличить нормальное ВГД от гипо- и гипертензии. Преимуществом данного метода является то, что он может быть использован в раннем послеоперационном периоде. Однако пальпаторный метод все же характеризуется субъективизмом и неточностью результатов, особенно при незначительной динамике ВГД [8]. В этих условиях открываются перспективы для широкого распространения новых портативных приборов, измеряющих офтальмотонус путем воздействия на склеру в проекции цилиарного тела через верхнее веко [9]. Транспальпебральное измерение ВГД не требует применения анестезии, выполняется быстро, с помощью компактного прибора, что делает эту методику доступной и расширяет круг использования офтальмотонометров [10, 11]. Кроме того, использование транспальпебральной тонометрии позволяет опреде-

лить ВГД без контакта с роговицей, что весьма актуально при ее патологии, а также при измененной толщине роговицы [12]. Впервые возможность использования портативного тонометра EASYTON (АО «Елатомский приборный завод», Россия) для транспальпебральной тонометрии после СКП наряду с пальпаторным измерением ВГД была показана в работе профессора S. Georgaras et al. [13]. Настоящее исследование посвящено изучению возможности использования данного портативного тонометра в раннем послеоперационном периоде после СКП путем оценки сопоставимости результатов измерения ВГД, полученных при помощи различных методов тонометрии.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности (точности измерения показателей уровня ВГД) и безопасности применения тонометра EASYTON у пациентов, находящихся в раннем послеоперационном периоде после СКП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 43 пациента (43 глаза), которые наблюдались в течение 7 дней после СКП, выполненной на одном глазу. *Критерии исключения:* патологические состояния верхнего века (воспалительные заболевания, рубцы, деформация века), выраженная патология склеры в области измерения. Возраст обследуемых находился в диапазоне от 28 до 86 лет (средний возраст — $56,6 \pm 16,2$ года). Женщины составили 37,2% (n=16), мужчины — 62,8% (n=27). Всем пациентам на оперированном глазу ежедневно в течение 7 дней проводилось пальпаторное измерение ВГД транспальпебрально, а также тонометрия с использованием тонометра EASYTON. Пальпаторное определение ВГД проводилось двумя указательными пальцами через верхнее веко при взгляде пациента вниз, оно выполнялось всем пациентам одним и тем же опытным врачом-офтальмохирургом, обладающим многолетним навыком пальпаторной тонометрии. В качестве результата измерений указывался 3-миллиметровый интервал, в котором, по мнению специалиста, проводящего измерение, находилось значение истинного ВГД. Для статистического анализа в дальнейшем использовалось среднее арифметическое значение ВГД из указанного интервала. При тонометрии с использованием тонометра EASYTON измерение ВГД также выполнялось через верхнее веко, что исключало контакт со склерой и роговицей и не требовало использования анестетиков.

Принцип действия тонометра EASYTON основан на регистрации частоты вынужденных колебаний тканей глаза под действием вибратора тонометра. При измерении шток ставится в области склеры на веко и сжимает его с силой, соответствующей давлению груза массой 10 г. Таким образом формируется единая связанная биомеханическая система «шток — глаз», частота колебаний которой определяется фактическим офтальмотонусом. Возбуждение колебаний осуществляется коротким электромагнитным импульсом, воздействующим на шток вибратора. Передача штока передается на глаз через веко в виде кратковременного воздействия, которое возбуждает вынужденные колебания тканей глаза. Преобразование механических колебаний тканей глаза в электрический сигнал осуществляется электромагнитной системой тонометра, конструктивно связанной со штоком. Период колебаний используется тонометром для расчета ВГД, которое отображается

на дисплее. У обследуемых пациентов применялась следующая техника измерения. Пациент, находясь в положении сидя, максимально запрокидывал голову назад и смотрел на большой палец руки, поднятый вверх под углом 45° к плоскости лица. Прибор располагали вертикально, при этом шток тонометра устанавливался на верхнее веко пациента в области склеры, соответствующей области цилиарного тела в меридиане 12 ч. Измерение проводилось 3-кратно, для дальнейшего анализа использовалось среднее значение 3 измерений ВГД. Также анализировался разброс полученных значений в пределах 3 измерений.

Одновременно с тонометрией на оперированном глазу у всех 43 пациентов проводилось исследование ВГД на парном неоперированном глазу методом пальпации через веко, транспальпебральным тонометром EASYTON и методом аппланации при помощи тонометра Goldmann (Haag-Streit, Германия). Сравнительный анализ результатов измерений ВГД проводился отдельно для оперированных и неоперированных глаз. В неоперированных глазах сравнивались результаты пальпаторного определения ВГД (учитывалось среднее арифметическое значение из указанного при измерении интервала), транспальпебральной тонометрии тонометром EASYTON и аппланационной тонометрии тонометром Goldmann. В глазах после СКП проводился сравнительный анализ пальпаторного определения ВГД и тонометрии EASYTON.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Statistica 13 (StatSoft Inc., США). Применялся анализ Bland — Altman, который был предложен в 1983 г. для использования в медицине при оценке сопоставимости результатов измерения одного и того же параметра двумя различными методами [14]. Разработка нового вида анализа стала необходима, поскольку накопленный опыт статистической обработки клинической информации показал, что сравнение двух серий измерений при помощи регрессионного анализа или расчета коэффициента корреляции может привести к ложным выводам. Анализ Bland — Altman подразумевает, что для каждой пары измерений (выполненной одним и другим способами) вычисляется их разность. Затем определяется средняя величина разностей всех пар и стандартное отклонение разности. Средняя разность характеризует систематическое расхождение, а стандартное отклонение — степень разброса результатов.

Также важно определить, зависит ли расхождение от величины признака, т. е. не становится ли расхождение между результатами больше при высоких или низких цифрах ВГД. Данный метод статистического анализа в настоящее время широко используется в медицине, и в частности в офтальмологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом проводилось сравнение показателей ВГД, полученных с использованием пальпаторного метода, аппланационной тонометрии тонометром Goldman и транспальпебральной тонометрии тонометром EASYTON у 43 пациентов при ежедневном измерении на неоперированном глазу в течение 7 дней наблюдения. Сопоставимость результатов измерений оценивалась попарно с использованием анализа Bland — Altman.

Для пары методов — пальпаторного определения ВГД и транспальпебральной тонометрии тонометром EASYTON средняя разность между измерениями соста-

вила 0,053 мм рт. ст., что говорит об отсутствии систематического расхождения, стандартное отклонение разностей составило 3,03 мм рт. ст., что относительно невелико по сравнению с самими значениями, отсутствовала зависимость разности измерений от величины ВГД (рис. 1).

Для пары методов — пальпаторного определения ВГД и аппланационной тонометрии тонометром Goldman средняя разность между измерениями составила 0,143 мм рт. ст., что также указывает на отсутствие систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составило 2,96 мм рт. ст., что невелико по сравнению с самими значениями, также отсутствовала зависимость разности измерений от величины ВГД (рис. 2).

Для тонометрии тонометром Goldmann и транспальпебральной тонометрии тонометром EASYTON средняя разность между измерениями составила 0,09 мм рт. ст., что,

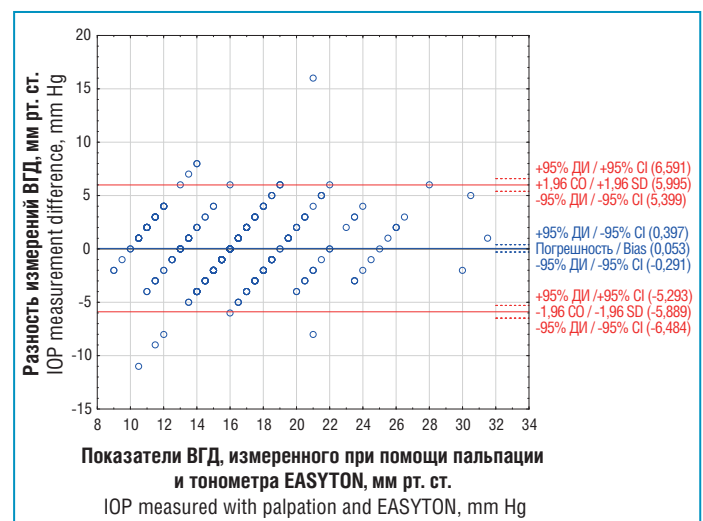


Рис. 1. Сопоставимость данных пальпаторного определения ВГД и транспальпебральной тонометрии тонометром EASYTON на неоперированных глазах

Fig. 1. The compatibility of IOP measurements with palpation and EASYTON transpalpebral IOP tonometer in the non-operated eyes

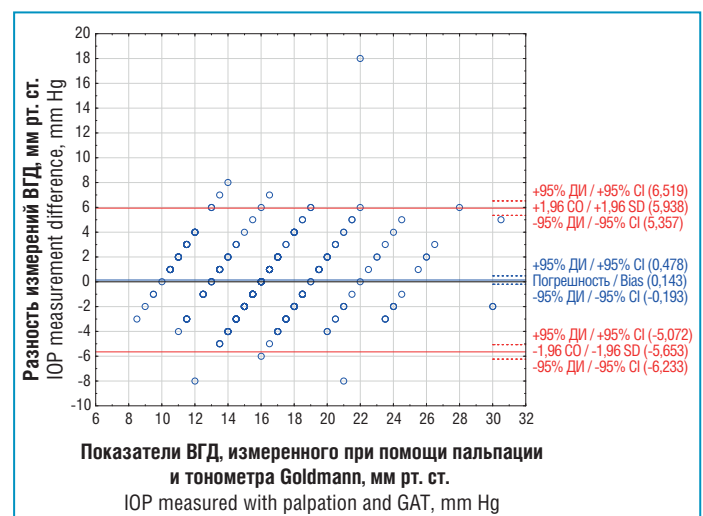


Рис. 2. Сопоставимость данных пальпаторного определения ВГД и тонометрии тонометром Goldmann на неоперированных глазах

Fig. 2. The compatibility of IOP measurements with palpation and GAT in the non-operated eyes

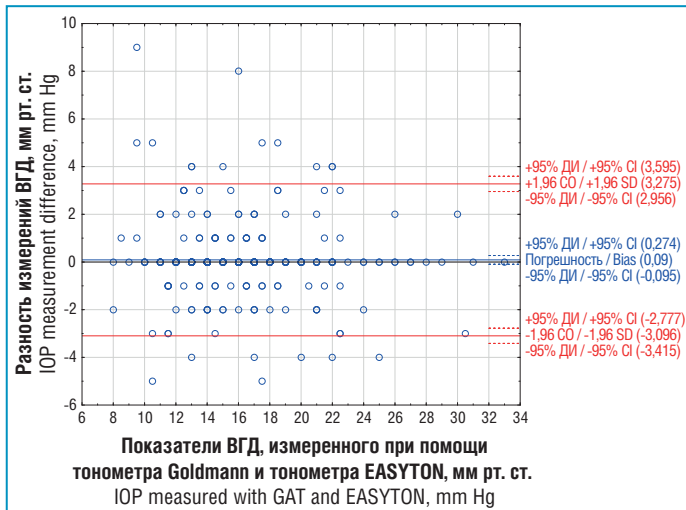


Рис. 3. Сопоставимость показателей ВГД, полученных при измерении тонометром Goldmann и тонометром EASYTON на неоперированных глазах

Fig. 3. The compatibility of IOP measurements with GAT and EASYTON in the non-operated eyes

как и в предыдущих случаях, свидетельствовало об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составило 1,63 мм рт. ст., что относительно невелико по сравнению с самими значениями, отсутствовала зависимость разности измерений от величины ВГД (рис. 3).

Полученные данные позволяют сделать вывод о хорошей сопоставимости результатов всех 3 методов измерения ВГД и предположить, что пальпаторное измерение ВГД на неоперированных глазах является достаточно информативным при условии выполнения опытным врачом-офтальмологом.

Поскольку использование аппланационной тонометрии невозможно в раннем послеоперационном периоде после СКП из-за риска развития послеоперационных осложнений и низкой информативности исследования, вторым этапом проводилось сравнение показателей ВГД, полученных с использованием пальпаторного метода, и транспальпебральной тонометрии тонометром EASYTON у 43 пациентов при ежедневном измерении на оперированном глазу в течение 7 дней наблюдения после СКП.

При оценке согласованности результатов 2 методов тонометрии с помощью анализа Bland — Altman (рис. 4) средняя разность между измерениями составила 0,31 мм рт. ст., стандартное отклонение разностей — 2,698 мм рт. ст., что невелико по сравнению с самими значениями, отсутствует зависимость разности измерений от величины ВГД. Несмотря на несколько более значимую среднюю разность между измерениями по сравнению с неоперированными глазами, выраженность различий между показателями тонометрии оказалась невелика, что подтверждает удовлетворительную согласованность между 2 используемыми методами. Это позволяет заключить, что транспальпебральная тонометрия при помощи тонометра EASYTON обладает достаточной точностью для использования у данной категории пациентов. Важно отметить, что количество специалистов-офтальмологов, обладающих многолетним опытом пальпаторного определения уровня ВГД в раннем послеоперационном периоде, весьма ограничено, что связано с широким использованием высокоточных методов аппаратной тонометрии.

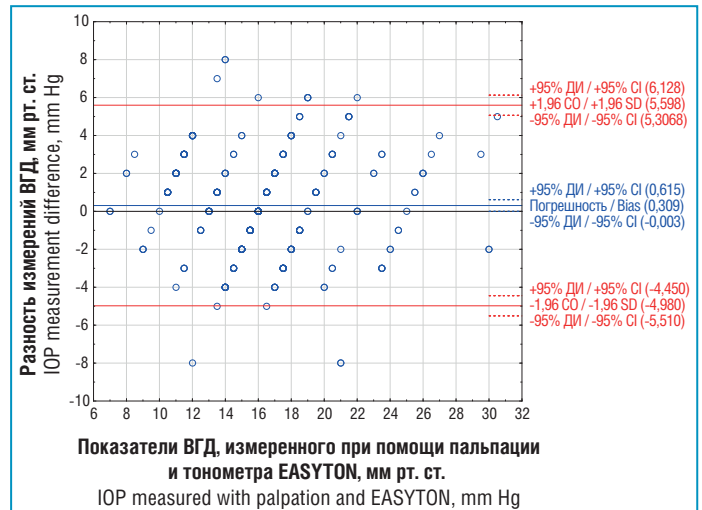


Рис. 4. Сопоставимость данных пальпаторного определения ВГД и транспальпебральной тонометрии тонометром EASYTON на оперированных глазах

Fig. 4. The compatibility of IOP measurements with palpation and EASYTON transpalpebral IOP tonometer in the operated eyes

Однако указанные аппаратные методы не могут быть использованы у пациентов после СКП как по причине низкой информативности, так и по причине риска повреждения роговичного трансплантата. Поэтому использование тонометра EASYTON может быть рекомендовано для контроля уровня ВГД у пациентов после СКП.

Оценка разброса значений ВГД при помощи транспальпебрального тонометра EASYTON в 3 измерениях показала, что средний разброс значений составил 1,32 мм рт. ст. В 2/3 всех серий измерений разброс составил 1 мм рт. ст., а в 1/3 — 2 мм рт. ст., при этом разброс 3 мм рт. ст. и более не был зафиксирован ни в одном случае. Это свидетельствует о высоком уровне повторяемости результатов при использовании изучаемого тонометра.

Безопасность использования тонометра EASYTON у пациентов в раннем послеоперационном периоде после СКП подтверждается тем, что контроль возникновения неблагоприятных событий, осуществлявшийся в ходе настоящего исследования, не выявил случаев неблагоприятного воздействия тонометрии тонометром EASYTON за весь период проведения исследования ни у одного из участников. Необходимо также отметить, что медицинский персонал, использовавший данный прибор, указывал на простоту техники измерения, малое время исследования и удобство выполнения тонометрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало возможность использования тонометра EASYTON для измерения уровня ВГД у пациентов в послеоперационном периоде после СКП. Данный метод является безопасной и достаточно точной альтернативой используемой в настоящее время субъективной тонометрии методом пальпации через веко, которая может успешно применяться лишь отдельными специалистами с многолетним опытом и навыками ее проведения. Использование тонометра EASYTON позволяет исключить субъективизм в оценке ВГД у пациентов после СКП и сделать тонометрию доступной для широкого применения.

Отсутствие воздействия на роговицу, достаточная точность исследования, высокий уровень повторяемости результатов, а также отсутствие в ходе исследования неблагоприятных событий определяют возможность использования инструментальной тонометрии EASYTON для данной категории пациентов. ▲

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «Елатомский приборный завод» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to Yelatma Instrument-Making Enterprise, JSC for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

- De Padua Soares Bezerra B., Chan E., Chakrabarti R., Vajpayee R.B. Intraocular pressure measurement after corneal transplantation. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(5):639–646. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.02.011.
- Yildirim N., Gursoy H., Sahin A. et al. Glaucoma after penetrating keratoplasty: incidence, risk factors, and management. *J Ophthalmol.* 2011;2011:951294. DOI: 10.1155/2011/951294.
- Almoussa R., Nanavaty M.A., Daya S.M., Lake D.B. Intraocular pressure control and corneal graft survival after implantation of Ahmed valve device in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2013;32(8):1099–1104. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31828d2a17.
- Слонимский А.Ю. Глаукома и сквозная кератопластика. *Глаукома.* 2004;2:45–50.
- Lee H.S., Kim M.S. Influential factors on the survival of endothelial cells after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(6):930–935. DOI: 10.1177/112067210901900606.
- Fabian I.D., Barequet I.S., Skaat A. et al. Intraocular pressure measurements and biomechanical properties of the cornea in eyes after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):774–781. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.11.007.
- Vámosi P. Intracameral air following pneumatic noncontact tonometry in a recently post-perforating keratoplasty patient. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:763–765. DOI: 10.2147/OPHT.S60576.
- Тугеева Э.Э., Воронцова Т.Н. Возможности применения транспальпебрального тонометра ТВГД-01 в детской офтальмологической практике. *Клиническая офтальмология.* 2013;14(2):61–63.
- Филиппова О.М. Транспальпебральная тонометрия: новые возможности регистрации внутриглазного давления. *Глаукома.* 2004;1:35–38.
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Антонов А.А. Транспальпебральная тонометрия: сравнительная оценка. *Глаукома.* 2010;9(3):45–48.
- Кушнаревич Н.Ю., Иомдина Е.Н., Бессмертный А.М., Кузин М.Н. Оценка точности и информативности измерения внутриглазного давления с помощью транспальпебральной тонометрии у пациентов в контактных линзах. *Российский офтальмологический журнал.* 2020;13(2):23–28.

Сведения об авторах:

¹Карлова Елена Владимировна — д.м.н., заведующая глаукомным микрохирургическим отделением, ORCID iD 0000-0003-4929-8832;

^{1,2}Золотарев Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID iD 0000-0002-9107-5221;

¹Милудин Евгений Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий глазным банком, ORCID iD 0000-0001-7610-7523;

¹Першакова Анастасия Евгеньевна — клинический ординатор, ORCID iD 0000-0002-7107-7115.

¹ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского». 443068, Россия, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 158.

²ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Контактная информация: Карлова Елена Владимировна, e-mail: karlova@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 15.09.2020.**

12. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

13. Georgaras S., Toliou G., Patroura E., Panagopoulos A. Measuring intraocular pressure using finger tension and 2 different instruments in the immediate postoperative period after penetrating keratoplasty. *ESCRS Virtual Congress 2020; abstract book.*

14. Altman D.G., Bland J.M. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician.* 1983;32:307–317. DOI: 10.2307/2987937.

15. Carkeet A. A Review of the Use of Confidence Intervals for Bland-Altman Limits of Agreement in Optometry and Vision Science. *Optom Vis Sci.* 2020;97(1):3–8. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001465.

References

- De Padua Soares Bezerra B., Chan E., Chakrabarti R., Vajpayee R.B. Intraocular pressure measurement after corneal transplantation. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(5):639–646. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.02.011.
- Yildirim N., Gursoy H., Sahin A. et al. Glaucoma after penetrating keratoplasty: incidence, risk factors, and management. *J Ophthalmol.* 2011;2011:951294. DOI: 10.1155/2011/951294.
- Almoussa R., Nanavaty M.A., Daya S.M., Lake D.B. Intraocular pressure control and corneal graft survival after implantation of Ahmed valve device in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2013;32(8):1099–1104. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31828d2a17.
- Slonimsky A.Y. Glaucoma and penetrating keratoplasty. *Glaukoma.* 2004;2:45–50 (in Russ.)
- Lee H.S., Kim M.S. Influential factors on the survival of endothelial cells after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(6):930–935. DOI: 10.1177/112067210901900606.
- Fabian I.D., Barequet I.S., Skaat A. et al. Intraocular pressure measurements and biomechanical properties of the cornea in eyes after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):774–781. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.11.007.
- Vámosi P. Intracameral air following pneumatic noncontact tonometry in a recently post-perforating keratoplasty patient. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:763–765. DOI: 10.2147/OPHT.S60576.
- Tugeeva E.E., Vorontsova T.N. Opportunities of using transpalpebral tonometer TVGD-01 in pediatric ophthalmology. *Clinical Ophthalmology.* 2013;14(2):61–63 (in Russ.)
- Filippova O.M. Transpalpebral tonometry: new opportunities of intraocular pressure registration. *Glaukoma.* 2004;1:35–38 (in Russ.)
- Avetisov S.E., Eriчев V.P., Antonov A.A. Transpalpebral tonometry: comparative evaluation. *Glaukoma.* 2010;9(3):45–48 (in Russ.)
- Kushnarevich N. Yu., Iomdina E.N., Bessmertny A.M., Kuzin M.N. Estimation of the accuracy and informativeness of measuring intraocular pressure in patients with their contact lenses on by transpalpebral scleral tonometry. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2020;13(2):23–28 (in Russ.)
- Glaukoma. National guide. Ed. E.A. Egorov. M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russ.)
- Georgaras S., Toliou G., Patroura E., Panagopoulos A. Measuring intraocular pressure using finger tension and 2 different instruments in the immediate postoperative period after penetrating keratoplasty. *ESCRS Virtual Congress 2020; abstract book.*
- Altman D.G., Bland J.M. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician.* 1983;32:307–317. DOI: 10.2307/2987937.
- Carkeet A. A Review of the Use of Confidence Intervals for Bland-Altman Limits of Agreement in Optometry and Vision Science. *Optom Vis Sci.* 2020;97(1):3–8. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001465.

About the authors:

¹Elena V. Karlova — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head of the Glaucoma Microsurgery Department, ORCID iD 0000-0003-4929-8832;

^{1,2}Andrey V. Zolotarev — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Head Doctor, ORCID iD 0000-0002-9107-5221;

¹Evgeniy S. Milyudin — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Eye Bank, ORCID iD 0000-0001-7610-7523;

¹Anastasiya E. Pershakova — *clinical resident*, ORCID iD 0000-0002-7107-7115.

¹T.I. Eroshevskiy Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital. 158, Novo-Sadovaya str., Samara, 443068, Russian Federation.

²Samara State Medical University. 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation.

Contact information: Elena V. Karlova, e-mail: karlova@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 15.09.2020.**

Коррекция состояния глазной поверхности у пациентов с синдромом «сухого глаза» на этапе подготовки к кераторефракционной операции

О.А. Клокова, Р.О. Дамашаускас, М.С. Гейденрих

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проспективное изучение распространенности синдрома «сухого глаза» (ССГ) среди взрослых пациентов с аметропиями и оценка эффективности его комплексного лечения на этапе подготовки глазной поверхности к кераторефракционной операции.

Материал и методы: обследовано 1762 пациента с аметропиями. Дополнительно к стандартному обследованию проводили анкетирование пациентов, окрашивание конъюнктивы и роговицы витальными красителями, Шаймпфлюг-кератотопографию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза. Для компенсации ССГ применялись стандартная бесконсервантная слезозаместительная терапия без и в сочетании с коротким курсом кортикостероидов, лубриканты и инстилляции дважды в день 0,05% анионной эмульсии циклоспорина, долговременная полимерная obturation слезоотводящих путей.

Результаты исследования: ССГ слабой степени был выявлен у 1021 пациента (57,9%), у 362 из них (35,4%) было отмечено повреждение роговицы, протекал бессимптомно в 24,5% случаев. Кератотопографические индексы роговицы на одном или двух глазах не соответствовали норме на фоне ССГ у 147 пациентов (14,4%). Достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение толщины эпителия роговицы на одном или двух глазах было отмечено у 564 пациентов (55,2%). Коррекция состояния глазной поверхности у пациентов с ССГ на этапе подготовки к кераторефракционной операции обеспечила ее проведение без осложнений с достижением целевой рефракции у 1006 пациентов (98,5%).

Заключение: комплексный подход к диагностике ССГ, включающий специфические пробы, анкетирование пациентов, кератотопографию и ОКТ, обеспечивает выявление не только манифестных, но и скрытых форм синдрома. Комбинированная терапия роговично-конъюнктивального ксероза, включающая слезозаместительную терапию, местное применение циклоспорина и полимерную obturation слезных точек, эффективно улучшает состояние глазной поверхности у пациентов с ССГ, тем самым позволяя расширить показания и повысить безопасность выполнения лазерной коррекции у данной категории пациентов.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», лазерная коррекция, кераторефракционные операции, анионная эмульсия циклоспорина, лагримальные obturatory слезных точек, эпителий роговицы.

Для цитирования: Клокова О.А., Дамашаускас Р.О., Гейденрих М.С. Коррекция состояния глазной поверхности у пациентов с синдромом «сухого глаза» на этапе подготовки к кераторефракционной операции. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):180–186. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-180-186.

Ocular surface treatment in dry eye patients before corneal refractive surgery

O.A. Klokova, R.O. Damashauskas, M.S. Geidenrich

Krasnodar Branch of the S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery", Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze the prevalence of dry eye disease (DED) among adult patients with ametropias and the efficacy of its complex treatment when preparing the ocular surface for corneal refractive surgery.

Patients and Methods: 1,762 patients with ametropias were examined. In addition to all of the standard eye checks, vital conjunctival and corneal staining, Scheimpflug corneal topography, and anterior segment OCT as well as patient survey were performed. Standard preservative-free tear substitutes with or without a short course of steroids, lubricants, 0.05% anionic cyclosporine emulsion (twice daily), and long-term punctal plugs were prescribed for DED.

Results: mild DED was diagnosed in 1,021 patients (57.9%). Of them, corneal lesion was reported in 362 patients (35.4%) and asymptomatic DED in 250 patients (25.5%). Corneal topographic indices of one or both eyes were abnormal (as a result of DED) in 147 patients (14.4%). Significant ($p \leq 0.05$) increase in corneal epithelial thickness of one or both eyes was reported in 564 patients (55.2%). Ocular surface treatment in DED patients allowed for uncomplicated corneal refractive procedures while target refraction was achieved in 1,006 patients (98.5%).

Conclusion: a complex diagnostic approach to DED involving specific tests, patient survey, corneal topography, and OCT provides the diagnosis of both manifest and latent DED. Combined treatment for conjunctival and corneal xerosis that includes tear substitutes, topical cyclosporine, and punctal plugs, improves ocular surface health in DED thus enlarging the list of indications and the safety of laser eye surgery in these patients.

Keywords: dry eye disease, laser eye surgery, corneal refractive procedures, anionic cyclosporine emulsion, punctal plugs, corneal epithelium.

For citation: Klokov O.A., Damashauskas R.O., Geidenrich M.S. Ocular surface treatment in dry eye patients before corneal refractive surgery. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2020;20(4):180–186. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-180-186.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние глазной поверхности рассматривается как один из ключевых факторов, определяющих качество зрения и комфорт человека [1–3]. Слезная пленка оказывает непосредственное влияние на поддержание нормального состояния роговицы и конъюнктивы [4].

За последние 50 лет с момента введения понятия «сухой глаз» как «количественный дефицит слезной жидкости» проведено множество исследований, опубликовано несколько сотен научных работ, посвященных различным аспектам его этиологии, патогенеза и лечения [5, 6]. Безусловно, в настоящее время достаточно хорошо изучен механизм развития ксерофтальмии [7, 8]. Немаловажную роль в развитии вторичного синдрома «сухого глаза» (ССГ) и усилении степени выраженности первичного ССГ многие авторы отводят кераторефракционной хирургии [9, 10].

Глазная ксерофтальмия в Краснодарском крае в силу климатических, географических, социально-гигиенических факторов риска широко распространена [11]. Это определяет необходимость обследования пациентов с аномалиями рефракции, проживающих в Южном федеральном округе (ЮФО), на наличие первичного ССГ и адекватность его коррекции в соответствии со степенью выраженности процесса в период подготовки к проведению лазерной коррекции.

Цель исследования — проспективное изучение распространенности ССГ среди взрослых пациентов с аметропиями, проживающих в ЮФО, и оценка эффективности его комплексного лечения на этапе подготовки глазной поверхности к кераторефракционной операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с марта по октябрь 2019 г. в Краснодарском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России обследовано 1762 взрослых пациента с аметропиями. На первом этапе диагностики все пациенты отвечали на 12 вопросов анкеты Ocular Surface Disease Index (OSDI, Индекс поражения поверхности глаза), отмечая по 4-балльной оценке степень выраженности симптомов ССГ [12]. Для вычисления индекса количество баллов, набранное пациентом, делили на 48. Таким образом, пациент набирал от 0 баллов (тогда индекс OSDI равен 0) до 48 баллов (тогда индекс OSDI равен 1). Индекс 0,25 и выше расценивали как клинически значимый и соответствующий ССГ [13].

Каждому пациенту проводился стандартный комплекс современных диагностических обследований: автокераторефрактометрия (RKT-7700 Tonoref II, NIDEK Co. Ltd, Япония), визометрия (RT-5100, NIDEK Co. Ltd, Япония), пневмотонометрия (Reichert 7, Reichert, США), бесконтактная биометрия (IOL Master 700, Carl Zeiss Meditec AG, Германия), периметрия (Twinfield, Oculus Optikgerate, Германия), кератотопография (КТГ) (Wavelight® Topolyzer

VARIO, Alcon/WaveLight, Германия) и Шаймпфлюг-кератотопография (Oculyzer, Alcon/WaveLight, Германия), осмотр глазного дна с линзой Гольдмана. Помимо вышеперечисленных методов предоперационное обследование включало диагностические тесты на наличие ССГ: оценку слезопродукции (тест по Ширмеру) [14], определение стабильности прероговичной слезной пленки (проба М. Норна) [15], окрашивание конъюнктивы и роговицы с помощью стерильных офтальмологических полосок, пропитанных 1 мг флюоресцеина натрия и 1,5 мг лиссаминового зеленого. Также у всех пациентов исследовали толщину эпителия роговицы (ОКТ) с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза на XR Avanti (Optovue, США). Программное обеспечение томографа позволяет получать карту роговичного эпителия в зоне диаметром 9 мм. В ходе исследования оценивалось состояние эпителия роговицы в центральном (2 мм), среднем (2–5 мм), среднепериферическом (5–7 мм) и периферическом (7–9 мм) отделах. Прибор предоставляет данные среднестатистических показателей пахиметрии и толщины эпителия роговицы в 24 секторах: в центре, верхнем отделе (superior) «S» (9 секторов), нижнем отделе (inferior) «I» (9 секторов), назальном отделе (nasal) «N» (3 сектора) и височном отделе (temporal) «T» (3 сектора).

Ранее на первом этапе нашего исследования была изучена ТЭР в различных секторах у 27 взрослых близоруких пациентов (54 глаза), у которых был исключен ССГ. Они были приняты за контрольные значения ТЭР и составили группу «Контроль». Пациенты по полу и возрасту были сопоставимы с пациентами исследуемых групп ($p > 0,05$).

Диагноз ССГ ставился с учетом следующих критериев: индекс OSDI $\geq 0,25$, результаты одной или обеих специфических проб отличались от нормальных показателей. Пациенты с аметропиями и наличием ССГ составили исследуемые группы.

Из исследования были исключены пациенты с аномалиями рефракции и установленным диагнозом синдрома Шегрена, аутоиммунным тиреоидитом, перенесшие глазные операции или травму, применявшие местно или системно циклоспорин или лекарственные средства, влияющие на течение ССГ, с тяжелой стадией ССГ согласно классификации по Сомову Е.Е., Бржескому В.В. (1998 г.) с изменениями [16].

К сожалению, современные классификации [17] не учитывают результаты исследования КТГ, ОКТ переднего отрезка глаза, тогда как именно они имеют определяющее значение при принятии решения о проведении лазерной коррекции. В связи с этим в зависимости от степени влияния ССГ на глазную поверхность мы разделили пациентов на две группы. I группу составили 659 пациентов без повреждения роговицы, II группу — 362 пациента с повреждением роговицы, о чем свидетельствовали результаты флюоресцеинового теста (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ССГ
Table 1. The characteristics of patients with DED

Параметр Parameter	I группа Group I n=659	II группа Group II n=362
Возраст, лет Age, years	28,6±6,77 (18-42)	31±7,32 (18-46)
Пол, м/ж Gender, male/female	221/440	144/218
Использовали для коррекции аметропии очки / контактные линзы Glasses / contact lenses to correct ametropia	387 (58,7%) 272 (41,3%)	151 (41,7%) 211 (58,3%)
Индекс OSDI OSDI	0,27±0,12 (0-0,41)	0,36±0,19 (0-0,62)
Проба Ширмера, мм Schirmer's test, mm	16,3±12,02 (3-30)	12,9±11,69 (3-30)
Проба Норна, с Norn's test, sec	7,5±3,23 (4-15)	5,8±2,09 (3-10)
Положительные результаты окрашивания лиссаминовым зеленым* Positive lissamine green staining*	148 (22,5%)	321 (88,7%)
Кератотопографические индексы не соответствовали норме** Corneal topographic indices outside normal ranges**	58 (8,8%)	89 (24,6%)
Увеличение толщины эпителия роговицы*** Increased corneal epithelial thickness***	241 (36,6%)	323 (89,2%)
Период наблюдения не менее 3 мес. Follow-up at least 3 months	659	362

Примечание. $M \pm \sigma$, в скобках указан диапазон значений, n — число пациентов. *Окрашивание 1–3 степени одного и более квадрантов конъюнктивы на одном или двух глазах. **Не соответствовали норме один или несколько кератотопографических индексов (KI, IHA, IHD) на одном или двух глазах. ***Увеличение толщины эпителия роговицы в трех и более квадрантах из 24 исследуемых ($p \leq 0,05$) по данным ОКТ на одном или двух глазах.

Note. $M \pm \sigma$ (range). n — number of patients. *Lissamine green staining degree 1-3 of one or more conjunctival quadrants of one or both eyes. **One or more corneal topographic indices (KI, IHA, IHD) of one or both eyes outside normal ranges. ***Increased corneal epithelial thickness in three or more out of 24 conjunctival quadrants ($p \leq 0.05$) of one or both eyes by OCT.

Все пациенты были проинформированы о наличии у них ССГ и необходимости его лечения на этапе подготовки к проведению лазерной коррекции. Они также были согласны на регулярные контрольные осмотры. Срок наблюдения составил не менее 3 мес. Всем пациентам с целью компенсации ССГ в зависимости от степени выраженности его симптомов применялись следующие схемы консервативного лечения: стандартная бесконсервантная слезозаместительная терапия, препараты «искусственной слезы» в сочетании с коротким курсом кортикостероидов, лубриканты и инстилляция дважды в день 0,05% анионной эмульсии циклоспоринона, что соответствует суточной дозе циклоспоринона 0,057 мг. Пациенты были предупреждены о возможных ощущениях жжения в глазу при закапывании эмульсии циклоспоринона и необходимости наблюдения на протяжении

не менее 3 мес., чтобы оценить эффективность такого лечения [18]. В случае слабopоложительной динамики или при ее отсутствии в течение 1 мес. и сохранении патологических индексов КТГ на фоне медикаментозного лечения пациентам проводилась полимерная обтурация слезоотводящих путей. В доступной рецензируемой медицинской литературе представлены результаты эффективного комбинированного применения этих методов лечения ССГ [19]. В связи с этим в рамках проводимого исследования мы сочли возможным рекомендовать этой группе пациентов установку лагримальных обтураторов, не дожидаясь 3–6 мес. после начала использования циклоспоринона, и не включали в данное исследование контрольные группы.

При улучшении состояния глазной поверхности, нормализации данных КТГ на фоне компенсации ССГ пациентам проводилась лазерная коррекция по технологии ReLEx® SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) или, при наличии показаний, по методу FemtoLASIK (лазерный кератомилез *in situ* с фемтосопровождением) с использованием лазерных систем VisuMax™ (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) и EX500 (Alcon/WaveLight, Германия).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного обеспечения MS Excel 2016 (Microsoft Inc., США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Поскольку распределение значений не отличалось от нормального, данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее значение, σ — стандартное отклонение. Для сравнения двух независимых выборок применяли непарный t -критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 1762 обследованных пациентов ССГ был выявлен у 1021 человека (57,9%). По результатам анкетирования OSDI он протекал бессимптомно в 24,5% случаев (у 251 пациента). По степени выраженности и результатам диагностических проб у всех пациентов была выявлена легкая степень ССГ. Обращает на себя внимание тот факт, что во II группе с более выраженными симптомами ССГ пациенты в большей степени (62,9%) предпочитали контактную коррекцию, тогда как в I группе использовали контактные линзы меньше половины респондентов (41,4%). Отличие средних значений результатов теста Ширмера в обеих группах от нормальных значений было статистически незначимо ($p > 0,05$). При этом следует отметить, что гиперсекреция слезной жидкости была отмечена в группе I в 40,9% случаев, в группе II — в 28,7% случаев.

Полученные в ходе исследования средние показатели пробы Норна в обеих группах статистически значимо ($p < 0,05$) были ниже показателя, который принят за норму времени разрыва слезной пленки (ВРСП) (20 с).

В случае отсутствия влияния ССГ на КТГ роговицы пациентам проводилась лазерная коррекция на следующий день или в течение месяца (по выбору пациента) после диагностики на фоне применения бесконсервантных препаратов «искусственной слезы».

Нарушение стабильности и качества слезной пленки у пациентов I и II групп соответственно в 8,7% и 24,5% случаев вызывало искажение колец диска Пласидо при КТГ и, как следствие, приводило к изменению топографии передней поверхности роговицы. Из 7 анализируемых кератотопо-

Таблица 2. Распределение показателей толщины эпителиального слоя роговицы у пациентов с увеличенным значением этого параметра, мкм**Table 2.** Corneal epithelial thickness, μm

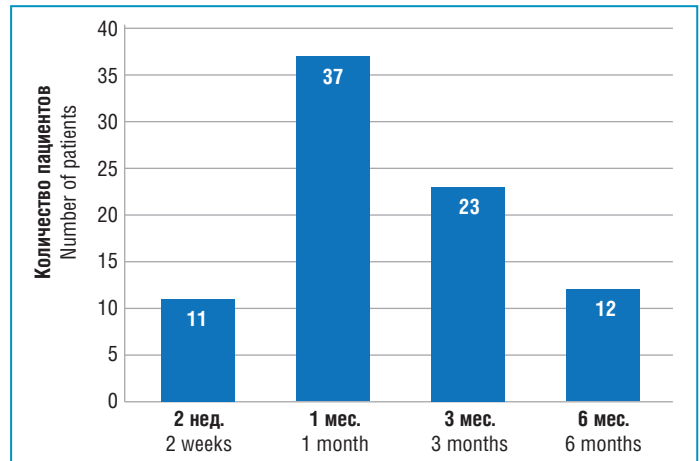
Показатель толщины Epithelial thickness	Группа / Group		
	I (n=482)	II (n=646)	Контроль / Control (n=54)
Центр Central	54,7 \pm 3,7* (49-63)	57,0 \pm 3,0* (52-65)	52,6 \pm 2,3 (48-58)
S 2-5	53,3 \pm 3,6* (48-62,3)	56,9 \pm 4,0* (52-66)	51,6 \pm 2,4 (46,6-57,3)
I 2-5	55,0 \pm 3,6* (50-66,3)	58,1 \pm 3,4* (53-66,3)	53,0 \pm 2,6 (48,3-59,6)
N 2-5	54,1 \pm 3,5* (48-63)	57,4 \pm 3,7* (53-66)	52,5 \pm 2,1 (47-57)
T 2-5	54,2 \pm 3,9* (48-65)	56,4 \pm 3,4* (51-64)	51,1 \pm 2,8 (47-60)
S 5-7	51,6 \pm 3,5 (46-59,3)	54,9 \pm 3,4* (51-64)	50,1 \pm 2,1 (45-55)
I 5-7	55,1 \pm 3,1* (50,6-64,3)	58,4 \pm 2,8* (54,3-66,3)	52,8 \pm 2,6 (48,3-60,3)
N 5-7	53,9 \pm 3,1* (49-62)	56,9 \pm 3,4* (51-65)	52,2 \pm 2,0 (47-56)
T 5-7	53,4 \pm 3,2* (48-62)	56,0 \pm 3,8* (46,3-64)	51,9 \pm 2,9 (47-62)
S 7-9	47,9 \pm 3,4 (43,6-55)	51,2 \pm 3,0* (47,3-56,7)	47,3 \pm 3,0 (41-52,6)
I 7-9	54,3 \pm 2,8* (50,3-61)	56,8 \pm 2,2* (53-60,6)	52,1 \pm 3,4 (46,6-62,6)
N 7-9	53,7 \pm 3,0* (49-62)	56,3 \pm 3,0 (51-63)	52,4 \pm 2,7 (47-57)
T 7-9	52,5 \pm 2,9 (48-60)	54,4 \pm 3,6* (47-60)	51,5 \pm 2,9 (45-60)

Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$, в скобках указан диапазон значений; n — число глаз; S — верхние секторы, I — нижние, N — назальные, T — височные. * $p < 0,05$ при сравнении ТЭР у пациентов исследуемых групп с группой «Контроль».

Note. $M \pm \sigma$ (range), n — number of eyes, S — superior quadrant, I — inferior quadrant, N — nasal quadrant, T — temporal quadrant. * $p < 0.05$ when comparing corneal epithelial thickness between the study groups and the controls.

графических индексов при Шаймплюг-КТГ наиболее часто (87,6%) были отмечены патологические значения одного или нескольких следующих показателей: индекса высотной децентрации (IHD — index of height decentration), индекса высотной асимметрии (IVA — index of height asymmetry), индекса поверхностной дисперсии (ISV — index of surface variance), индекса кератоконуса (KI — keratokonus index).

Включение в алгоритм диагностического обследования пациентов ОКТ переднего отрезка глаза позволяло выявить увеличение ТЭР у значительного количества пациентов обеих исследуемых групп. Более выраженные изменения у большего количества пациентов нами были отмечены во II группе — у 323 пациентов (646 глаз) из 362 (89,2%), в то время как у пациентов I группы такие из-

**Рис. 1.** Сроки местного применения циклоспорина 0,05% у пациентов с ССГ перед выполнением рефракционного вмешательства**Fig. 1.** The duration of topical 0.05% cyclosporine treatment in DED patients before corneal refractive surgery

менения ТЭР сопровождали ССГ только у 241 человека (482 глаза) из 659 (36,6%). Показатели ТЭР в исследуемых секторах роговицы этих пациентов представлены в таблице 2. Детальный анализ их показал: увеличение ТЭР ($p < 0,05$) по отношению к значениям ТЭР контрольной группы у пациентов I группы наблюдалось в диапазоне от 0,6 до 3,1 мкм во всех секторах роговицы, кроме верхнего (S 7–9) и темпорального (T 7–9) и в среднем составило $1,73 \pm 0,63$ мкм (3,3%). В группе II достоверное ($p < 0,05$) увеличение ТЭР от 2,6 до 5,6 мкм по сравнению с показателями контрольной группы было выявлено во всех исследуемых секторах роговицы. Среднее изменение ТЭР в сторону увеличения у пациентов II группы было более выраженным по сравнению с I группой и составило $4,48 \pm 0,9$ мкм (8,6%).

83 пациентам (22,9%) из II группы, у которых ССГ сопровождался значительными изменениями КТГ и ТЭР по данным ОКТ, были рекомендованы инстилляции дважды в день анионной эмульсии циклоспорина. Сроки терапии циклоспорином 0,05% до проведения лазерной коррекции представлены на рисунке 1. Подавляющее большинство пациентов (85,5%) применяли эмульсию циклоспорина в предоперационном периоде не более 3 мес.

Несмотря на субъективное уменьшение дискомфорта, болезненности глаз, положительную динамику в состоянии глазной поверхности при биомикроскопии у этих пациентов, но при наличии патологической КТГ роговицы, 54 из них (65,8%) дополнительно к медикаментозному лечению были установлены полимерные обтураторы слезных точек нижних век. На фоне применения увлажняющих препаратов, анионной эмульсии циклоспорина 0,05% в сочетании с обтурацией слезных точек у 39 пациентов (72,2%) была достигнута компенсация ССГ. Об этом свидетельствовала нормализация КТГ-индексов и толщины эпителиального слоя роговицы, отмечалось улучшение индекса OSDI (т. е. уменьшение) с $0,42 \pm 0,13$ до $0,28 \pm 0,18$ ($p \leq 0,05$). Также у этих пациентов была отмечена положительная динамика в результатах специфических проб: ВРСП увеличилось на 51,8%, с $5,4 \pm 1,97$ до $8,2 \pm 1,74$ с после лечения, улучшение среднего результата теста Ширмера составило $2,3 \pm 1,24$ мм (18,7%) (рис. 2, 3). Тем не менее следует отметить, что об уровне статистически

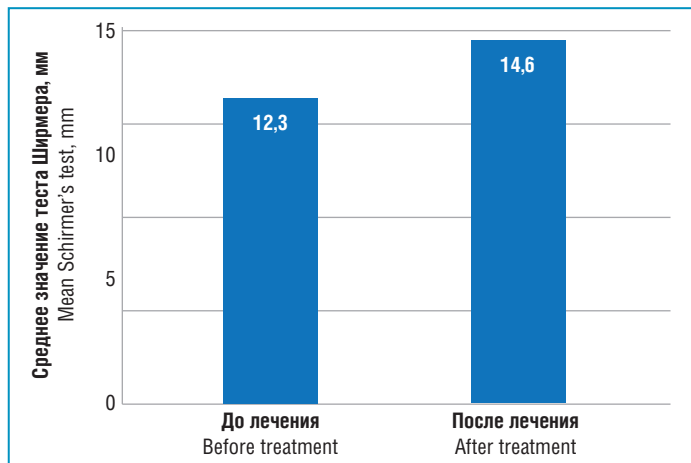


Рис. 2. Среднее значение результата теста Ширмера у пациентов II группы до и после комплексной терапии ССГ ($p>0,05$)

Fig. 2. Schirmer's test in group II before and after the complex treatment for DED ($p>0,05$)

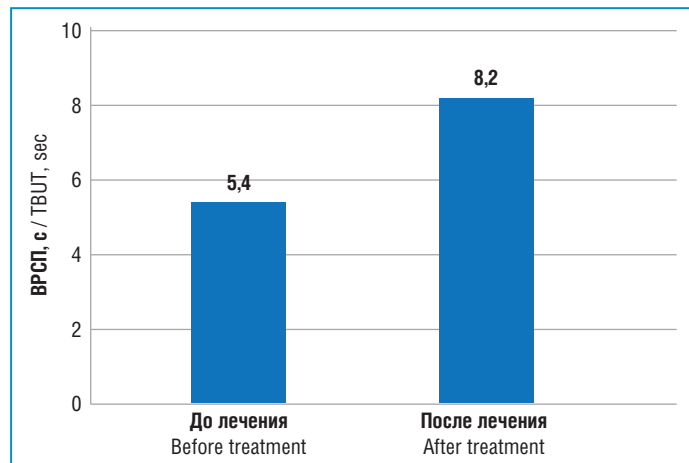


Рис. 3. Среднее значение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) у пациентов II группы до и после комплексной терапии ССГ ($p<0,05$)

Fig. 3. Mean tear break-up time (TBUT) in group II before and after the complex treatment for DED ($p<0,05$)

значимой разницы ($p<0,05$) можно говорить только в случае пробы Норна, изменение теста Ширмера было статистически недостоверно ($p>0,05$).

Несмотря на комплексный подход к лечению ССГ, у 15 пациентов (27,7% случаев) из 54 в течение периода наблюдения не удалось добиться нормальных показателей КТГ роговицы, что явилось причиной для отказа им в выполнении лазерной коррекции. Пациентам было рекомендовано продолжить медикаментозное лечение.

В течение периода наблюдения всем пациентам I группы и 347 пациентам II группы, т. е. в 98,5% случаев, на фоне слезозаместительной терапии и уменьшения индекса OSDI, нормализации состояния глазной поверхности, по данным КТГ и ОКТ переднего отрезка глаза, было рекомендовано проведение лазерной коррекции. В послеоперационном периоде во всех случаях была достигнута целевая рефракция. У 2 пациентов II группы (0,55%), несмотря на медикаментозное сопровождение ССГ, после операции, выполненной по технологии FemtoLASIK в одном случае и по методу ReLEx® SMILE — в другом, было отмечено усиление ССГ. Пациенты предъявляли жалобы на выраженный дискомфорт в глазах, низкое качество зрения. При биомикроскопии у них были отмечены явления кератопатии. Этим пациентам дополнительно к препаратам «искусственной слезы» были добавлены инстилляции циклоспорина. В течение 2–4 нед. была достигнута компенсация ССГ, об этом свидетельствовали уменьшение жалоб пациентов, повышение остроты зрения и улучшение состояния роговицы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время распространение среди населения развитых стран мира ССГ представляет социально значимую проблему для практической медицины, особенно для рефракционных хирургов. При этом частота встречаемости ССГ продолжает расти. Так, по данным В.В. Бржежского, этот показатель достигает более чем 45% [20]. Достаточно высокий процент распространенности ССГ (57,9%) среди пациентов с аномалиями рефракции, участвовавших в нашем исследовании, с одной стороны, можно объяснить целенаправленным комплексным обследованием с целью выявления ССГ. С другой стороны, все эти паци-

енты теоретически входили в группу риска по развитию ССГ, учитывая регион проживания, возраст, использование контактных линз, характер работы (офисные сотрудники). Важную роль этих факторов в развитии роговично-конъюнктивального ксероза отмечают многие авторы [11, 21–23]. Обращает на себя внимание тот факт, что почти у четверти обследованных, по данным анкетирования OSDI, ксерофтальмия протекала бессимптомно. Полученные результаты еще раз подтверждают значимость проблемы ССГ, а также выводы многих авторов о необходимости обследования всех пациентов на его наличие перед кераторефракционными операциями для предотвращения возможных дисрегуляторных осложнений [24]. Использование в клинической ежедневной практике анкетирования пациентов специфических диагностических тестов на ССГ, КТГ, ОКТ переднего отрезка, согласно алгоритму, предложенному TFOS DEWS II [8], в совокупности обеспечивает своевременную постановку диагноза ССГ.

Многие авторы акцентируют внимание на значительном негативном влиянии ССГ за счет нарушения качества и стабильности слезной пленки на интерпретацию результатов специализированных методов обследования рефракционных пациентов, таких как КТГ, Шаймпфлюг-КТГ, что может привести к постановке ложного диагноза кератоконуса [25]. Этот факт еще раз подтвердило проведенное исследование. Выполнение ОКТ переднего отрезка глаза для исследования ТЭР позволяет провести дифференциальную диагностику между ССГ с ложным заключением КТГ как «кератоконус» и «аномальная роговица» и истинным кератоконусом. Такого же мнения придерживаются и другие исследователи [26, 27]. В подавляющем большинстве случаев лечение ССГ у пациентов, участвовавших в исследовании, приводило к улучшению состояния слезной пленки, эпителия роговицы и в целом глазной поверхности, что способствовало нормализации статистических индексов КТГ роговицы. Таким образом, компенсация ССГ позволяет безопасно расширить показания для лазерной коррекции у этой категории пациентов. Результаты проведенного исследования подтвердили немаловажную роль противовоспалительной терапии циклоспорином 0,05% в медикаментозном сопровождении пациентов с ССГ. В основе местного противовоспалительного действия эмульсии циклоспорина

лежит ее иммунорегулирующий эффект в отношении воспалительных процессов в конъюнктиве, сопровождающих роговично-конъюнктивальный кератит [28, 29]. Препятствует широкому применению анионной эмульсии циклоспоринона в раздражающее действие на конъюнктиву глазного яблока [30]. В нашем исследовании только 1 пациент (1,2%) предъявлял жалобы на сильное жжение в глазу после его инстилляции, в связи с чем отказался от терапии. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что полимерная обтурация слезных точек нижнего века повышает эффективность медикаментозного лечения ССГ, что совпадает с мнением других авторов [13, 31]. Комплексное лечение ССГ способствует улучшению состояния глазной поверхности, нормализации КТГ-показателей роговицы, тем самым обеспечивая качественное проведение лазерной коррекции аномалий рефракции. Так, ни в одном случае не было операционных осложнений, связанных с состоянием роговицы, обусловленным ССГ, как и рефракционной ошибки, которая была бы причиной гипо- или гиперкоррекции. Тем не менее в раннем послеоперационном периоде у некоторых пациентов возможно усиление степени выраженности имеющегося ССГ, что компенсируется коррекцией проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе выполненного исследования, свидетельствуют о клинической значимости диагностики и лечения ССГ у пациентов с аномалиями рефракции, проживающих в ЮФО. Комплексный подход к диагностике ССГ, включающий, помимо специфических проб, анкетирование пациентов и инновационные методы обследования, такие как КТГ, Шаймпфлюг-КТГ, ОКТ переднего отрезка глаза, обеспечивает выявление не только манифестных, но и скрытых форм синдрома. Комбинированная терапия роговично-конъюнктивального кератита, включающая слезозаместительную терапию, местное применение циклоспоринона и полимерную обтурацию слезных точек, эффективно улучшает состояние глазной поверхности у пациентов с ССГ, тем самым позволяя расширить показания и повысить безопасность выполнения лазерной коррекции у данной категории пациентов.

Литература

- Cochener B. Dry eye. *Eurotimes*. 2014;19(9):22.
- Li M., Gong L., Sun X., Chapin W.J. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Current Eye Research*. 2011;36:1–7. DOI: 10.3109/02713683.2010.519850.
- Le Q., Zhou X., Ge L. et al. Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of life in Non-Clinic-Based General Population. *BMS Ophthalmology*. 2012;22:12–22. DOI: 10.1186/1471-2415-12-22.
- Джонсон Б., Полл Б., Скейлз Ч. Современный научный взгляд на физиологию слезной пленки. *Вестник оптометрии*. 2016;5:34–38.
- Бржеский В.В., Калинина И.В., Попов В.Ю. Новые возможности медикаментозной терапии больных с роговично-конъюнктивальным кератитом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;17(1):39–46.
- Полунин Г.С., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Особенности клинического лечения различных форм синдрома «сухого глаза» — основа для разработки адекватных методов лечения. *Вестник офтальмологии*. 2006;5:17–20.
- Heidari M., Noorizadeh F., Wu K. et al. Dry Eye Disease: Emerging Approaches to Disease Analysis and Therapy. *J Clin Med*. 2019;8(9):1439. DOI: 10.3390/jcm8091439.
- Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II epidemiology report *Ocul Surf*. 2017;15:334–365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
- Kobashi H., Kamiya K., Shimizu K. Dry eye after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: meta-analysis. *Cornea*. 2017;36(1):85–91. DOI: 10.1097/ico.0000000000000999.
- Chao C., Stapleton F., Zhou X. et al. Structural and functional changes in corneal innervation after laser in situ keratomileusis and their relationship with dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(11):2029–2039. DOI: 10.1007/s00417-015-3120-1.

- Еременко А.И., Янченко С.В., Каленич Л.А. Территориальные особенности синдрома «сухого глаза» в Краснодарском крае. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004;38:149–152.
- Ozcara F., Aydin S., Helvacı M.R. Ocular Surface Disease Index for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15:389–393. DOI: 10.1080/09273940701486803.
- Perry H.D., Solomon R., Donnenfeld E.D. et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1046–1050. DOI: 10.1001/archophth.126.8.1046.
- Schirmer O. Studie zur Physiologie und Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenabfuhr. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1903;56:197–291. DOI: 10.1007/bf01946264.
- Norn M.S. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1969;47(4):865–880. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1969.tb03711.x.
- Ковалевская М.А., Майчук Д.Ю., Бржеский В.В. Синдром «красного» глаза. М.: Офтальмология; 2010.
- Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В. Современные классификация и фармакотерапия синдрома «сухого глаза». *Вятский медицинский вестник*. 2016;4:4–11.
- Sall K., Stevenson O.D., Mundorf T.K., Reis B.L. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*. 2000;107(4):631–639. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00176-1.
- Roberts C.W., Carniglia P.E., Brazzo B.G. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2007;26(7):805–809. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318074e460.
- Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» — болезнь цивилизации: современные возможности диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013;3:114–120. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-114-116.
- Майчук Н.В., Мушкова И.А., Казанцев А.Д. Нейротрофическая эпителиопатия у пациентов, длительно пользующихся контактными линзами до и после операций ReLEx SMILE и Фемто-ЛАЗИК. *Офтальмохирургия*. 2018;3:58–64. DOI: 10.25276/0235-4160-2018-4-58-63.
- Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз. Особенности терапевтического подхода. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;2:66–69. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-66-69.
- Королева И.А., Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Оптимизация выбора препаратов слезозаместительной терапии при синдроме «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;4:227–231. DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-227-231.
- Егоров Е.А., Романова Т.Б., Рыбакова Е.Г., Оганезова Ж.Г. Вторичный синдром «сухого глаза»: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;18(2):106–110. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-106-110.
- Lin H., Yiu S.C. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi J Ophthalmol*. 2014;28(3):173–181. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.002.
- El Maftouhi A., Baudouin C. Main Feature OCT and dry eye syndrome. *D'Ophthalmologie*. 2019;225:50–54.
- Kanellopoulos A.J., Asimellis G. In vivo 3-dimensional corneal epithelial thickness mapping as an indicator of dry eye: preliminary clinical assessment. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):63–68. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.025.
- Brown M.M., Brown G.C., Brown H.C. et al. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(2):146–152. DOI: 10.1001/archophth.2008.608.
- Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Федоров А.А., Шамсудинова А.Р. Применение эмульсии циклоспоринона для коррекции изменений глазной поверхности при ношении контактных линз. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(1):36–42. DOI: 10.17116/oftalma2015131136-42.
- Бржеский В.В., Майчук Д.Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2012;5(1):69–74.
- Школьник С.Ф., Григорьева И.Н., Треушников В.М. Применение первых отечественных обтураторов слезных канальцев. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2015;21(2):116.

References

- Cochener B. Dry eye. *Eurotimes*. 2014;19(9):22.
- Li M., Gong L., Sun X., Chapin W.J. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Current Eye Research*. 2011;36:1–7. DOI: 10.3109/02713683.2010.519850.
- Le Q., Zhou X., Ge L. et al. Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of life in Non-Clinic-Based General Population. *BMS Ophthalmology*. 2012;22:12–22. DOI: 10.1186/1471-2415-12-22.
- Johnson B., Pall B., Scales C. The modern scientific view of the physiology of the tear film. *Vestnik optometrii*. 2016;5:34–38 (in Russ.).
- Brzheshkiy V.V., Kalinina I.V., Popov V. Yu. New possibilities of drug-based therapy in patients with corneconjunctival xerosis. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2016;16(1):39–46 (in Russ.).
- Polunin G.S., Safonova T.N., Polunina E.G. Clinical features of different forms of «dry eye» syndrome — the basis for the development of adequate therapies. *Vestnik oftalmologii*. 2006;5:17–20 (in Russ.).
- Heidari M., Noorizadeh F., Wu K. et al. Dry Eye Disease: Emerging Approaches to Disease Analysis and Therapy. *J Clin Med*. 2019;8(9):1439. DOI: 10.3390/jcm8091439.

8. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II epidemiology report Ocul Surf. 2017;15:334–365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
9. Kobashi H., Kamiya K., Shimizu K. Dry eye after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: meta-analysis. Cornea. 2017;36(1):85–91. DOI: 10.1097/ico.0000000000000999.
10. Chao C., Stapleton F., Zhou X. et al. Structural and functional changes in corneal innervation after laser in situ keratomileusis and their relationship with dry eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(11):2029–2039. DOI: 10.1007/s00417-015-3120-1.
11. Eremenko A.L., Yanchenko S.V., Kalenich L.A. Territorial aspects of syndrome «dry eye» in Krasnodar kray. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2004;38:149–152 (in Russ.).
12. Ozcura F., Aydin S., Helvacı M.R. Ocular Surface Disease Index for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome. Ocul Immunol Inflamm. 2007;15:389–393. DOI: 10.1080/09273940701486803.
13. Perry H.D., Solomon R., Donnenfeld E.D. et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye. Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1046–1050. DOI: 10.1001/archophth.126.8.1046.
14. Schirmer O. Studie zur Physiologie und Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenabfuhr. Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie. 1903;56:197–291. DOI: 10.1007/bf01946264.
15. Norn M.S. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. Acta Ophthalmol (Copenh). 1969;47(4):865–880. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1969.tb03711.x.
16. Kovalevskaya M.A., Maychuk D.Yu., Brzheskiy V.V. Red eye syndrome. M.: Ophthalmology publishing house; 2010 (in Russ.).
17. Anisimova S.G., Mazina N.K., Abramova T.V. Modern classification and pharmacotherapy of dry eye syndrome. Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2016;4:4–11 (in Russ.).
18. Sall K., Stevenson O.D., Mundorf T.K., Reis B.L. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. Ophthalmology. 2000;107(4):631–639. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00176-1.
19. Roberts C.W., Carniglia P.E., Brazzo B.G. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. Cornea. 2007;26(7):805–809. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318074e460.
20. Brzheskiy V.V. Dry eye syndrome: a disease of the civilization: diagnosis and treatment options. Meditsinskiy sovet. 2013;3:114–116 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-114-116.
21. Maychuk N.V., Mushkova I.A., Kazantsev A.D. Neurotrophic Epitheliopathy in long-term contact lenses wears before and after ReLEx SMILE and Femto-LASIK. Oftal'mokhirurgiya. 2018;3:58–64 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2018-4-58-63.
22. Egorov E.A. Dry eye syndrome, associated with the wearing of contact lenses. Features of the therapeutic approach. RMJ. Clinical ophthalmology. 2018;2:66–69 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-66-69.
23. Koroleva I.A., Oganezova J.G., Egorov E.A. Optimization of tear substitute drugs choice in dry eye syndrome therapy. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016;4:227–231 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-227-231.
24. Egorov E.A., Romanova T.B., Rybakova E.G., Oganezova J.G. Secondary dry eye syndrome: a modern view. RMJ. Clinical ophthalmology. 2017;2:106–110 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-106-110.
25. Lin H., Yiu S.C. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. Saudi J Ophthalmol. 2014;28(3):173–181. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.002.
26. El Maftouhi A., Baudouin C. Main Feature OCT and dry eye syndrome. D'Ophthalmologie. 2019;25:50–54.
27. Kanellopoulos A.J., Asimellis G. In vivo 3-dimensional corneal epithelial thickness mapping as an indicator of dry eye: preliminary clinical assessment. Am J Ophthalmol. 2014;157(1):63–68. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.025.
28. Brown M.M., Brown G.C., Brown H.C. et al. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. Arch Ophthalmol. 2009;127(2):146–152. DOI: 10.1001/archophthol.2008.608.
29. Egorova G.B., Mitichkina T.S., Fedorov A.A., Shamsudinova A.R. Topical cyclosporine for the treatment of ocular surface changes in contact lens wearers. Vestnik oftal'mologii. 2015;131(1):36–42 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2015131136-42.
30. Brzheskiy V.V., Maichuk D.Yu. New immunosuppressive therapy possibilities in dry eye syndrome patients. Oftal'mologicheskiye vedomosti. 2012;5(1):69–74 (in Russ.).
31. Shkolnik S.F., Grigorieva I.N., Treushnikov V.M. The use of the first Russian tear duct obturators. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2015;21(2):116 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Клокова Ольга Александровна — к.м.н., заведующая отделением рефракционной хирургии, ORCID iD 0000-0003-4394-7723;

Дамашаускас Роман Олегович — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-9239-1739;

Гейденрих Мария Сергеевна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-4555-6622.

Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. 350012, Россия, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6.

Контактная информация: Клокова Ольга Александровна, e-mail: oaklokova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 15.09.2020.**

About the authors:

Olga A. Klokoval — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Refractive Surgery, ORCID iD 0000-0003-4394-7723;

Roman O. Damashauskas — ophthalmologist, ORCID iD 0000-0001-9239-1739;

Mariya S. Geidenrich — ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-4555-6622.

Krasnodar Branch of the S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery". 6, Krasnykh Partizan str., Krasnodar, 350012, Russian Federation.

Contact information: Olga A. Klokoval, e-mail: oaklokova@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 15.09.2020.**

Некоторые особенности хирургического лечения постконтузионных катаракт у взрослых

Н.В. Кутукова¹, А.Ю. Кутуков², В.В. Бржеский²

¹СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение особенностей клинического течения постконтузионной катаракты и хирургического лечения таких пациентов.

Материал и методы: основную группу исследования составили 50 пациентов, находившихся на лечении в отделении микрохирургии глаза СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» с 2008 по 2018 г. по поводу постконтузионной катаракты. Контрольную группу составили 50 пациентов с наиболее распространенными видами осложненных катаракт — на фоне глаукомы (n=25) и сахарного диабета (n=25). Пациенты обеих групп обследовались и лечились по аналогичным схемам, они были осмотрены при поступлении, перед выполнением операции, далее — на 1-й, 2-й и 3-й дни после операции (в период пребывания в стационаре), а также спустя 1, 3 и 6 мес. после вмешательства.

Результаты исследования: отмечался монолатеральный характер изменений хрусталика в основной группе и билатеральный процесс у пациентов с осложненными катарактами. В основной группе более чем у трети больных выявлялись клинические признаки подвывиха хрусталика, а в контрольной группе эти признаки присутствовали в 14% случаев. Помутнения хрусталика в основной группе имели полиморфный характер, в контрольной группе в 30% случаев были «ядерными», в 32% — «корковыми», в 38% — смешанными. В ходе хирургических операций обнаруживались неярко выраженные подвывихи хрусталика, не диагностированные ранее в 12% случаев в основной группе и менее чем в 6% — в контрольной. Суммарное число нарушений структуры цинновых связок в основной группе превысило соответствующий показатель в контрольной в 2 раза. В ходе операций вспомогательные устройства (ирис-капсульные ретракторы, капсульные кольца) потребовалось использовать у 46% пациентов основной группы и у 20% — контрольной. Острота зрения в послеоперационном периоде в основной группе составила 0,6 и более в 86% случаев, в контрольной группе отмечена лишь у 32% больных.

Выводы: выявленные у пациентов с постконтузионными катарактами клинические и хирургические особенности требуют учета и внимания в ходе обследования и оперативного лечения. Также внимания заслуживает скрытая симптоматика минимальных смещений хрусталика.

Ключевые слова: осложненная катаракта, посттравматическая катаракта, постконтузионная катаракта, подвывих хрусталика, ирис-капсульные ретракторы, капсульные кольца, хирургические особенности.

Для цитирования: Кутукова Н.В., Кутуков А.Ю., Бржеский В.В. Некоторые особенности хирургического лечения постконтузионных катаракт у взрослых. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):187–190. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-187-190.

Addressing the specificities of contusion cataract surgery in adults

N.V. Kutukova¹, A. Yu. Kutukov², V.V. Brzheskiy²

¹City Mariinskaya Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

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

ABSTRACT

Aim: to assess the clinical course and surgical procedures for contusion cataracts.

Patients and Methods: 50 patients with a contusion cataract who underwent surgical treatment in 2008–2018 were included in the study group. 50 patients with a complicated cataract, either along with glaucoma (n=25) or diabetic cataract (n=25), were included in the control group. All patients were examined and treated in the same manner (i.e., eye exam was performed at admission, before the surgery, on postoperative days 1–3, and 1, 3, and 6 months after the surgery).

Results: unilateral cataracts were revealed in the study group and bilateral cataracts were revealed in the control group. More than two-third of study group patients and only 14% of controls have the clinical signs of subluxated lens. In the study group, lens opacities were polymorphic. In the control group, nuclear opacities occurred in 30%, cortical opacities in 32%, and mixed opacities in 38%. In the course of surgical procedures, previously undiagnosed mild lens subluxation was identified in 12% of study group patients and less than 6% of controls. The total rate of zonular insufficiency in the study group was twice as much as in the control group. Additional devices (i.e., iris and capsular retractors, capsular tension rings etc.) were used in 46% of study group patients and 20% of control group patients. Visual acuity more than 12/20 was reported in 86% of study group patients and only 32% of control group patients.

Conclusions: the clinical course and surgical performance of contusion cataracts should be considered when examining and operating these patients. Occult minimal lens subluxation is also important.

Keywords: *complicated cataract, traumatic cataract, contusion cataract, lens subluxation, iris capsular retractor, capsular tension ring, surgical specificities.*

For citation: *Kutukova N.V., Kutukov A.Yu., Brzheskiy V.V. Addressing the specificities of contusion cataract surgery in adults. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):187–190. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-187-190.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Общеизвестно, что в последние несколько десятилетий существенную часть пациентов, обращающихся за офтальмохирургической помощью, составляют лица с различными видами катаракт [1, 2]. Катарактальная хирургия — отрасль, имеющая длительную и насыщенную историю, переживающая небывалый подъем. Тем значимее внимание, которое микрохирурги уделяют нюансам вмешательств в нестандартных ситуациях. В процессе хирургического вмешательства при различных видах осложненных и, главным образом, посттравматических (в частности, постконтузионных) катаракт могут возникнуть неожиданные ситуации; такие операции имеют широкий спектр особенностей.

Несмотря на устоявшееся мнение, что это весьма нечасто встречающийся вид катаракты, ряд исследований заставляет в этом усомниться [3–6]. Более того, при пристальном рассмотрении оказывается, что у пациентов, особенно в возрасте старше 40 лет, посттравматические катаракты успешно скрываются под маской возрастных. Однако, поскольку причина возникновения и патогенез подобных помутнений заметно отличаются от таковых при других формах осложненной катаракты, их хирургическое лечение закономерно имеет ряд отклонений от стандартных процедур и манипуляций [7].

Целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения постконтузионной катаракты и хирургического лечения таких пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу исследования составили 50 пациентов, находившихся на лечении в отделении микрохирургии глаза СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» с 2008 по 2018 г. по поводу постконтузионной катаракты. Всем им была проведена ультразвуковая (УЗ) факосмульсификация с одновременной имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). Контрольную группу составили 50 пациентов с наиболее распространенными видами осложненных катаракт — на фоне медикаментозно компенсированной неоперированной глаукомы ($n=25$) и сахарного диабета ($n=25$).

Лица, ранее перенесшие офтальмологические хирургические вмешательства, а также страдающие миопической болезнью, системными заболеваниями и с выявленной сочетанной патологией, в контрольную группу не включались.

Возраст пациентов основной группы на момент оперативного вмешательства составлял от 29 до 67 лет, среди них заметно преобладали мужчины — 39 (78%), женщины (11) составили 22%. Возрастные и гендерные соотношения в контрольной группе являлись естественными для осложненных катаракт: все пациенты (50, 100%) были старше 50 лет (51–74 лет), среди них явно преобладали женщины (36, 72%). Максимальное количество больных имело возраст 60–69 лет (25 человек, 50%), несколько меньше — от 70 лет и старше (22, 44%). Минимальное число больных было в возрасте 51–60 лет — 3, 6% (рис. 1).

Все пациенты основной группы перенесли контузию глазного яблока тяжелой степени, потребовавшую стационарного лечения. Больные из контрольной группы были направлены в клинику для планового хирургического лечения катаракты и не имели в анамнезе травмы глазного яблока.

Все лица из основной и контрольной групп обследовались и лечились по аналогичным схемам. Все они были осмотрены при поступлении, перед выполнением операции, далее — на 1-й, 2-й и 3-й дни после операции (в период пребывания в стационаре), а также спустя 1, 3 и 6 мес. после вмешательства.

Комплексное офтальмологическое обследование включало биомикроскопию глазного яблока на щелевой лампе Nidek SL-6 (Nidek corporation, Япония), исследование оптических сред в проходящем свете, тонометрию по Маклакову, А- и В-сканирование (Nidek Ocuscan OS3000, Nidek corporation, Япония), офтальмоскопию, в т. ч. за щелевой лампой с высокодиоптрийными линзами. По дополнительным показаниям использовали флюоресцентную ангиографию (Visucam 500, Carl Zeiss, Германия), оптическую когерентную томографию (Cirrus HP-OCT Spectral Domain Technology, Carl Zeiss, Германия), а также фоторегистрацию глазного дна (Visucam 500, Carl Zeiss, Германия).

Остроту зрения оценивали методом дистантной визометрии по таблицам Сивцева, без коррекции и с максимальной коррекцией, с помощью пробных сферических и цилиндрических линз (из набора Shin-Nippon, Япония). При необходимости (в частности, при изначально широком зрачке) максимальную коррекцию сочетали с использованием диафрагмы диаметром 3 мм. Кроме того, определяли характер зрения (четырёхточечным тестом Уорса), выполняли рефракто- и кератометрию (автокераторефрактометр Huvitz MRK-3100, A. Huvitz BD, Корея), а также периметрию (компьютерный периметр «Периком-5», СКТБ ОП «ОПТИМЕД», Россия).

Расчет оптической силы ИОЛ выполняли на приборе IOL Master 500 (Carl Zeiss, Германия) с использованием формул Hoffer-Q и SRK/T и с учетом клинической рефракции обследуемого.

Оперативные вмешательства выполняли с помощью УЗ хирургического аппарата Alcon Infiniti Vision System (Alcon, США), использовали УЗ-иглы типа Кельмана диаметром 0,9 мм, с развальцованным концом, углом заточки 45°.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностические показатели на дооперационном этапе в основной и контрольной группах заметно различались. Наиболее существенным различием являлся монолатеральный характер изменений хрусталика в основной группе и билатеральный процесс у пациентов с осложненными катарактами. Разница в остроте зрения (с максимальной коррекцией) хуже видящего глаза и парного, лучше видящего, в основной группе составляла от 0,5 до 0,9, в то время как в контрольной — от 0,1 до 0,4. Нарушения бинокулярного

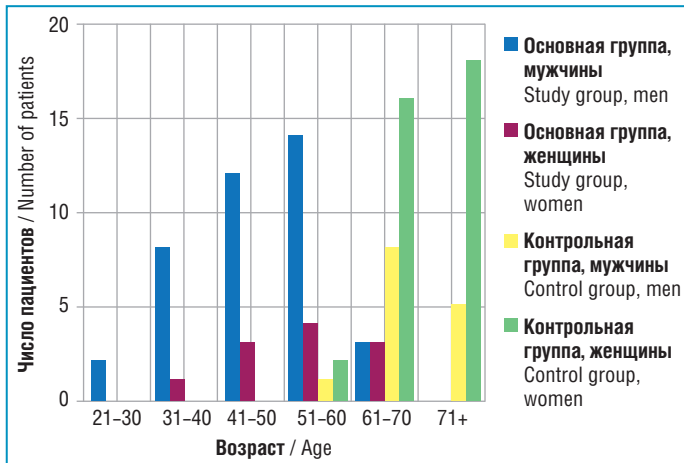


Рис. 1. Гендерно-возрастная структура групп исследования

Fig. 1. Gender and age characteristics of the patients

зрения в основной группе отмечены в 88% случаев (44 пациента), в контрольной группе они составляли лишь 12%.

Значимые изменения полей зрения в основной группе были выявлены лишь у 2 (4%) больных, тогда как в контрольной такие изменения хотя и встречались намного чаще (52%), но в основном были обусловлены наличием глаукомы у лиц с осложненной катарактой данного генеза.

Анатомические характеристики глазного яблока в рассмотренных группах также были различны. В основной группе у 17 больных (34%) выявлялись те или иные клинические признаки подвывиха хрусталика: неравномерность передней камеры, симптом «ступеньки», факодонез, иридонез. В то же время следует отметить, что псевдоэксфолиативные проявления, как изолированные, так и в сочетании с другими признаками смещения хрусталика, встречались относительно редко — лишь у 9 (18%) пациентов. В контрольной группе признаки подвывиха хрусталика были выявлены в 14% случаев (7 пациентов), псевдоэксфолиативный синдром — у 26% (13 человек).

Наблюдавшиеся в основной группе помутнения хрусталика имели в основном полиморфный, неравномерный характер, без явного преобладания помутнений его корковых слоев или ядра. В контрольной группе, напротив, помутнения разделились почти поровну и в 15 случаях (30%) были «ядерными», в 16 (32%) — «корковыми», в 38% случаев носили смешанный характер.

Существенно отличались и особенности хода хирургических вмешательств в основной и контрольной группах. В основной группе (кроме успешно выявленных на дооперационном этапе) в ходе хирургических операций в 12% случаев обнаружилось неярко выраженные подвывихи хрусталика, которые не удалось достоверно диагностировать ранее, т. к. их симптомы были крайне неотчетливы или вообще не были выявлены. В контрольной же группе их число не превысило 6%. Суммарное число нарушений структуры цинновых связок в основной группе превысило соответствующий показатель контрольной в 2 раза (рис. 2).

В ходе выполнения операций вспомогательные, поддерживающие капсульный мешок устройства (ирис-капсульные ретракторы, капсульные кольца) потребовалось использовать у 23 пациентов (46%) основной группы и лишь у 10 (20%) — контрольной.

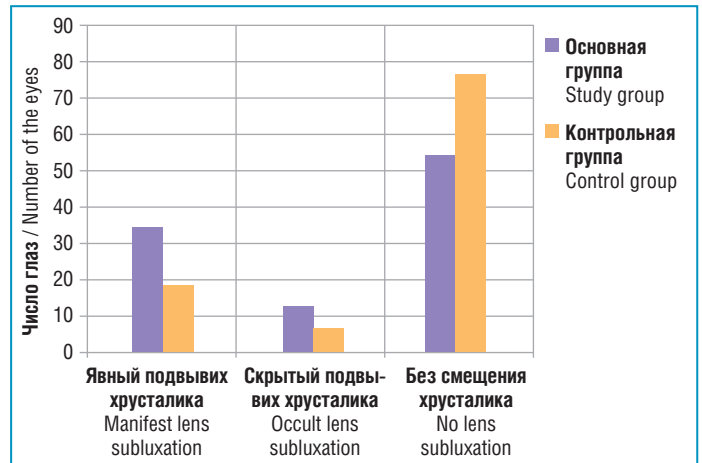


Рис. 2. Число явных и скрытых подвывихов хрусталика в группах исследования

Fig. 2. The rate of manifest and occult lens subluxation in the groups

Функциональные результаты хирургического лечения в целом оказались более высокими в основной группе: максимальная острота зрения с наиболее оптимальной коррекцией в послеоперационном периоде составила 0,6 и более в 86% случаев, у остальных пациентов колебалась в пределах от 0,3 до 0,5. В контрольной группе высокая острота зрения отмечена лишь у 16 (32%) больных. Еще у 48% она составила от 0,3 до 0,5 и оказалась менее 0,3 у 20% от числа оперированных.

Выводы

В результате проведенного исследования у пациентов с постконтузионными катарактами был выявлен ряд клинических и хирургических особенностей:

1. Процесс чаще всего монолатеральный, в отличие от осложненных катаракт, возникших на фоне сахарного диабета и глаукомы, и протекает с нарушениями бинокулярного зрения.
2. Среди обследованных нами пациентов с постконтузионными помутнениями хрусталика отмечается заметное превалирование лиц мужского пола, тогда как осложненные катаракты иного происхождения чаще выявлялись у женщин.
3. Для постконтузионных катаракт характерна весьма частая встречаемость подвывихов хрусталика, как явных, так и скрытых, выявляемых в 2 раза чаще, чем при иных видах осложненных катаракт. Симптоматика подвывихов также различна: для посттравматических изменений не слишком характерен псевдоэксфолиативный синдром, который, напротив, чаще всего сопровождает осложненные катаракты нетравматического происхождения.
4. Хирургическое лечение в основной группе чаще требовало применения вспомогательных хирургических технологий, тогда как в контрольной группе такая необходимость возникла существенно реже.
5. Функциональные результаты лечения оказывались существенно лучше в основной группе, тогда как в контрольной группе сопутствующие заболевания часто снижают остроту зрения без возможности ее существенного повышения после операции

факоэмульсификации катаракты с одновременной имплантацией ИОЛ.

Выявленные у пациентов с посттравматической катарактой характерные особенности подчеркивают необходимость повышенного внимания к ним в ходе как обследования, так и хирургического лечения. Требуется дальнейшее изучение механизмов возникновения и развития, а также разных этапов прогрессирования помутнений хрусталика при контузионных повреждениях, которые в дальнейшем обуславливают особенности симптоматики. Более пристального внимания заслуживает также скрытая симптоматика минимальных смещений хрусталика с целью выявления наиболее значимых и надежных их признаков.

Литература

1. Javitt J.C., Wang F., West S.K. Blindness Due to Cataract: Epidemiology and Prevention. *Annu Rev Public Health*. 1996;17:159–177. DOI: 10.1146/annurev.pu.17.050196.001111.
2. Khairallah M., Kahloun R., Bourne R. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study "Number of People Blind or Visually Impaired by Cataract Worldwide and in World Regions, 1990 to 2010". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6762–6779. DOI: 10.1167/iovs.15-17201.
3. Кутукова Н.В., Кутуков А.Ю. Особенности постконтузионных катаракт у взрослых пострадавших трудоспособного возраста. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2018;37(2):31–34.
4. Кутуков А.Ю., Кутукова Н.В. Особенности изменений хрусталика у взрослых пострадавших с синдромом «пластиковой пульки». *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2018;37(2):28–31.

Сведения об авторах:

¹Кутукова Нателла Вячеславовна — врач-офтальмолог, отделение микрохирургии глаза, ORCID iD 0000-0002-9138-2432;

²Кутуков Алексей Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-8846-3506;

²Бржеский Владимир Всеволодович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

¹СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». 191104, Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56.

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

Контактная информация: Кутуков Алексей Юрьевич, e-mail: a.kutukoff@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 12.02.2020.**

5. Yu D., Wenwen H., Xinghuai S. et al. Traumatic Cataract in Children in Eastern China: Shanghai Pediatric Cataract Study. *Scientific Reports*. 2018;8:2588.
6. Hilely A., Leiba H., Achiron A. et al. Traumatic Cataracts in Children, Long-Term Follow-up in an Israeli Population: A Retrospective Study. *Isr. Med Assoc J*. 2019;21(9):599–602.
7. Shah M., Shah S., Prasad V., Parikh A. Visual recovery and predictors of visual prognosis after managing traumatic cataracts in 555 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:217–222.

References

1. Javitt J.C., Wang F., West S.K. Blindness Due to Cataract: Epidemiology and Prevention. *Annu Rev Public Health*. 1996;17:159–177. DOI: 10.1146/annurev.pu.17.050196.001111.
2. Khairallah M., Kahloun R., Bourne R. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study «Number of People Blind or Visually Impaired by Cataract Worldwide and in World Regions, 1990 to 2010». *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6762–6779. DOI: 10.1167/iovs.15-17201.
3. Kutukova N.V., Kutukov A.Y. Features of post-concussion cataracts in adults affected by working age. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2018;37(2):31–34 (in Russ.).
4. Kutukov A.Y., Kutukova N.V. Features of changes in the lens in adult victims with the syndrome of "plastic bullet". *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2018;37(2):28–31 (in Russ.).
5. Yu D., Wenwen H., Xinghuai S. et al. Traumatic Cataract in Children in Eastern China: Shanghai Pediatric Cataract Study. *Scientific Reports*. 2018;8:2588.
6. Hilely A., Leiba H., Achiron A. et al. Traumatic Cataracts in Children, Long-Term Follow-up in an Israeli Population: A Retrospective Study. *Isr. Med Assoc J*. 2019;21(9):599–602.
7. Shah M., Shah S., Prasad V., Parikh A. Visual recovery and predictors of visual prognosis after managing traumatic cataracts in 555 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:217–222.

About the authors:

¹Natella V. Kutukova — ophthalmologist, ORCID iD 0000-0001-9310-4842;

²Aleksey V. Kutukov — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-8846-3506;

²Vladimir V. Brzheskiy — Doct. of Sci. (Med.) Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

¹City Mariinskaya Hospital. 56, Liteinyi av., St. Petersburg, 191104, Russian Federation.

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

Contact information: Aleksey V. Kutukov, e-mail: a.kutukoff@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 12.02.2020.**

Терапия системных заболеваний как фактор риска развития и прогрессирования глаукомы

А.М. Гетманова¹, А.Ю. Брежнев², А.В. Куроедов^{3,4}, В.И. Баранов², А.С. Дворников⁴

¹ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», Брянск, Россия

²ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

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

⁴ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность мультиморбидности, определяемой как сочетание двух и более хронических заболеваний, увеличивается с возрастом. Мультиморбидность связана с ухудшением качества жизни, функциональных способностей, приводит к возрастанию числа разнообразных физиологических расстройств, количества госпитализаций и, как следствие, к использованию дополнительных ресурсов здравоохранения. Лечение глаукомы, особенно у лиц старших возрастных групп, нередко осложняется наличием сопутствующих системных заболеваний и приемом значительного количества лекарственных препаратов для их лечения. Известно, что некоторые классы препаратов для лечения системной патологии могут влиять на развитие глаукомы (кортикостероиды, некоторые группы кардиоваскулярных средств и др.). Однако сведения о влиянии системной терапии на уровень внутриглазного давления (ВГД) и прогрессирование глаукомы остаются противоречивыми. Понимание механизмов влияния системных препаратов на уровень ВГД крайне важно, что подчеркивает необходимость проведения хорошо спланированных проспективных рандомизированных контролируемых исследований для их изучения. В данном обзоре обобщены литературные данные, касающиеся влияния широко распространенных классов препаратов для системной терапии на уровень ВГД, а также на риск развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы.

Ключевые слова: глаукома, препараты для системной терапии, факторы риска, коморбидность, полипрагмазия.

Для цитирования: Гетманова А.М., Брежнев А.Ю., Куроедов А.В. и др. Терапия системных заболеваний как фактор риска развития и прогрессирования глаукомы. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):191–196. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-191-196.

Systemic therapy a risk factor for glaucoma development and progression

A.M. Getmanova¹, A.Yu. Brezhnev², A.V. Kuroyedov^{3,4}, V.I. Baranov², A.S. Dvornikov⁴

¹Bryansk Regional Hospital, Bryansk, Russian Federation

²Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

³Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The prevalence of multimorbidity defined as the presence of two or more chronic diseases increases with ageing. Multimorbidity which is associated with a decline in the quality of life and functional abilities results in the increase in the rate of various physiological disorders and hospital treatment and, therefore, growing healthcare costs. Glaucoma treatment, in particular, in elderly patients, is often accompanied by systemic comorbidities and the intake of multiple systemic drugs. Some systemic agents are known to affect the development of glaucoma (i.e., corticosteroids, some of cardiovascular drugs etc.). However, the data on the effect of systemic medications on the levels of intraocular pressure (IOP) and glaucoma progression remain controversial. Understanding the mechanisms of the effects of systemic medications on IOP levels is of crucial importance. Hence, well-designed prospective randomized controlled studies are required to evaluate these effects. This review paper summarizes published data on the effects of common systemic drugs on IOP levels as well as the risks of the development and progression of primary open-angle glaucoma.

Keywords: glaucoma, systemic medications, risk factors, comorbidity, polypharmacy.

For citation: Getmanova A.M., Brezhnev A.Yu., Kuroyedov A.V. et al. Systemic therapy a risk factor for glaucoma development and progression. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):191–196. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-191-196.

ВВЕДЕНИЕ

Значительное количество хронических заболеваний носит возраст-ассоциированный характер, поэтому для пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста характерна высокая коморбидность, распространенность ко-

торой превышает 60% среди людей 65–74 лет, увеличиваясь до 82% после 85 лет [1]. Медицинская помощь данной категории пациентов направлена преимущественно на лечение конкретного заболевания. Однако такой болезнь-ориентированный подход не оптимален, поскольку клинические

рекомендации по терапии того или иного заболевания базируются на данных исследований, полученных у пациентов с низким уровнем коморбидности, принимавших значительно меньшее число лекарственных препаратов. Более оптимальным является пациент-ориентированный подход, который учитывает сумму хронических заболеваний у пациента пожилого или старческого возраста [2].

Общепризнанной международной классификации сочетанных заболеваний не существует. В последние годы наибольшую популярность в отечественной и зарубежной литературе приобрел термин «мультиморбидность» [3]. Мультиморбидность связана с ухудшением качества жизни, мобильности и функциональных способностей, приводит к увеличению числа разнообразных физиологических расстройств, возрастанию количества госпитализаций и, как следствие, использованию дополнительных ресурсов здравоохранения, увеличению показателя смертности [4, 5]. Наличие у пациентов нескольких заболеваний приводит к полипрагмазии — назначению пациенту более 5 лекарственных препаратов. Так, по данным статистических исследований, в США две трети пациентов в возрастной группе 40–64 года и 90% лиц старше 65 лет принимают 5 и более препаратов [6]. Полипрагмазия связана с неблагоприятными исходами, побочными реакциями, увеличением продолжительности госпитализации, развитием осложнений [7].

Спектр и доля сопутствующей патологии у пациентов с глаукомой и подозрением на глаукому достаточно велики. По данным J. Stein et al. (2010), у каждого второго глаукомного больного отмечается артериальная гипертензия (АГ), у 41,3% — сахарный диабет (СД), 36% страдают гиперлипидемией, еще 30,7% — ишемической болезнью сердца, у 17,5%, 14,3% и 12,9% выявлены цереброваскулярные расстройства, хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма соответственно [8].

Все эти факты подчеркивают необходимость более глубокого понимания влияния системной патологии и, особенно, сопутствующей ей терапии на течение глаукомы. Это весьма актуально в свете высказываемых предположений о глаукомном процессе как одном из проявлений системной дисфункции [9–11].

В настоящем обзоре представлены литературные данные, касающиеся отдельных групп препаратов для системной терапии, с использованием которых у своих пациентов наиболее часто встречается практикующий глаукоматолог.

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ТРЕБУЮЩИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Кортикостероиды (КС) применяют для терапии нарушений функции надпочечников, но гораздо чаще и в более высоких дозах — при различных воспалительных процессах и заболеваниях иммунной системы. При этом используются их противовоспалительные, противоаллергические, противошоковые, антитоксические и иммунодепрессивные свойства. Спектр показаний варьирует от коллагенозов и бронхиальной астмы до различных воспалений внутренних органов. КС входят в состав многочисленных комбинированных препаратов для местного применения, в частности для лечения кожных болезней и патологии глаз. Разнообразие фармакологических эффектов КС обуславливает не только их терапевтическую ценность, но и возможность появления нежелательных реакций [12].

Офтальмогипертензия на фоне длительного приема КС хорошо изучена и у части пациентов может трансформироваться в глаукому [13]. Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) связано со снижением оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть вследствие накопления в трабекулярных тканях гликозаминогликанов на фоне подавления активности ингибиторов матричных металлопротеиназ или активации продукции трансформирующего фактора роста β [14].

Развитие стероидной глаукомы возможно при различных способах введения лекарственных средств, в т. ч. перорально, внутривенно, ингаляционно, топически (при использовании глазных капель, пери- и интраокулярных инъекций, кожных мазей) [13, 15]. Нередко повышение ВГД ассоциируется именно с использованием местных офтальмологических средств и кортикостероидных мазей, наносимых периорбитально [16]. В то же время в работе Н. Khurram et al. не получено данных, свидетельствующих об увеличении риска развития глаукомы у пациентов с витилиго, в течение длительного времени использующих местные КС (клобетазола пропионат) периорбитально [17]. Однако отмечено, что для формулировки окончательных выводов необходимы исследования на большой группе пациентов с подробным протоколом использования КС.

Около 25–30% пациентов реагируют на длительную терапию КС повышением уровня ВГД, причем у 5% это повышение носит выраженный характер (более чем на 15 мм рт. ст. от исходного и с уровнем ВГД (P_0) более 31 мм рт. ст.). Время развития подобного эффекта варьирует в зависимости от дозы КС и других факторов и может составлять до 3–6 нед. от начала терапии [18]. Лица с анамнезом глаукомы и отягощенным семейным анамнезом имеют более высокий риск возрастания уровня ВГД на фоне приема КС [19]. Повышенная чувствительность к препаратам данной фармакологической группы генетически детерминирована и сопряжена, в частности, с мутациями в гене *TIGR* [20].

Доля пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), получающих системную терапию КС, может достигать 19%. У данной категории лиц прием 2 или более КС коррелирует с более высокой частотой выраженных периметрических изменений ($MD > -12$ дБ) в сравнении с пациентами, которым такое лечение не требуется ($p=0,04$) [21].

Ключом к успешному ведению пациентов с длительной терапией КС является преемственность назначений, рекомендованных терапевтом и офтальмологом, с обязательным контролем уровня ВГД.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПОУГ

Важность взвешенного подхода к системной терапии патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПОУГ наглядно демонстрирует пример лечения АГ. АГ встречается у 48–65% пациентов с ПОУГ [22], являясь, по мнению ряда исследователей, независимым фактором риска ее развития и прогрессирования [23]. Особая роль при этом отводится микроваскулярным нарушениям в сетчатке и области диска зрительного нерва (ДЗН), нарушению ауторегуляции в бассейне задних цилиарных артерий [24]. С другой стороны, установлено, что низкое систолическое и диастолическое артериальное давление коррелирует

с прогрессированием ПОУГ [25]. Нетрудно предположить, что «избыточная» системная гипотензивная терапия может вызывать эпизоды выраженной ночной гипотонии со снижением перфузии ДЗН [26]. Показано, что интенсивное гипотензивное лечение, приводящее к снижению уровня диастолического давления ниже 90 мм рт. ст., может коррелировать с увеличением размера экскавации и уменьшением площади нейроретинального пояса [27]. Таким образом, агрессивное лечение АГ может непреднамеренно увеличить риск развития или прогрессирования глаукомы.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Высокая гипотензивная и антиаритмическая активность позволяет бета-адреноблокаторам (ББ) и по сей день занимать значимое место среди препаратов, используемых для лечения кардиоваскулярной патологии. Первые упоминания о снижении уровня ВГД при использовании системных ББ относятся к концу 1960-х гг. В настоящее время накоплен значительный фактический материал, касающийся характера изменений ВГД при системном использовании ББ. Неселективные ББ обладают более выраженным местным гипотензивным эффектом, чем кардиоселективные средства [28]. В крупномасштабном исследовании The EPIC-Norfolk Eye Study (n=7093), проведенном в Великобритании, в популяции пациентов, получавших пероральные ББ, средний уровень ВГД был примерно на 1 мм рт. ст. ниже, чем в сопоставимой по возрастно-половым и фенотипическим характеристикам группе соматически здоровых лиц (-0,92 мм рт. ст., 95% доверительный интервал (ДИ) от -1,19 до -0,65, $p < 0,001$). Следует отметить, что аналогичным, но менее выраженным эффектом обладали нитраты (-0,63 мм рт. ст., 95% ДИ от -1,12 до -0,14, $p = 0,011$), а для остальных многочисленных классов изучаемых препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, альфа-адреноблокаторы, диуретики, инсулин, бигуаниды, нестероидные противовоспалительные средства и др.) не установлено влияния на уровень ВГД у офтальмологически здоровых лиц [29]. Схожие результаты представлены в исследовании Singapore Epidemiology of Eye Diseases study, где при обследовании мультиэтнической азиатской популяции (n=8063) более низкий уровень ВГД имел место лишь у принимавших системные ББ индивидов (95% ДИ от -0,65 до -0,25 мм рт. ст., $p < 0,001$) в сравнении с лицами, принимавшими ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, препараты сульфонилмочевины, статины [30].

В то же время в не менее представительном и масштабном исследовании Gutenberg Health Study (n=13 527) не установлено статистически значимого влияния на уровень ВГД как селективных, так и неселективных системных ББ у не страдающих глаукомой лиц (-0,12 мм рт. ст., $p = 0,054$ и -0,70 мм рт. ст., $p = 0,037$ соответственно) [28].

В рамках известного исследования Rotterdam Study показано, что прием пероральных ББ формирует тенденцию к снижению риска развития глаукомы, не достигая, впрочем, статистической значимости (отношение шансов (ОШ) 0,6, 95% ДИ 0,3–1,02, $p = 0,060$) [31].

Серьезный интерес исследователей вызывает проблема совместного использования системных и местных ББ у пациентов с глаукомой и кардиоваскулярной патологией. Согласно литературным данным каждый пятый пациент с глаукомой получает одновременно системный и местный ББ,

при сочетании хронической сердечной недостаточности и глаукомы — уже каждый третий, а среди пациентов с глаукомой и ишемической болезнью сердца — практически каждый второй [4].

Показано, что терапия системными ББ снижает гипотензивное действие топического тимолола у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией. Более того, возрастает риск побочных эффектов, характерных для этой группы препаратов [32]. Возможные механизмы снижения эффективности местных ББ при сочетанном использовании с системными препаратами включают: 1) возникающую при длительном использовании системных ББ блокаду бета-адренергических рецепторов в цилиарном теле; 2) десенсибилизацию бета-адренергических рецепторов [33].

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Блокаторы кальциевых каналов представляют собой группу препаратов для коррекции тонуса сосудов, гладкой мускулатуры, лечения АГ и некоторых других форм кардиальной патологии. Данные о влиянии блокаторов кальциевых каналов на возникновение и течение глаукомного процесса носят противоречивый характер. Рядом исследований показано, что препараты этой группы могут увеличивать хориоидальный кровоток и кровотоков в области ДЗН, что может оказать положительное влияние на функциональные показатели у пациентов с ПОУГ, в частности при глаукоме нормального давления [34]. В противоположность этому ряд авторов констатировали взаимосвязь приема блокаторов кальциевых каналов с повышенным (на 26%) риском развития ПОУГ (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,18–1,35, $p = 1,8 \times 10^{-11}$), предполагая при этом механизм снижения глазного перфузионного давления [31, 35]. Существенным недостатком является то, что все упомянутые исследования носят ретроспективный характер и не позволяют сделать однозначного вывода о роли этих препаратов в глаукомном процессе.

ПРОЧИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В немногочисленных исследованиях упоминаются и другие группы препаратов, используемые в кардиологической практике, в контексте их влияния на глаукомный процесс: сильнодействующие («потолочные») диуретики, диуретики средней силы действия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Убедительных доказательств их влияния на ПОУГ не получено [31]. В исследовании Groningen Longitudinal Glaucoma Study (n=362) показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II могут несколько замедлять прогрессирование глаукомы у пожилых пациентов ($p = 0,0001$), а также, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, снижать вероятность перехода из состояния «подозрение на глаукому» в ПОУГ (ОШ 0,12, 95% ДИ 0,01–0,98, $p = 0,014$ и ОШ 0,23, 95% ДИ 0,07–0,79, $p = 0,012$ соответственно) [36].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Результаты современных систематических обзоров и метаанализов не ставят под сомнение роль СД как фактора риска развития глаукомы. Повышенные значения глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, а также длительность существования заболевания серьезно увеличивают вероятность развития ПОУГ (усредненный относительный риск составляет 1,48, 95% ДИ 1,29–1,71,

варьируя в зависимости от исследования) [37]. Одним из наиболее часто назначаемых в мире препаратов для лечения СД 2 типа является метформин, относящийся к гипогликемическим средствам группы бигуанидов. Существующие данные о влиянии метформина на ВГД носят противоречивый характер. В крупномасштабном ($n=150\,016$) ретроспективном когортном исследовании H.C. Lin et al. (2015) была изучена роль метформина в возникновении ПОУГ у пациентов старше 40 лет с СД. У пациентов, принимавших препарат в стандартной дозировке 2 г в день в течение 2 лет, риск развития ПОУГ снизился на 25%. Учитывая, что метформин оказался единственным из большого спектра анализируемых в исследовании гипогликемических препаратов, для которого характерен антиглаукомный эффект, можно предположить, что механизм подобного действия объясняется не только нормализацией гликемического профиля [38]. Противоположные результаты были опубликованы в 2019 г. — группа американских ученых не выявила аналогичных протекторных эффектов метформина. Возможно, это связано с различиями в дизайне исследований, в частности вызывает определенные вопросы использование в качестве основного критерия прогрессирования ПОУГ во втором исследовании необходимость выполнения антиглаукомной операции [39].

Нарушения липидного обмена

Широко распространенный класс лекарственных препаратов для лечения гиперлипидемии — статины — не без оснований оказался в фокусе внимания офтальмологов. Во многом это связано с потенциальными нейропротекторными свойствами статинов, в то время как их влияние на уровень ВГД изучено мало. Возможные механизмы антиглаукомной активности статинов связывают с улучшением ретинального и хориоидального кровотока за счет увеличения оксида азота, с подавлением активности Rho-киназы и связанным с этим возрастанием оттока внутриглазной жидкости и, наконец, со снижением цитотоксических эффектов глутамата на уровне центральной нервной системы [40, 41].

Ряд исследований убедительно демонстрирует, что статины уменьшают риск развития ПОУГ, а также степень функциональных и структурных поражений при уже имеющейся глаукоме. Одно из наиболее крупных ретроспективных когортных исследований, включивших более полумиллиона пациентов с гиперлипидемией, выявило, что риск развития ПОУГ снижается на 0,3% с каждым месяцем употребления статинов. У пациентов, принимающих статины на протяжении 2 лет, этот риск ниже на 8%, чем у пациентов, которые их не используют. Риск конвертации диагноза «подозрение на глаукому» в ПОУГ снижается на 0,4% с каждым последующим месяцем применения препаратов этой группы [42]. Непрерывное лечение статинами на протяжении 2 лет снизило риск возникновения глаукомы на 21%, при этом результат не зависел от дозы (40 или 80 мг) и типа используемых статинов (аторвастатин, розувастатин, розувастатин, симвастатин и др.) [43]. В исследовании J. Kang et al. (2019) повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови пациентов старше 40 лет на 20 мг/дл сопровождалось повышением риска развития ПОУГ на 7%. Лечение статинами менее 5 лет снизило риск развития ПОУГ на 15%, в течение 5 лет и более — на 21%, а более 10 лет — на 40% в сравнении с теми, кто

никогда не употреблял препараты данной группы [44]. В проспективном исследовании D. Leung et al. (2010) отмечена корреляция между приемом статинов и стабилизацией периметрических изменений в течение более чем 3 лет у пациентов с глаукомой нормального давления [45].

Впрочем, существуют и противоположные мнения. Так, в популяционном ($n=12\,760$) исследовании H. Chen et al. (2015) было показано, что высокие дозы статинов увеличивают риск возникновения глаукомы в 1,24 раза (95% ДИ 1,03–1,49) [46]. H. Ho et al. (2017) отметили корреляцию между приемом статинов и повышением уровня ВГД [30]. Не отмечено статистически значимого влияния статинов на уровень ВГД или сокращение количества используемых антиглаукомных препаратов у пациентов с ПОУГ в исследованиях офтальмологов в Канаде и Европе [29, 47].

Антидепрессанты

Из других фармакологических групп, заслуживающих пристального внимания, стоит упомянуть селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты третьего поколения, которые широко используют в лечении депрессивных состояний и тревожных расстройств. Показано, что эти препараты могут играть протективную роль при возникновении и прогрессировании ПОУГ. У лиц, использующих эти средства, вероятность развития глаукомы была на 30% ниже, чем в общей популяции обследованных пациентов с глаукомой (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,64–0,76, $p=1,0 \times 10^{-15}$). Наиболее значимые результаты были характерны для препарата циталопрам [35].

ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ЛЕКАРСТВО — ЛЕКАРСТВО»

Вопросы нежелательного взаимодействия препаратов для системной терапии с местными антиглаукомными препаратами находятся под пристальным вниманием офтальмофармакологов. Ярким примером является уже упоминавшееся совместное применение пероральных и капельных ББ. Однако и препараты других фармакологических групп могут снижать эффективность медикаментозного лечения глаукомы. Так, ацетилсалициловая кислота (как и другие представители группы нестероидных противовоспалительных средств) обладает свойством нивелировать гипотензивный эффект местных ББ и адrenomиметиков [48].

Препарат гормонов щитовидной железы левотироксин может снижать гипотензивный эффект местных ББ при переходе пациента из гипо- в эутиреоидное состояние и в то же время потенцировать эффекты альфа-адrenomиметиков [49].

Не установлено влияния системной антигипертензивной терапии на эффективность топических аналогов простагландинов [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные исследования последних лет показывают, что широкое использование системных препаратов и значительное количество системных заболеваний, возможно, являются независимыми факторами риска и прогрессирования глаукомы. Возможно, и сама глаукома — результат различных проявлений системной дисфункции.

В ряде наблюдений убедительно показано, что различные группы препаратов для системной терапии могут нарушать перфузию зрительного нерва, вызывать гибель ганглионарных клеток, нарушать отток водянистой влаги из глаза. В течение последних десятилетий накопились знания о модулирующей роли в глаукомном процессе некоторых из этих препаратов, включая широко используемые в общеклинической практике ББ, блокаторы кальциевых каналов, статины, препараты для лечения диабета и многие другие.

Впрочем, для целого ряда фармакологических групп эти данные носят спорадический, а порой и противоречивый характер. Это подчеркивает необходимость проведения хорошо спланированных контролируемых исследований. Высокая частота сопутствующей кардиоваскулярной патологии при глаукоме требует учитывать вопросы мультиморбидности при выборе стратегии лечения, а именно: избегать назначения местных и системных препаратов, относящихся к одной группе, и препаратов, способных вызвать аддитивные нежелательные эффекты при одновременном местном и системном применении; осуществлять местную терапию в тесном взаимодействии с профильными специалистами.

Литература/References

- Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35:75–83. DOI: 10.1093/epirev/mxs009.
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(1):5–66 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Roughhead E.E., Vitry A.I., Caughey G.E., Gilbert A.L. Multimorbidity, care complexity and prescribing for the elderly. *Aging Health*. 2011;7(5):695–705. DOI: 10.2217/ahe.11.64.
- Marengoni A., Angleman S., Melis R. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–439. DOI: 10.1016/j.arr.2011.03.003.
- Charlesworth C.J., Smit E., Lee D.S. et al. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):989–995. DOI: 10.1093/gerona/glv013.
- Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What Is Polypharmacy? A Systematic Review of Definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- Stein J.D., Newman-Casey P.A., Niziol L.M. et al. Association Between the Use of Glaucoma Medications and Mortality. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(2):235–240. DOI: 10.1001/archophthol.2009.378.
- Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [National guidelines in glaucoma for practitioners. М.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
- Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018;18(3):140–145. [Egorov E.A., Eriчев V.P., Onishchenko A.L. et al. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2018;18(3):140–145 (in Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145.
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Александров А.С. и др. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016;15(1):170–185. [Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Alexandrov A.S. et al. Practical management of the patients with primary open-angle glaucoma: variants of medical, laser and surgical treatment. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedejatel'nosti*. 2016;15(1):170–185 (in Russ.)].
- Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Kukes V.G., Sychev D.A. *Clinical pharmacology*. М.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
- Fini M.E., Schwartz S.G., Gao X. et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog Retin Eye Res*. 2017;56:58–83. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.09.003.
- Kasetti R.B., Maddineni P., Patel P.D. et al. Transforming growth factorbeta2 (TGFbeta2) signaling plays a key role in glucocorticoid-induced ocular hypertension. *J Biol Chem*. 2018;293(25):9854–9868. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002540.
- Moss E.B., Buys Y.M., Low S.A. et al. A randomized controlled trial to determine the effect of inhaled corticosteroid on intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension: the ICOUGH study. *J Glaucoma*. 2017;26(2):182–186. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000429.
- Prakash B., Kumar H.M., Palaniswami S., Lakshman B.H. Ocular Side Effects of Systemic Drugs Used in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2019;64(6):423–430. DOI: 10.4103/ijid.IJD_353_18.
- Khurram H., Al Ghamdi K.M., Osman E. Screening of Glaucoma or Cataract Prevalence in Vitiligo Patients and Its Relationship With Periorbital Steroid Use. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(2):146–149. DOI: 10.1177/1203475415615325.
- Tripathi R.C., Tripathi B.J., Haggerty C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug Saf*. 2003;26(11):749–767. DOI: 10.2165/0002018-200326110-00002.
- Carnahan M.C., Goldstein D.A. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(6):478–483. DOI: 10.1097/00055735-200012000-00016.
- Nguyen T.D., Chen P., Huang W.D. et al. Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *J Biol Chem*. 1998;273(11):6341–6350. DOI: 10.1074/jbc.273.11.6341.
- Bower T., Samek D.A., Mohammed A. et al. Systemic Medication Usage in Glaucoma Patients. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(3):242–245. DOI: 10.1016/j.cjco.2017.10.029.
- Erb C., Gast U., Schremmer D. German Register for Glaucoma Patients With Dry Eye. I. Basic Outcome With Respect to Dry Eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(11):1593–1601. DOI: 10.1007/s00417-008-0881-9.
- Newman-Casey P.A., Talwar N., Nan D. et al. The Relationship Between Components of Metabolic Syndrome and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1318–26. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.022.
- Flammer J., Orgul S., Costa V.P. et al. The Impact of Ocular Blood Flow in Glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21(4):359–393. DOI: 10.1016/s1350-9462(02)00008-3.
- Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1965–1972. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
- Topouzis F., Wilson M.R., Harris A. et al. Association of Open-Angle Glaucoma With Perfusion Pressure Status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(5):843–851. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.12.007.
- Harris A., Topouzis F., Wilson M.R. et al. Association of the optic disc structure with the use of antihypertensive medications: the Thessaloniki eye study. *J Glaucoma*. 2013;22(7):526–531. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31824d1e12.
- Hohn R., Mirshahi A., Nickels S. et al. Cardiovascular medication and intraocular pressure: results from the Gutenberg Health Study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1633–1637. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309993.
- Khawaja A.P., Chan M.P., Broadway D.C. et al. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1501–1507. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.009.
- Ho H., Shi Y., Chua J. et al. Association of systemic medication use with intraocular pressure in a multiethnic Asian population: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(3):196–202. DOI: 10.1001/jamaophthol.2016.5318.
- Muskens R.P., de Voogd S., Wolfs R.C. et al. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2221–2226. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.047.
- Schuman J.S. Effects of systemic beta-blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. *Brimonidine Study Groups 1 and 2. Ophthalmology*. 2000;107(6):1171–1177. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00081-6.
- Gross F.J., Schuman J.S. Reduced ocular hypotensive effect of topical beta-blockers in glaucoma patients receiving oral beta-blockers. *J Glaucoma*. 1992;1:174–177.
- Netland P.A., Chaturvedi N., Dreyer E.B. Calcium channel blockers in the management of low-tension and open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(5):608–613. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71458-8.
- Zheng W., Dryja T.P., Wei Z. et al. Systemic medication associations with presumed advanced or uncontrolled primary open angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2018;125(7):984–993. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.01.007.
- Pappelis K., Loisele A.R., Visser S., Jansonius N.M. Association of systemic medication exposure with glaucoma progression and glaucoma suspect conversion in the Groningen Longitudinal Glaucoma Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(14):4548–4555. DOI: 10.1167/iovs.19-27984.
- Zhao D., Cho J., Kim M.H. et al. Diabetes, Fasting Glucose, and the Risk of Glaucoma: A Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(1):72–78. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.051.
- Lin H.C., Stein J.D., Nan B. et al. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(8):915–923. DOI: 10.1001/jamaophthol.2015.1440.
- Wang S.V., Li N., Rice D.S. et al. Using healthcare databases to refine understanding of exploratory associations between drug and progression of open angle glaucoma. *Clin Pharm Ther*. 2019;106(4):874–883. DOI: 10.1002/cpt.1490.
- Nagaoka T., Takahashi A., Sato E. et al. Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):665–670. DOI: 10.1001/archophth.124.5.665.
- Bosel J., Gandor F., Harms C. et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurons. *J Neurochem*. 2005;92(6):1386–1398. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02980.x.
- Stein J.D., Newman-Casey P.A., Talwar N. et al. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2074–2081. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.029.

43. Talwar N., Musch D.C., Stein J.D. Association of daily dosage and type of statin agent with risk of open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(3):263–267. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.5406.
44. Kang J.H., Boumenna T., Stein J.D. et al. Association of Statin use and high serum cholesterol levels with risk of primary openangle glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(7):756–765. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0900.
45. Leung D.Y., Li F.C., Kwong Y.Y. et al. Simvastatin and disease stabilization in normal tension glaucoma: a cohort study. *Ophthalmology.* 2010;117(3):471–476. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.08.016.
46. Chen H.Y., Hsu S.Y., Chang Y.C. et al. Association between statin use and open-angle glaucoma in hyperlipidemia patients: a Taiwanese population-based case-control study. *Medicine.* 2015;94(45): e2018. DOI: 10.1097/MD.0000000000002018.

47. Marcus M.W., Muskens R.P., Ramdas W.D. et al. Cholesterol lowering drugs and incident open-angle glaucoma: a population based cohort study. *PLoS ONE.* 2012;7(1): e29724. DOI: 10.1371/journal.pone.0029724.
48. Camras C.B., Feldman S.G., Podos S.M. et al. Inhibition of the epinephrine induced reduction of intraocular pressure by systemic indomethacin in humans. *Am J Ophthalmol.* 1985;100(1):169–173. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)75001-9.
49. Salim S., Shields M.B. Glaucoma and Systemic Diseases. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(1):64–77. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.03.006.
50. Siddiqui M., Iltis J., Yanev P. et al. Effect of Systemic Antihypertensives on Change in Intraocular Pressure After Initiating Topical Prostaglandins for Primary Open-Angle Glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:207–213. DOI: 10.2147/OPTH.S192010.

Сведения об авторах:

¹Гетманова Анастасия Михайловна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-4900-6193;

²Брежнев Андрей Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5597-983X;

^{3,4}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, начальник офтальмологического отделения, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;

²Баранов Валерий Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-2977-7628;

⁴Дворников Антон Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, декан лечебного факультета, ORCID iD 0000-0002-0429-3117.

¹ГАУЗ «Брянская областная больница № 1». 241033, Россия, г. Брянск, пр-т Станке Димитрова, д. 86.

²ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России. 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А.

⁴ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Гетманова Анастасия Михайловна, e-mail: anastasiagetmanova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 04.07.2020.

About the authors:

¹Anastasiya M. Getmanova — ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-4900-6193;

²Andrey Yu. Brezhnev — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5597-983X;

^{3,4}Aleksandr V. Kuroyedov — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;

²Valery I. Baranov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief of the of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-2977-7628;

⁴Anton S. Dvornikov — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology, Dean of the Medical Faculty, ORCID iD 0000-0002-0429-3117.

¹Bryansk Regional Hospital. 86, Stanke Dimitrov av., Bryansk, 241033, Russian Federation.

²Kursk State Medical University. 3, Karl Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation.

³Mandryka Military Clinical Hospital. 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

⁴Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Anastasiya M. Getmanova, e-mail: anastasiagetmanova@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 04.07.2020.

Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы

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 потенциально излечимых злокачественных новообразований у детей. Современные стратегии ранней диагностики и лечения направлены на обеспечение возможности применения органосохраняющих методов. Общая пятилетняя выживаемость больных с интраокулярной ретинобластомой в настоящее время достигает 100%. Массивное внутриглазное распространение опухоли и отсутствие перспектив для сохранения зрительной функции являются показаниями к удалению глаза на первом этапе терапии. Объем адъювантного противоопухолевого лечения определяется патогистологическими факторами риска прогрессирования заболевания. В статье представлена информация о подходах к определению факторов риска и тактики последующего системного лечения в нескольких крупных исследовательских группах. Не менее чем у 65–75% больных в настоящее время удается сохранить глазное яблоко и, зачастую, обеспечить адекватную зрительную функцию. В статье подробно освещены способы локального химиотерапевтического воздействия, относящиеся к методам органосохраняющего лечения ретинобластомы, таким как селективная интраартериальная химиотерапия и интравитреальная химиотерапия. Отдельное внимание уделено физическим методам органосохраняющего лечения, претерпевшим значительное эволюционное развитие в последнее десятилетие. В заключение авторы обращают внимание на необходимость тщательного диспансерного наблюдения как за излеченными от ретинобластомы пациентами, так и за их сиблингами и потомством.

Ключевые слова: дети, ретинобластома, энуклеация, полихимиотерапия, суперселективная интраартериальная химиотерапия, интравитреальная химиотерапия, лазерная коагуляция, транспупиллярная термотерапия, криодеструкция, брахитерапия, наблюдение.

Для цитирования: Иванова С.В., Кулева С.А., Садовникова Н.Н. и др. Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):197–203. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-197-203.

Retinoblastoma. Part 2. Treatment strategies for intraocular retinoblastoma

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. Current early diagnostic and treatment strategies focus on the possibility to implement eye-preserving therapies. The 5-year overall survival for children with retinoblastoma is now 100%. First-line eye removal is recommended in extensive intraocular seeding and poor visual prognosis. The volume of adjuvant therapy is based on the histological risk factors for disease progression. This paper discusses the algorithms to determine risk factors and further systemic treatment strategy in several large study groups. Eye and even vision preservation is now possible in at least 65–75% of retinoblastoma patients. The paper also describes in detail the methods of locally administering chemotherapy which are considered eye-preserving treatment options, i.e., selective intra-arterial chemotherapy and intravitreal chemotherapy. Various physical methods of eye-preserving treatment which underwent significant development over the past decade are highlighted. In conclusion, the authors emphasize that retinoblastoma survivors, their siblings and offspring should be carefully monitored.

Keywords: children, retinoblastoma, enucleation, polychemotherapy, selective intra-arterial chemotherapy, intravitreal chemotherapy, laser photocoagulation, transpupillary thermotherapy, cryotherapy, brachytherapy, monitoring.

For citation: Ivanova S.V., Kuleva S.A., Sadovnikova N.N. et al. Retinoblastoma. Part 2. Treatment strategies for intraocular retinoblastoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):197–203. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-197-203.

ВВЕДЕНИЕ

Современные стратегии ранней диагностики и лечения ретинобластомы направлены на обеспечение возможности применения органосохраняющих методов. Общая пятилетняя выживаемость больных с интраокулярной ретинобластомой в настоящее время достигает 100% [1]. У 65–75% больных удается сохранить глазное яблоко и зачастую обеспечить адекватную зрительную функцию [2]. Вместе с тем в случаях экстраокулярной экспансии ретинобластомы либо при массивном интраокулярном поражении (клиническая группа E и часть глаз группы D) единственным методом радикального лечения остается энуклеация, в ряде случаев дополненная системным химиотерапевтическим воздействием и лучевой терапией (ЛТ). Основными задачами системной полихимиотерапии (ПХТ) являются так называемая «up-front therapy», или химиоредукция, — уменьшение размеров опухоли перед этапом локального контроля, а также профилактика развития регионарных и отдаленных метастазов.

ЭНУКЛЕАЦИЯ

Удаление глазного яблока с опухолью имеет свои особенности [3]. Операцию следует выполнять быстро, но в то же время крайне деликатно во избежание гематогенного диссемирования. Пересечение зрительного нерва во время энуклеации производится на расстоянии не менее 15 мм от заднего полюса глазного яблока. В ближайшие 5–7 дней после операции следует приступить к главному протезированию. Подбор постоянного глазного протеза осуществляется в течение 6 нед. после энуклеации.

Корректная морфологическая характеристика соотношения опухоли с окружающими анатомическими структурами в удаленном глазу определяет тактику дальнейшего лечения пациента и прогноз заболевания [4–8]. Основные гистопатологические критерии неблагоприятного прогноза заболевания были представлены еще в 1996 г. группой французских ученых из Института М. Кюри [4]. На основании статистического анализа сведений о 172 пациентах с ретинобластомой после первичной энуклеации было доказано, что массивное вовлечение хориоидеи, экстрасклеральное распространение опухоли, ретроламинарная инвазия и наличие опухолевых клеток в крае резекции зрительного нерва значительно ухудшают прогноз заболевания.

Подходы к определению патогистологической группы риска в мировой литературе несколько различаются. К настоящему времени накоплен разнообразный опыт проведения риск-адаптированных программ лечения больных с ретинобластомой после энуклеации в зависимости от морфологических характеристик опухоли [4–8].

В исследовании RET5 были включены 50 пациентов с односторонней ретинобластомой после энуклеации [5]. Больше половины глаз были отнесены к группе низкого риска на основании наличия очаговой инвазии сосудистой оболочки с или без преламинарной инвазии зрительного нерва. Эти пациенты не получали системное лечение. К средней группе риска относились глаза, в которых были обнаружены опухолевые клетки в передней камере глаза, инвазия цилиарного тела и/или радужки, массивная инвазия сосудистой оболочки с или без пост-

ламинарной инвазии зрительного нерва. Таким пациентам было назначено 4 курса ПХТ. В группе высокого риска обнаруживались либо инвазия склеры, либо опухолевые клетки в крае резекции зрительного нерва, пациентам проводились 6 курсов ПХТ. Только 1 пациенту в группе высокого риска была проведена ЛТ на орбиту в связи с микроскопически выявленным экстраокулярным распространением опухоли. Общая выживаемость составила 100% при медиане наблюдения за пациентами 3,4 года (от 0,8 до 6,4 года).

I. Aerts et al. (2013 г.) провели проспективную оценку общей и безрецидивной выживаемости 123 пациентов с односторонней ретинобластомой после энуклеации [7] в зависимости от гистопатологических факторов риска экстраокулярного рецидива или метастазирования. В группе низкого риска имелось минимальное или полное отсутствие инвазии хориоидеи и/или преламинарное или полное отсутствие поражения зрительного нерва. Эти пациенты не получали адъювантное лечение. В группе среднего риска были выявлены массивное поражение хориоидеи, и/или интра- или ретроламинарное поражение зрительного нерва, и/или вовлечение переднего сегмента глаза. В этом случае проводились 4 курса адъювантной ПХТ с включением винкаалкалоидов, алкиляторов различных групп и ингибиторов топоизомеразы II. И лишь 1 больной был отнесен к группе высокого риска на основании следующих критериев: инвазия края резекции зрительного нерва и/или микроскопически выявленное экстраокулярное распространение опухоли. Этому пациенту были проведены 6 курсов ПХТ и курс высокодозной ПХТ с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови (ПСКК). При медиане наблюдения в 71 мес. не было ни одного случая рецидива или прогрессирования заболевания. У 2 больных с конституциональной мутацией гена *RB1* отмечалась латерализация поражения (у 1 пациента из группы низкого риска через 11 мес. и у 1 — из группы среднего риска через 14 мес. после энуклеации).

S. Kaliki et al. (2011 г.) проанализировали ретроспективные сведения о 406 глазах клинической группы E, удаленных в период с 1994 по 2010 г. [8]. Критерием высокого риска было наличие любого из следующих признаков: инвазия переднего сегмента, массивная инвазия сосудистой оболочки, изолированное вовлечение в опухолевый процесс зрительного нерва за пределами зубчатой линии или любая инвазия сосудистой оболочки в сочетании с любым вовлечением зрительного нерва. Пациенты получали от 4 до 6 курсов ПХТ. Лишь у 1 больного морфологически было зафиксировано экстрасклеральное распространение опухоли, что потребовало комбинации ПХТ с дистанционной ЛТ на орбиту. Все пациенты при среднем сроке наблюдения 66 мес. (12–202 мес.) были живы, при этом не возникло ни одного случая ни прогрессирования заболевания, ни развития вторых опухолей.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям критериями *низкого риска* являются отсутствие или фокальная инвазия хориоидеи, отсутствие или преламинарная инвазия зрительного нерва [3]. Пациентам этой группы системная терапия не показана, осуществляется динамический контроль. Группа *среднего риска* характеризуется следующими признаками: опухолевые клетки в передней камере глаза, инвазия ресничного тела, радужки, массивная инвазия хориоидеи или вовлечение зрительного нерва

позади решетчатой пластинки. Больным проводят 4 курса системной ПХТ, а наличие ретроламинарной инвазии является показанием к проведению дистанционной ЛТ на орбиту. При обнаружении инвазии склеры и/или опухлевых клеток в крае резекции зрительного нерва больных относят к группе *высокого риска*. В этом случае после ЛТ на орбиту и 4 курсов ПХТ в качестве консолидирующей терапии проводится высокодозная ПХТ с аутоотрансплантацией ПСКК.

Таким образом, очевидно отсутствие единого подхода как к определению критериев стратификации пациентов на группы риска, так и к объему и интенсивности адъювантной ПХТ. И тем не менее все терапевтические подходы демонстрируют высокую эффективность, позволяющую добиться излечения абсолютного большинства больных. Оценивая результаты исследования S. Kaliki, можно сделать вывод о возможности деэскалации лечебной нагрузки даже у больных с массивным интраокулярным распространением опухоли. Единым у всех авторов остается ограничение показаний к дистанционной ЛТ только в случаях экстраокулярной экспансии ретинобластомы [3, 5, 8].

ОРГАНСОХРАНЯЮЩИЕ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

Применение органосохраняющих методик стало прорывом в лечении интраокулярной ретинобластомы. Еще в 1996 г. A.L. Murphree доказал эффективность использования системной химиотерапии препаратами платины, винкаалкалоидами и ингибиторами топоизомеразы II с целью редукции размеров опухоли перед проведением локальной терапии [9]. Выбор этих препаратов был обоснован их хорошим проникновением через гематофтальмический барьер. Уже в 1997 г. схема VEC (винкристин, этопозид, карбоплатин) стала общепризнанным «золотым стандартом» благодаря фундаментальным проспективным исследованиям C.L. Shields et al., показавшим возможность уменьшения размеров первичной опухоли более чем на 50% после применения системного лечения [10]. Комбинация 6 курсов VEC с такими методами локального воздействия, как криотерапия, фотокоагуляция аргонным лазером, термотерапия и брахитерапия, позволяла сохранить пораженный глаз у 100% пациентов I–IV групп и у 78% пациентов из V группы по классификации Reese — Ellsworth. Публикация столь впечатляющих результатов сочетания системной ПХТ с физическими методами органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы стала предвестником заката «эры» дистанционной ЛТ [11, 12].

СУПЕРСЕЛЕКТИВНАЯ ИНТРААРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В отличие от системной ПХТ, суперселективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) относится к методам локальной химиотерапии наряду с интравитреальной химиотерапией (ИВХ) и субконъюнктивальным введением химиопрепаратов.

Первенство в разработке техники СИАХТ принадлежит японским исследователям T. Yamane et al., которые в 2004 г. подробно описали методику проведения в общей сложности 563 процедур у 187 пациентов с интраокулярной ретинобластомой [13]. Метод заключался во введении

с помощью супертонкого катетера цитостатического препарата через бедренную и внутреннюю сонную артерию непосредственно в устье глазной артерии. Предварительно выполнялась каротидная ангиография с целью визуализации анатомии сосудов. В подавляющем большинстве случаев (74%) СИАХТ комбинировалась с различными физическими методами локального контроля, в 36% — проводилась в монорежиме. Выбор в качестве химиотерапевтического агента мелфалана основывался на сведениях о высокой чувствительности к нему культуры клеток ретинобластомы. Доза препарата варьировала в диапазоне от 5 до 40 мг. Авторы сообщили лишь о 14 технических неудачах во время проведения СИАХТ. Сведений об отдаленных результатах лечения представлено не было, тем не менее эта методика быстро приобрела популярность как в Северной Америке, так и в Европе.

В 2011 г. D.H. Abramson, являющийся основоположником СИАХТ в США, в своей статье подвел итоги пятилетнего опыта химиохирургии в клиниках Нью-Йорка и Филадельфии [2]. Автором была определена оптимальная доза мелфалана — 7,5 мг, обладавшая наибольшей эффективностью и удовлетворительным профилем токсичности. Отдаленные результаты, оцениваемые в сравнении с традиционными на тот момент методами лечения, оказались весьма впечатляющими, с учетом того факта, что первоначально методика применялась в глазах V группы по Reese — Ellsworth (кандидаты на энуклеацию). При сроке наблюдения 2 года в общей группе удалось сохранить 70% глаз: в группе традиционного лечения — 58%, а в группе СИАХТ — 82%. Методика показала хороший результат и в качестве второй линии после неудач предшествовавшего лечения. А при лечении клинических групп C и D были сохранены 100% глаз. Однако в 2 случаях развились отдаленные метастазы, что указывает на необходимость тщательной первичной диагностики и последующего мониторинга для исключения экстраокулярной экспансии опухоли. Системные осложнения СИАХТ были незначительными и заключались в возникновении нейтропении 3–4-й степени у 11% больных, не сопровождавшейся инфекционными эпизодами. Кроме того, часто отмечался бронхоспазм, который автор объяснял особенностями анестезиологического пособия. Нарушения внутримозгового кровообращения зафиксировано не было. У 15% пациентов развивались гиперемия конъюнктивы и век. В заключение автор постулировал возможность излечения интраокулярной ретинобластомы методом СИАХТ в монорежиме.

В 2018 г. исследователи из Мемориального центра Слоан-Кеттеринг (США) представили уже десятилетний опыт применения СИАХТ на 452 глазах [14]. Следует отметить, что методика использовалась как единственная химиотерапевтическая опция, и лишь часть пациентов на первом этапе получали системную ПХТ в качестве так называемого «моста» в связи с опасностью задержки начала химиохирургического лечения. С 2013 г., когда наступила «эра» интравитреальной химиотерапии, эти два метода стали комбинироваться и дополнять друг друга, особенно в лечении отсевов в стекловидное тело. В качестве химиотерапевтических агентов применялись карбоплатин, мелфалан и топотекан. Среднее количество процедур равнялось 3. Авторы сообщают лишь о 16 технических неудачах, потребовавших удаления глаза. На первом году наблюдения

развитие рецидивов было отмечено почти у четверти глаз, однако в подавляющем большинстве они хорошо контролировались физическими методами лечения (криодеструкция, термо- и брахитерапия). Энуклеация понадобилась лишь в 33 случаях неконтролируемого течения ретинобластомы. Авторы одними из первых среди онкоофтальмологов в мире предложили понятие «рецидив ретинобластомы» — визуализируемое при офтальмоскопии и/или ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии появление новой опухолевой активности, такой как возобновившийся рост из регрессировавшей опухоли и/или новые субретинальные или интравитреальные отсевы. Подобные рецидивы не являются показанием к энуклеации. Случаи, когда опухоль не отвечала на лечение, не увеличиваясь, не уменьшаясь в размерах, относились к понятию *персистенции* заболевания. Подобные ситуации также считались неудачами СИАХТ, и дальнейшие терапевтические воздействия определялись индивидуально для каждого глаза.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям у пациентов клинических групп С и D СИАХТ сочетается с системной ПХТ, а также, при необходимости, с физическими методами локального контроля и ИВХ [3]. Количество курсов СИАХТ варьирует от 1 до 3, в зависимости от ответа опухоли на лечение. Данная методика более эффективна при экзофитном характере роста опухоли и не столь результативна при эндофитном распространении ретинобластомы. Наиболее частыми осложнениями процедуры являются транзиторный отек век, гиперемия век и конъюнктивы, кратковременная анизокория, спазм центральной артерии сетчатки, ее отслойка, атрофия зрительного нерва, косоглазие, экзофтальм, синдром «верхней глазничной щели». Отмечены также острые нарушения мозгового кровообращения.

ИНТРАВИТРЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Первые сведения о применении ИВХ относятся к 1995 г., когда S. Seregard et al. сообщили об интравитреальном введении тиотепы у 3 детей с рецидивом билатеральной ретинобластомы в виде появления отсевов в стекловидное тело в единственном глазу [15]. Этот опыт оказался неудачным, и метод был забыт почти на десятилетие, а наличие интравитреальных отсевов оставалось абсолютным показанием к энуклеации.

В 2012 г. F.L. Munier et al. сообщили о первом удачном клиническом опыте ИВХ на 23 глазах, получавших предшествующую терапию [16]. Пациентам были проведены в общей сложности 122 инъекции мелфалана с интервалом в 7–10 дней. Количество процедур на каждом глазу определялось достижением полной эрадикации отсевов. У части пациентов ИВХ комбинировалась с системной ПХТ. При медиане наблюдения 22 мес. не было отмечено ни одного рецидива заболевания, а двухлетняя общая выживаемость пациентов составила 84%. Наиболее частым осложнением процедуры была локализованная периферическая ретинопатия, отмеченная в 43% случаев.

С 2013 г. ИВХ нашла свою нишу в лечении достаточно сложных и нередко сомнительных в плане сохранения глаз, особенно у пациентов с двухсторонней ретинобластомой [14]. Основным показанием для применения этой методики является наличие опухолевых отсевов в стекловид-

ное тело, однако ИВХ используется только в комбинации с системной химиотерапией и методами локального воздействия, а также в случае уверенного контроля над первичным опухолевым очагом.

Процедура ИВХ представляет собой инъекцию мелфалана в дозе от 20 до 40 мкг тонкой иглой 32 G в стекловидное тело через конъюнктиву, склеру и pars plana ресничного тела, выполняемую под общей анестезией. Кратность инъекций варьирует от 3 до 8 с оптимальным интервалом в 7–10 дней и напрямую зависит от размеров отсевов (пылевидные, сферические либо облаковидные) и динамики процесса. Ответом на лечение может быть либо полное исчезновение отсевов, либо конверсия их в кальцификаты или аморфные массы неправильной, несферической формы [16, 17].

ЛОКАЛЬНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Лазерная коагуляция является методом выбора и применяется в монорежиме при лечении опухолей у пациентов клинической группы А. Кроме того, этот метод зарекомендовал себя в адьювантном режиме после

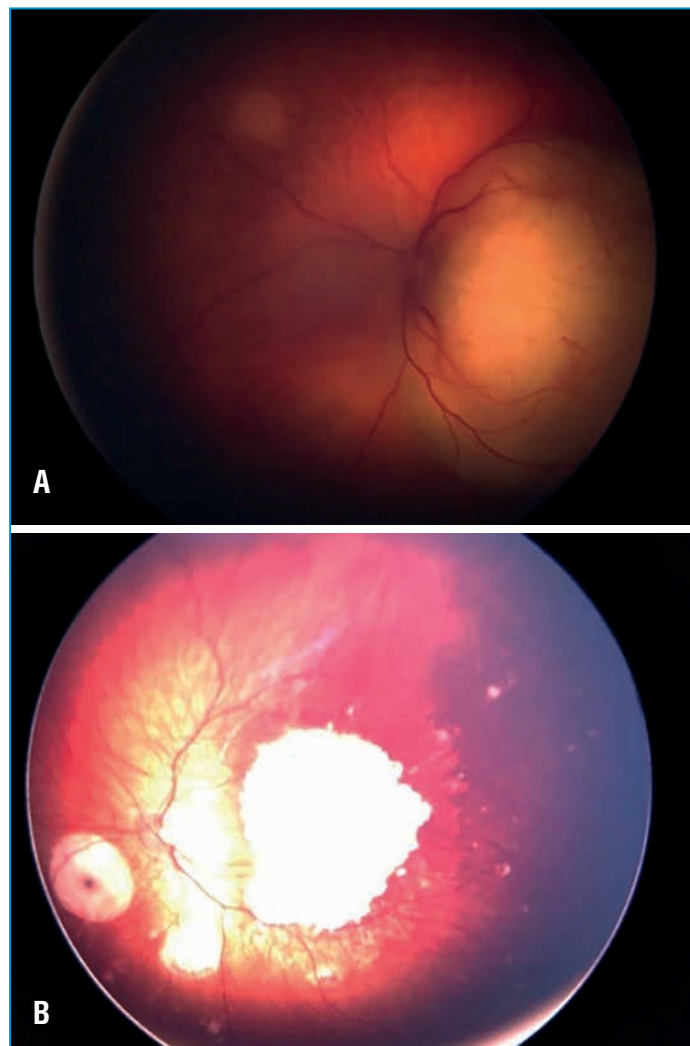


Рис. 1. Мультифокальная ретинобластома до (А) и после (В) лечения (системная химиотерапия + лазерная коагуляция)

Fig. 1. Multifocal retinoblastoma before (A) and after (B) the treatment (systemic chemotherapy + laser photocoagulation)

предварительной системной или локальной химиотерапии (рис. 1), а также в лечении ретинальных или субретинальных рецидивов ретинобластомы [9, 10, 14]. Достоинством метода является отсутствие выраженной перифокальной реакции окружающих опухоль тканей, что позволяет производить лазерную коагуляцию вблизи зрительного нерва [18].

Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) — это метод лазерного воздействия на опухоль путем ее прогревания с помощью диодного лазера, который вызывает процесс гибели опухолевых клеток без прямого коагуляционного эффекта. Впервые метод ТТТ был разработан и применен J.J. Lagendijk в 1982 г. [19]. С тех пор эта методика стала ведущей для лечения постэкваториальных опухолей диаметром до 3 мм и высотой до 1,5 мм, позволяя добиться регрессии более чем 80% опухолей (рис. 2).

В настоящее время большинство офтальмологических центров используют модифицированный диодный лазер с длиной волны 810 нм [20]. В последние годы появились работы, касающиеся способов усиления терапевтического эффекта ТТТ посредством применения хромофоров, а именно индоцианина зеленого [21, 22]. Теоретическое обоснование использования подобных адъювантов заключается в том, что оптимальный эффект теплового воздействия инфракрасного излучения с длиной волны 810 нм осуществляется благодаря поглощению ее нормальным пигментом сетчатки. Однако в случае ретинобластомы, когда сетчатка значительно повреждена и подверглась рубцовым изменениям после предыдущих терапевтических воздействий, фоновый пигмент практически отсутствует. Это приводит к неэффективности ТТТ, в результате чего часть опухолей либо не отвечают на лечение, либо развиваются рецидивы [21, 22]. Пиковая длина волны излучения диодного лазера оптимально совпадает со спектром поглощения индоцианина зеленого. Внутривенное введение препарата за 1 мин до проведения ТТТ значительно повышает ее фототермический эффект.

Криодеструкция при лечении ретинобластомы стала применяться еще в середине 1970-х гг., показывая высокую результативность [23, 24]. Поздние исследования очертили показания и определили место методики в комплексном лечении интраокулярной ретинобластомы [25, 26]. Криохирургию считают показанной при опухолях диаметром до 3,5 мм и толщиной не более 2,5 мм, локализованных в преэкваториальной зоне. Криодеструкция осуществляется жидким азотом с температурой на поверхности криоаппликатора -196 °С.

Брахитерапия — локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора. Локальное облучение ретинобластомы насчитывает более чем 50-летнюю историю применения и относится к числу наиболее ранних органосохраняющих методик [27]. Показанием к применению брахитерапии являются рецидивы опухоли при неэффективности других методов лечения, ее применяют в качестве второй линии после химиотерапии, а также сочетают с другими локальными методами лечения. Возможно первичное использование офтальмоаппликаторов при наличии единичного узла опухоли относительно небольшого размера с проминенцией до 5–7 мм и диаметром не более 12–14 мм [28]. Достоинством терапии с использованием радиоактивных изотопов является то, что она позволяет подвести к новообразованию большую дозу

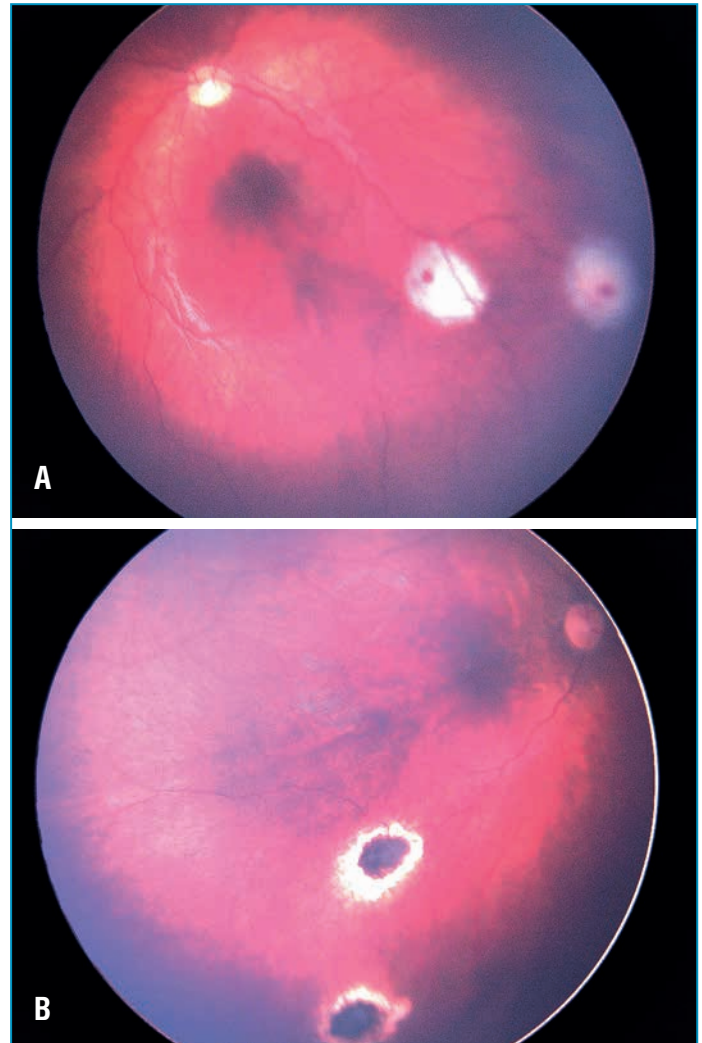


Рис. 2. Ретинобластома группы А до (А) и после (В) транспупиллярной термотерапии

Fig. 2. Groupe A retinoblastoma before (A) and after (B) transpupillary thermotherapy

излучения, не повредив окружающие здоровые ткани. В качестве радиоактивного источника наиболее часто применяют офтальмоаппликаторы с изотопами рутения (Ru-106) и стронция (Sr-90). Офтальмоаппликатор подшивают к склере в области, соответствующей расположению опухоли, удаляют его через 2–4 дня. Условием успешной брахитерапии является правильный расчет дозы облучения, которая должна составлять 80–100 Гр на вершину опухоли при использовании рутения и 120 Гр при использовании стронция [28, 29].

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Диспансерное наблюдение за пациентами с ретинобластомой после окончания лечения осуществляется пожизненно. Всем семьям пациентов с ретинобластомой рекомендовано генетическое консультирование и исследование на наличие герминальной мутации гена *RB1* [29]. В случае выявления наследственных форм заболевания необходимо, с одной стороны, наблюдение за излеченным пациентом в связи с повышенным риском развития у него вторых опухолей, а с другой стороны, более тщательное офтальмологическое обследование здоровых сиблингов. Однако

до сих пор не существует четких рекомендаций, касающихся частоты офтальмологических осмотров членов семей с положительными семейным анамнезом ретинобластомы.

В Институте Кюри было проведено ретроспективное исследование эффективности интенсивного скрининга сиблингов из семей с наследственной ретинобластомой [30]. Для детей из группы высокого риска, а именно имеющих родителей с анамнезом двухсторонней ретинобластомы либо носящих мутацию гена *RB1*, был предложен следующий график наблюдения: первый осмотр — в возрасте 8 дней, далее — ежемесячно до полутора лет, затем — раз в 3 мес. Для сиблингов больных с двухсторонней ретинобластомой и детей пациентов с односторонней ретинобластомой первый осмотр проводится в возрасте 1 мес., далее каждые 2 мес. до 2 лет, затем — каждые 6 мес. до 4 лет. Авторы показали, что скрининг привел к снижению числа энуклеаций или необходимости применения дистанционной ЛТ, однако не повлиял на частоту использования системной ПХТ и улучшение визуальной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в мире накоплен огромный опыт лечения интраокулярной ретинобластомы, позволяющий подходить дифференцированно к каждому случаю заболевания — от энуклеации и системного химиотерапевтического воздействия до применения локальных методов лечения в монорежиме. Определение показаний и ограничений для каждого метода и комбинирование различных терапевтических подходов требуют дальнейшего изучения с учетом приоритетности сохранения жизни ребенка. Не вызывает сомнения тот факт, что лечение ребенка с ретинобластомой требует работы мультидисциплинарной команды, включающей педиатра, офтальмолога, детского онколога, лучевого диагноста, радиотерапевта, интервенционного хирурга, генетика. Крайне важно тщательное наблюдение за излеченными больными. Семьи пациентов с положительным анамнезом ретинобластомы должны быть обязательно информированы о рисках развития опухолей в поколениях и ориентированы на офтальмологический скрининг.

Литература/References

- Abramson D.H., Shields C.L., Jabbour P. et al. Metastatic deaths in retinoblastoma patients treated with intraarterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) worldwide. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3:40. DOI: 10.1186/s40942-017-0093-8.
- Abramson D.H. Chemosurgery for retinoblastoma: what we know after 5 years. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1492–1494. DOI: 10.1001/archophth.2011.354.
- Поляков В.Г. Клинические рекомендации «Ретинобластома». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2017. [Polyakov V.G. Clinical Recommendations «Retinoblastoma». Ministry of Health of the Russian Federation; 2017 (in Russ.).]
- Khelfaoui F., Validire P., Auperin A. et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer*. 1996;77(6):1206–1213. PMID: 8635145.
- Sullivan E.M., Wilson M.W., Billups C.A. et al. Pathologic risk-based adjuvant chemotherapy for unilateral retinoblastoma following enucleation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(6):335–340. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000141.
- Chantada G.L., Dunkel I.J., Antoneli C.B. et al. Risk factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(3):256–260. DOI: 10.1002/pbc.21067.
- Aerts I., Sastre-Garau X., Savignoni A. et al. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1458–1463. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.3962.
- Kaliki S., Shields C.L., Shah S.U. et al. Postenucleation Adjuvant Chemotherapy With Vincristine, Etoposide, and Carboplatin for the Treatment of High-Risk Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1422–1427. DOI: 10.1001/archophth.2011.289.

- Murphree A.L., Villablanca J.G., Deegan III W.F. et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1348–1356. DOI: 10.1001/archophth.1996.0110014054800.
- Shields C.L., Shields J.A., Needle M. et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1997;104:2101–2111. DOI: 10.1016/s0161-6420(97)30053-0.
- Shields C.L., Fulco E.M., Arias J.D. et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond)*. 2013;27:253–264. DOI: 10.1038/eye.2012.175.
- Shields C.L., Meadows A.T., Shields J.A. et al. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1269–1272. DOI: 10.1001/archophth.119.9.1269.
- Yamane T., Kaneko A., Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(2):69–73. DOI: 10.1007/s10147-004-0392-6.
- Francis J.H., Levin A.M., Zabor E.C. et al. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: Ocular and recurrence-free survival. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197081. DOI: 10.1371/journal.pone.0197081.
- Seregard S., Kock E., af Trampe E. Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(2):194–195. DOI: 10.1136/bjo.79.2.194.
- Munier F.L., Gaillard M.C., Balmer A. et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8):1078–1083. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450.
- Francis J.H., Abramson D.H., Gaillard M.C. et al. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1173–1179. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.01.017.
- Augsburger J.J., Faulkner C.B. Indirect ophthalmoscope argon laser treatment of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg*. 1992;23(9):591–593. PMID: 1480365.
- Lagendijk J.J. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma. *Physics in Medicine and Biology*. 1982;27(11):1313–1324. DOI: 10.1088/0031-9155/27/11/002.
- Shields C.L., Santos M.C., Diniz W. et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(7):885–893. PMID: 10408452.
- Hasanreisoglu M., Saktanasate J., Schwendeman R. et al. Indocyanine Green-Enhanced Transpupillary Thermotherapy Retinoblastoma: Analysis of 42 Tumors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52(6):348–354. DOI: 10.3928/01913913-20150929-17.
- Al-Haddad C.E., Abdulaal M., Saab R.H., Bashshur Z.F. Indocyanine Green-Enhanced Thermotherapy for Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2015;1(2):77–82. DOI: 10.1159/000368558.
- Molteni A.C. Efficacy of cryotherapy in retinoblastoma. *S Afr Med J*. 1976;50(28):1089–1092. PMID: 959914.
- Faris B.M., Tarakji M.S., Baghdassarian S.A., To'mey K.F. The role of cryotherapy in the management of early lesions of retinoblastoma. *Ann Ophthalmol*. 1978;10(8):1005–1008. PMID: 697276.
- Shields J.A., Parsons H., Shields C.L., Giblin M.E. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(3):260–264. DOI: 10.1016/0002-9394(89)90116-5.
- Abramson D.H., Ellsworth R.M., Rozakis G.W. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(8):1253–1256. DOI: 10.1001/archophth.1982.01030040231003.
- Bellerive C., Singh A.D. Radiation Retinopathy 47 Years following Brachytherapy for Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2017;4(3):157–160. DOI: 10.1159/000481312.
- Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Онкопедиатрия*. 2018;5(3):175–187. [Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Modern Possibilities of Organ Preserving Treatment in Children with Intraocular Retinoblastoma. *Onkopediatriya*. 2018;5(3):175–187 (in Russ.).] DOI: 10.15690/onco.v5i3.1935.
- 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.: Фалкон Принт; 2019. [Kuleva S.A., Ivanova S.V. et al. Retinoblastoma: clinical features, diagnosis and treatment. SPb.: Falcon Print; 2019 (in Russ.).]
- Rothschild P.R., Lévy D., Savignoni A. et al. Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study. *Eye (Lond)*. 2011;25(12):1555–1561. DOI: 10.1038/eye.2011.198.

Сведения об авторах:

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

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

Садовникова 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.**

About the authors:

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

¹Svetlana A. Kuleva — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, ORCID iD 0000-0003-0390-8498;

²Natal'ya N. Sadovnikova — Cand. of Sci. (Med.), Head of Ophthalmological Department, ORCID iD 0000-0002-5943-1046;

²Mikhail I. Komissarov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Interventional Radiology Procedures, ORCID iD 0000-0003-4788-7561;

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

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

³Natal'ya A. Shchegoleva — 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. Rauchfuss 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.**

Использование термографии при заднем склерите

А. Кавали, С. Санджай, П. Махендрадас, Р. Шетти

Глазная больница Нараяна Нетралая, Бангалор, Индия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможности термографии при заднем склерите (ЗС).

Материал и методы: проведено проспективное наблюдательное исследование «случай — контроль», в котором приняли участие 6 пациентов с односторонним ЗС (исследуемая группа) и 10 здоровых добровольцев (контрольная группа). Всем участникам исследования было проведено измерение температуры глазной поверхности (ТПП) с помощью бесконтактной тепловизионной камеры (FLIR™), встроенной в смартфон (CAT S 60). Разницу ТПП между пораженным и здоровым глазом на термограммах (Δt) измеряли на каждом визите в группе ЗС и в контрольной группе. Рассчитывали максимальную Δt (Δt_{Max}) и минимальную Δt (Δt_{Min}) для каждого глаза, а также амплитуду колебаний ($amp\Delta t$), представляющую собой разницу между Δt_{Max} и Δt_{Min} . Сравнивали $amp\Delta t$ между исследуемой группой и контрольной группой.

Результаты исследования: В-сканирование показало утолщение задних отделов склеры во всех случаях ЗС. При офтальмоскопии отмечалось наличие хориоидальных складок ($n=4$), складок внутренней пограничной мембраны ($n=2$), субретинальной жидкости ($n=3$) и отека диска зрительного нерва ($n=2$). На момент первого обследования Δt была максимальной у всех пациентов с ЗС, после начала лечения она снижалась неодинаково. Среднее значение $amp\Delta t$ в группе ЗС составляло $1,21^\circ\text{C}$ (диапазон $1,47-1,04^\circ\text{C}$), в контрольной группе — $0,44^\circ\text{C}$ (диапазон $0,13-0,63^\circ\text{C}$). В 3 случаях у пациентов с ЗС отмечены рецидивы и зафиксированы резкие скачки ТПП.

Заключение: в данной работе описывается новая методология измерения и мониторинга ТПП. Наше исследование успешно продемонстрировало увеличение ТПП при ЗС, определяемое при термографии. Рекомендуются дальнейшие, более крупные исследования для изучения возможностей термографии с целью обнаружения скрытого или субклинического воспалительного процесса в глазу.

Ключевые слова: термография глаза, задний склерит, температура глазной поверхности, температура глаза, скрытое воспаление.

Для цитирования: Кавали А., Санджай С., Махендрадас П., Шетти Р. Использование термографии при заднем склерите. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):204–208. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-204-208.

Thermography in posterior scleritis

A. Kawali, S. Sanjay, P. Mahendradas, R. Shetty

Narayana Nethralaya Eye Hospital, Bangalore, India

ABSTRACT

Aim: to evaluate the utility of thermography in posterior scleritis (PS).

Patients and Methods: this prospective observational case-control study included 6 patients with monolateral PS (study group) and 10 healthy volunteers (control group). Ocular surface temperature (OST) was measured in all participants using a non-contact thermal camera (FLIR™) integrated onto a smartphone (CAT S 60). The difference in OST between the affected eye and the healthy (fellow) eye on thermograms (Δt) was measured at each visit in both groups. Maximum (Δt_{Max}) and minimum (Δt_{Min}) Δt for each eye as well as the amplitude of fluctuations ($amp\Delta t$) referred to as the difference between Δt_{Max} and Δt_{Min} were calculated for each eye. $amp\Delta t$ was compared between the groups.

Results: in a total of 6 PS patients, B-scan ultrasonography revealed the thickening of the posterior sclera. Choroidal folds ($n=4$), internal limiting membrane fold ($n=2$), subretinal fluid ($n=3$), and optic disc edema ($n=2$) were identified by eye fundus exam. At presentation, Δt was maximum in all PS patients and reduced unequally after starting treatment. Mean $amp\Delta t$ was 1.21°C ($1.47-1.04^\circ\text{C}$) in PS group and 0.44°C ($0.13-0.63^\circ\text{C}$) in the control group. 3 out of 6 PS patients were diagnosed with recurrences as demonstrated by OST spikes compared to previous measurements.

Conclusion: this article describes a novel technique of the measurement and monitoring of OST. It was demonstrated that PS is associated with the increase in OST measured by thermography. Further large-scale studies are needed to evaluate the potentialities of thermography for detecting occult or subclinical intraocular inflammation.

Keywords: ocular thermography, posterior scleritis, ocular surface temperature, eye temperature, occult inflammation.

For citation: Kawali A., Sanjay S., Mahendradas P., Shetty R. Thermography in posterior scleritis. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):204–208. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-204-208.

ВВЕДЕНИЕ

Роль термографии в медицине довольно значима и хорошо известна. Этот метод часто используется в ревматологии для диагностики и последующего наблюдения за те-

чением артрита, в онкологии — для выявления рака груди, в дерматологии — для выявления различных кожных заболеваний, даже для диагностики импотенции [1–4]. В офтальмологии измерение температуры глазной по-

верхности (ТГП) ранее не получило широкого распространения вследствие того, что термографы старого образца предполагали контактную методику измерения [5]. Существенным недостатком этих приборов была необходимость прямого контакта с роговицей, что провоцировало повышенное слезоотделение и тем самым снижало точность измерений. Такие устройства, как термистор и термопара измеряли температуру, можно сказать, между воздухом и роговицей, кроме того, сам контактный зонд обладал охлаждающим эффектом [6]. Радиометрические устройства, такие как болометр, основанные на изменении электрического сопротивления термочувствительного элемента при его нагревании вследствие поглощения измеряемого потока излучения, хотя и являлись технически бесконтактными, но в момент измерения должны были находиться очень близко к поверхности роговицы, вызывая негативную реакцию у пациента [7]. В 1968 г. R. Mapstone провел исследование на 53 больных с острым передним увеитом с использованием болометра [8] и выявил повышение температуры роговицы и кожных покровов периорбитальной области у всех пациентов. Более того, он выявил связь увеита с системным заболеванием у пациентов, у которых относительное повышение температуры поверхности роговицы составляло более 1 °С. Позже R. Mapstone описал термографические паттерны в норме и при различных патологических состояниях глаза с помощью инфракрасной камеры [9], продемонстрировал снижение температуры правого глаза, а также в области лба справа при стенозе правой внутренней сонной артерии.

По мере технического совершенствования аппаратуры [10, 11] когда стало возможным использование бесконтактных приборов для проведения термографии в офтальмологии, стали появляться исследования, демонстрирующие важную роль этого метода при таких патологиях, как синдром «сухого глаза», передний увеит и другие заболевания, обусловленные изменениями глазной поверхности [11–13]. Установлено, что при синдроме «сухого глаза» ТГП может снижаться [11]. При кератитах, связанных с дисфункцией мейбомиевых желез, также фиксировалась более низкая температура роговицы [13]. Возможным объяснением этих наблюдений может быть усиление испарения слезной пленки, приводящее к охлаждению поверхности глаза.

Различные воспалительные заболевания глаз могут быть выявлены при рутинном осмотре с помощью щелевой лампы, но в случае скрытого воспаления, например при заднем склерите (ЗС), необходимо применение дополнительных методов. В некоторых случаях диагноз может оставаться неясным даже после клинического обследования и В-сканирования (УЗИ глаза), поскольку объем данных, полученных при их применении, недостаточен. Использование в таких случаях термографии для выявления повышенной ТГП может дать дополнительную информацию, позволяющую диагностировать воспалительные процессы.

Эта методика может быть полезной и при наблюдении за динамикой состояния глаза пациента, а также в случае самоизоляции при пандемии COVID-19, когда пациенты не могут посетить врача-специалиста. Это простое портативное бесконтактное устройство может помочь врачам оценить воспаление при проведении телеконсультации, а также задокументировать полученные данные.

Цель нашего исследования — изучить возможности использования термографической камеры для выявления повышенной ТГП у пациентов с подтвержденным ЗС и для оценки вариабельности ТГП после начала лечения в рамках динамического наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное наблюдательное исследование «случай — контроль» было проведено с мая 2017 г. по май 2019 г. Исследование было одобрено внутренним наблюдательным советом и соответствовало принципам Хельсинкской декларации.

В исследуемую группу были включены пациенты с клиникой увеита и ЗС на одном глазу (n=6). Диагноз ЗС устанавливался в соответствии с общепринятыми клиническими и ультразвуковыми критериями [14, 15]: была проведена термография с последующим В-сканированием для измерения задней толщины склеры и подтверждения диагноза. Пациенты получали терапию пероральными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (эторикоксиб 60 мг 1 р./сут или индометацин 75 мг 2 р./сут в течение 1–2 нед.) и/или пероральными (преднизолон 1 мг/кг с постепенным снижением дозы) и местными стероидами (преднизолон 6 р./сут с постепенным снижением дозы), а также, по показаниям, иммуномодулирующую терапию (метотрексат 15–20 мг/нед. у трех пациентов). В исследование не включались пациенты, уже получавшие лечение на момент обращения, имеющие двусторонний ЗС, глазные или системные заболевания (помимо с ЗС в исследуемой группе), которые могли бы повлиять на ТГП: синдром «сухого глаза», воспалительные заболевания (особенно области орбиты и придаточного аппарата), глазной ишемический синдром, недавний синусит или лихорадка в анамнезе.

Динамическое наблюдение и оценка состояния процесса с применением термографии у пациентов с ЗС осуществлялись как минимум на 4 последовательных визитах, в группе контроля — каждые 5 дней в течение 3 нед. (суммарно также 4 визита). Единый протокол обследования соблюдался для всех пациентов в исследуемой и контрольной группах при каждом визите. Все пациенты обследовались одним врачом в одном и том же помещении глазного госпиталя с использованием одного и того же оборудования.

Проводилась биомикроскопия, непрямая офтальмоскопия (без контакта с поверхностью глаза) после медикаментозного мидриаза (тропикамид 0,8% и фенилэфрин 5%). Термография выполнялась спустя 5 мин после вышеперечисленных процедур, использовалась тепловизионная камера FLIR™, встроенная в мобильный телефон Cat S 60™ (тепловое разрешение 80×60, 9 Гц, чувствительность 0,15 °С). Камеру размещали таким образом, чтобы на экране термографа отображалось лицо пациента: глаза — в центре, виски — близко к краям экрана, лоб и нос должны быть видимыми (рис. 1). Непосредственно перед снимком пациента просили 1 раз моргнуть. Термография проводилась при отсутствии контактных линз, туши для ресниц и других косметических средств. Термограммы оценивались одним исследователем. Разница ТГП между пораженным и здоровым глазом (Δt) вычислялась с помощью встроенного мобильного приложения FLIR Tools. В контрольной группе Δt рассчитывалась как разница ТГП между глазами с более высоким и более низким средним значением этого пока-

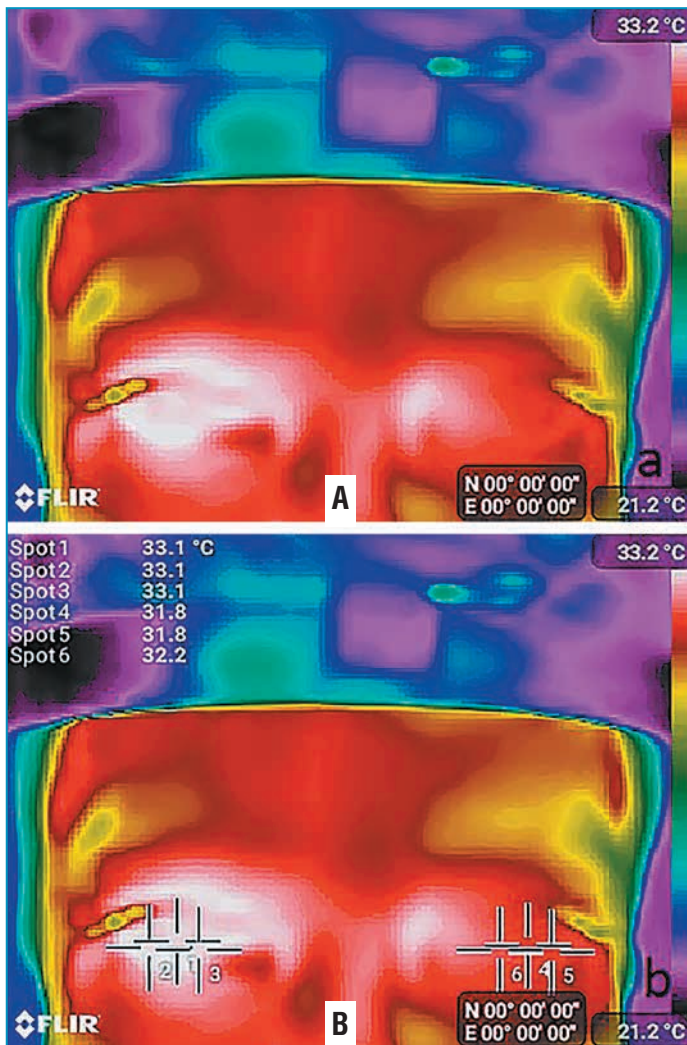


Рис. 1. Термография пациента № 6, первый визит. А — белый цвет на OD свидетельствует о повышенной ТГП по сравнению с OS. На экране справа — тепловая шкала от более низкой температуры (внизу) к более высокой (вверху). В — измерение проводилось в трех точках на каждом глазу, учитывалось среднее значение; слева вверху показаны значения ТГП для каждой точки

Fig. 1. Thermography, patient No. 6 (at presentation). A — white color indicates higher OST in the right eye compared to the left eye. Right, temperature scale (bottom: the lowest temperature; top: the highest temperature). B — the measurements were performed at three points in each eye. Mean value was calculated. Top left, OST for each point

зателя. Для каждого пациента была рассчитана амплитуда колебаний температуры ($\text{amp}\Delta t$): из максимального значения Δt (Δt_{Max}) (чаще всего — на первом визите) вычитали минимальное значение (Δt_{Min}) (чаще всего — в конце лечения) (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемую группу составили 6 пациентов с ЗС (мужчин — 3, женщин — 3), средний возраст — 45,33 года (диапазон 22–59 лет), в контрольную группу вошли 10 человек (мужчин — 2, женщин — 8), средний возраст — 45 лет (диапазон 23–58 лет).

Все пациенты предъявляли жалобы на боль в пораженном глазу, 4 из них отмечали снижение зрения.

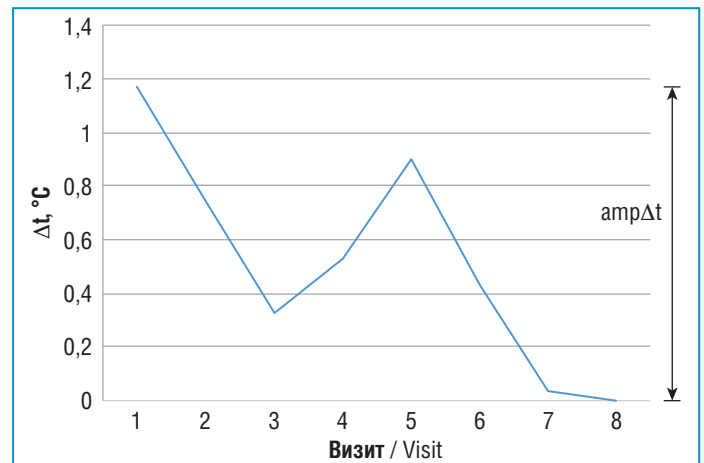


Рис. 2. График изменения ТГП у пациента № 6 с ЗС, показывающий разницу температур (Δt) между пораженным и здоровым глазом, а также амплитуду колебаний ($\text{amp}\Delta t$)

Fig. 2. Changes in OST in a patient with PS. The plot demonstrates the differences in OST (Δt) between the affected and healthy eye as well as the amplitude of fluctuations ($\text{amp}\Delta t$)

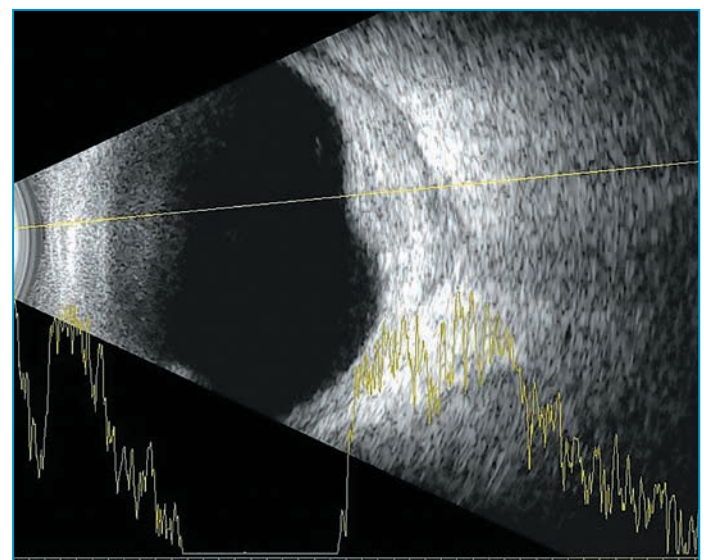


Рис. 3. В-сканирование пораженного глаза у пациента № 6 с ЗС; отмечается узловое утолщение задней склеры со скоплением жидкости в субтеноновом пространстве

Fig. 3. B-scan of the affected eye (PS patient No. 6). Nodular thickening of the posterior sclera and sub-Tenon's fluid

У 4 пациентов отмечалась гиперемия в верхнем конъюнктивальном своде, других патологических изменений в переднем отрезке глаза выявлено не было. При офтальмоскопии отмечалось наличие хориоидальных складок ($n=4$), складок внутренней пограничной мембраны ($n=2$), субретинальной жидкости ($n=3$) и отека диска зрительного нерва ($n=2$). В-сканирование показало утолщение задних отделов склеры от легкой степени до тяжелой во всех случаях (диапазон 2,1–3,94 мм). В 3 случаях был выявлен узловой ЗС (рис. 3).

У пациента № 1 в фазе активного воспаления Δt_{Max} составляла 1,77 °C, а при разрешении процесса Δt_{Min} — 0,43 °C, следовательно, $\text{amp}\Delta t$ достигала 1,34 °C. Аналогичным образом $\text{amp}\Delta t$ рассчитывали из значений Δt_{Max} и Δt_{Min} во всех случаях (табл. 1). $\text{amp}\Delta t$ в контроль-

Таблица 1. Амплитуда колебаний Δt
Table 1. Amplitude of Δt fluctuation

	Пациент Patient	Δt Max	Δt Min	amp Δt	Средняя amp Δt Mean amp Δt
Задний склерит Posterior scleritis	1	1,77	0,43	1,34	1,21
	2	0,6	-0,4	1	
	3	0,8	-0,67	1,47	
	4	0,3	-0,8	1,1	
	5	0,53	-0,33	1,32	
	6	1,04	0,0	1,04	
Контроль Control	1	0,17	-0,07	0,24	0,44
	2	0,04	-0,43	0,47	
	3	0,5	-0,13	0,63	
	4	0,3	-0,27	0,57	
	5	0,17	-0,2	0,37	
	6	0,3	-0,1	0,4	
	7	0,26	-0,34	0,6	
	8	0,2	-0,24	0,44	
	9	0,23	0,1	0,13	
	10	0,6	0,03	0,63	

ной группе оказалась ниже по сравнению с этим показателем в группе ЗС: среднее значение amp Δt в группе ЗС составило 1,21 °C (диапазон 1,47–1,04 °C), в контрольной группе — 0,44 °C (диапазон 0,13–0,63 °C). В 3 случаях (пациенты № 3, 4, 6) при ЗС были рецидивы после снижения дозы стероидов, что отразилось в увеличении ТПП (и Δt) по сравнению с показателями, полученными на визитах до рецидива.

ОБСУЖДЕНИЕ

Об увеличении ТПП на фоне глазных воспалительных процессов, за исключением ЗС, ранее сообщалось в различных исследованиях [13, 16]. Сложности в диагностике ЗС могут возникнуть вследствие недостаточного опыта, субклинического течения воспаления или атипичности симптомов. При В-сканировании можно выявить утолщение задних отделов склеры, которое иногда бывает обусловлено другими заболеваниями невоспалительного характера. Интенсивность боли, которая является частым симптомом при ЗС, может варьировать у разных пациентов, иногда боль и вовсе отсутствует. Измерение ТПП может помочь врачу-офтальмологу заподозрить воспалительное заболевание.

Выполненное нами исследование показало, что амплитуда колебаний ТПП больше в глазах с ЗС в сравнении со здоровыми глазами, т. е. ТПП повышается во время активного воспаления при ЗС и возвращается к исходному уровню после разрешения воспаления. Нами также показано,

что в норме температура глаза переменчива, но эти колебания незначительны по сравнению с таковыми при воспалительном процессе.

Меняющаяся от визита к визиту ТПП серьезно влияла на точность ее измерения. Для минимизации такого влияния нами проводилось измерение разницы температуры правого и левого глаза с использованием одного и того же термографа в одном и том же помещении. Оценка разницы температур (Δt) позволяет значительно уменьшить погрешности измерений, вызванные внешними факторами (температура окружающей среды, влажность), а также ежедневными колебаниями температуры тела пациента, изменениями глазного кровотока, кроме того, колебаниями ТПП в рамках одной серии измерений. В контрольной группе пациентов абсолютные показатели ТПП имели довольно широкий разброс от визита к визиту, однако вариабельность Δt , показывающая разницу между OD и OS, была значительно ниже, чем у пациентов с ЗС. Это позволило получить относительно стабильный температурный параметр для динамической оценки ТПП на разных визитах.

У здоровых пациентов отмечается небольшая разница температур между двумя глазами, обычно не превышающая 0,62 °C [17]. В исследуемой нами небольшой контрольной группе показатели Δt Max также не превышали 0,6 °C. Таким образом, можно заподозрить одностороннюю патологию, когда разница температур между двумя глазами больше 0,6 °C. Но все же могут быть исключения: например, в группе ЗС у пациента № 4 Δt Max составляла всего 0,3 °C в период активного воспаления. Когда воспаление разрешилось, Δt упала до -0,8 °C, что доказывает: пораженный глаз данного пациента обычно (базальная температура) имел более низкую температуру, чем здоровый глаз. Мы считаем amp Δt надежным индикатором для мониторинга ТПП при одностороннем воспалительном процессе в глазу. По аналогии с колебанием уровня внутриглазного давления в здоровых глазах, выявляемом при бесконтактной тонометрии, знание своей индивидуальной amp Δt ТПП, выявленной методом термографии, позволит заподозрить воспалительный процесс в глазу при выходе значений за пределы индивидуальной нормы. Среднее значение amp Δt в контрольной группе составляло 0,44 °C (диапазон 0,13–0,63 °C), что было значительно ниже, чем в исследуемой группе (1,2 °C, диапазон 1,04–1,47 °C). Таким образом, нами показано, что термография может обнаружить увеличение ТПП в клинически диагностированных случаях ЗС и использоваться для оценки динамики воспалительного процесса. При ЗС не всегда могут присутствовать такие характерные признаки, как боль, наличие хориоидальных складок или субретинальной жидкости, а также выявляемые при В-сканировании жидкость в субтенонновом пространстве или локальное утолщение склеры, которое может встречаться и при некоторых невоспалительных заболеваниях. В таких случаях термография поможет дифференцировать воспалительную патологию от невоспалительной. Мы предполагаем, что даже различия в локализации воспалительного процесса будут по-разному влиять на показатели ТПП. Так, например, при сравнении хориоидальной гранулемы и узлового ЗС температура будет выше при ЗС из-за особенностей теплопроводности тканей склеры. Термографию можно рассматривать как важный диагностический метод в условиях самоизоляции при пандемии COVID-19, так как она дает возможность пациентам

самостоятельно провести объективное исследование органа зрения и отправить результаты врачу в рамках телемедицинской консультации, что очень актуально для динамического наблюдения пациентов с ЗС. Зная индивидуальную амрΔt у конкретного пациента, на основании присланных им данных термографии врач может заподозрить рецидив воспалительного процесса.

Бесконтактная термография может найти свое применение в качестве скринингового метода для выявления скрытых воспалительных процессов у лежачих больных или детей.

Ограничениями данного исследования следует считать малую численность групп, включение только пациентов с односторонним ЗС, использование тепловизионной камеры с низким разрешением и проведение работы одним исследователем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в условиях пандемии COVID-19 интерес к термографии стремительно растет как у офтальмологов, так и у врачей многих других специальностей.

В данном исследовании доказан факт увеличения ТПП при активном скрытом воспалительном процессе на примере пациентов с ЗС. Также показана важность измерения Δt и амрΔt. Исходя из анализа литературных источников, представленные нами результаты — первый описанный опыт измерения ТПП при динамическом наблюдении пациентов с ЗС. Рекомендуется дальнейшее проведение более крупных исследований с использованием специализированной глазной термографической камеры с высоким разрешением для подтверждения полученных в данной работе результатов и изучения возможностей термографии при других скрытых воспалительных заболеваниях глаза.

Литература/References

1. Pauk J., Wasilewska A., Ihnatouski M. Infrared Thermography Sensor for Disease Activity Detection in Rheumatoid Arthritis Patients. *Sensors* (Basel). 2019;19(16):3444. DOI: 10.3390/s19163444.
2. Mambou S.J., Maresova P., Krejcar O. et al. Breast Cancer Detection Using Infrared Thermal Imaging and a Deep Learning Model. *Sensors* (Basel). 2018;18(9):2799. DOI: 10.3390/s18092799.
3. Mohammed J.A., Balma-Mena A., Chakkittakandiyil A. et al. Infrared Thermography to Assess Proliferation and Involution of Infantile Hemangiomas: A Prospective Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2014;150(9):964–969. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.112.
4. Ng W.K., Ng Y.K., Tan Y.K. Qualitative study of sexual functioning in couples with erectile dysfunction: prospective evaluation of the thermography diagnostic system. *J Reprod Med.* 2009;54(11–12):698–705. PMID: 20120904.
5. Schwartz B. Environmental temperature and the ocular temperature gradient. *Arch Ophthalmol.* 1965;74:237–243. DOI: 10.1001/archophth.1965.00970040239022.
6. Rosen R.F., Fatt I. Temperature measurements in the eye. *Exp Eye Res.* 1977;25:325–341.
7. Mapstone R. Determinants of corneal temperature. *Br J Ophthalmol.* 1968;52:729–741. DOI: 10.1136/bjo.52.10.729.
8. Mapstone R. Corneal thermal patterns in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1968;52:917–921. DOI: 10.1136/bjo.52.12.917.
9. Mapstone R. Ocular thermography. *Br J Ophthalmol.* 1970;54(11):751–754. DOI: 10.1136/bjo.54.11.751.
10. Tan J.H., Ng E.Y., Acharya U.R. An efficient automated algorithm to detect ocular surface temperature on sequence of thermograms using snake and target tracing function. *J Med Syst.* 2011;35:949–958. DOI: 10.1007/s10916-010-9552-6.

11. Tan L.L., Sanjay S., Morgan P.B. Screening for dry eye disease using infrared ocular thermography. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016;39(6):442–449. DOI: 10.1016/j.clae.2016.08.004.
12. Rushton J.O., Tichy A., Nell B. Introduction of the use of thermography and thermometry in the diagnosis of uveitis in horses: a pilot project. *Vet Rec Open.* 2015;2(1): e000089. DOI: 10.1136/vetreco-2014-000089.
13. Kawali A.A. Thermography in ocular inflammation. *Indian J Radiol Imaging.* 2013;23:281–283. PMID: 24347863.
14. Suhr K.S., Patel S.S. Evaluation of Diagnostic Criteria for B-Scan Ultrasonography in Posterior Scleritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(7):612.
15. Agrawal R., Lavric A., Restori M. et al. Posterior Nodular Scleritis: Clinico-Sonographic Characteristics and Proposed Diagnostic Criteria. *Retina.* 2016;36:392–401. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000699.
16. Minatel Riguette C., Minicucci W.J., Moura Neto A. et al. Value of Infrared Thermography Camera Attached to a Smartphone for Evaluation and Follow-up of Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:7065713. DOI: 10.1155/2019/7065713.
17. Tan J.H., Ng E.Y.K., Acharya R.U., Chee C. Infrared thermography on Ocular surface temperature: a review. *Infrared Phys Technol.* 2009;52(4):97–108. DOI: 10.1016/j.infrared.2009.05.002.

Сведения об авторах:

Анкуш А. Кавали — MD, DNB, врач-консультант отделения увеитов и иммуноопосредованных заболеваний глаз, ORCID iD 0000-0002-5536-8051;

Сринивасан Санджай — MBBS, DNB, врач-консультант отделения увеитов и иммуноопосредованных заболеваний глаз, ORCID iD 0000-0001-9756-1207;

Падмамалини Махендрадас — MBBS, DNB, руководитель отделения увеитов и иммуноопосредованных заболеваний глаз, ORCID iD 0000-0002-6137-8870;

Рохит Шетти — DNB, FRCS, PhD, руководитель отделения хирургии роговицы и рефракционной хирургии, ORCID iD 0000-0002-4556-1587.

Глазная больница Нараяна Нетрала. 121/С, Корд-Роуд, Бангалор, 560010, Индия.

Контактная информация: Анкуш А. Кавали, e-mail: akawali332@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 23.05.2020.**

About the authors:

Ankush A. Kawali — MD, DNB, Consultant in Uveitis and Ocular Immunology Department, ORCID iD 0000-0002-5536-8051;

Srinivasan Sanjay — MBBS, DNB, Consultant in Uveitis and Ocular Immunology Department, ORCID iD 0000-0001-9756-1207;

Padmamalini Mahendradas — MBBS, DNB, Head of Uveitis and Ocular Immunology Department, ORCID iD 0000-0002-6137-8870;

Rohit Shetty — Head of Cornea and Refractive Surgery Department, ORCID iD 0000-0002-4556-1587.

Narayana Nethralaya Eye Hospital. 121/C, Chord Rd, Rajajinagar, Bengaluru, Karnataka, 560010, India.

Contact information: Ankush A. Kawali, e-mail: akawali332@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 23.05.2020.**

Эффективность и переносимость комбинированного использования ингибиторов ангиогенеза в клинической практике

А.В. Куроедов^{1,2}, О.В. Гапонько^{1,2}, В.В. Городничий¹, С.В. Диордийчук¹, И.В. Кондракова¹, Н.М. Сольнов¹, Н.Е. Фомин^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность и переносимость ингибиторов ангиогенеза (ИАГ) афлиберцепта (2,0 мг) и ранибизумаба (0,5 мг) при комбинированном применении в лечении пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в условиях рутинной клинической практики.

Материал и методы: были включены результаты обследования 55 пациентов (65 глаз) с поздней стадией «влажной» формы ВМД, разделенных на 2 группы. 1-ю группу составили пациенты с классической хориоретинальной неоваскуляризацией (ХНВ) — 32 глаза, 2-ю — пациенты со скрытой формой ХНВ (33 глаза). Выполнялось определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), уровня внутриглазного давления, средней толщины слоя нервных волокон сетчатки. Проводилось сравнение этих данных в разные периоды динамического наблюдения на фоне проводимого лечения.

Результаты исследования: продолжительность заболевания ВМД по состоянию на январь 2019 г. (дата начала исследования) для всех пациентов составила 36 (19; 47) мес., для 1-й группы эти значения составили 30 (12; 44) мес., во 2-й группе продолжительность заболевания была 36 (23; 48) мес. ($p > 0,05$). Установлено, что первое интравитреальное введение ИАГ было выполнено через 7,5 (3,5; 9,5) мес. от момента постановки диагноза ВМД в 1-й группе и через 7 (3; 11) мес. — во 2-й группе. Статистически достоверные различия во внутригрупповых интервалах были установлены при сравнении между различными периодами наблюдения. Во 2-й группе было выявлено больше изменений в интервалах между интравитреальными введениями. Исходные и финальные значения МКОЗ за весь период наблюдения, составивший 29,5 (19,5; 38) мес. для 1-й группы и 28 (25; 44) мес. для 2-й группы, не отличались как при внутригрупповом, так и при межгрупповом типе статистических анализов ($p > 0,05$).

Заключение: избранная тактика ведения пациентов с «влажной» формой ВМД, использованная в клинической практике, несколько отличалась от классических рекомендаций, но не оказала негативного влияния на зрительные функции пациентов за данный промежуток времени.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, ингибиторы ангиогенеза, интравитреальное введение, уровень ВГД, афлиберцепт, ранибизумаб.

Для цитирования: Куроедов А.В., Гапонько О.В., Городничий В.В. и др. Эффективность и переносимость комбинированного использования ингибиторов ангиогенеза в клинической практике. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):209–215. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-209-215.

Effectiveness and tolerability of the combined use of anti-VEGF agents in clinical practice

A. V. Kuroyedov^{1,2}, O. V. Gapon'ko^{1,2}, V. V. Gorodnichiy¹, S. V. Diordiychuk¹, I. V. Kondrakova¹, N. M. Sol'nov¹, N. E. Fomin^{1,2}

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

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

ABSTRACT

Aim: to assess the effectiveness and tolerability of anti-VEGF agents, aflibercept (2.0 mg) and ranibizumab (0.5 mg), in the combined treatment for wet age-related macular degeneration (AMD) in routine clinical practice.

Patients and Methods: 55 patients (65 eyes) with the late stage of wet AMD were divided into two groups. Group 1 included 32 eyes with classic choroidal neovascularization (CNV) and group 2 included 33 eyes with occult CNV. Best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were measured. These parameters were compared at different time points during the treatment.

Results: overall AMD duration (January 2019) was 36 (19; 47) months being 30 (12; 44) months in group 1 and 36 (23; 48) months in group 2 ($p > 0.05$). The first intravitreal administration of an anti-VEGF drug was performed 7.5 (3.5; 9.5) months after AMD diagnosis in group 1 and 7 (3; 11) months after AMD diagnosis in group 2. Significant differences in intragroup intervals were revealed between various follow-up periods. More differences were identified for the intervals between intravitreal administrations in group 2. Baseline and final BCVA during the entire follow-up which was 29.5 (19.5; 38) months in group 1 and 28 (25; 44) months in group 2 demonstrated neither intragroup nor intergroup differences ($p > 0.05$).

Conclusion: our management strategy for wet AMD is somewhat different from conventional guidelines. However, it has no significant impact on visual acuity during the follow-up.

Keywords: age-related macular degeneration, anti-VEGF drugs, intravitreal administration, IOP level, aflibercept, ranibizumab.

For citation: Kuroyedov A.V., Gapon'ko O.V., Gorodnichiy V.V. et al. Effectiveness and tolerability of the combined use of anti-VEGF agents in clinical practice. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):209–215. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-209-215.

ВВЕДЕНИЕ

Современный алгоритм лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) подразумевает тактику с назначением анти-VEGF препаратов в виде последовательных неоднократных интравитреальных инъекций (ИВИ) [1]. В настоящее время продолжается дискуссия, касающаяся персонального подбора режимов таких назначений. Практика показывает, что актуальными являются 3 режима: 1) фиксированный, подразумевающий проведение инъекций препарата через нормированные промежутки времени; 2) режим «по потребности», подразумевающий ежемесячный мониторинг состояния и выполнение инъекций в ответ на возобновление клинических проявлений заболевания вследствие активизации хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ); 3) режим «лечить и увеличивать интервал», подразумевающий проведение инъекций анти-VEGF препаратов 1 раз в месяц до исчезновения признаков активности заболевания, в случае отсутствия признаков активности заболевания интервал между инъекциями последовательно увеличивают [2, 3]. В то же время клиническая практика применения ингибиторов ангиогенеза (ИАГ) по большей части отличается от рекомендованных многоцентровыми исследованиями, что связано с многочисленными обременениями [4–13]. Представленные выше режимы имеют свои преимущества и ограничения, а их выбор в каждом конкретном случае обусловлен поиском баланса между эффективностью лечения и сложностью контроля за его соблюдением, поддержанием высокого уровня приверженности терапии и ее стоимостью. Таким образом, с учетом высокой распространенности ВМД выбор режима лечения остается одним из приоритетов современной офтальмологии [14, 15].

Целью исследования стало определение эффективности и переносимости ИАГ афлиберцепта (2,0 мг) и ранибизумаба (0,5 мг) при комбинированном применении в лечении пациентов с «влажной» формой ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В итоговую базу данных комбинированного когортного клинического исследования, проведенного в период с января по июль 2019 г. на клинической базе ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, были включены результаты обследования 55 пациентов (65 глаз) с поздней стадией «влажной» формы ВМД [16, 17]. Пациентов женского пола было 20 (36,4%), мужского — 35 (63,6%). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 79 (74; 83) лет: пациентов женского пола — 79 (76; 83) лет, мужского пола — 80 (73; 83) лет ($p > 0,05$). В 1-й группе средний возраст составил 79,5 (73,5; 83) года, во 2-й группе — 79 (74; 83) лет ($p > 0,05$). Таким образом, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, средний возраст пациентов был старческим. Для классификации групп пациентов была использована схема, предложенная Л.И. Балашевичем с соавт. (2011), учитывающая

как традиционное деление ВМД на «сухую» и «влажную» формы, так и их различные варианты (рис. 1, 2) [18].

Исходя из целей и дизайна исследования было выделено 2 группы пациентов с «влажной» формой ВМД: 1-я группа — 32 пациента с классической ХНВ (32 глаза), 2-я группа — 33 пациента со скрытой ХНВ (33 глаза). На момент формирования базы данных, с учетом комбинированного дизайна исследования, пациенты находились на лечении с использованием динамического наблюдения, им было выполнено не менее 3 последовательных инъекций разных ИАГ. Пациенты обеих групп получали последовательные инъекции двух анти-VEGF препаратов, разрешенных для применения в Российской Федерации в режиме «по потребности» (Pro Re Nata, PRN).

Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), с дополнениями, принятыми на 64-й Генеральной ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013).

Выполнение исследования с применением рутинных методов было обеспечено силами 7 сертифицированных врачей-офтальмологов, а проведение оптической когерентной томографии (ОКТ), включая процесс сканирования и расшифровку результатов, выполнялось 4 офтальмологами. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии (программа Office 365, Microsoft, США) с предварительной кодировкой результатов (для исключения нарушения норм действующего законодательства) сотрудниками, прошедшими дополнительное обучение ОКТ-диагностике.

Проводилось клиническое и специальное обследование пациентов. Исследовались максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ), истинный уровень внутриглазного давления (ВГД — Pg) по данным прибора ORA (Riechert Inc., США) и толщина сетчатки в макулярной области с использованием прибора Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия). Деление пациентов на группы было основано на результатах ОКТ. Изучение вышеуказанных показателей проводилось до проведения инъекции в интервале от 9 до 12 ч в день поступления.

Критерии включения: пациенты европеоидной расы; срок динамического наблюдения — не менее 6 мес. на момент формирования базы данных; возраст пациентов — от 60 до 90 лет; МКОЗ — не менее 0,1; клиническая рефракция, не превышающая по сферическому эквиваленту $\pm 6,0$ дптр, включающая степень астигматизма, — не более $\pm 3,0$ дптр.

Критерии исключения: помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических методов исследования или приводящие к некорректной трактовке их результатов; пациенты с любой формой глаукомы; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, состояния после окклюзий, осложнений диабета, синдром Ирвина — Гасса и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющие проведение исследований; пациенты после осложненной

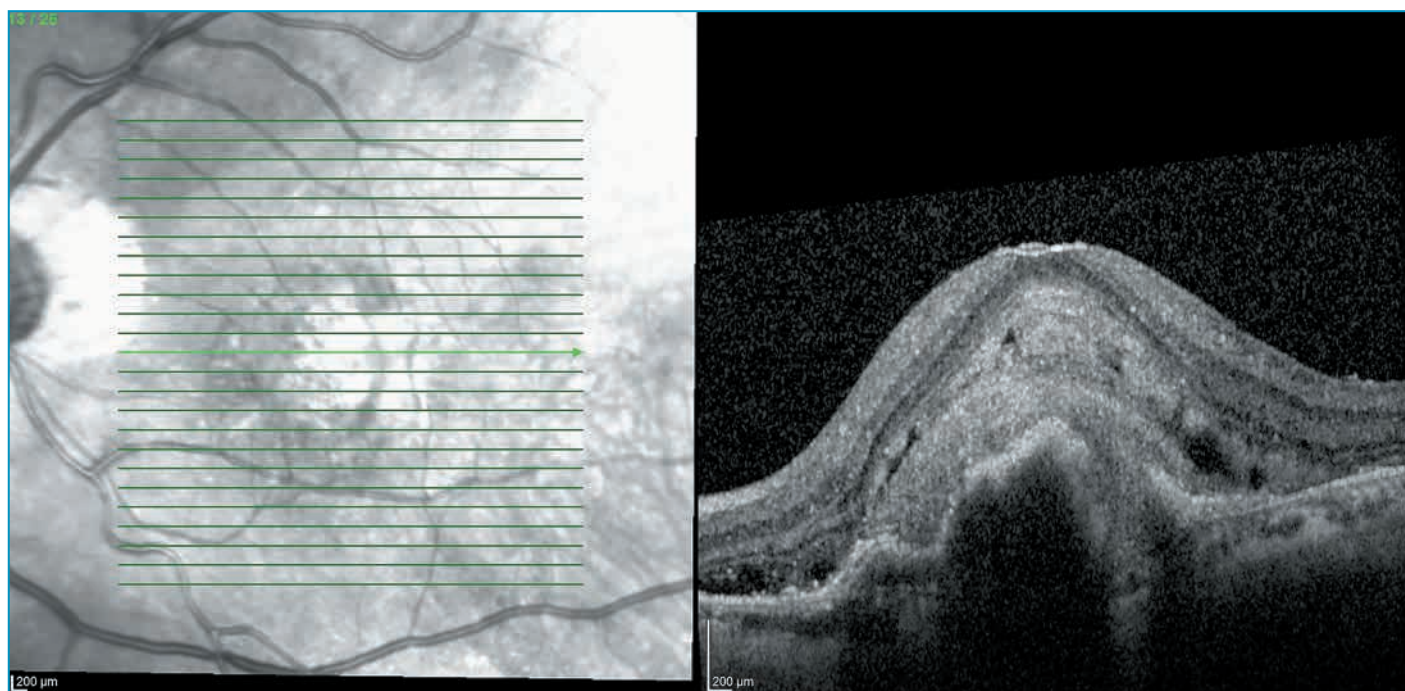


Рис. 1. Классический тип хориоидальной неоваскуляризации

Fig. 1. Classic choroidal neovascularization

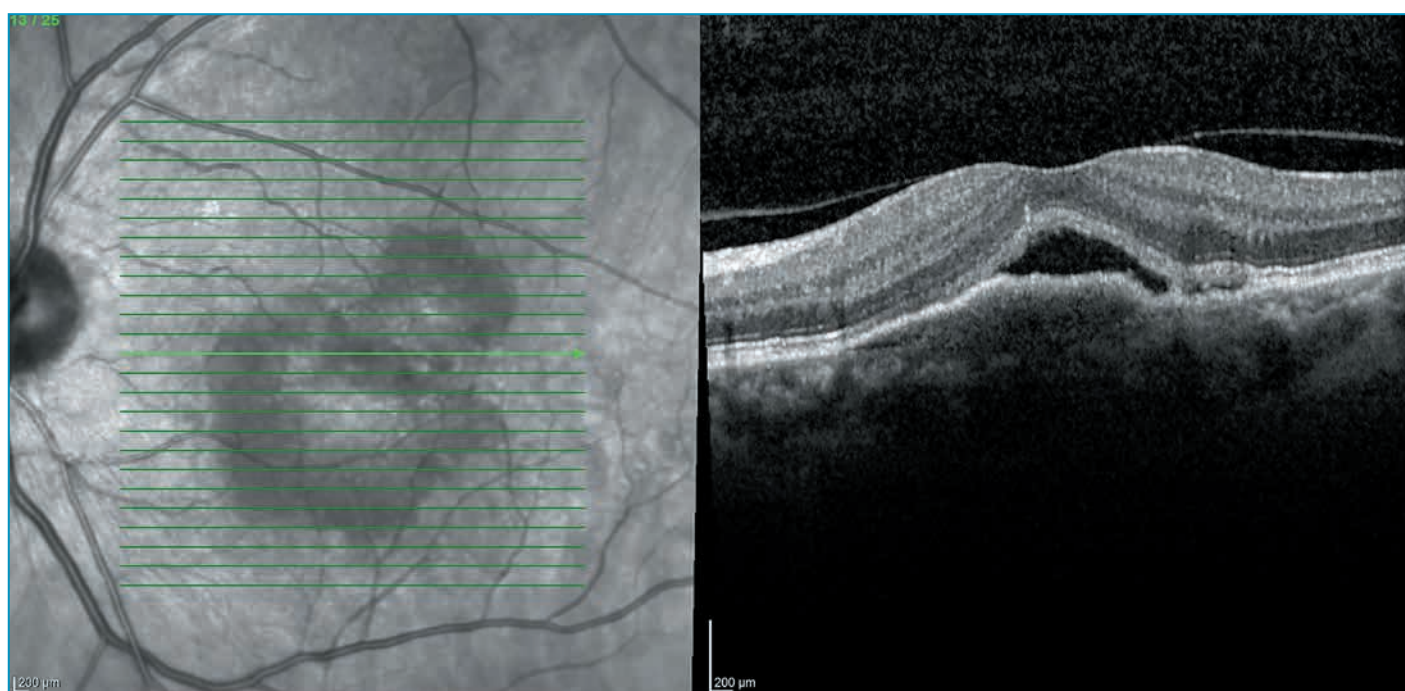


Рис. 2. Скрытый тип хориоидальной неоваскуляризации

Fig. 2. Occult choroidal neovascularization

интра-, экстракапсулярной экстракции или фактоэмульсификации катаракты; пациенты с любой формой отслойки сетчатки; пациенты с заболеваниями, требующими системной гормональной терапии.

Статистический анализ. Обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica (версии 12,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов. Все исследуемые параметры представлены в формате $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me — медиана, а Q_{25} и Q_{75} — квантили. Для попарного сравнения двух неза-

висимых выборок использовался U-критерия Манна — Уитни, для внутригрупповых сравнений — T-критерий Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких независимых выборок применяли H-критерий Краскела — Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность заболевания ВМД по состоянию на январь 2019 г. (дата начала исследования) для всех

Таблица 1. Продолжительность периодов наблюдения (П) от момента диагностики заболевания и интервалов (И) между выполнением инъекций ИАГ, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), мес.

Table 1. The duration of follow-up periods (P) from the moment of diagnosis of the disease and the intervals (I) between the implementation of anti-VEGF injections, Me (Q_{25} ; Q_{75}), mo.

Группа Group	П1 / P1 И1 / I1	П2 / P2 И2 / I2	П3 / P3 И3 / I3	П4 / P4 И4 / I4	П5 / P5 И5 / I5	П6 / P6 И6 / I6	П7 / P7 И7 / I7	П8 / P8 И8 / I8
1	7,5 (3,5; 9,5) n=32	10 (5; 13) 1 (1; 3,5) n=32	11,5 (6,5; 16) 1,5 (1; 2,5) n=32	14 (9,5; 20) 2 (2; 3) n=24	20 (13; 23,5) 3 (2; 5) n=24	24,5 (17; 29,5) 3 (2; 5) n=20	26 (19; 35) 3 (2; 4) n=13	29,5 (19,5; 38) 3,5 (2,5; 5,5) n=12
2	7 (3; 11) n=33	8 (5; 13) 1 (1; 2) n=33	11 (8; 17)* 2 (2; 3)* n=33	14 (9; 24) 2 (1,5; 4) n=31	20 (14; 32) 5 (2; 8) n=27	20 (16; 32) 2 (1; 3) n=19	23 (19; 37,5) 2 (2; 4) n=16	28 (25; 44) 3 (2; 3) n=13

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-й и 2-й групп.

Note. * $p < 0.05$ when comparing indicators between the study groups.

пациентов составила 36 (19; 47) мес., для 1-й группы эти значения составили 30 (12; 44) мес., во 2-й группе продолжительность заболевания была 36 (23; 48) мес. ($p > 0,05$). Минимальная продолжительность наблюдения для всех пациентов составила 17 (15; 19) мес., для пациентов 1-й группы — 17,5 (15; 20) мес., для пациентов 2-й группы — 17 (16; 18) мес. Максимальная продолжительность наблюдения для всех пациентов, получивших не менее 8 инъекций ИАГ, составила 28 (25; 44) мес.; в 1-й группе — 29,5 (19,5; 38) мес., во 2-й группе — 28 (25; 44) мес. Продолжительность периодов наблюдения и их интервалы представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что первое интравитреальное введение ИАГ было выполнено через 7,5 (3,5; 9,5) мес. от момента постановки диагноза ВМД в 1-й группе и через 7 (3; 11) мес. во 2-й группе. Данный временной промежуток стал предметом внутренней дискуссии, результатом которой стало предположение, что у пациентов, не прикрепленных штатно к нашему лечебному учреждению, могли быть организационные сложности при оформлении документации для проведения специального лечения. В процессе лечения в 1-й группе интервалы между ИВИ варьировали в диапазоне от 1 до 3,5 мес., несколько увеличиваясь с течением времени. Статистически достоверные различия были установлены при сравнении интервала № 2 с интервалами № 5 и 7 ($p < 0,04$; $p < 0,01$ соответственно). Во 2-й группе были

получены похожие результаты, но в целом выявлено больше изменений в интервалах между ИВИ. Так, интервал № 1 был короче, чем интервалы № 2, 3, 4 ($p < 0,01$, $p < 0,03$, $p < 0,0001$ соответственно), интервал № 2 — короче интервала № 4 ($p < 0,02$), интервал № 3 — короче интервала № 4 ($p < 0,02$), а интервал № 4 — короче интервалов № 5, 7 ($p < 0,02$; $p < 0,02$). Кроме этого, лишь в 1 случае был отмечен более продолжительный интервал (№ 2) при межгрупповом сравнении данных, в 1-й группе он был короче, чем во 2-й, — 1,5 (1; 2,5) и 2 (2; 3) соответственно, $p < 0,05$.

Тенденция к уменьшению количества пациентов (глаз) с течением времени наблюдения очевидна. Изменение количества случаев в обеих группах было пропорционально. На протяжении 14 (9,5; 20) мес. наблюдения количество случаев не изменялось, а далее постоянно уменьшалось на 25, 37,5, 59,4, 62,5% и 6, 18,2, 42,4, 51,5, 60,6% в 1-й и 2-й группах соответственно. Уменьшение количества пациентов (глаз) связано как с отмеченной эффективностью лечения, в результате которого пациентам больше не требовалось введение ИАГ в этот период наблюдения, так и вследствие ряда естественных причин — например, по причине низкой степени приверженности лечению или из-за де- и/или субкомпенсированных сопутствующих соматических заболеваний, что следует учитывать в связи с возрастом обследуемых пациентов. Разделение пациентов по наименованиям лекарственных средств в каждой группе представлено на рисунке 3.

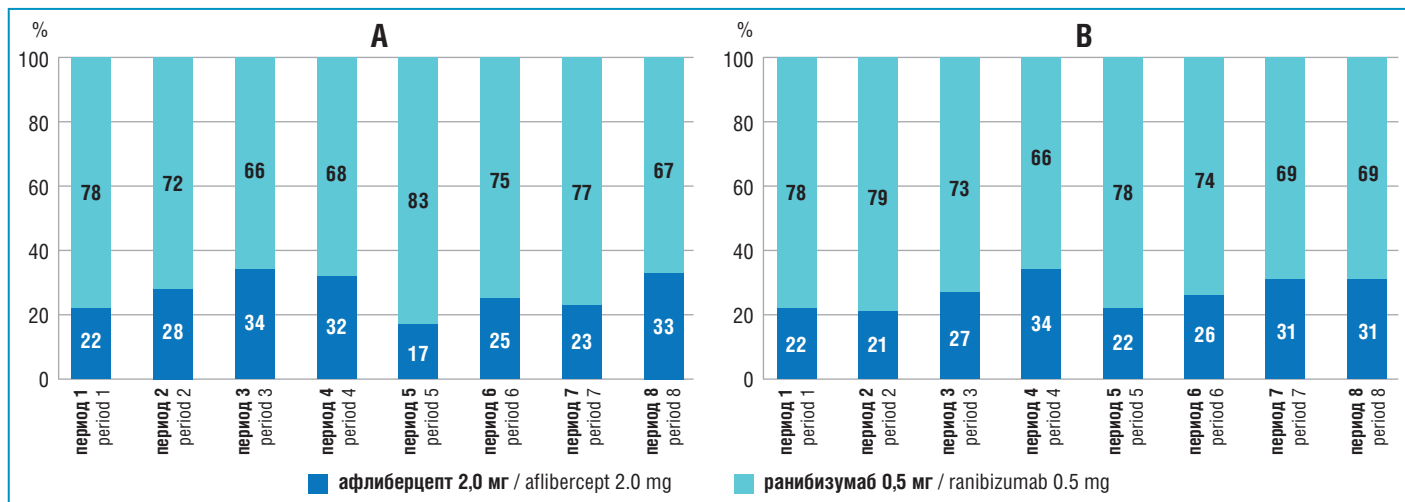


Рис. 3. Распределение препаратов (афлиберцепт 2,0 мг или ранибузумаб 0,5 мг) в 1-й группе (А) и 2-й группе (В)

Fig. 3. Anti-VEGF drugs (aflibercept 2.0 mg or ranibizumab 0.5 mg) administered in group 1 (A) and group 2 (B)

Таблица 2. Показатели МКОЗ, ВГД, толщины СНВС у пациентов обеих групп на фоне лечения, Me (Q_{25} ; Q_{75})
Table 2. BCVA, IOP, RNFL thickness in both groups after the treatment, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Группа Group	Исходно Baseline	Период / Period							
		1	2	3	4	5	6	7	8
МКОЗ / BCVA									
1	0,4 (0,3; 0,55)	0,4 (0,3; 0,55)	0,4 (0,3; 0,6)	0,45 (0,3; 0,7)	0,45 (0,3; 0,7)	0,4 (0,25; 0,5)	0,3 (0,25; 0,45)	0,3 (0,1; 0,4)	0,3 (0,15; 0,5)
2	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)	0,3 (0,25; 0,45)	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,1; 0,5)	0,3 (0,2; 0,55)	0,3 (0,2; 0,5)
ВГД, мм рт. ст. / IOP, mmHg									
1	17,5 (15; 20)	17,5 (15; 20)	18 (15,5; 20)	17 (15; 19)	16 (15; 19)	18 (15; 20)	18 (16; 20)	16 (13; 18)	17 (17; 19)
2	17 (16; 18)	18 (16; 19)	18 (16; 19)	18 (15; 19)	17 (15; 18)	17 (16; 20)	18 (15; 20)	17 (15; 19)	17 (15; 19)
СНВС, мкм / RNFL thickness, μm									
1	405 (336; 529,5)	381,5 (325,5; 549)	362 (298,5; 525,5)	357,5 (299; 509)	374 (323; 478)	394 (322,5; 492,5)	436,5 (367; 592)	383 (318; 476)	359 (336; 479)
2	449 (355; 628)	450 (377; 628)	371 (323; 499)	440 (349; 528)	397 (340; 527)	439 (340; 621)	380 (337; 579)	373,5 (340,5; 569)	447 (364; 528)

Примечание. Все данные, представленные в таблице, были статистически достоверны.

Note. All data represented in the table are statistically significant.

В целом большинство пациентов (67–83%) обеих групп в процессе проведения работы получали ИВИ ранибизумаба 0,5 мг. Следует отметить, что данное распределение объясняется в первую очередь организацией целевых закупок препаратов и не в полной мере отражает клиническую потребность.

Были проанализированы показатели МКОЗ, уровня ВГД и состояние толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в динамике наблюдения. Сравнение результатов проводилось между исходными и остальными периодами наблюдения, что обусловлено необходимостью изучения эффективности проводимого лечения. В таблице 2 представлены результаты функциональных исследований (МКОЗ).

На фоне проводимого лечения было установлено статистически значимое улучшение МКОЗ у пациентов 1-й группы при сравнении исходных значений с данными, полученными после 3-й инъекции ИАГ ($p < 0,04$), а у пациентов 2-й группы — при сравнении исходных значений с данными, полученными после 2-й инъекции ($p < 0,008$). Исходные и финальные значения МКОЗ не отличались ($p > 0,05$). В таблице 2 приведены результаты измерения уровня ВГД на фоне проводимого лечения.

Согласно данным, которые представлены в таблице 2, не было отмечено статистически значимых отличий в показателях офтальмотонуса между исходными и последующими результатами. Таким образом, ИВИ ИАГ, выполняемые на протяжении 28 (25; 44) мес., не оказали влияния на показатели уровня ВГД. Ранее было установлено, что из-за рекомендованного калибра игл сохраняется герметичность глазного яблока, что в свою очередь может являться причиной клинически ощутимого кратковременного подъема уровня ВГД как при однократном введении, так и при повторных инъекциях анти-VEGF препаратов. В то же время было определено, что ИВИ не влияют на уровень ВГД в долгосрочном периоде [19–28].

В таблице 2 представлены результаты исследования толщины СНВС.

Статистически достоверное снижение толщины СНВС было достигнуто в первые месяцы после проведения инъекций. В нашем случае изменение толщины СНВС было отмечено при сравнении исходных данных и результатов периода № 3 (срок от начала лечения — 11,5 (6,5; 16) мес.) в 1-й группе и результатов периодов № 1 и 3–7 (3; 11) и 11 (8; 17) мес. соответственно во 2-й группе. В целом эти данные коррелируют с положительной динамикой изменения МКОЗ, результаты которой представлены в таблице 2. Во все последующие периоды наблюдения показатель толщины СНВС оставался стабильным на протяжении всего исследования. Межгрупповых различий не было получено ни в одной контрольной точке ($p > 0,05$).

Помимо эффективности проводимого лечения изучалась переносимость как самих препаратов, так и процедур их применения. Для этого проводилась биомикроскопия до и после инъекции в течение 1-го ч, видеофиксация всех манипуляций и опрос пациентов. Не было отмечено побочных эффектов от введения препаратов, в подавляющем числе случаев не зафиксировано локальной гиперемии в месте введения.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Ограничениями данной работы следует считать задержку с выполнением первой инъекции ИАГ, что мы связываем с организационными сложностями оформления документации. Во-вторых, отмечены увеличения интервалов введения между первыми тремя ежемесячными инъекциями. В-третьих, в процессе лечения мы выявили искусственные ограничения распределения ИАГ разных производителей, обусловленные организацией целевых закупок препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное обследование 55 пациентов (65 глаз) с поздней стадией «влажной» формы ВМД и разными типами ХНВ показало эффективность применения интравитреального введения ИАГ несмотря на то, что выбранная стратегия лечения пациентов несколько отличалась от предлагаемых рекомендаций. Важно отметить отсутствие негативного влияния на зрительные функции пациентов за весь период наблюдения. Выраженных колебаний офталмотонуса между исходными и последующими результатами не было выявлено, что показывает отсутствие влияния ИВИ на уровень ВГД в долгосрочном периоде. На фоне лечения все пациенты обеих групп отмечали улучшение качества зрения, снижение выраженности искажений объектов в центральном поле зрения, а также стабилизацию зрительных функций после выполнения курса инъекций. Полученные данные отсутствия изменения толщины СНВС после 3 инъекций, а также их корреляция с положительной динамикой МКОЗ свидетельствуют о том, что выбранная схема выполнения интравитреального введения ИАГ в режиме «по потребности» может быть рекомендована для широкого применения в клинической практике.

Литература

1. Будзинская М.В. Возрастная макулярная дегенерация. Вестник офтальмологии. 2014;130(6):56–61.
2. Бобыкин Е.В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы. Практическая медицина. 2018;16(5):104–111. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111.
3. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Офтальмологические ведомости. 2019;12(2):47–56. DOI: 10.17816/OV12247-56.
4. Khanna S., Komati R., Eichenbaum D.A. et al. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. *BMJ Open Ophthalmology*. 2019;4:000398. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000398.
5. Ross A.H., Downey L., Devonport H. et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. Published online. 2020. DOI: 10.1038/s41433-019-0747-x.
6. Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1259–1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.
7. Kim L.N., Mehta H., Barthelmes D. et al. Meta-analysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2016;36:1418–1431. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001142.
8. Oubrahim H., Cohen S.Y., Samimi S. et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed; a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2011;31(1):26–30. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181de5609.
9. Lee A.Y., Lee C.S., Egan C.A. et al. UK AMD/DR EMR Report IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1683–1688. DOI: 10.1136/bjophth-2016-309818.
10. Wong I., Danny N., Fung N. et al. Treat-and-extend regimen for management of neovascular age-related macular degeneration: recommendations from the Hong Kong Retina Expert Panel. *Hong Kong J Ophthalmol*. 2019;23(1):15–19. DOI: 12809/hkjo-v23n1-T&E.
11. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M. et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(3):244–250. DOI: 10.1001/jamaophthol.2019.5540.
12. Ohji M., Takahashi K., Okada A.A. et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat- and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020;37:1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
13. García-Layana A., García-Arums J., Figueroa M.S. et al. Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. *Hindawi J Ophthalmol*. Published online. 2019. DOI: 10.1155/2019/9821509.
14. Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014; 2 (2):106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X (13) 70145-1.
15. Taskintuna I., Elsayed M.A., Schatz P. Update on clinical trials in dry Age-related macular degeneration. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016; 23:13–26. DOI: 10.4103/0974-9233.173134.

16. Age-Related Eye Disease Study Research Group A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.
17. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1570–1574. DOI: 10.1001/archophth.123.11.1484.
18. Балашевич Л.И., Измайлов А.С., Улитина А.Ю. Модифицированная клиническая классификация возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2011;4(4):41–47.
19. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med*. 2006;355(14):1432–1444. DOI: 10.1056/nejmoa062655.
20. Першин Б.С., Козлова И.В., Ермолаев А.П. Взаимосвязь изменений внутриглазного давления и гемодинамических показателей глаза при введении жидкости в витреальную полость. Экспериментальное исследование. *Национальный журнал глаукома*. 2012;1:16–19.
21. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В. и др. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(6):3–5.
22. Лоскутов И.А. Результаты наблюдения применения Луцентиса в обычной практике у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2014;1:47–57. DOI: 10.17816/OV2014147-57.
23. Бубнова И.А., Юлова А.Г. Изменение морфометрических параметров ДЗН на фоне острого повышения уровня ВГД после интравитреальных инъекций. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(4):54–60.
24. Бубнова И.А., Кургузова А.Г. Изменение уровня ВГД после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(4):47–51. DOI: 10.17116/oftalma201813404147.
25. Куроедов А.В., Захарова М.А., Гапонько О.В., Городничий В.В. Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов на показатели офталмотонуса у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2018;2:102–106. DOI: 10.2189/2311-7729-2018-18-2-102-106.
26. Будзинская М.В., Бубнова И.А., Кургузова А.Г., Фетцер Е.И. Изменения структур переднего отрезка глаза на фоне повышения внутриглазного давления после повторных интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):156–161. DOI: 10.17116/oftalma2018134051156.
27. Vitale S., Agrón E., Clemons T.E. et al. Association of 2-Year Progression Along the AREDS AMD Scale and Development of Late Age-Related Macular Degeneration or Loss of Visual Acuity: AREDS Report 22. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(6):610–617. DOI: 10.1001/jamaophthol.2020.0824.
28. Nebbio M., Lambiasi A., Cerini A. et al. Therapeutic Approaches with Intravitreal Injections in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: Current Drugs and Potential Molecules. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:1693. DOI: 10.3390/ijms20071693.

References

1. Budzinskaya M.V. Age-related macular degeneration. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(6):56–61 (in Russ.).
2. Bobykin E.V. Anti-angiogenic therapy for treatment of macular disorders in ophthalmology. Literature review. *Practical Medicine*. 2018;16(5):104–111 (in Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111.
3. Astakhov Yu.S., Nchiporenko P.A. Dosing regimens of angiogenesis inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(2):47–56 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV12247-56.
4. Khanna S., Komati R., Eichenbaum D.A. et al. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. *BMJ Open Ophthalmology*. 2019;4:000398. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000398.
5. Ross A.H., Downey L., Devonport H. et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. Published online. 2020. DOI: 10.1038/s41433-019-0747-x.
6. Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1259–1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.
7. Kim L.N., Mehta H., Barthelmes D. et al. Meta-analysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2016;36:1418–1431. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001142.
8. Oubrahim H., Cohen S.Y., Samimi S. et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed; a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2011;31(1):26–30. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181de5609.
9. Lee A.Y., Lee C.S., Egan C.A. et al. UK AMD/DR EMR Report IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1683–1688. DOI: 10.1136/bjophth-2016-309818.
10. Wong I., Danny N., Fung N. et al. Treat-and-extend regimen for management of neovascular age-related macular degeneration: recommendations from the Hong Kong Retina Expert Panel. *Hong Kong J Ophthalmol*. 2019;23(1):15–19. DOI: 12809/hkjo-v23n1-T&E.

11. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M. et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(3):244–250. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5540.
12. Ohji M., Takahashi K., Okada A.A. et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat- and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37:1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
13. García-Layana A., García-Arumi J., Figueroa M.S. et al. Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. *Hindawi J Ophthalmol.* Published online. 2019. DOI: 10.1155/2019/9821509.
14. Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health.* 2014;2(2):106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
15. Taskintuna I., Elsayed M.A., Schatz P. Update on clinical trials in dry Age-related macular degeneration. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016;23:13–26. DOI: 10.4103/0974-9233.173134.
16. Age-Related Eye Disease Study Research Group A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.
17. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1570–1574. DOI: 10.1001/archophth.123.11.1484.
18. Balashevich L.I., Izmailov A.S., Ulitina A.Y. A modified classification of clinical age-related macular degeneration. *Ophthalmology Journal.* 2011;4(4):41–47 (in Russ.).
19. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med.* 2006;355(14):1432–1444. DOI: 10.1056/nejmoa062655.
20. Pershin B.S., Kozlova I.V., Ermolaev A.P. Experimental evaluation of correlation between intraocular pressure fluctuation and hemodynamic indices of the eye after intravitreal injection. *National J Glaucoma.* 2012;1:16–19 (in Russ.).
21. Avetisov S.E., Elichev V.P., Budzinskaia M.V. et al. Age-related Macular Degeneration and Glaucoma: Intraocular Pressure Monitoring after Intravitreal Injections. *Vestnik Oftalmologii.* 2012;128(6):3–5 (in Russ.).
22. Loskutov I.A. Results of Lucentis use as a routine practice in wet age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology Journal.* 2014;1:47–57 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV2014147-57.
23. Bubnova I.A., Yulova A.G. Optic nerve head changes with acute IOP elevation after intravitreal injections. *National J Glaucoma.* 2016;15(2):54–60 (in Russ.).
24. Bubnova I.A., Kurguzova A.G. Changes in intraocular pressure after intravitreal injections. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(4):47–51 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201813404147.
25. Kuroyedov A.V., Zakharova M.A., Gaponko O.V., Gorodnichy V.V. The effect of intravitreal injection of anti-VEGF drugs on the ophthalmotonus values in patients with classic and occult choroidal neovascularization. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2018;2:102–106 (in Russ.). DOI: 10.2189/2311-7729-2018-18-2-102-106.
26. Budzinskaya M.V., Bubnova I.A., Kurguzova A.G., Fettser E.I. Structural changes in the ocular anterior segment against elevation of intraocular pressure after repeated intravitreal injections. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(5):156–161 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134051156.
27. Vitale S., Agrón E., Clemons T.E. et al. Association of 2-Year Progression Along the AREDS AMD Scale and Development of Late Age-Related Macular Degeneration or Loss of Visual Acuity: AREDS Report 22. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(6):610–617. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0824.
28. Nebbioso M., Lambiase A., Cerini A. et al. Therapeutic Approaches with Intravitreal Injections in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: Current Drugs and Potential Molecules. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1693. DOI: 10.3390/ijms20071693.

Сведения об авторах:

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

^{1,2}Гапонько Олеся Владимировна — к.м.н., врач-офтальмолог офтальмологического отделения, ассистент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-5893-7371;

¹Городничий Виталий Владимирович — врач-офтальмолог офтальмологического отделения, ORCID iD 0000-0002-7276-5753;

¹Диордийчук Светлана Владимировна — врач-офтальмолог консультативного отделения, ORCID iD 0000-0002-0668-8171;

¹Кондракова Ирина Владимировна — врач-офтальмолог консультативного отделения, ORCID iD 0000-0002-8394-0094;

¹Сольнов Николай Михайлович — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-3970-039X;

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

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 21.02.2020.**

About the authors:

^{1,2}Aleksandr V. Kuroyedov — *Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;*

^{1,2}Olesya V. Gapon'ko — *Cand. of Sci. (Med.), ophthalmologist of the Division of Ophthalmology, assistant of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-5893-7371;*

¹Vitaliy V. Gorodnichiy — *ophthalmologist of the Division of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-7276-5753;*

¹Svetlana V. Diordiychuk — *ophthalmologist of the Consultative Division, ORCID iD 0000-0002-0668-8171;*

¹Irina V. Kondrakova — *ophthalmologist of the Consultative Division, ORCID iD 0000-0002-8394-0094;*

¹Nikolay M. Sol'nov — *Cand. of Sci. (Med.), ophthalmologist, ORCID iD 0000-0003-3970-039X;*

^{1,2}Nikolay E. Fomin — *ophthalmologist of the Consultative Division, assistant of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9516-7396.*

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 21.02.2020.**

Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов при лечении детей с ретинопатией недоношенных

О.В. Жукова¹, И.А. Мальцева², А.В. Золотарев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

²ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского», Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье проведен анализ современного состояния проблемы интравитреального применения препаратов — ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) при лечении пороговых стадий ретинопатии недоношенных детей и задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Описаны результаты многоцентровых исследований использования с этой целью пегаптана, бевацизумаба и ранибизумаба. Клинический эффект интравитреального применения ингибиторов VEGF сравнивался с эффективностью лазерной коагуляции (ЛК) сетчатки. Отмечено, что применение ингибиторов VEGF при лечении детей с ретинопатией недоношенных по клинической эффективности не уступает, а порой и превосходит традиционно используемую ЛК сетчатки. В проанализированных исследованиях не было отмечено отрицательного воздействия использованных доз ингибиторов VEGF на ткани глаза, а также на развитие сосудов в организме недоношенных детей. Также в ряде исследований показана возможность эффективного использования интравитреального введения ингибиторов VEGF в сочетании с ЛК бессосудистых зон сетчатки при лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Авторами представлены собственный клинический опыт использования ранибизумаба при лечении ретинопатии недоношенных в пороговой стадии с «плюс-болезнью» и результат наблюдения за пациенткой в течение последующих 9 лет.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, «плюс-болезнь», задняя агрессивная форма, анти-VEGF препараты, ранибизумаб.

Для цитирования: Жукова О.В., Мальцева И.А., Золотарев А.В. Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов при лечении детей с ретинопатией недоношенных. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):216–220. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-216-220.

Vascular endothelial growth factor inhibitors for retinopathy of prematurity

O.V. Zhukova¹, I.A. Mal'tseva², A.V. Zolotarev^{1,2}

¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

²T.I. Eroshevskiy Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

The article addresses current treatment modalities for threshold retinopathy of prematurity (ROP) and aggressive posterior retinopathy of prematurity (APROP), in particular, intravitreal administration of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. The results of multicenter clinical trials evaluating pegaptanib, bevacizumab, and ranibizumab are discussed. The clinical effect of intravitreal anti-VEGF drugs was compared to the efficacy of laser retinal photocoagulation. In children with ROP, anti-VEGF drugs are equal or even superior to the conventional laser retinal photocoagulation in terms of clinical efficacy. No negative effects of anti-VEGF drugs on ocular tissues or vasculature development in premature children were demonstrated. Moreover, several studies show the potential efficacy of intravitreal anti-VEGF drugs plus avascular zone photocoagulation for APROP. Finally, our experience with intravitreal ranibizumab for threshold ROP and plus disease in a patient who was followed-up for subsequent 9 years is described.

Keywords: retinopathy of prematurity, plus disease, aggressive posterior retinopathy of prematurity, anti-VEGF drugs, ranibizumab.

For citation: Zhukova O.V., Mal'tseva I.A., Zolotarev A.V. Vascular endothelial growth factor inhibitors for retinopathy of prematurity. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):216–220. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-216-220.

АНГИОГЕНЕЗ И ВАСКУЛОГЕНЕЗ В СЕТЧАТКЕ

Успехи современной неонатологии и оптимизация схем выживания недоношенных детей привели к увеличению числа детей с экстремально низкой массой тела при рождении и, соответственно, к увеличению частоты центральных тяжелых форм ретинопатии недоношенных (РН), более резистентных к проведению лазерной коа-

гуляции (ЛК) аваскулярных зон сетчатки, являющейся на сегодняшний день стандартным методом лечения заболевания. При «плюс-болезни» 1-й зоны и задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН) эффективность ЛК не превышает 55–77% [1]. Также ЛК приводит к грубой деструкции и перерождению периферической сетчатки [2, 3].

Поэтому в настоящее время весьма актуальна проблема: как остановить РН и сохранить полноценную сетчатку?

Формирование сосудов в сетчатке в зависимости от стадии ее развития может проходить путем васкулогенеза либо ангиогенеза.

Васкулогенез — это рост сосудов у эмбриона с дифференцировкой ангиобластов в эндотелиоциты. Этот процесс происходит в сетчатке плода с 16-й нед. внутриутробного развития и заканчивается полной васкуляризацией сетчатки в носовой половине к 36 нед., а в височной части — к 38 нед. внутриутробного развития. В случае преждевременного рождения ребенка (ранее 34 нед. беременности) васкулогенез сетчатки не успевает завершиться, на ее периферии сохраняются бессосудистые зоны [4, 5].

Дальнейшее формирование сосудистой системы сетчатки во внеутробном периоде происходит путем *ангиогенеза* — прорастания новых сосудов из уже имеющейся сосудистой сети. Этот путь образования сосудов может приводить как к формированию нормального сосудистого русла, так и к образованию патологических новообразованных сосудов, нарушающих структуру и жизнедеятельность тканей [6]. Процесс ангиогенеза регулируется большим количеством ангиогенных факторов, среди которых одним из основных является фактор роста эндотелия сосудов (*vascular endothelium growth factor* — VEGF). Группа молекул VEGF включает несколько изоформ: VEGF-A, -B, -C, -D, - и плацентарный фактор роста (*placental growth factor* — PlGF). VEGF-A, -B и PlGF являются регуляторами роста кровеносных сосудов, VEGF-C и -D регулируют рост лимфатических сосудов [7–9].

Роль VEGF в патогенезе РН несомненна. Недоношенный ребенок рождается с незавершенным васкулогенезом сетчатки. При этом на границе васкуляризованной и бессосудистой зон сетчатки скапливается большое количество веретенообразных клеток — предшественников сосудистого эндотелия. На 1-й нед. жизни ребенка в сетчатке определяются наиболее высокие уровни VEGF. В дальнейшем идет постепенное их снижение, что определяется во многом парциальным давлением кислорода в крови [10]. Гипероксия, характерная для раннего периода выхаживания недоношенных детей, ведет к снижению уровня VEGF в сетчатке, что, в свою очередь, вызывает апоптоз клеток эндотелия и запустевание сосудов. Именно недостаток VEGF в первые недели постнатального развития недоношенного ребенка способствует развитию I стадии РН [11]. В дальнейшем начинает нарастать гипоксия в бессосудистой зоне сетчатки. Это приводит к повышению уровня VEGF. Веретенообразные клетки реагируют на это образованием массивных межклеточных связей, что нарушает их способность к миграции и формированию нормальных сосудов. Вместо этого веретенообразные клетки активизируются и формируют грубый эндоплазматический ретикулум. Кроме того, активизированные клетки сами могут секретировать ангиогенный фактор. Все это приводит к аномальной вазопротекции и развитию пороговых стадий РН [12].

Анти-VEGF ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕТЧАТКИ

Открытие препаратов, ингибирующих VEGF и названных анти-VEGF, позволило пересмотреть подход к лечению заболеваний, основой патогенеза которых является рост новообразованных сосудов. Первым антиангиогенным препаратом был TNP-470, клинические испытания которого

для лечения онкологических пациентов были проведены в 1992 г. [13]. Первым антиангиогенным препаратом для подавления роста новообразованных сосудов в сетчатке глаза был бевацизумаб (2003 г.) Позднее были синтезированы пегаптаниб, ранибизумаб, афлиберцепт.

Пегаптаниб — олигонуклеотидный аптамер, ингибирующий биологическую активность VEGF165. Сегодня применение пегаптаниба в офтальмологии разрешено только для лечения неоваскулярной («влажной») формы возрастной макулярной дегенерации.

Применение пегаптаниба в лечении РН описано в двух источниках, причем в обоих исследованиях он использовался в сочетании с ЛК бессосудистых зон сетчатки. Н.А. Mintz-Hittner [14] указывает, что применение пегаптаниба в сочетании с лазерным лечением было эффективным у 91,2% по сравнению с 69,0% в контрольной группе, где была выполнена только ЛК. R. Atrata et al. [15] отмечают эффективность комбинированного лечения у 89,7%. Авторы утверждают, что регресс «плюс-болезни» и развитие периферических сосудов сетчатки проявились значительно быстрее при комбинированном лечении. При этом не было замечено ни системных, ни местных осложнений.

Наибольшее количество работ посвящено применению **бевацизумаба**. Данный препарат представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое направлено против всех изоформ VEGF [16]. Бевацизумаб эффективен при лечении многих ретинопатий, связанных с активацией VEGF, таких как неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, пролиферативная диабетическая ретинопатия, неоваскулярная глаукома.

Применение препарата в практике лечения РН началось сравнительно недавно. Опубликованы результаты применения бевацизумаба в качестве монотерапии при лечении РН II и III стадии с «плюс-болезнью» в 1-й и 2-й зонах, а также при ЗАРН. В работах описано разное количество пациентов — от 1 до 23. В большинстве исследований бевацизумаб вводили интравитреально в дозе 0,625 мг (0,025 мл). Также описано интравитреальное введение бевацизумаба в дозах 0,375 мг, 0,5 мг, 0,75 мг и даже 12,5 мг. Эффективность интравитреальной инъекций бевацизумаба при лечении детей с РН составила, по данным этих авторов, от 90 до 100% [17–24].

В исследовании BEAT-ROP (*The Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity* — Бевацизумаб устраняет ангиогенную угрозу ретинопатии недоношенных), которое проводилось с 2008 по 2014 г., участвовало 150 детей с РН, родившихся до 30-й нед. включительно и с массой тела при рождении 1500 г и менее, с III стадией РН в 1-й и 2-й зонах. Было обнаружено снижение частоты рецидивирующей РН для 1-й зоны у пациентов, получавших интравитреальную анти-VEGF-терапию, по сравнению с частотой ЛК. Рецидив РН возник у 4 детей в группе бевацизумаба (6 из 140 глаз — 4%) и у 19 детей в группе лазерной терапии (32 из 146 глаз — 22%), $p=0,002$. Действие препарата эффективнее в 1-й зоне и менее выражено во 2-й. Авторы отмечают, что «развитие периферических сосудов сетчатки продолжалось после лечения интравитреальным бевацизумабом, в то время как обычная лазерная терапия приводила к необратимому разрушению периферической сетчатки». При анализе рефрактогенеза было обнаружено, что в группе детей с РН III стадии в 1-й и 2-й зонах, пролеченных бевацизумабом, средняя рефракция составляла -1,36 и -0,63 дптр соответственно. В группе детей с такими же стадиями РН, получивших ЛК сетчатки, средняя рефракция со-

ставляла -7,34 дптр после РН в 1-й зоне и -5,20 дптр после РН во 2-й зоне. Таким образом, интравитреальное введение бевацизумаба в дозе 0,625 мг позволило не только купировать проявления РН и сохранить периферию сетчатки, но и у большинства детей нормализовать рефрактогенез [25–28]. В Российской Федерации бевацизумаб для применения в офтальмологии не зарегистрирован.

Афлиберцепт — это рекомбинантный гибридный гликопротеин, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF1 и рецептора VEGF2, соединенных с доменом Fc (фрагмента, способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. До настоящего времени афлиберцепт почти не использовался для лечения детей с РН. В литературе имеются единичные сообщения о результатах лечения афлиберцептом детей с пограничными стадиями РН, в которых отмечен положительный результат у 86% пролеченных пациентов [29]. В настоящее время проводится многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности интравитреальных инъекций афлиберцепта у детей с активной РН по сравнению с ЛК сетчатки: Aflibercept for Retinopathy of Prematurity — Intravitreal Injection Versus Laser Therapy (FIREFLEYE). Исследование было начато в июне 2019 г. В него включено 113 детей, гестационный возраст которых — 32 нед. и менее, вес при рождении — 1500 г и ниже. Стадии РН, подлежащие лечению в данном исследовании: 1-я зона — РН 1+, 2+, 3+; 2-я зона — РН 2+, 3+ и ЗАРН. Анализ непосредственных и отдаленных результатов этого исследования будет закончен в феврале 2021 г., после чего полученные данные будут опубликованы [30].

Ранибизумаб — Fab-фрагмент рекомбинантного моноклонального антитела к VEGF, эффективно подавляющий пролиферацию эндотелиальных клеток, неоваскуляризацию сетчатки и уменьшающий проницаемость сосудов. При введении ранибизумаба в стекловидное тело (1 раз в месяц) его концентрация в плазме крови достигает максимального значения в течение суток после инъекции и находится в диапазоне 0,79–2,9 нг/мл. Минимальная концентрация ранибизумаба в плазме крови находится в диапазоне 0,07–0,49 нг/мл. Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови приблизительно в 90 000 раз ниже таковой в стекловидном теле [31].

Опубликовано множество исследований использования ранибизумаба в качестве монотерапии. Препарат вводился пациентам с ЗАРН и с пороговыми стадиями РН в 1-й зоне в дозах от 0,12 до 0,3 мг. Даже при минимальных дозировках регресс активных стадий РН после однократной инъекции ранибизумаба был получен, по разным данным, в 73,1–75,6% пролеченных глаз. Еще 25% глаз понадобилась повторная инъекция ранибизумаба или дополнительная ЛК сетчатки. В целом положительный результат (регресс ретинопатии и завершение васкуляризации сетчатки) был получен у 98,2–100% пациентов. Осложнений местного или системного характера ни в одном исследовании отмечено не было [32–37].

Одно из наиболее авторитетных контролируемых рандомизированных исследований эффективности и безопасности интравитреальных инъекций ранибизумаба (ИИР) по сравнению с ЛК сетчатки (RAINBOW) было проведено на базе 87 медицинских центров в 26 странах в 2015–2017 гг. В исследовании были проанализированы результаты лечения 214 детей (428 глаз), родившихся ранее 32 нед. гестационного возраста с массой тела при рождении менее 1500 г. У всех детей имела место двусторонняя актив-

ная РН I и II стадии с «плюс-болезнью» либо III стадии в 1-й зоне, III стадии с «плюс-болезнью» во 2-й зоне, либо ЗАРН. Все дети были рандомизированно разделены на 3 примерно одинаковые по численности группы: 1-й группе интравитреально вводили ранибизумаб в дозе 0,2 мг, 2-й группе — ранибизумаб в дозе 0,1 мг, 3-й группе выполнялась ЛК бессосудистых зон сетчатки. Было установлено, что наиболее эффективной оказалась ИИР в дозе 0,2 мг. В этой группе удалось купировать развитие РН у 80% пациентов. Введение ранибизумаба в дозе 0,1 мг было эффективным у 75% детей, тогда как ЛК оказалась эффективной только в 66% случаев. Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови после ИИР 0,2 мг составляла 7,82 пкг/мл и к 29-му дню после инъекции снижалась до 1,07 пкг/мл, в то же время системный уровень VEGF в сыворотке крови в первые 15 дней после инъекции снижался незначительно: со 136 до 130 пкг/мл и возвращался к исходному уровню к 29-му дню. Таким образом, не отмечалось признаков супрессии системного VEGF, отсутствовали различия между 3 группами терапии [38]. Аналогичная динамика уровня VEGF в сыворотке крови после ИИР была получена в исследовании X. Chen et al. Также не было выявлено неблагоприятных системных осложнений, связанных с ИИР [39]. В настоящее время проводится продленное нерандомизированное открытое исследование RAINBOW, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения ранибизумаба у пациентов с РН. В исследование включены пациенты, получившие от 1 до 2 ИИР в дозах 0,1 мг и 0,2 мг, при повторных инъекциях интервал между ними составил не менее 28 дней. Срок наблюдения за пациентами достигнет 5 лет. Ключевым показателем эффективности в данном исследовании является острота зрения лучше видящего глаза. В число ключевых дополнительных показателей входят частота развития нежелательных явлений, острота зрения глаза с более низким зрением, отсутствие активной РН и офтальмологических структурных изменений, а также рецидива РН. Завершение исследования планируется к концу 2022 г. [40].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В клинической практике детского отделения ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского» ИИР при лечении II–III стадии РН с «плюс-болезнью» применялись у 3 пациентов. Был получен положительный непосредственный результат — продолжилась васкуляризация бессосудистых зон сетчатки. Отдаленный результат удалось проследить только в 1 случае.

Пациентка X. родилась на 28-й нед. беременности с массой тела 800 г. Консультация проведена 01.12.2010 г., в срок 37 нед. постконцептуального возраста. Была обследована на педиатрической ретинальной камере RetCam Clarity (Clarity Medical Systems, Inc., США), поставлен диагноз: OD — РН II+, 2-я зона, суммарно 12 часовых меридианов, активная стадия, OS — РН III+, 2-я зона, суммарно 12 часовых меридианов, активная стадия. Поскольку технической возможности выполнить ЛК сетчатки либо криопексию в тот период не было, консилиумом офтальмологов и педиатров-неонатологов было принято решение провести лечение путем ИИР в дозе 0,2 мг. Было получено добровольное информированное согласие родителей на данный вид лечения. На первом этапе была проведена ИИР в левый глаз. Второй этап — ИИР в правый глаз — удалось провести только через 7 дней из-за общесоматических противопоказаний к более раннему ане-

стеziологическому пособию. В левом глазу полный регресс наступил через 1 нед. после инъекции, васкуляризация сетчатки завершилась через 4 нед. В правом глазу из-за более позднего вмешательства процесс удалось остановить на стадии IVa, в результате чего сформировалась серповидная складка сетчатки. Девочка постоянно наблюдается в детском отделении ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского», получает курсы дедистрофического и плеоптического лечения.

В настоящее время ребенку 9 лет. Девочка соматически здорова, посещает общеобразовательную школу. По данным обследования в марте 2020 г.:

Visus OD = 0,02 sph -1,0 cyl -1,5 ax 105° = 0,08.

Visus OS = 0,1 sph -3,0 cyl -1,5 ax 12° = 0,4.

Ультразвуковая оптическая биометрия: OD = 21,9 мм, OS = 23,5 мм.

Объективно: небольшой горизонтальный нистагм, глаза попеременно отклоняются к носу до 10° по Гиршбергу. Оптические среды прозрачные. Глазное дно: OD — диск зрительного нерва бледно-розовый, границы ступенчатые с височной стороны, от него отходит серповидная складка сетчатки, прикрывающая макулярную область. Сосуды сужены, аваскулярных зон нет. OS — диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды незначительно сужены, макулярный рефлекс не контурируется. Аваскулярных зон сетчатки нет.

Исследование зрительных вызванных потенциалов: OU — пики P100 быстро выделяются из фоновой ритмики, сохранены по форме, амплитуде, латентности.

По данным оптической когерентной томографии: справа определяется темпоральное натяжение макулы; слева послойная структура сетчатки не нарушена, фовеолярная ямка не сформирована, на доступных осмотрах участках изменений не выявлено. Диагноз: OD — серповидная складка сетчатки, OS — гипоплазия макулы.

На ультразвуковом исследовании в обоих глазах определяются единичные слабовыраженные плавающие помутнения в стекловидном теле и незначительное уплотнение задней гиалоидной мембраны. Справа у диска зрительного нерва уплотнение и локальная проминенция до 1,6 мм.

Было проведено общесоматическое обследование ребенка, включающее консультации педиатра, кардиоревматолога, ультразвуковое исследование почек и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. По заключению педиатра девочка соматически здорова.

Осмотр кардиоревматолога: границы сердца в пределах возрастной нормы, тоны сердца ритмичные, имеется функциональный систолический шум. Суставы без особенностей. В наблюдении кардиолога не нуждается.

Ультразвуковая диагностика почек: положение обычное. Размеры: правая — 87×37×36 мм, левая — 86×39×37 мм. Кортико-медуллярная дифференциация не нарушена, паренхима толщиной 13,0 мм, кисты не определяются. Область надпочечников не увеличена. Заключение: патологии не выявлено.

МРТ головного мозга: расширены единичные периваскулярные пространства в паравентрикулярных зонах, расширены поверхностные вены головного мозга. Заключение: признаки перинатальной энцефалопатии.

Учитывая данные обследований, осмотров специалистов, можно заключить, что грубых структурных и функциональных изменений органов после ИИР у данного ребенка не наблюдается. Сетчатка правого глаза пациентки X. до ИИР и в возрасте 9 лет представлена на рисунке 1.

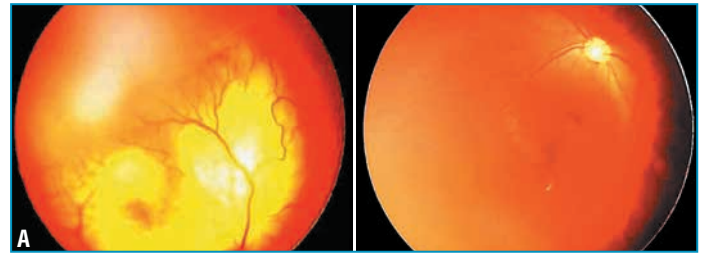


Рис. 1. Сетчатка правого глаза пациентки X.: А – в возрасте 7 мес., ретинопатия недоношенных II стадии, «плюс-болезнь»; В – в возрасте 9 лет

Fig. 1. The retina of the right eye: А – 7 months old (ROP stage 2, plus disease); В – 9 years old

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство исследований продемонстрировали эффективность анти-VEGF препаратов при лечении пороговых стадий РН и ЗАРН, превышающую таковую у традиционной ЛК сетчатки. При этом сохраняется структура периферии сетчатки, рефрактогенез приближается к нормальному, что позволяет избежать высокой миопии, развивающейся после ЛК. Исследования, проведенные в отношении ранибизумаба, и наш собственный клинический опыт убеждают в безопасности интравитреального введения ранибизумаба в дозе 0,2 мг как для структур глаза, так и для развития всего организма недоношенного ребенка. Благодаря убедительности и доказательности проведенных исследований ранибизумаб стал первым и единственным в настоящее время анти-VEGF препаратом, разрешенным к применению для лечения РН детей I+, II+, III или III+ стадии в 1-й зоне, III+ стадии во 2-й зоне ЗАРН [41].

Литература/References

1. Ретинопатия недоношенных. Под ред. В.В. Нероева, Л.А. Катаргиной. М.: ИКАР; 2020. [Retinopathy of prematurity. Ed. V.V. Neroev, L.A. Katargina. M.: IKAR; 2020 (in Russ.).]
2. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ. Российская педиатрическая офтальмология. 2012;1:5–7. [Katargina L.A. Retinopathy of prematurity, current state of the problem and tasks of organization of ophthalmological care for premature children in the Russian Federation. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2012;1:5–7 (in Russ.).]
3. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: итоги 3-летнего опыта лазерного лечения детей со сроком гестации 22–26 недель в условиях неонатального центра. Ретинопатия недоношенных — 2016. Сборник трудов научно-практической конференции с международным участием. 2016;1:123–126. [Saidasheva E.I., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity: results of 3-year experience of laser treatment of children with a gestation period of 22–26 weeks in a neonatal center. Retinopathy of prematurity — 2016. Proceedings of a scientific and practical conference with international participation. 2016;1:123–126 (in Russ.).]
4. Carmeliet P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature. 2011;473(7347):298–307. DOI: 10.1038/nature10144.
5. Аветисов С.Э., Кашченко Т.П., Шамшинова А.М. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина; 2005. [Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M. Visual functions and their correction in children. M.: Meditsina; 2005 (in Russ.).]
6. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nat Med. 2003;9:653–660. DOI: 10.1038/nm0603-653.
7. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev. 2004;25:581–611. DOI: 10.1210/er.2003-0027.
8. Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник РАМН. 2012;2:23–34. [Chehonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. The Role of VEGF in the development of neoplastic angiogenesis. Vestnik RAMN. 2012;2:23–34 (in Russ.).]
9. Leung D., Cachianes G., Kuang W. et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science. 1989;246(4935):1306–1309. DOI: 10.1126/science.2479986.
10. Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B. et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Eye Disease. Prog Retin Eye Res. 2008;27(4):331–371. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.001.

11. West H., Richardson W.D., Fruttiger M. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels astrocytes. *Development*. 2005;132(8):1855–1862. DOI: 10.1242/dev.01732.
12. Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A. et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12):1538–1544. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100120068012.
13. Marui S., Itoh F., Kozai Y. et al. Chemical modification of fumagillin. I. 6-O-acyl, 6-O-sulfonyl, 6-O-alkyl, and 6-O- (N-substituted-carbamoyl) fumagillols. *Chem Pharm Bull*. 1992;40:96–101. DOI: 10.1248/cpb.40.96.
14. Mintz-Hittner H.A. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(5):685–686. DOI: 10.5301/ejo.5000176.
15. Aufrata R., Krejcirova L., Senkova K. et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Ophthalmol*. 2012;22(5):687–694. DOI: 10.5301/ejo.5000166.
16. Bashshur Z.F., Haddad Z.A., Schakal A.R. et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *J Ophthalmol*. 2009;148(1):59–65. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.02.006.
17. Axer-Siegel R., Snir M., Friling R. et al. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or mono-therapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina*. 2011;31:1239–1247. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820d4000.
18. Dorta P., Kythenthal A. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010;30(4):32–36. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ca146b.
19. Harder B.C., von Baltz S., Jonas J.B., Schlichtenbrede F.C. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:623–627. DOI: 10.1089/jop.2011.0060.
20. Mintz-Hittner H.A., Best L.M. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr*. 2009;2(2):182–187. DOI: 10.1097/MOP.0b013e31832832925f9.
21. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;367(7):603–615. DOI: 10.1056/NEJMoa1007374.
22. Quiroz-Mercado H., Martinez-Castellanos M.A., Hernandez-Rojas M.L. et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28:19–25. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318159ec6b.
23. Roohipoor R., Ghasemi H., Ghasemi F. et al. Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:1295–301. DOI: 10.1007/s00417-011-1678-9.
24. Wu W.C., Yeh P.T., Chen S.N. et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology*. 2011;118:176–183. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.04.018.
25. Geloneck M.M., Chuang A.Z., Clark W.L. et al. BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1327–1333. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2772.
26. Kong L., Mintz-Hittner H.A., Penland R.L. et al. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1161–1163. DOI: 10.1001/archophthalmol.2008.1.
27. Mintz-Hittner H.A., Kuffel R.R. Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*. 2008;28(6):831–838. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318177f934.
28. Mintz-Hittner H.A., Geloneck M.M., Chuang A.Z. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1845–1855. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318177f934.
29. Salman A.G., Said A.M. Structural, Visual and Refractive Outcome of Intravitreal Aflibercept Injection in High-Risk Prethreshold Type 1 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Res*. 2015;53(1):15–20. DOI: 10.1159/000364809.
30. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Aflibercept for Retinopathy of Prematurity — Intravitreal Injection Versus Laser Therapy (FIREFLY). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04004208?view=record> Access date: 13.07.2020.
31. Huang Q., Zhang Q., Fei P. et al. Ranibizumab Injection as Primary Treatment in Patients with Retinopathy of Prematurity: Anatomic Outcomes and Influencing Factors. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1156–1164. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.03.018.
32. Sahinoglu-Keskek N., Akkoyun I., Torer B. Favorable outcomes in the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol*. 2019;1120672119886989. DOI: 10.1177/1120672119886989. Online ahead of print.
33. Meng Q.Y., Cheng Y., Zhao M.W., Liang J.H. The process of retinal vascularization in retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment in China. *Int. J. Ophthalmol*. 2019;18;12(7):1146–1150. DOI: 10.18240/ijo.2019.07.15.
34. Stahl A., Krohne T.U., Eter N. et al. Comparing Ranibizumab Dosages for ROP. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(3):278–286. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4838.
35. Aldebasi T., Guma M.A., Bashir R. et al. Intravitreal Ranibizumab Injection for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Med. Princ. Pract*. 2019;28(6):526–532. DOI: 10.1159/000500310.
36. Al Mafrachi, Hussein Z.R., Yasir M.B. et al. Ranibizumab Intravitreal Injection-Monotherapy-Treatment for Retinopathy of Prematurity in Iraq. *J. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2018;9:4. DOI: 10.4172/2155-9570.1000735.
37. Stahl A., Krohne T.U., Eter N. et al. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(3):278–286. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4838.
38. 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;394(10208):1551–1559. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3.
39. Chen X., Zhou L., Zhang Q. et al. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels before and after Intravitreal Ranibizumab Injection for Retinopathy of Prematurity. 2019;2019:2985161. DOI: 10.1155/2019/2985161.
40. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. NCT02640664. Rainbow Extension Study (RainbowExt). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640664>. (access date: 28.06.2020 r.).
41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЛУЦЕНТИС® ЛСР-004567/8 от 15.06.2020. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0264cec1-448c-4ceb-8ce4-b0ae7702f557&t=. Дата обращения: 18.06.2020. [Instructions for the medical use of the drug Lucentis® LSR-004567/8 dated 15.06.2020. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0264cec1-448c-4ceb-8ce4-b0ae7702f557&t=. Access date: 18.06.2020 (in Russ.).]

Сведения об авторах:

¹Жукова Ольга Владимировна — д.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-1246-370X;

²Мальцева Ирина Александровна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-0905-055X;

^{1,2}Золотарев Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, главный врач, ORCID iD 0000-0002-9107-5221.

¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

²ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского». 443068, Россия, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 158.

Контактная информация: Жукова Ольга Владимировна, e-mail: olga-g@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 12.10.2020.

About the authors:

¹Olga V. Zhukova — *Doct. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-1246-370X;

²Irina A. Mal'tseva — *ophthalmologist*, ORCID iD 0000-0003-0905-055X;

^{1,2}Andrey V. Zolotarev — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Head Doctor, ORCID iD 0000-0002-9107-5221.

¹Samara State Medical University. 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation.

²T.I. Eroshvskiy Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital. 158, Novo-Sadovaya str., Samara, 443068, Russian Federation.

Contact information: Olga V. Zhukova, e-mail: olga-g@list.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 12.10.2020.



EASYTON



Новый уровень контроля ВГД

*транспальпепбральный
цифровой
тонометр*

*быстрый, безопасный
и точный*

КОНТРОЛЬ ВГД

Может использоваться
при противопоказаниях
к тонометрии на роговице

Нет необходимости
в анестетиках

Безвреден для роговицы

Быстроокупаемый



**100
измерений ВГД
в секунду**



**БЕЗ
прямого
контакта
с роговицей**

Правила оформления статей, представляемых к публикации в журнал «Клиническая офтальмология»

Журнал «Клиническая офтальмология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам офтальмологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль 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.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Clinical Ophthalmology”

Russian Journal of Clinical Ophthalmology accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of ophthalmology that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captures, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 5–10 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Realini T., Gurka M.J., Weinreb R.N. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Healthy and Glaucomatous Eyes. J Glaucoma. 2017;26(9):787–791. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000738.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: oganezova@doctormedia.ru.



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

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

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!