



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА: **Заболевания заднего отдела глаза**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Использование микропериметрии для определения функциональных параметров сетчатки у пациентов с рецидивом макулярного разрыва**
Р.Р. Файзрахманов, Е.А. Ларина, О.А. Павловский 51
- Отграниченная гемангиома хориоидеи: особенности течения, лечение**
А.Ф. Бровкина, А.С. Стоюхина, И.В. Мусаткина 56
- Перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера**
Р.Н. Гулиева 63
- Медикаментозная коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с кератоконусом, перенесших процедуру кросслинкинга**
И.А. Бубнова, Г.Б. Егорова, В.В. Аверич, Т.С. Митичкина 67

ОБЗОРЫ

- Регматогенная отслойка сетчатки: современные подходы к лечению**
А.В. Дога, Д.О. Шкворченко, Л.А. Крыль, М.Р. Таевере, Д.А. Буряков 72
- Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность больных глаукомой. Часть 1. Влияние лекарственного вещества гипотензивных препаратов на глазную поверхность**
А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский 79
- Зависимость между временем инстилляций антиглаукомных глазных капель и их эффективностью**
А.М. Гетманова, А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова, А.В. Куроедов, О.Н. Онуфрийчук 85

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики**
И.Р. Газизова, Ю.А. Дешева, Т.В. Гаврилова, В.А. Черешнев 92
- Анти-VEGF терапия пролиферативной диабетической ретинопатии: от исследований к реальной клинической практике**
Э.А. Абдулаева, Э.Л. Минхузина, А.Н. Кусков 97
- К вопросу о состоянии сетчатки при сочетанной патологии глазного дна под влиянием антиоксидантов, ангиопротекторов, витаминов**
И.В. Воробьева, А.А. Дементьева, А. Дгебуадзе 104



ДЕНЬ И НОЧЬ: СУХОСТЬ ПРОЧЬ!

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ И НОЧЬЮ

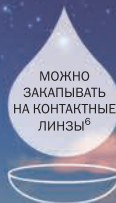
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ ПОСТОЯННО, В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ДНЯ, ДАЖЕ С УТРА¹

Катионорм



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2013/783 04.07.2013

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



УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ

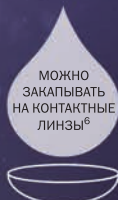
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ ЭПИЗОДИЧЕСКИ¹

Окутиарз®



Медицинское изделие.
РУ № РЗН2015/2737 от 19.06.2015

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



УВЛАЖНЕНИЕ НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ ЭПИЗОДИЧЕСКИ¹

ФТАГЕЛЬ®



РУ П N012493/01 от 28.09.2011

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



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: **Posterior eye segment diseases**

ORIGINAL ARTICLES

Microperimetry as a tool to assess retinal functional parameters in patients with recurrent macular hole <i>R.R. Fayzrakhmanov, E.A. Larina, O.A. Pavlovskiy</i>	51
Circumscribed choroidal hemangioma: clinical course and treatment <i>A.F. Brovkina, A.S. Stoyukhina, I.V. Musatkina</i>	56
Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in Alzheimer's disease <i>R.N. Gulieva</i>	63
Medical treatment for dry eye in patients with keratoconus after corneal cross-linking <i>I.A. Bubnova, G.B. Egorova, V.V. Averich, T.S. Mitichkina</i>	67

REVIEWS

Rhegmatogenous retinal detachment: current treatment approaches <i>A.V. Doga, D.O. Shkvorchenko, L.A. Kryl', M.R. Taevere, D.A. Buryakov</i>	72
IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 1. The effects of drug substances of glaucoma medications on the ocular surface <i>A.V. Antonova, V.P. Nikolaenko, V.V. Brzheskiy</i>	79
Association between instillation time of glaucoma eye drops and their efficacy <i>A.M. Getmanova, A.Yu. Brezhnev, I.R. Gazizova, A.V. Kuroyedov, O.N. Onufriichuk</i>	85

CLINICAL PRACTICE

The prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus (COVID-19) and preventive measures <i>I.R. Gazizova, Yu.A. Desheva, T.V. Gavrilova, V.A. Chereshnev</i>	92
Anti-VEGF therapy for proliferative diabetic retinopathy: translating research evidence into clinical practice <i>E.A. Abdulaeva, E.L. Minkhuzina, A.N. Kuskov</i>	97
The effects of antioxidants, angioprotective agents, and vitamins on retina in complex retinal diseases <i>I.V. Vorob'eva, A.A. Dement'eva, A. Dgebuadze</i>	104



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**АСТАХОВ Юрий Сергеевич**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Yuriy S. ASTAKHOV, 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
Alekshey 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, Azerbaïdzhân**МОШЕТОВА Лариса Константиновна**, академик РАН, профессор, ректор РМАПО, Москва, Россия

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

СИДОРЕНКО Евгений Иванович, чл.-корр. РАН, профессор, Москва, Россия
Evgeniy I. SIDORENKO, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Professor, Moscow, Russia**СТРАХОВ Владимир Витальевич**, профессор, Ярославль, Россия
Vladimir V. STRAKHOV, Professor, Yaroslavl, Russia**ЧЕРНЫХ Валерий Вячеславович**, профессор, Новосибирск, Россия
Valeriy V. Chernykh, Professor, Novosibirsk, Russia**ЩУКО Андрей Геннадиевич**, профессор, Иркутск, Россия
Andrey G. SHCHUKO, Professor, Irkutsk, Russia**DADA Tanuj**, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India**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, №2, 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. Шинтиялина, 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 № 278372. 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 Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018 — 0,820

Дата выхода в свет 29.05.2020

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY

Vol. 20, №2, 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. Oganeyeva

Irina A. Korolyeva

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. 278372. 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"

Date of issue: 29.05.2020

Использование микропериметрии для определения функциональных параметров сетчатки у пациентов с рецидивом макулярного разрыва

Р.Р. Файзрахманов, Е.А. Ларина, О.А. Павловский

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка функциональных параметров центрального отдела сетчатки с помощью микропериметрии при использовании хирургического метода закрытия ранее оперированных макулярных разрывов с использованием свободного лоскута.

Материал и методы: 40 пациентам было проведено оперативное лечение по методике с использованием свободного лоскута внутренней пограничной мембраны и аутологичной кондиционированной плазмы для устранения анатомического дефекта. Исследование проводилось на фундус-микропериметре MAIA. Была применена программа экспертного тестирования с определением установочной точки фиксации, стабильности фиксации, смещения точки фиксации в процессе исследования, выполнен расчет индекса состояния макулы, определялась чувствительность сетчатки в 12 точках по 3 радиусам (малому, среднему и большому). Исследование проводилось до повторного оперативного вмешательства, в ранний и поздний послеоперационный период.

Результаты исследования: после операции точка фиксации у 70% пациентов приобрела физиологическое положение, у 80% стала стабильной и лишь у 20% — относительно стабильной. Было отмечено повышение светочувствительности сетчатки в макулярной области при сравнении данных до операции, в раннем и позднем послеоперационном периоде (прибавка от 3,01 до 5 дБ), однако при анализе данных раннего и позднего послеоперационного периода отмечалась тенденция к незначительному снижению светочувствительности сетчатки (до -1,065 дБ).

Заключение: микропериметрия является ведущим методом функциональной диагностики для определения состояния сетчатки в макулярной области, в т. ч. для оценки эффективности метода «свободного лоскута», используемого для хирургического лечения ранее оперированных макулярных разрывов. Анализ точки фиксации, ее смещения и стабильности фиксации пациента, а также определение светочувствительности фовеолярной зоны являются значимым инструментом для оценки качества зрения и эффективности лечения.

Ключевые слова: сетчатка, макулярная зона, макулярный разрыв, микропериметрия, реоперация, свободный лоскут.

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Ларина Е.А., Павловский О.А. Использование микропериметрии для определения функциональных параметров сетчатки у пациентов с рецидивом макулярного разрыва. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):51–55. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-51-55.

Microperimetry as a tool to assess retinal functional parameters in patients with recurrent macular hole

R.R. Fayzrakhmanov, E.A. Larina, O.A. Pavlovskiy

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess functional parameters of the central retina using microperimetry in patients who underwent surgery for macular holes after prior procedures using free ILM flap peeling.

Patients and Methods: 40 patients underwent surgery using free ILM flap peeling and autologous conditioned plasma to close macular hole. Examination was performed using MAIA microperimeter. Customized Expert Test mode (fixation point, fixation stability, fixation point shift during the examination) was applied. Macular integrity index was calculated. 12-point retinal sensitivity within 3 circles (small, medium, and large) was evaluated. Microperimetry was performed before the surgery and in the early and late postoperative periods.

Results: after the surgery, fixation point gained physiological position in 70%, stable position in 80%, and relatively stable in 20% of patients. Higher macular light sensitivity was demonstrated in the late postoperative period (5 dB) as compared with the early postoperative period (3.01 dB). However, retinal light sensitivity tended to reduce insignificantly in the late postoperative period (to -1.065 dB) as compared with the early postoperative period.

Conclusion: microperimetry is the key method of functional diagnosis to assess macular integrity as well as the efficacy of free ILM flap peeling technique using in patients with macular holes after prior surgery. Analysis of fixation point, fixation shift and stability as well as foveal light sensitivity evaluation are a valuable tool to assess vision quality and treatment efficacy.

Keywords: retina, macula, macular hole, microperimetry, reoperation, free ILM flap peeling.

For citation: Fayzrakhmanov R.R., Larina E.A., Pavlovskiy O.A. Microperimetry as a tool to assess retinal functional parameters in patients with recurrent macular hole. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):51–55. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-51-55.

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический макулярный разрыв (МР) — приобретенное заболевание, представляющее собой дефект фoveолярной части сетчатой оболочки глаза по всей толщине от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до внешнего сегмента фоторецепторного слоя. МР приводит к резкому снижению остроты зрения и нередко служит причиной инвалидности [1, 2]. Единственным методом лечения пациентов с МР является хирургическое лечение, в частности микроинвазивная трехпортовая витрэктомия 25G и 27G с проведением мембранопилинга, направленная на коррекцию анатомического дефекта, что в перспективе определяет улучшение зрительных функций [3–5]. Тем не менее даже при успешно выполненном оперативном вмешательстве и соблюдении пациентом рекомендаций относительно положения тела, данных ему в послеоперационном периоде, МР закрывается не всегда [6, 7]. На сегодняшний день активно разрабатываются и внедряются методы лечения рецидивов МР. Используются такие хирургические методы, как более широкое вскрытие ВПМ с латеральной стороны от макулы, образование лоскута ВПМ «на ножке» и закрытие им МР [8], а также выкраивание свободного лоскута из остатков ВПМ [9–12], применение фрагмента задней или передней капсулы хрусталика [13].

Благодаря развитию современных технологий уровень диагностики данной патологии достаточно высокий. Основными оценочными критериями эффективности проведения оперативного лечения служит изменение морфологических и функциональных параметров сетчатки. Среди морфологических методов исследования основным является оптическая когерентная томография (ОКТ). ОКТ позволяет выполнить морфологическое послойное картирование ретинальной ткани с выявлением не только морфологических параметров МР, но и реакции хориокапиллярного компонента [14–16]. Однако по современным представлениям клиническое изучение заболеваний сетчатки должно основываться на анализе как морфологических, так и функциональных изменений органа зрения [17, 18].

В России наиболее распространенным и доступным методом для определения функциональных параметров сетчатки, а именно макулярной области, является проведение визометрии с определением максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) с помощью специальных таблиц. Однако опто типы таких таблиц имеют ряд существенных недостатков, к которым относятся отсутствие в буквенной части стандарта конфигурации и различие узнаваемости [17]. Высокая дискретность углового размера опто типов при переходе от одной строки к другой затрудняет клиническое наблюдение динамики МКОЗ, а также является препятствием в работе пациентов, профессия которых требует значительных функциональных возможностей [19, 20].

Согласно данным российских и зарубежных исследований наиболее достоверным методом диагностики для определения функциональных параметров сетчатки является микропериметрия [19–21]. Микропериметрия — современный неинвазивный метод обследования, который позволяет с большей объективностью, чем визометрия и классическая статическая периметрия, локализовать центральные дефекты поля зрения. Микропериметрия позволяет оценить порог светочувствительности сетчатки

в ее любой конкретной точке и перенести эти данные на изображение глазного дна. Принципиально важной особенностью микропериметрии является возможность наблюдать за сетчаткой в реальном времени в процессе функционального исследования и проецировать определенный световой стимул на выбранную точку [19–21].

Цель исследования: оценка функциональных параметров центрального отдела сетчатки с помощью микропериметрии у пациентов с ранее оперированным макулярным разрывом при использовании хирургического метода с формированием свободного лоскута.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 40 пациентов (40 глаз), из них 28 женщин и 12 мужчин. Средний возраст больных составил $68 \pm 9,5$ года. Продолжительность заболевания с момента появления характерных жалоб до момента обследования варьировала от 2 нед. до 9 мес. *Критериями включения* в исследование были: давность МР не более 1 года, давность первичного оперативного вмешательства не более 4–6 мес., согласие пациента на включение в исследование. *Критерий исключения* — наличие иной офтальмологической патологии, помимо МР, приводящей к снижению чувствительности сетчатки в макулярной области (возрастная макулярная дегенерация, глаукома).

Всем пациентам ранее, в сроки от 2 нед. до 1 мес. после появления симптоматики, в различных учреждениях офтальмологического профиля было проведено оперативное лечение по поводу МР с отрицательным результатом, который характеризовался отсутствием полного закрытия МР и сохранением дефекта фоторецепторного компонента.

Пациентам при поступлении проводились офтальмологические исследования, включавшие: визометрию, определение МКОЗ, биомикроскопию, офтальмоскопию с использованием асферических высокодиоптрийных линз (60, 78 дптр), ОКТ, фоторегистрацию глазного дна по стандартным методикам.

Периметрия проводилась на фундус-микропериметре MAIA (Macular Integrity Assessment, CenterVue, США). Была применена программа экспертного тестирования (Expert test), т. е. полного тестирования с определением установочной точки фиксации, стабильности фиксации, смещения точки фиксации в процессе исследования, а также рассчитан индекс состояния макулы. Нами был выбран паттерн тестирования «Тест 12». Определялась чувствительность сетчатки в каждой из заданных 12 точек в 3 радиусах: малом (R_{\min}), среднем (R_{med}) и большом (R_{\max}). Параметры исследования: стандартная пороговая стратегия — 4–2, размер стимула — Goldman III; длительность стимула — 200 мс; шкала чувствительности — 0–36 дБ.

Включенным в исследование больным было проведено оперативное лечение с использованием свободного лоскута ВПМ и АСП-массы (Autologous Conditioned Plasma — аутологичная кондиционированная плазма) для устранения анатомического дефекта.

Периметрическое исследование проводилось до оперативного вмешательства, в ранний послеоперационный период (РПП) (3–5 сут. после операции), а также в поздний послеоперационный период (ППП) (3 нед.— 1 мес.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 отображена динамика изменений стабильности и смещения точки фиксации до и после реоперации.

При наблюдении выявлена положительная динамика изменения функциональных параметров центрального отдела сетчатки. По нашим данным, до операции *смещение точки фиксации* наблюдалось у всех пациентов. В РПП данный показатель уменьшился в 1,7 раза, в ППП — в 3,3 раза. Подобная динамика демонстрирует централизацию точки функциональной активности, что определяет активацию фовеолярного участка и приобретение точкой фиксации физиологического положения. Наиболее важным является восстановление точки фиксации у значительного числа пациентов через месяц после проведенной операции в сравнении с данными в РПП. Подобная динамика демонстрирует постепенное восстановление функциональной активности сетчатки при восстановлении морфологии.

Не менее важным показателем является *стабильность точки фиксации*, которая отсутствовала у всех пациентов до оперативного лечения, при этом относительная стабильность данного показателя наблюдалась в 30% случаев. В РПП наблюдалась стабилизация точки фиксации в 70% случаев. Количество пациентов с нестабильной фиксацией уменьшилось в 2,3 раза в РПП. В ППП стабилизация повысилась в 2,7 раза в сравнении с данным показателем, наблюдавшимся сразу же после операции. При проведении корреляционного анализа установлена сильная отрицательная связь смещения и стабилизации точки фиксации ($r = -0,88, p = 0,031$).

Исходя из данных таблицы 2 можно оценить *динамику светочувствительности сетчатки* по малому радиусу. При сравнении показателей до операции и в РПП отмечается прирост светочувствительности сетчатки в среднем на 3,7 дБ. Наиболее выраженная динамика данного показателя выявлена в верхне- и нижневисочном секторах. Так, в секторе, соответствующем 2 ч, световая чувствительность стала больше в 1,54 раза, 3 ч — в 2 раза, 4 ч — в 1,74 раза, 5 ч — в 1,6 раза.

Однако при сравнении светочувствительности сетчатки в РПП и ППП обнаружен незначительный регресс данного показателя — на -0,68 дБ.

Согласно данным таблицы 2 у исследуемых пациентов получены наиболее высокие результаты по светочувствительности сетчатки именно по R_{med} (в среднем на 5 дБ в РПП, что в 1,3 раза выше данного показателя по R_{min} и в 1,07 раза по R_{max}). Подобный положительный функциональный результат объясняет активацию макулярной области в парафовеолярной зоне. В секторе, соответствующем 2 ч, световая чувствительность увеличилась в 1,94 раза, 3 ч — в 2,04 раза, 4 ч — в 2,1 раза, 5 ч — в 1,63 раза, 6 ч — в 1,71 раза.

Несмотря на это, также отмечено снижение данного показателя на -0,8 дБ при сравнении его в РПП и ППП.

По результатам анализа светочувствительности сетчатки по большому радиусу выявлено увеличение данного параметра на 4,65 дБ в РПП по сравнению с дооперационным периодом. Наибольший прирост наблюдался также в верхне- и нижневисочном секторах (суммарный прирост в точках, соответствующих 2–5 ч, составил 39,7 дБ, в точках, соответствующих 2 ч, светочувствительность сетчатки увеличилась в 1,6 раза, 3 ч — в 2,17 раза, 4 ч — в 1,94 раза, 5 ч — в 1,65 раза).

Таблица 1. Динамика изменений смещения точки фиксации и стабильности точки фиксации

Table 1. Dynamic changes in fixation point shift and fixation point stability

Срок исследования Period	Смещение точки фиксации Fixation point shift	Стабильность фиксации Fixation stability		
		стабильная stable	относительно стабильная relatively stable	нестабильная unstable
До операции Before surgery	100%	0	30%	70%
РПП EPP	60%	30%	40%	30%
ППП LPP	30%	80%	20%	0

Примечание. РПП — ранний послеоперационный период, ППП — поздний послеоперационный период.

Note. EPP — early post-op period, LPP — late post-op period.

Также был отмечен наибольший регресс данного показателя (в среднем на 1,65 дБ) при сравнении данных в РПП и ППП.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проблема инвалидизации населения из-за слепоты вследствие идиопатического МР остается нерешенной, несмотря на продолжающиеся поиски идеальной операции и постоянное совершенствование имеющихся методов хирургического лечения. Главными задачами хирургии макулярной области сетчатки являются не только улучшение ее морфологии (сопоставление краев МР, восстановление архитектоники слоев сетчатки макулярной зоны, регресс макулярного отека), но и возможное восстановление физиологических и функциональных параметров макулы (сохранение точки фиксации зрения в фовеа, стабильность точки фиксации, повышение светочувствительности сетчатки).

Микропериметрия является более достоверным методом функциональной диагностики патологии сетчатки, в частности у пациентов с МР, чем определение МКОЗ и статическая периметрия (макулярный тест), т. к. она более полно отражает зрительную функцию и позволяет определить функциональное состояние фовеолярной зоны даже при отсутствии точки фиксации или ее смещении, стабильность фиксации, а также пороговые значения светочувствительности сетчатки.

Микропериметрия позволяет с высокой точностью оценивать функциональные параметры макулярной зоны при использовании свободного лоскута для хирургического лечения ранее оперированных МР. Преимуществом данного метода является возможность разделения макулярной области на зоны фовеа, пара- и перифовеа при помощи радиусов ($R_{min}, R_{med}, R_{max}$) для исследования светочувствительности макулы в различных областях.

В ходе нашего исследования получены следующие данные: после операции точка фиксации у 70% пациентов приобрела

Таблица 2. Динамика чувствительности сетчатки

Table 2. Changes in retinal sensitivity

Световая чувствительность, дБ Light sensitivity, dB	12 ч 12 h	1 ч 1 h	2 ч 2 h	3 ч 3 h	4 ч 4 h	5 ч 5 h	6 ч 6 h	7 ч 7 h	8 ч 8 h	9 ч 9 h	10 ч 10 h	11 ч 11 h	Среднее Average
По малому радиусу (R_{min}) / Small circle (R_{min})													
До операции Before surgery	20,5± 1,91	20± 3,27	14± 4,1	10± 3,49	11,5± 2	12,5± 3	12± 5,16	13± 3,83	17± 4,76	19± 4,76	20,5± 1,91	22± 1,63	16
В РПП EPP	21,6± 4,04	21,2± 2,59	21,6± 3,78	20± 2,55	20± 4,06	19,2± 2,59	19,2± 2,95	18± 2,92	18± 5,15	16,8± 2,2	20± 3,54	20,8± 2,95	19,5
Разница значений до операции и в РПП Difference in values before surgery and EPP	1,1	1,2	7,6	10	8,5	6,7	7,2	5	1	-2,2	-0,5	-1,2	3,7
В ППП LPP	18,5± 3,89	19,8± 4,12	18,8± 3,49	19,5± 4,64	21,2± 3,37	14,8± 5,59	17,7± 3,72	18,3± 3,72	18,8± 4,22	21,5± 2,66	20,2± 4,12	19,2± 3,37	19,25
Разница значений в РПП и ППП Difference in values EPP and LPP	-3,1	-1,4	-2,8	-0,5	1,2	-4,4	-1,5	0,3	0,8	4,7	0,2	-1,6	-0,68
Разница значений до операции и в ППП Difference in values before surgery and LPP	-2	-0,2	4,8	9,5	9,7	2,3	5,7	5,3	1,8	2,5	-0,3	-2,8	3,025
По среднему радиусу (R_{med}) / Medium circle (R_{med})													
До операции Before surgery	23,5± 1,87	21,5± 2,52	10,5± 2,2	10± 3,7	9,5± 8,15	13± 4,31	13,5± 3,61	13,5± 4,8	16± 2,7	21± 2	23± 1,15	23± 2,58	16,5
В РПП EPP	23,6± 4,39	18,4± 5,9	20,4± 5,3	20,4± 6	20± 6344	21,2± 3,96	23,2± 2,77	21,2± 3,11	22,8± 3,42	24± 2,74	20,4± 2,83	22,4± 2,04	21,5
Разница значений до операции и в РПП Difference in values before surgery and EPP	0,1	-3,1	9,9	10,4	10,5	8,2	9,7	7,7	6,8	3	-2,6	-0,6	5
В ППП LPP	20,5± 3,65	16,5± 4,29	17,5± 4,5	17,3± 3,16	20± 2,34	20,3± 3,01	21,8± 4,12	21,5± 2,35	21,8± 3,49	24,5± 3,67	23,2± 3,37	23,5± 2,35	20,7
Разница значений в РПП и ППП Difference in values EPP and LPP	-3,1	-1,9	-2,9	-3,1	0	-0,9	-1,4	0,3	-1	0,5	2,8	1,1	-0,8
Разница значений до операции и в ППП Difference in values before surgery and LPP	-3	-5	7	7,3	10,5	7,3	8,3	8	5,8	3,5	0,2	0,5	4,2
По большому радиусу (R_{max}) / Large circle (R_{max})													
До операции Before surgery	18,5± 3,57	20± 4,37	12,5± 5,46	10,5± 5,15	11,5± 4,5	14± 3,93	17± 4,6	17± 4,49	16,5± 5,82	17,5± 3,43	24± 1,63	22,5± 5	16,8
В РПП EPP	18,4± 4,5	17,6± 4,7	20± 3,6	22,8± 2,06	22,4± 3,36	23± 4,12	22,8± 2,17	23,6± 2,38	22± 2,55	22,8± 3,7	24± 3,54	18± 3,2	21,45
Разница значений до операции и в РПП Difference in values before surgery and EPP	-0,1	-2,4	7,5	12,3	10,9	9	5,8	6,6	5,5	5,3	0	-4,5	4,65
В ППП LPP	19,2± 2,26	20± 3,56	16,8± 2,26	15,8± 3,76	18,3± 4,23	20± 4,15	21,2± 4,02	21,8± 3,25	21,2± 4,31	23± 3,35	22,8± 2,56	17,5± 2,38	19,8
Разница значений в РПП и ППП Difference in values EPP and LPP	0,8	2,4	-3,2	-7	-4,1	-3	-1,6	-1,8	-0,8	0,2	-1,2	-0,5	-1,65
Разница значений до операции и в ППП Difference in values before surgery and LPP	0,7	0	4,3	5,3	6,8	6	4,2	4,8	4,7	5,5	-1,2	-5	3,01

Примечание. РПП – ранний послеоперационный период, ППП – поздний послеоперационный период.

Note. EPP – early post-op period, LPP – late post-op period.

физиологическое положение, стабильной стала у 80%, а относительно стабильной лишь у 20% пациентов. Было отмечено повышение светочувствительности сетчатки в макулярной области при сравнении данных до операции с данными в РПП и ППП (прибавка от 3,01 до 5 дБ), что отражает постепенное улучшение зрительных функций, определяет активацию фовеолярного участка и приобретение точкой фиксации физиологического положения. Однако при анализе данных РПП и ППП отмечалась тенденция к незначительному снижению светочувствительности сетчатки (до -1,07 дБ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, микрометрия является ведущим методом функциональной диагностики для определения состояния сетчатки в макулярной области, в т. ч. для оценки

эффективности метода «свободного лоскута», используемого для хирургического лечения ранее оперированных МР. Микрометрия наиболее полно отражает зрительную функцию и позволяет определить функциональное состояние фовеолярной зоны даже при отсутствии точки фиксации или ее смещении, стабильность фиксации, а также пороговые значения светочувствительности сетчатки. Важной особенностью микропериметрии является возможность наблюдать за сетчаткой в реальном времени в процессе функционального исследования и проецировать определенный световой стимул на выбранную точку. Анализ точки фиксации, ее смещения и стабильности фиксации пациента, а также определение светочувствительности фовеолярной зоны являются действительно важными для оценки качества зрения и эффективности лечения.

Литература

1. Zotov A.S., Marukhnenko A.M., Efremova T.G. et al. Choice of method for surgical treatment of macular rupture. Modern technologies in ophthalmology. 2019;1:62–65 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-62-65.
2. Lyskin P.V., Zakharov V.D., Lozinskaya O.L. Pathogenesis and treatment of idiopathic macular ruptures. The evolution of the issue. Oftal'mohirurgiya. 2010;3:52–55 (in Russ.).
3. Nazarov P.V., Fayzrakhmanov R.R. The current state of microinvasive vitreoretinal surgery. Collection of scientific papers of the scientific — practical conference on ophthalmology with international participation "East-West", Ufa; 2012 (in Russ.).
4. Fayzrakhmanov R.R., Kalanov M.R., Zaynullin R.M. Vitrectomy in combination with peeling of the inner border membrane in diabetic macular edema. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015;12(187):257–259 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2017-3-22-26.
5. Arsyutov D.G. Surgical tactics in the treatment of large and giant macular ruptures. Modern technologies for the treatment of vitreoretinal pathology 2015: collection of scientific articles. M.; 2015 (in Russ.).
6. Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Gilmanshin T.R. Functional indicators of vision after removal of the fibrovascular membranes. Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013;48(4):171–173 (in Russ.).
7. Theodossiadis G., Petrou P., Eleftheriadou M. et al. Focal vitreomacular traction: a prospective study of the evolution to macular hole: the mathematical approach. Eye. 2014;28(12):1452–1460. DOI: 10.1038/eye.2014.223.
8. Konovalov M.E., Kozhukhov A.A., Zenina M.L., Gorenskiy A.A. Method of repeated closure of unsealed macular holes. Modern technologies in ophthalmology. 2016;1:306–308 (in Russ.).
9. Morizane Y., Shiraga F., Kimura S. et al. Autologous Transplantation of the Internal Limiting Membrane for Refractory Macular Holes. Am. J. Ophthalmol. 2014;10:1000–1005. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.028.
10. Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yudina N.N., Shilov N.M. Repeated surgical closure of macular rupture using the "free flap" technique of ILM. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2017;1:727–733 (in Russ.). DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-4-727-733.
11. Larina E.A., Fayzrakhmanov R.R., Pavlovskiy O.A. Features of the recession of the macular rupture when using an introvert flap. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2019;1:112–116 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-112-116.
12. Fayzrakhmanov R.R., Larina E.A., Pavlovskiy O.A. The effect of various surgical closure techniques on the morphology of an unsealed macular rupture with a negative anatomical result. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2019;1:204–208 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-204-208.
13. Chen S.N., Yang C.M. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. Retina. 2016;36(1):163–170. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000674.
14. Fayzrakhmanov R.R., Zaynullin R.M., Gilmanshin T.R., Yarmukhametova A.L. Mapping the foveolar zone of the retina with idiopathic macular rupture. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014;13(173):322–324 (in Russ.).
15. Fayzrakhmanov R.R., Budzinskaya M.V. Macular pigments in degenerative processes of the retina. Vestnik oftal'mologii. 2018;5(134):135–140 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134051135.
16. Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF therapy for age-related neovascular macular degeneration: from randomized trials to real clinical practice. Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal. 2019;12(2):97–105 (in Russ.).
17. Magomedova M.M., Aliev A.-G.D., Aliev A.G., Nurudinov M.M. Analysis of the effectiveness of the use of precision visometry methods in patients with macular pathology. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2017;6:34–36 (in Russ.).
18. Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Gilmanshin T.R. Localization of the gaze fixation point for macular pathology of various origins. Materials of the 48th interregional scientific-practical conference "Science and Medicine of the XXI Century: Traditions, Innovations, Priorities". Ulyanovsk; 2013 (in Russ.).
19. Ioyleva E.E., Krivosheeva M.S. Microperimetry in optic neuritis due to multiple sclerosis. Oftal'mohirurgiya. 2016;3:77–80 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-246-253.
20. Sabates N.R. The MP-1 microperimeter — clinical applications in retinal pathologies. Highlights of Ophthalmology. 2015;33(4):1217.
21. Lisochkina A.B., Nepochorenko P.A. Microperimetry: advantages of the method and practical application. Oftal'mologicheskije vedomosti. 2019;2(1):19–22 (in Russ.).

References

1. Zotov A.S., Marukhnenko A.M., Efremova T.G. et al. Choice of a method for surgical treatment of macular rupture. Modern technologies in ophthalmology. 2019;1:62–65 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-62-65.
2. Lyskin P.V., Zakharov V.D., Lozinskaya O.L. Pathogenesis and treatment of idiopathic macular ruptures. The evolution of the issue. Oftal'mohirurgiya. 2010;3:52–55 (in Russ.).
3. Nazarov P.V., Fayzrakhmanov R.R. The current state of microinvasive vitreoretinal surgery. Collection of scientific papers of the scientific — practical conference on ophthalmology with international participation "East-West", Ufa; 2012 (in Russ.).
4. Fayzrakhmanov R.R., Kalanov M.R., Zaynullin R.M. Vitrectomy in combination with peeling of the inner border membrane in diabetic macular edema. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015;12(187):257–259 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2017-3-22-26.
5. Arsyutov D.G. Surgical tactics in the treatment of large and giant macular ruptures. Modern technologies for the treatment of vitreoretinal pathology 2015: collection of scientific articles. M.; 2015 (in Russ.).
6. Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Gilmanshin T.R. Functional indicators of vision after removal of the fibrovascular membranes. Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013;48(4):171–173 (in Russ.).
7. Theodossiadis G., Petrou P., Eleftheriadou M. et al. Focal vitreomacular traction: a prospective study of the evolution to macular hole: the mathematical approach. Eye. 2014;28(12):1452–1460. DOI: 10.1038/eye.2014.223.

8. Konovalov M.E., Kozhukhov A.A., Zenina M.L., Gorenskiy A.A. The method of re-closing unsealed macular holes. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2016;1:306–308 (in Russ.).
9. Morizane Y., Shiraga F., Kimura S. et al. Autologous Transplantation of the Internal Limiting Membrane for Refractory Macular Holes. Am. J. Ophthalmol. 2014;10:1000–1005. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.028.
10. Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yudina N.N., Shilov N.M. Repeated surgical closure of macular rupture using the "free flap" technique of ILM. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2017;1:727–733 (in Russ.). DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-4-727-733.
11. Larina E.A., Fayzrakhmanov R.R., Pavlovskiy O.A. Features of the recession of the macular rupture when using an introvert flap. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2019;1:112–116 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-112-116.
12. Fayzrakhmanov R.R., Larina E.A., Pavlovskiy O.A. The effect of various surgical closure techniques on the morphology of an unsealed macular rupture with a negative anatomical result. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2019;1:204–208 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-204-208.
13. Chen S.N., Yang C.M. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. Retina. 2016;36(1):163–170. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000674.
14. Fayzrakhmanov R.R., Zaynullin R.M., Gilmanshin T.R., Yarmukhametova A.L. Mapping the foveolar zone of the retina with idiopathic macular rupture. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014;13(173):322–324 (in Russ.).
15. Fayzrakhmanov R.R., Budzinskaya M.V. Macular pigments in degenerative processes of the retina. Vestnik oftal'mologii. 2018;5(134):135–140 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134051135.
16. Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF therapy for age-related neovascular macular degeneration: from randomized trials to real clinical practice. Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal. 2019;12(2):97–105 (in Russ.).
17. Magomedova M.M., Aliev A.-G.D., Aliev A.G., Nurudinov M.M. Analysis of the effectiveness of the use of precision visometry methods in patients with macular pathology. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2017;6:34–36 (in Russ.).
18. Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Gilmanshin T.R. Localization of the gaze fixation point for macular pathology of various origins. Materials of the 48th interregional scientific-practical conference "Science and Medicine of the XXI Century: Traditions, Innovations, Priorities". Ulyanovsk; 2013 (in Russ.).
19. Ioyleva E.E., Krivosheeva M.S. Microperimetry in optic neuritis due to multiple sclerosis. Oftal'mohirurgiya. 2016;3:77–80 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-246-253.
20. Sabates N.R. The MP-1 microperimeter — clinical applications in retinal pathologies. Highlights of Ophthalmology. 2015;33(4):1217.
21. Lisochkina A.B., Nepochorenko P.A. Microperimetry: advantages of the method and practical application. Oftal'mologicheskije vedomosti. 2019;2(1):19–22 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Файзрахманов Ринат Рустамович — д.м.н., заведующий отделением, ORCID iD 0000-0002-4341-3572;

Ларина Евгения Артемовна — аспирант кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-5343-3350;

Павловский Олег Александрович — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-3470-6282.

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 105203, Россия, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

Контактная информация: Ларина Евгения Артемовна, e-mail: alisme93@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 26.09.2019.

About the authors:

Rinat R. Fayzrakhmanov — MD, PhD, Head of the Department of Ophthalmological Center, ORCID iD 0000-0002-4341-3572; **Evgeniya A. Larina** — MD, ophthalmologist, postgraduate of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-5343-3350;

Oleg A. Pavlovskiy — MD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0003-3470-6282.

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center. 70, Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation.

Contact information: Evgeniya A. Larina, e-mail: alisme93@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 26.09.2019.

Отграниченная гемангиома хориоидеи: особенности течения, лечение

А.Ф. Бровкина¹, А.С. Стоюхина², И.В. Мусаткина³

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

³Офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: клинически в хориоидеи выделяют диффузную и отграниченную гемангиомы. Диффузная гемангиома не имеет четких границ, располагается в заднем отделе хориоидеи и распространяется в преэкваatorialную зону. Отграниченная гемангиома достаточно четко дифференцируется, имеет много общего с меланоцитарными и метастатическими опухолями.

Цель исследования: определить тактику ведения пациентов с отграниченной гемангиомой хориоидеи (ОГХ).

Материал и методы: обследовано 76 пациентов с ОГХ. Особенности клинической и ОКТ-картины ОГХ, характер ее изменений в процессе наблюдения изучены у 41 человека в возрасте 31–83 лет (51,0±2,22 года). Размеры ОГХ: проминенция — от 0,8 до 4,0 мм (2,27±0,13 мм), диаметр — от 2,64 до 14 мм (7,49±0,42 мм). Ретроспективно изучены результаты ранее проведенной брахитерапии (35 человек), медиана возраста на момент лечения — 36,34 года. Медиана элевации ОГХ до лечения — 3,47 мм, максимальный диаметр — 10,6 мм.

Результаты исследования: опухоль выявлена случайно у половины пациентов (51,2%). Опухоли преимущественно локализовались в макулярной и парамаккулярной зоне (48 глаз), реже — в юкстапапиллярной зоне (16 глаз) и во внутренней половине глазного дна (12 глаз). После лечения полная резорбция субретинальной жидкости и опухоли наступила в 18 глазах. В 1 случае (проминенция 4,25 мм) с распространенной отслойкой сетчатки и резким снижением зрения в течение 8 лет результат брахитерапии оказался негативным. Лучевая макулопатия развилась у 8 пациентов (22,86%), имеющих ОГХ вблизи макулярной зоны.

Заключение: ОГХ — торпидная доброкачественная опухоль хориоидеи, которая при исходно высокой остроте зрения требует динамического наблюдения и ОКТ-контроля за состоянием сетчатки, уровнем отслойки, толщины опухоли. Обоснованием назначения лечения следует считать прогрессирующее снижение зрения, увеличение отслойки сетчатки. Бессимптомные или стационарно протекающие ОГХ требуют только тщательного динамического наблюдения.

Ключевые слова: хориоидея, отграниченная гемангиома хориоидеи, оптическая когерентная томография, брахитерапия, клинические особенности.

Для цитирования: Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Мусаткина И.В. Отграниченная гемангиома хориоидеи: особенности течения, лечение. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):56–62. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-56-62.

Circumscribed choroidal hemangioma: clinical course and treatment

A.F. Brovkina¹, A.S. Stoyukhina², I.V. Musatkina³

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

²Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

³Moscow City Ophthalmological Center of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: choroidal hemangioma can present as either diffuse or circumscribed. Diffuse choroidal hemangioma has no well-defined borders being localized in the posterior part of the choroid and extending into the pre-equatorial zone. Circumscribed choroidal hemangioma has well-defined borders and have much in common with melanocytic and metastatic tumors.

Aim: to determine management strategy of circumscribed choroidal hemangioma (CCH).

Patients and Methods: 76 patients with CCH were examined. Clinical presentations and OCT findings and their changes over time were assessed in 41 patients aged 31–83 years (mean age 51.0±2.22 years). CCH sizes were as follows: prominence 0.8–4.0 mm (on average, 2.27±0.13 mm), diameter 2.64–14.0 mm (on average, 7.49±0.42 mm). Retrospective study of the outcomes of prior brachytherapy in 35 patients (median age 36.34 years) was performed. Before brachytherapy, median prominence of CCH was 3.47 mm and maximum diameter 10.6 mm.

Results: CCH was diagnosed accidentally in a half of the patients (51.2%). The tumors were predominantly localized in the macula and paramacular area (48 eyes), less common in juxta-papillary area (16 eyes), and the nasal half of the fundus (12 eyes). Complete resorption of subretinal fluid and tumor was reported in 18 eyes. In one eye (tumor prominence 4.25 mm, retinal detachment, and low vision for 8 years), the outcome of brachytherapy was poor. Radiation maculopathy has developed in 8 patients (22.86%) with CCH near the macula.

Conclusion: CCH is a torpid benign choroidal tumor with good vision at baseline which requires dynamic follow-up and OCT to monitor retina, retinal detachment height, and tumor thickness. Progressive loss of vision and progressive retinal detachment are considered indications for treatment. Asymptomatic or non-progressive CCHs require careful dynamic follow-up only.

Keywords: choroid, circumscribed choroidal hemangioma, optical coherence tomography, brachytherapy, clinical signs.

For citation: Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Musatkina I.V. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical course and treatment. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):56–62. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-56-62.

ВВЕДЕНИЕ

Гемангиома хориоидеи (ГХ) из группы гамартом имеет признаки доброкачественной опухоли: медленное развитие, длительный бессимптомный период. Сведения о распространенности ГХ в литературе отсутствуют. Имеются данные о частоте ГХ среди энуклеированных глаз — она составляет 0,76% [1].

Выделены 3 морфологических типа гемангиом: кавернозный, капиллярный и смешанный. В хориоидее распространен кавернозный тип, состоящий из крупных тонкостенных кровеносных сосудов, выстланных плоским эндотелием, разделенных тонкими межсосудистыми перегородками [1]. Капиллярная гемангиома встречается, как правило, в сетчатке.

В хориоидее клинически выделяют *диффузную* и *отграниченную* формы гемангиомы. Первый тип опухоли не имеет четких границ, располагается в заднем отделе хориоидеи и распространяется в преэквадриальную зону. В проходящем свете диффузная гемангиома формирует яркий красно-оранжевый рефлекс, резко отличный от парного глаза. Эхограммы демонстрируют диффузное утолщение хориоидеи. Опухоль может сочетаться с синдромом Sturge — Weber, чаще ее выявляют у молодых людей.

Отграниченная гемангиома хориоидеи (ОГХ) — наиболее распространенный тип [2], в отличие от диффузных ГХ, которые связаны с факоматозами, не коррелирует с системным заболеванием.

Офтальмоскопически ОГХ достаточно четко дифференцируется, имеет много общего с меланоцитарными и метастатическими опухолями. Являясь доброкачественным образованием, ОГХ в результате возникающих вторичных изменений в сетчатке приводит к полной утрате зрительных функций пораженного глаза практически у половины больных [3].

Стремление сохранить зрение в таких глазах привело к использованию практически всех методов, применяемых для разрушения хориоидальной меланомы.

С целью отграничения распространения отслойки сетчатки и уменьшения размеров ОГХ в 1970-х гг. начали проводить ксеноновую фотокоагуляцию по всей поверхности опухоли. В исходе отмечали частичную, а иногда и полную регрессию субретинальной жидкости, размер опухоли оставался прежним. С конца 1970-х гг. начали отдавать предпочтение аргоновой лазеркоагуляции. С целью отграничения отслойки проводили лазеркоагуляцию сетчатки аннулярно по границе с опухолью или коагуляцию собственных сосудов опухоли [3, 4]. В последние два десятилетия используют транспупиллярную термотерапию (ТТТ) [5] или фотодинамическую терапию (ФДТ) [6]. Однако эффективность коагуляции опухоли с помощью ТТТ зависит не только от ее толщины, но и от наличия пигмента, отсутствия субретинальной жидкости [7]. По мере накопления опыта появляются публикации о побочных эффектах ТТТ: тромбоз ветвей центральной вены сетчатки с кровоизлияниями за зоной хориоретинального рубца, ригидность

зрачка (ожог пигментной каймы зрачкового края радужки), вторичные рубцовые изменения в макулярной зоне [8]. После ФДТ ОГХ отмечены длительный интратретинальный микрокистозный отек и/или отслойка нейросенсорной сетчатки [9], возникновение субретинальной неоваскулярной мембраны [10]. Отсутствие эффекта от коагуляционных методов лечения послужило причиной применения лучевых методов. С конца 1990-х гг. появились публикации, оценивающие эффективность протонного пучка [11]. Наряду с положительным эффектом облучения (резорбция субретинальной жидкости, уменьшение размеров ОГХ) отмечены и поздние лучевые осложнения [12]. Радиационную нейропатию и макулопатию наблюдали в 42% облученных глаз, в 20% — синдром «сухого глаза», лучевую катаракту [12]. Наряду с облучением ОГХ протонным пучком предпринимались попытки облучения ГХ методами стереотаксической хирургии [13]. Опыт облучения глаз с ОГХ невелик, но все же превалирует мнение, что перечисленные виды облучения следует рекомендовать только в качестве *вторичного* лечения ОГХ после лазеркоагуляции и ФДТ [12, 13]. Брахи-терапию (БТ) при ОГХ начали применять в глазах с большой транссудативной отслойкой сетчатки над ОГХ или при юкстапапиллярной ее локализации, когда ТТТ и ФДТ осуществить невозможно [14]. Облучение проводили офтальмоаппликаторами (ОА) с гамма-носителями. В исходе у каждого второго-третьего облученного развивалась лучевая ретинопатия или оптиконейропатия [7]. Не получили своего развития и попытки использовать терапевтические средства для разрушения ОГХ: интравитреальное введение бевацизумаба, пероральное применение пропранолола [15, 16].

В итоге к настоящему моменту в литературе продолжается дискуссия по вопросам лечения ОГХ.

Цель настоящего исследования — определить тактику ведения пациентов с ОГХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 76 пациентов с ОГХ, которые разделены на 2 группы: первичные пациенты, пациенты после ранее проведенного лечения.

Особенности клинической картины и картины при оптической когерентной томографии (ОКТ) ОГХ, характер ее изменений в процессе наблюдения изучены у 41 человека (женщин — 27, мужчин — 14) в возрасте 31–83 лет ($51 \pm 2,22$ года). Сроки наблюдения — 1–14 лет (медиана наблюдения — 5 лет). На первичном осмотре размеры ОГХ колебались от 0,8 до 4,0 мм ($2,27 \pm 0,13$ мм) по толщине, от 2,64 до 14 мм в диаметре ($7,49 \pm 0,42$ мм). Сроки постановки диагноза с момента появления первых признаков ОГХ приведены в таблице 1.

Локализация опухоли в макулярной и парамакулярной зонах — 37 глаз, в 2 глазах ОГХ располагалась юкстапапиллярно, в 2 глазах — во внутреннем квадранте.

Таблица 1. Сроки выявления гемангиомы хориоидеи от момента появления первых признаков нарушения зрительных функций**Table 1.** Time to choroidal hemangioma diagnosis from the onset of early signs of visual impairment

Длительность снижения зрительных функций Duration of low vision	Количество пациентов Number of patients
Выявлены случайно (зрительных жалоб нет) Accidental diagnosis (no visual complaints)	21
Менее 1 мес. / Less than 1 month	6
1 год / 1 year	5
2–3 года / 2–3 years	4
8–12 лет / 8–12 years	3
15–20 лет / 15–20 years	2
Всего / Total	41

Таблица 2. Распределение гемангиом хориоидеи с учетом локализации**Table 2.** Choroidal hemangioma localizations

Локализация опухоли Tumor localization	Количество глаз (%) Number of eyes (%)
Макулярная и парамакулярная зоны Macular and paramacular zones	48* (63,2)
Юкстапапиллярная зона Juxtapapillary zone	16 (21)
Внутренняя половина глазного дна Nasal half of the fundus	12 (15,8)
Всего Total	76

* У 1 пациента узел ОГХ возник на фоне диффузной гемангиомы.

* In one patient, CCH coexisting with diffuse choroidal hemangioma was diagnosed.

ОКТ выполняли на приборе OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия) в режиме EDI — enhanced depth imaging (режим получения изображения в глубине тканей) для более детальной визуализации мембраны Бруха и слоя хориокапилляров. Анализ томограмм проводили в режиме оттенков серого как более информативном для оценки тонких изменений. За хориоидальный комплекс принимали расстояние между наружной границей ретинального пигментного эпителия и гиперрефлективной линией снаружки от слоя крупных сосудов хориоидеи, что, как полагают, является границей между хориоидеей и склерой [17].

Во 2-й группе ретроспективно изучены результаты ранее проведенной БТ ОГХ (35 человек), медиана возраста которых на момент лечения составила 36,34 года. Оценка результатов лечения проведена через 18–24 мес. Медиана элевации ГХ до лечения в этой группе составила 3,47 мм, максимальный диаметр — 10,6 мм. Локализация: юкстапапиллярная — 14 глаз, парамакулярная — 11 глаз, во внутреннем и верхнем отделах глазного дна — 10 глаз.

Диагноз ОГХ базировался на данных биомикроофтальмоскопии, цифровой фоторегистрации глазного дна, флуоресцентной ангиографии, ОКТ. Метрические параметры ОГХ в динамике определяли с помощью ультразвуковой (УЗ) эхографии. БТ одним курсом проводили отечественными радиоактивными рутениевыми ОА.

Статистическая обработка полученных данных выполнена в программе IBM SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах больных ОГХ (76 человек) признаки заболевания диагностированы на 4–5 десятилетиях жизни (31–83 года). Аналогичные сведения представлены и в литературе [3]. В анализируемой группе женщин оказалось несколько больше (Ж:М — 1,24:1). Наряду с этим имеются сведения как об отсутствии гендерных отличий у больных ОГХ [18], так и о превалировании среди них мужчин [6]. Учитывая наибольшее количество наблюдений (200 пациентов), представленных в работе С.L. Shields et al. [18], следует согласиться с тем, что гендерные отличия не играют роли в уточненной диагностике ОГХ.

Сроки постановки диагноза с момента появления первых признаков ОГХ (нарушение зрительных функций)

приведены в таблице 1. Опухоль была выявлена случайно (при подборе очков для работы, при диспансеризации) у половины пациентов (51,2%). Чуть более 1/3 пациентов заметили симптомы зрительного расстройства за 2–3 нед. до обращения к врачу, половина больных имели анамнез не более 1 года.

В целом из 76 пациентов с ОГХ у 75 опухоль была монолатеральной и монофокальной с преимущественным поражением центра глазного дна (табл. 2). У 1 пациента в раннем детстве диагностирована диффузная ГХ с синдромом Sturge — Weber, а в возрасте 8 лет выявлен ограниченный узел ГХ.

Размеры ОГХ в обеих группах на момент уточнения диагноза по толщине достигали 4,2 мм, по максимальному диаметру — 14 мм. Медиана наблюдения за пациентами — 5 лет (1–14 лет). Как в ранних публикациях, так и в публикациях последних лет на момент постановки диагноза размеры ОГХ оказались несколько выше; проминенция опухоли колебалась от 1 до 8 мм, диаметр — от 3 до 19 мм [18].

ОГХ имеют свою отличительную офтальмоскопическую картину. Окрашена опухоль красным цветом (рис. 1А), иногда с желтоватым оттенком (рис. 1В). Форма ее круглая или овальная, поверхность гладкая. По мере увеличения размеров ОГХ на ее поверхности могут появляться участки беловато-серого цвета (рис. 2).

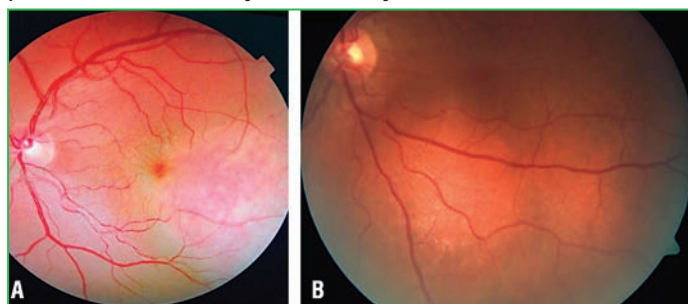


Рис. 1. Фото глазного дна: А — больная Е., 37 лет, собственные сосуды опухоли придают красную окраску; В — больная Г., 62 года, опухоль окрашена желтоватым цветом за счет изменений в надлежащей сетчатке

Fig. 1. A — fundus imaging of a 37-year-old woman (tumor vessels account for its red color); B — fundus imaging of a 62-year-old woman (degeneration of underlying retina account for tumor yellow color)

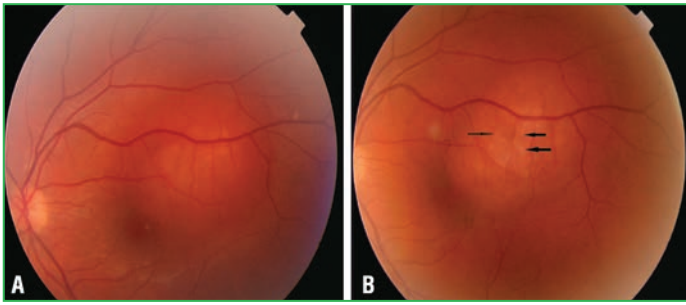


Рис. 2. Фото глазного дна пациента П., 33 года, на момент случайного выявления ОГХ (А) и через 27 мес. (В), стрелка – участки беловато-серого цвета

Fig. 2. Fundus imaging of a 33-year-old man at the time of accidental diagnosis of CCH (A) and 27 months later (B). Greyish-white lesions (arrow)

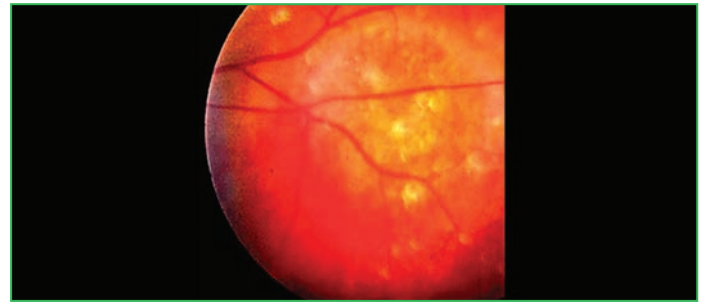


Рис. 3. Фото глазного дна пациентки Д., 38 лет: гемангиома хориоидеи, симптом «ажурности» за счет кистообразования в надлежащей сетчатке, более выраженный в верхнеаружной половине опухоли

Fig. 3. Fundus imaging of a 38-year-old woman: choroidal hemangioma, filigree pattern due to cystoid degeneration of overlying retina, more significant in the superior temporal half

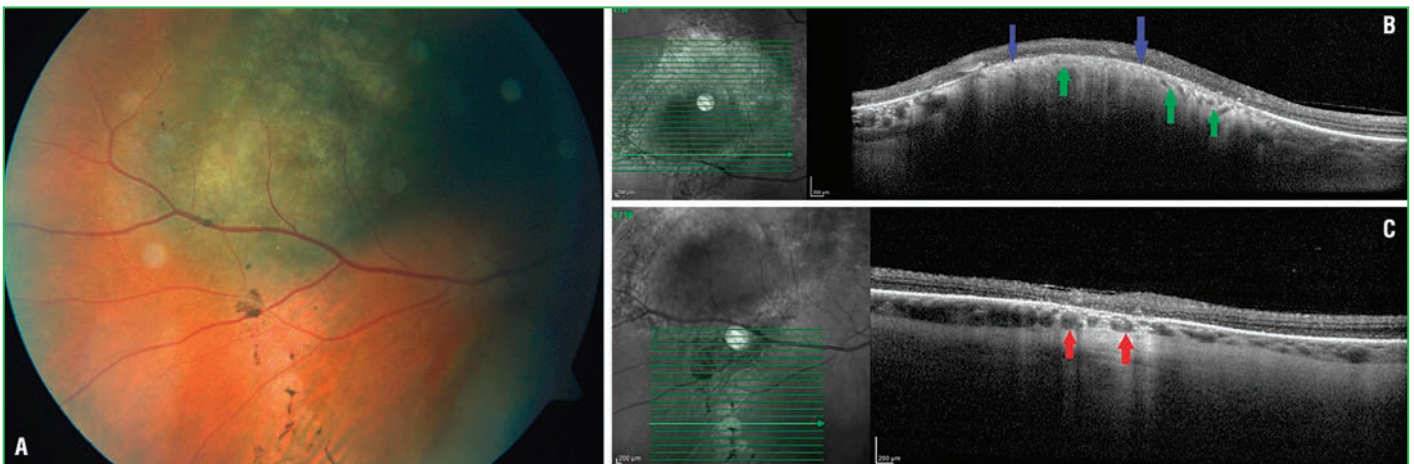


Рис. 4. Фото глазного дна (А) и горизонтальный ОКТ-срез через опухоль (В) и зону атрофии книзу от опухоли (С) пациентки И., 49 лет. Гемангиома хориоидеи темно-аспидного цвета. Синие стрелки – утолщение пигментного эпителия, зеленые стрелки – сохраненный хориокапиллярный слой, красные стрелки – зона атрофии сетчатки и хориокапилляров

Fig. 4. Fundus imaging (A), horizontal OCT cross-sectional image of the tumor (B) and atrophic area under the tumor (C) of a 49-year-old woman. Black-colored choroidal hemangioma, retinal pigment epithelium thickening (blue arrows), normal choriocapillary layer (green arrows), retinal and choriocapillary atrophy (red arrows)

Границы ОГХ при малых размерах достаточно четко контурированы. В этой стадии субретинальный экссудат слабо выражен, офтальмоскопируется симптом «ажурности» опухоли (рис. 3), что связано с образующимися кистами в сетчатке. В 13 наших наблюдениях (17,1%) опухоль имела темно-красный цвет с аспидным оттенком, что можно объяснить продолжающимися изменениями в надлежащей сетчатке (реактивная метаплазия пигментного эпителия) (рис. 4). Офтальмоскопируемая в ряде случаев пигментированная зона вокруг ОГХ, скорее всего, обусловлена компрессией хориоидальных меланоцитов по границе опухоли (рис. 5) [2].

У 6 пациентов с анамнезом зрительных расстройств менее 1 мес. (2 глаза), 12 мес. (3 глаза) и 12 лет (1 глаз) ОГХ сопровождалась обширной отслойкой сетчатки.

По данным М. Furuta et al., стабильная субретинальная жидкость над ОГХ приводит к патологическим изменениям в нейросенсорной сетчатке при сроках существования опухоли от 3 мес. и более [19].

В 10 случаях вокруг опухоли выявлена зона хориоретинальной атрофии с пигментированными участками на поверхности. По данным ОКТ, в этих зонах имела место атрофия хориокапилляров с гиперрефлективными участками над мембраной Бруха и наружных слоев сетчатки (рис. 4).

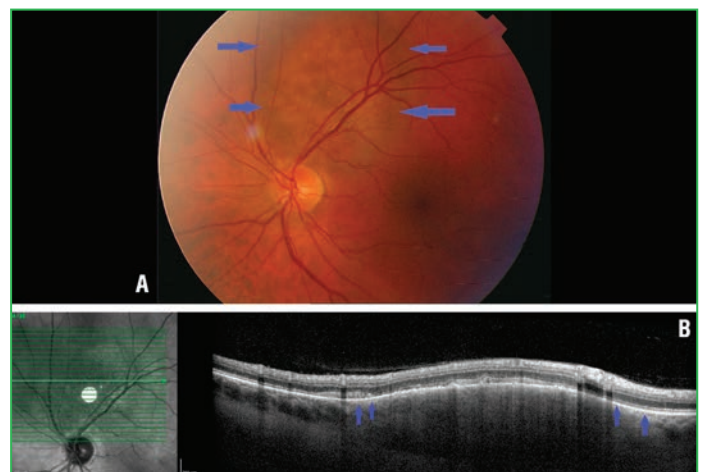


Рис. 5. Фото глазного дна (А) и горизонтальный ОКТ-срез через опухоль (В) пациента А., 45 лет. Стрелки – зона пигментации по краю гемангиомы, зона компрессии хориокапилляров

Fig. 5. Fundus imaging (A) and horizontal OCT cross-sectional image of the tumor (B) of a 45-year-old man. Pigmentation at the margin of hemangioma and compression of choriocapillaries (arrows)

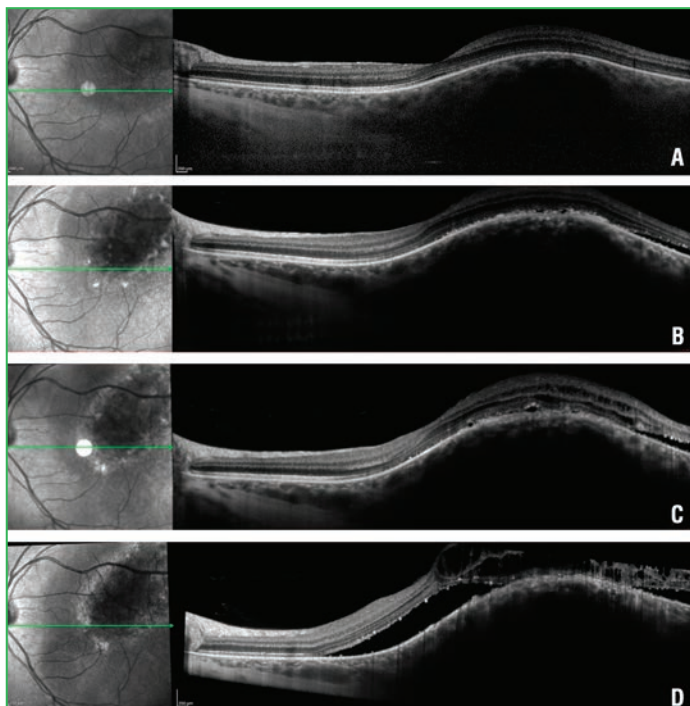


Рис. 6. Горизонтальный ОКТ-срез через фовеолярную зону и гемангиому хориоидеи в динамике с интервалом между исследованиями 18 (B), 27 (C) и 33 (D) мес. от исходного исследования (A). Четко прослеживается возникновение многочисленных прогрессирующих кист на фоне ранее существовавшего отека ядерных слоев сетчатки

Fig. 6. Horizontal OCT cross-sectional image of the fovea and choroidal hemangioma at baseline (A), after 18 months (B), 27 months (C), and 33 months (D). The development of multiple progressive cysts is clearly seen in the pre-existing edema of nuclear layers

Зрительные расстройства при ОГХ характеризуются гиперметропическим сдвигом без изменений в надлежащей сетчатке [20], либо постепенным затуманиванием зрения, либо внезапной его утратой, что связано со вторичными изменениями сетчатки [2].

В 9 наблюдениях гиперметропический сдвиг, обусловленный проницающей ОГХ, был от 0,5 до 1,5 дптр. (в среднем $0,83 \pm 0,13$ дптр) по сравнению с парным глазом. Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) при этом варьировала от 0,3 до 1,0 (в среднем $0,66 \pm 0,07$), средняя толщина ОГХ — $1,79 \pm 0,24$ мм. У всех пациентов гиперметропизация сочеталась с развившимися изменениями в наружных слоях сетчатки (данные ОКТ).

Среди наших пациентов с центральной локализацией ОГХ (29 человек) снижение зрения до $0,45 \pm 0,07$ имело место в 19 случаях, из них в 11 выявлена субфовеолярная отслойка нейросенсорной сетчатки. В 8 глазах в фовеолярной зоне имело место повреждение слоя фоторецепторов (отек или атрофия) в сочетании с отеком ядерных слоев или кистозные изменения сетчатки в макулярной зоне.

Биометрические параметры опухоли в группе с сохранным зрением (1,0) и группе со сниженным зрением сопоставимы: средняя проминенция — $2,06 \pm 0,2$ и $2,21 \pm 0,18$ мм ($p=0,14$), средний диаметр — $7,15 \pm 0,76$ и $7,09 \pm 0,51$ мм ($p=0,53$) при сохранной и сниженной остроте зрения соответственно. Выявлена прямая корреляция между МКОЗ и расстоянием от края ОГХ до фовеа ($r=0,43$; $p=0,03$) — в случаях со снижением остроты зре-

ния ОГХ располагались достоверно ближе к фовеа ($p=0,03$) в среднем на $1308,71 \pm 417,69$ мкм.

Таким образом, при ГХ центральной локализации в группах с сохранной и сниженной остротой зрения биометрические параметры опухоли не отличаются по проминенции. Следует отметить, что в случаях со сниженным зрением выявлена субфовеолярная отслойка сетчатки, высота которой коррелировала с биометрическими параметрами ОГХ ($r=0,39$; $p=0,02$ и $r=0,45$; $p=0,01$ для толщины и диаметра соответственно).

Выявленная случайно ОГХ — не такое уж редкое явление. Частота таких случаев в наблюдаемой группе составила практически половину (50,1%). В 11 из них при сроках наблюдения 1–12 лет (медиана 5 лет) острота зрения оставалась в пределах 1,0 при локализации ОГХ в макулярной зоне, в 2 из этих случаев опухоль была расположена непосредственно под фовеа. Полагают, что нарушение архитектоники сетчатки со структурными изменениями (кистозная дистрофия) возникает при толщине ОГХ более 1,8 мм, а отек сетчатки — при ее большей толщине [5]. В то же время имеются публикации, описывающие ОГХ, представленные на ОКТ в виде куполообразной элевации хориоидеи с фокальной гиперплазией надлежащего пигментного эпителия и серозной отслойкой сетчатки над опухолью при сохранной архитектонике сетчатки и нормальном слое фоторецепторов [21]. В наших наблюдениях отек на уровне ядерных слоев сетчатки имел место при толщине ОГХ от 1,34 мм и более, а при толщине ОГХ более 1,65 мм появлялись кисты. Динамическое наблюдение показало, что отек на уровне ядерных слоев предшествует появлению кист (рис. 6).

Снижение остроты зрения наступает при появлении интратетинального микрокистозного отека или отслойки нейросенсорной сетчатки [6, 22].

В наших наблюдениях при центральной локализации опухоли МКОЗ оказалась сниженной в среднем до $0,48 \pm 0,08$ в 15 случаях. При этом только в 9 из них была выявлена субфовеолярная отслойка нейроэпителия. В остальных случаях край опухоли располагался в фовеолярной зоне, в надлежащей сетчатке имели место отек фоторецепторного слоя в сочетании с отеком или кистами на уровне ядерных слоев. В 2 глазах выявлена атрофия фоторецепторного слоя, что и являлось причиной снижения зрения.

Следует отметить, что в 1 случае МКОЗ сохранялась на протяжении 2,5 года. В процессе наблюдения отмечено появление отека ядерных слоев в фовеолярной зоне, а также постепенное нарастание кист в парафовеолярной зоне. В дальнейшем у пациента развилась субфовеолярная отслойка нейроэпителия, также отмечено увеличение кистозного отека с распространением на область фовеа (рис. 6).

Приведенный случай позволяет объяснить присутствие ряду пациентов с ОГХ жалобы на флюктуацию зрительных расстройств. Стабильное нарушение зрения наступает при грубой деструкции фоторецепторного слоя и выраженных кистозных изменениях в надлежащих слоях сетчатки.

Зависят ли изменения в надлежащей сетчатке от толщины ОГХ? В наблюдаемой группе пациентов со случайно выявленной ОГХ у 11 при средней толщине опухоли 2,13 мм (0,8–3,6 мм) острота зрения 1,0 сохранялась при средних сроках наблюдения 4,46 года (1–12 года). В то же время у 10 больных, обратившихся с жалобами на снижение зрения, диагностирована ОГХ толщиной в среднем 2,34 мм (0,83–4,2 мм). Признаки снижения зрения возникли в сред-

нем за 3,6 года (1–9 лет) до обращения к врачу. В целом в этой группе (17 глаз) ОГХ локализовалась парамакулярно, захватывая часть макулы, в 2 глазах располагалась непосредственно под фовеа, в 2 глазах — юкстапапиллярно над диском зрительного нерва. Статистически достоверной разницы в проминенции ГХ в группе с сохранным и сниженным зрением выявлено не было ($p=0,72$).

Известно, что ОГХ начинает свое развитие в наружных слоях хориоидеи [1]. В основе трансудации жидкой фракции крови и отека сетчатки при ОГХ лежат особенности ее кровотока. Исследованиями ОКТ-ангиографии глаз с ОГХ доказано присутствие своеобразного сосудистого рисунка с неравномерно расширенными крупными сосудами в зоне интереса [23] и сохранением зоны хориокапилляров [24]. Ранее были изучены сосуды самой ОГХ, диаметр их оказался в 2,5–5 раз больше, чем диаметр нормального хориоидального сосуда на контралатеральной стороне, а кровотоков в самой гемангиоме медленнее, чем в других опухолях хориоидеи [25]. По аналогии с кавернозными ангиомами головного мозга, имеющими низкий кровоток, ОГХ можно расценивать как опухоли с пассивным кровотоком [26, 27]. Именно эти особенности кровотока в ОГХ лежат в основе трансудации жидкой фракции крови и отека сетчатки. Процесс этот, как правило, медленный.

Тотальная отслойка сетчатки и полная слепота глаза — исход постепенно увеличивающейся ОГХ. Вопрос о лечении ОГХ, как показал анализ литературы, неоднозначен: большую роль играют такие показатели, как исходные размеры опухоли, ее локализация, состояние надлежащей сетчатки и методика лечения, которой владеет курирующий врач. Но уже в 1997 г. было показано преимущество БТ как эффективного способа рассасывания субретинальной жидкости [28]. Используя ОА с гамма-источниками, наблюдали дополнительно уменьшение толщины ОГХ в среднем на 50% после 1 курса облучения [14].

Располагая опытом лечения БТ опухолей хориоидеи, в т. ч. ОГХ, мы ретроспективно оценили эффективность этого метода лечения у 35 больных ОГХ после однократного курса БТ при сроках наблюдения 18–24 мес. Исходная максимальная проминенция ОГХ — 4,5 (медиана — 3,47 мм), максимальный диаметр — 10,6 мм. Превалировала юкстапапиллярная локализация ОГХ (40%), парамакулярная и носовая половина глазного дна — практически поровну (31,43 и 28,57%). Исходная острота зрения была снижена при центральной локализации опухоли (10 глаз) и юкстапапиллярной — на верхненаружном крае диска зрительного нерва (7 глаз). В остальных 18 глазах зрение оставалось высоким (0,8–1,0). Исходя из представленных данных, результат БТ оценивали по степени резорбции субретинальной жидкости и состоянию самой ОГХ. Полная резорбция субретинальной жидкости и опухоли (заместилась плоским хориоретинальным рубцом) наступила в 18 глазах в течение 12–16 мес. Через 1 год после облучения в 16 глазах субретинальный экссудат резорбировался полностью, проминенция гемангиомы уменьшилась на половину ее исходной толщины. Позитивный эффект сохранялся в течение 18–24 мес. наблюдения (медиана — 22 мес.). В 1 случае при проминенции ОГХ 4,25 мм с распространенной отслойкой сетчатки и резким снижением зрения в течение 8 лет результат БТ оказался негативным. Сокращение толщины опухоли в результате ее частичной регрессии после БТ наблюдали и другие авторы [14]. Полная или частичная резорбция ОГХ возможна на фоне ухудшенного

кровотока в новообразованных опухолевых сосудах, не исключено, и в результате лучевого повреждения внутрисосудистого эндотелия с последующим полным блокированием сосудов. Подтверждением сказанному явились ОКТ-ангиографические исследования, показавшие статистически значимое уменьшение площади сосудов ОГХ и кровотока в них, зафиксированные через 1 год после БТ [29]. Несмотря на достаточно быстрое рассасывание субретинальной жидкости и прилегание сетчатки, сохранность ОГХ, в т. ч. остаточной опухоли, нередко является причиной рецидива отслойки сетчатки [28]. Как после лазеркоагуляции и ТТТ, так и после БТ возможны поздние осложнения [30]. К ним относят лучевую ретинопатию (24%), лучевую папиллопатию (5%) и субретинальный фиброз (10%) [31]. Это, как правило, поздние осложнения, проявляющиеся практически через 2 года после облучения глаза [14]. Лучевая макулопатия развилась у 8 наших пациентов (22,86%), имеющих ОГХ вблизи макулярной зоны. Столь высокая частота макулопатии после БТ любой опухоли центральной зоны глазного дна объяснима: диаметр макулярной зоны, которую необходимо сохранить при парамакулярных ОГХ, невелик — всего 500 мкм [32]. Именно поэтому данное осложнение следует расценивать как планируемое.

Возникает вопрос: следует ли лечить ОГХ и когда? G.D. Lewis et al. полагают, что длительный период наблюдения за ОГХ и снижение остроты зрения до лечения являются факторами риска плохого визуального исхода [8]. Против этого трудно возразить, учитывая выявляемые на ОКТ деструктивные изменения в сетчатке над ОГХ. В то же время, как показывают наши наблюдения, МКОЗ при макулярной локализации ОГХ может оставаться сохранной длительное время: у 11 пациентов при достаточно длительных сроках наблюдения (медиана 5 лет) МКОЗ оставалась равной 1,0. Наряду с этим у половины больных, обратившихся с жалобами на снижение зрения (11 человек), диагноз ОГХ был поставлен при первом визите, а длительность снижения зрения (до 0,6–0,7) была короткой (менее 1 года). Объяснение этому можно найти в литературе: ОГХ, локализующиеся в зоне фовеа и макулы, длительное время могут оставаться бессимптомными, даже при появившихся изменениях в сетчатке — за счет крайне медленного прогрессирования опухоли [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОГХ следует рассматривать как торпидную доброкачественную опухоль хориоидеи, которая при исходно высокой МКОЗ требует динамического наблюдения и ОКТ-контроля за состоянием сетчатки, уровнем отслойки, толщины опухоли. Обоснованием назначения лечения следует считать прогрессирующее снижение зрения, увеличение отслойки сетчатки. Бессимптомные или стационарно протекающие ОГХ требуют только тщательного динамического наблюдения. Пациент должен быть предупрежден о необходимости самоконтроля центрального зрения в промежутках между осмотрами курирующим врачом.

Литература/References

1. Шепкалова В.М., Хорасян-Тадэ А.А., Дислер О.Н. Внутриглазные опухоли. Атлас. М.: Медицина; 1965. [Shepkalova V.M., Khorasyan-Tade A.A., Disler O.N. Intraocular Tumors. Atlas. M.: Medicina; 1969 (in Russ.).]
2. Shanmugam P., Ramanjulu R. Vascular tumors of the choroid and retina. Indian J Ophthalmol. 2015;63(2):133–140. DOI: 10.4103/0301-4738.154387.

3. Shields J.A., Shields C.L., Materin M.A. et al. Changing concepts in management of circumscribed choroidal hemangioma: the 2003 J. Howard Stokes Lecture, Part 1. *Ophthalmic surgery, lasers and imaging*. 2004;35(5):383–394.
4. Бровкина А.Ф., Макарская Н.В. Гемангиомы хориоидеи. *Офтальмологический журнал*. 1985;(7):407–411. [Brovkina A.F., Makarskaya N.V. Hemangiomas of the choroid. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 1985;(7):407–411 (in Russ.)].
5. Sharma T., Krishnan T., Gopal L. et al. Transpupillary Thermotherapy for Circumscribed Choroidal Hemangioma: Clinical Profile and Treatment Outcome. *Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging*. 2011;42(5):360–368. DOI: 10.3928/15428877-20110707-01.
6. Subirà O., Brosa H., Lorenzo-Parra D. et al. Choroidal haemangioma and photodynamic therapy. Anatomical and functional response of patients with choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(6):257–264. DOI: 10.1016/j.oftal.2016.11.013.
7. Бровкина А.Ф., Борисова З.Л. Оптимизация показаний к транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(4):48–52. [Brovkina A.F., Borisova Z.L. Optimization of indications for transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas. *Vestnik ophtal'mologii*. 2010;126(4):48–52 (in Russ.)].
8. Lewis G.D., Li H.K., Quan E.M. et al. The Role of Eye Plaque Brachytherapy and MR Imaging in the Management of Diffuse Choroidal Hemangioma: An Illustrative Case Report and Literature Review. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(5):e452–e456. DOI: 10.1016/j.prro.2019.05.007.
9. Cerman E., Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(6):557–574. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.05.004.
10. Nagesha C., Walinjkar J., Khetan V. Choroidal neovascular membrane in a treated choroidal hemangioma. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(8):606–608. DOI: 10.4103/0301-4738.191512.
11. Frau E., Rumen F., Noel G. et al. Low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(10):1471–1475. DOI: 10.1001/archophth.122.10.1471.
12. Zeisberg A., Seibel I., Cordini D. et al. Long-term (4 years) results of choroidal hemangioma treated with proton beam irradiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;52(7):1165–1170. DOI: 10.1007/s00417-014-2635-1.
13. Kong D.-S., Lee J.-I., Kang S.-W. Gamma knife radiosurgery for choroidal hemangioma. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(2):319–322. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.03.052.
14. Aizman A., Finger P.T., Shabto U. et al. Palladium 103 (103Pd) plaque radiation therapy for circumscribed choroidal hemangioma with retinal detachment. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2004;122(11):1652–1656. DOI: 10.1001/archophth.122.11.1652.
15. Mandal S., Naithani P., Venkatesh P., Garg S. Intravitreal bevacizumab (avastin) for circumscribed choroidal hemangioma. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(3):248–251. DOI: 10.4103/0301-4738.81051.
16. Sanz-Marco E., Gallego R., Diaz-Llopis M. Oral propranolol for circumscribed choroidal hemangioma. *Case Rep Ophthalmol*. 2011;2(1):84–90. DOI: 10.1159/000325142.
17. Huynh E., Chandrasekera E., Bukowska D. et al. Past, Present, and Future Concepts of the Choroidal Scleral Interface Morphology on Optical Coherence Tomography. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(1):94–103. DOI: 10.22608/APO.201698.
18. Shields C.L., Honavar S.G., Shields J.A. et al. Circumscribed choroidal hemangioma: Clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2237–2248. DOI: 10.1016/S0161-6420(01)00812-0.
19. Furuta M., Sekiryu T., Kasai A., Oguchi Y. Morphologic changes of the fovea and visual acuity associated with retinal detachment secondary to circumscribed choroidal hemangioma. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(3):209–213. DOI: 10.1016/j.sjopt.2013.06.010.
20. Umazume K., Goto H., Kimura K. et al. Review of clinical features of circumscribed choroidal hemangioma in 28 cases. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2011;115(5):454–459.
21. Torres V.L.L.L., Brugnoli N., Kaiser P.K., Singh A.D. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):586–593. e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.09.028.
22. Verbraak F.D., Schlingemann R.O., de Smet M.D., Keunen J.E.E. Single spot PDT in patients with circumscribed choroidal haemangioma and near normal visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;44(9):1178–1182. DOI: 10.1007/s00417-005-0152-y.
23. Konana V.K., Shanmugam P.M., Ramanjulu R. et al. Optical coherence tomography angiography features of choroidal hemangioma. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(4):581–583. DOI: 10.4103/ijo.IJO_955_17.
24. Бровкина А.Ф., Будзинская М.В., Стоюхина А.С., Мусаткина И.В. Гемангиома хориоидеи и возможности ее уточненной диагностики. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(4):10–19. [Brovkina A.F., Budzinskaya M.V., Stoyukhina A.S., Musatkina I.V. Precise diagnosis of choroidal hemangioma. *Vestnik oftal'mologii*. 2016;132(4):10–19 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2016132410-19.
25. Yang W., Hu S., Wang J. et al. Color Doppler imaging diagnosis of intra-ocular tumor. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110(9):664–666.
26. Little J.R., Awad I.A., Jones S.C., Ebrahim Z.Y. Vascular pressures and cortical blood flow in cavernous angioma of the brain. *J Neurosurg*. 1990;73(4):555–559. DOI: 10.3171/jns.1990.73.4.0555.
27. Takkar B., Azad S., Shakrawal J. et al. Blood flow pattern in a choroidal hemangioma imaged on swept-source-optical coherence tomography angiography. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(11):1240–1242. DOI: 10.4103/ijo.ijo_504_17.
28. Madreperla S.A., Hungerford J.L., Plowman P.N. et al. Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1773–1778; discussion 1779. DOI: 10.1016/s0161-6420(97)30027-x.
29. Cennamo G., Rossi C., Breve M.A. et al. Evaluation of vascular changes with optical coherence tomography angiography after ruthenium-106 brachytherapy of circumscribed choroidal hemangioma. *Eye*. 2018;32(8):1401–1405. DOI: 10.1038/s41433-018-0100-9.
30. Papastefanou V.P., Plowman P.N., Reich E. et al. Analysis of Long-term Outcomes of Radiotherapy and Verteporfin Photodynamic Therapy for Circumscribed Choroidal Hemangioma. *Ophthalmol Retin*. 2018;2(8):842–857. DOI: 10.1016/j.oret.2017.12.002.
31. Naseripour M., Maleki A., Astaraki A. et al. Ruthenium-106 brachytherapy in the treatment of circumscribed choroidal hemangioma. *Retina*. 2018;38(5):1024–1030. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001616.
32. Бровкина А.Ф., Панова И.Е. Осложнения транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи, возможности ее профилактики. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(3):18–21. [Brovkina A.F., Panova I.E. Complications of transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas; possibilities of their prevention. *Vestnik oftal'mologii*. 2010;126(3):18–21 (in Russ.)].

Сведения об авторах:

¹Бровкина Алевтина Федоровна — д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID iD 0000-0001-6870-1952;

²Стоюхина Алевтина Сергеевна — к.м.н., с.н.с. отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID iD 0000-0002-4517-0324;

³Мусаткина Ирина Валерьевна — к.м.н., врач-офтальмолог офтальмоонкологического отделения, ORCID iD 0000-0002-2012-5105.

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

²ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

³Офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5.

Контактная информация: Стоюхина Алевтина Сергеевна, e-mail: a.stoyukhina@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 13.03.2020.

About the authors:

¹Alevtina F. Brovkina — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, ORCID iD 0000-0001-6870-1952;

²Alevtina S. Stoyukhina — MD, PhD, Senior Researcher of the Division of the Pathology of Retina and Optic Nerve, ORCID iD 0000-0002-4517-0324;

³Irina V. Musatkina — MD, PhD, ophthalmologist of the Department of Ophthalmic Oncology, ORCID iD 0000-0002-2012-5105.

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

²Scientific Research Institute of Eye Diseases. 11A, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.

³Moscow City Ophthalmological Center of S.P. Botkin City Clinical Hospital. 5, 2nd Botkinskiy passage, Moscow, 125284, Russian Federation.

Contact information: Alevtina S. Stoyukhina, e-mail: a.stoyukhina@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 13.03.2020.

Перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера

Р.Н. Гулиева

Институт физиологии им. А.И. Караева Национальной академии наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГК) у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА).

Материал и методы: обследовано 45 пациентов (88 глаз) с БА и когнитивными расстройствами легкой степени тяжести в возрасте от 58 до 74 лет, средний возраст — $66,2 \pm 3,44$ года. Мужчин было 10 (22,2%), женщин — 35 (77,8%). Критерии включения: внутриглазное давление в пределах нормальных значений, способность понимать цель исследования. Критерии исключения: рефракция >5 дптр. и/или осевая длина >25 мм в исследуемом глазу; тяжелая деменция, цереброваскулярные заболевания, метаболические и психические расстройства; глаукома, увеит, заболевания сетчатки, сахарный диабет, инсульт в анамнезе. Контрольную группу составили 60 пациентов (115 глаз) без БА, средний возраст — $59,6 \pm 2,03$ года, мужчин было 17 (28,3%), женщин — 43 (71,7%). Проведено стандартное офтальмологическое исследование, оценено когнитивное состояние, выполнена оптическая когерентная томография сетчатки.

Результаты исследования: средняя толщина СНВС у пациентов с БА была ниже на 27,0%, в височном, носовом верхнем и нижнем квадрантах — на 24,0, 15,4, 17,9 и 24,9% соответственно. Средняя толщина, толщина в верхнем и нижнем сегментах КГК снижена, индексы фокальной и глобальной потери объема КГК увеличены соответственно в 1,7 ($p < 0,05$) и 2,8 раза ($p < 0,01$).

Выводы: толщина СНВС снижается у пациентов с БА, особенно в височном, верхнем и нижнем квадрантах ($p < 0,001$). У пациентов с БА изменяются все показатели КГК, причем средняя толщина, толщина в нижнем и верхнем сегментах снижается, а индексы фокальных и глобальных потерь объема комплекса статистически значимо увеличиваются ($p < 0,01$).

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, оптическая когерентная томография, сетчатка, нервные волокна, комплекс ганглиозных клеток, толщина, квадрант.

Для цитирования: Гулиева Р.Н. Перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):63–66. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66.

Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in Alzheimer's disease

R.N. Gulieva

A.I. Karaev Institute of Physiology of Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

Aim: to measure retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and ganglion cell complex (GCC) thickness in patients with Alzheimer's disease (AD).

Patients and Methods: 45 patients (88 eyes) aged 58–74 years (mean age 66.2 ± 3.44 years) with AD and mild cognitive impairment (10 men and 35 women) were examined. Inclusion criteria were normal IOP levels and the ability to understand the aim of the study. Exclusion criteria were ametropia greater than 5 diopters or axial length more than 25 mm, severe dementia, cerebrovascular disorders, metabolic and mental disorders, glaucoma, uveitis, retinal diseases, diabetes, and anamnestic stroke. Controls were 60 patients (115 eyes) without AD (mean age 59.6 ± 2.03 years, 17 men and 43 women). Standard eye examinations and optical coherence tomography were performed, cognitive functioning was assessed.

Results: in AD patients, average, temporal, nasal superior, and inferior RNFL thickness was less by 27.0%, 15.4%, 17.9%, and 24.9%, respectively, as compared with controls. Mean, superior, and inferior GCC thickness was reduced while focal loss volume and global loss volume were greater by 1.7 times ($p < 0.05$) and 2.8 times ($p < 0.01$), respectively, as compared with controls.

Conclusions: temporal, superior, and inferior RNFL thickness is significantly reduced in AD patients ($p < 0.001$). All GCC parameters are changed as well, i.e., average, inferior, and superior GCC thickness is reduced while focal loss volume and global loss volume are significantly increased ($p < 0.01$).

Keywords: Alzheimer's disease, optical coherence tomography, retina, nerve fibers, ganglion cell complex, thickness, quadrant.

For citation: Gulieva R.N. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in Alzheimer's disease. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):63–66. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является распространенным, длительно прогрессирующим дегенеративным рас-

стройством, отличающимся большой социальной значимостью. Согласно современным данным каждый год в мире почти у 8 млн человек регистрируется демен-

ция [1]. Во всемирном отчете по проблеме БА за 2015 г. приводятся данные о диагностировании деменции более чем у 47 млн человек по всему миру, причем прогнозируют, что к 2030 г. этот показатель вырастет до 76 млн, а к 2050 г. — до 145 млн [1].

Заболевание представляет собой неизменно фатальную старческую деменцию, которая не излечивается и имеет ограниченные возможности для ранней однозначной диагностики. Для заболевания наряду со снижением когнитивных функций, тяжелыми социально-поведенческими проявлениями характерны различные нарушения зрения, включая сужение поля зрения, снижение контрастности и распознавания цвета, а также нарушения циркадного ритма сна и бодрствования [2, 3].

Патологические изменения в глазах у пациентов с БА были впервые задокументированы в 1986 г., когда D.R. Hinton et al. [4] сообщили о дегенерации зрительного нерва, уменьшении количества ганглиозных клеток и истончении слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Первоначально считалось, что зрительные изменения связаны исключительно с нейродегенерацией заднего зрительного пути. Однако результаты исследования патологии в экспериментальных и клинических моделях показали, что нейродегенерация также происходит в переднем зрительном пути с участием дендритов, соматических клеток и аксонов ганглиозных клеток сетчатки в зрительном нерве. Эти исследования также сообщали, что у пациентов с БА наблюдаются изменения в сетчатке и хориоидальном микроциркуляторном русле [5]. Более поздние морфологические исследования показали, что дегенерация ганглиозного клеточного слоя происходит преимущественно в периферической зоне, а также в центральной зоне сетчатки, фовеальной области [5, 6].

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) могут проявляться в виде патологических изменений в сетчатке глаза.

Сетчатка, развивающаяся в эмбриональном периоде из одного зачатка с головным мозгом, обладает множеством общих с мозгом молекулярных и клеточных особенностей, включая нейроны, глиальные клетки, связанную сосудистую сеть и наличие гематоэнцефалического барьера [7]. Это дает основание предполагать, что состояние сетчатки может отражать состояние головного мозга как у здоровых людей, так и у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [8, 9].

Методом оценки состояния сетчатки *in vivo* является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая обеспечивает двухмерное поперечное изображение высокого разрешения (1–15 мкм) и трехмерные объемные измерения [10]. Ряд исследований с использованием технологии ОКТ показали, что параметры, предоставляемые ОКТ, являются точными для выявления различных патологий сетчатки [11, 12]. Вместе с тем до настоящего времени нет четких рекомендаций относительно того, могут ли один, несколько или все параметры сетчатки, измеренные с помощью ОКТ, использоваться для диагностики нейродегенеративных заболеваний, таких как БА.

Следует также отметить, что исследований по изучению сетчатки, в частности толщины СНВС, у пациентов с БА в Республике Азербайджан недостаточно.

Цель исследования — определение толщины СНВС и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГК) у пациентов с БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 45 пациентов (88 глаз) с БА, имеющих когнитивные расстройства легкой степени тяжести (согласно оценке по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination — Краткая шкала оценки психического статуса) — от 13 до 24), в возрасте от 58 до 74 лет, средний возраст составил $66,2 \pm 3,44$ года. Мужчин было 10 человек (22,2%), женщин — 35 (77,8%).

Критериями включения были уровень ВГД в пределах нормальных значений и способность понимать цель исследования. **Критериями исключения** были рефракция >5 дптр и/или осевая длина >25 мм в исследуемом глазу, тяжелая деменция, другие виды деменции, цереброваскулярные заболевания, метаболические и психические расстройства, тяжелая офтальмологическая патология (глаукома, увеит, заболевания сетчатки), сахарный диабет, инсульт в анамнезе.

В качестве показателей контроля использованы данные 60 пациентов (115 глаз) без БА в возрасте от 57 до 68 лет, средний возраст — $59,6 \pm 2,03$ года. В этой группе мужчин было 17 (28,3%), женщин — 43 (71,7%).

По офтальмологическим показателям существенных различий в группах не выявлено. Очевидно, что у пациентов с БА показатели по шкале MMSE будут низкими (табл. 1).

По данным таблицы 1, острота зрения у пациентов с БА была снижена в среднем на 11,5%, внутриглазное давление — на 8,0%, совокупный балл по шкале MMSE — на 53,2%.

Протокол исследования был одобрен ученым советом, у всех пациентов было получено информированное согласие, все процедуры были выполнены в соответствии с пересмотренной формой Хельсинкской декларации (2008) [14].

Всем пациентам проведено обследование традиционными методами: определение остроты зрения каждого глаза с использованием таблицы Снеллена, оценка уровня внутриглазного давления по Гольдману. Когнитивное состояние каждого участника было оценено по шкале MMSE [13]. Всем пациентам выполнена ОКТ на аппарате Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, США). Использовали установленный протокол Macular Cube 512x128 Combo. В процессе исследования проводилась регистрация и анализ оптических томограмм в режиме картирования, использованы протоколы RNFL (retinal nerve fiber layer — слой нервных волокон сетчатки) и GCC (ganglion cell complex — комплекс ганглиозных клеток, КГК).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программе Microsoft Excel 2016. Статистиче-

Таблица 1. Офтальмологические характеристики и показатель теста MMSE обследованных пациентов

Table 1. Ocular parameters and MMSE score

Показатель Parameter	Пациенты с БА AD patients (n=45)	Группа контроля Controls (n=60)
Острота зрения Visual acuity	0,87±0,13	0,97±0,18
Внутриглазное давление, мм рт. ст. Intraocular pressure, mm Hg	14,82±1,88	16,0±1,74
Шкала MMSE, баллы MMSE, score	18,35±5,49*	28,11±2,51

Примечание. * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

Note. * — significant differences ($p < 0,05$).

ский анализ и оценка получаемых результатов проводились с помощью программы Statistica 8.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение (average), SD — стандартное отклонение среднего (standard deviation), минимальных и максимальных значений. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе толщины всей сетчатки у пациентов с БА отмечалось статистически значимое ее истончение по сравнению с таковой в группе контроля. Из представленных в таблице 2 данных следует, что величина средней толщины СНВС в сравнении с этим показателем у пациентов в группе контроля была статистически значимо сниженной. В височном, верхнем и нижнем квадрантах истончение СНВС у пациентов с БА в сравнении с группой контроля также достигло уровня статистически значимого. Средняя толщина СНВС у пациентов с БА по отношению к таковой в группе

Таблица 2. Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки в квадрантах по группам, мкм

Table 2. Mean retinal nerve fiber layer thickness in all four quadrants in the groups, μm

Квадранты Quadrants	Пациенты с БА AD patients (n=45)	Группа контроля Controls (n=60)	p
Средняя толщина Average	81,67±13,82	111,9±9,24	<0,001
Височный Temporal	63,88±11,66	83,94±12,11	<0,001
Верхний Superior	112,48±24,11	137,04±20,17	0,05
Носовой Nasal	67,89±17,33	80,26±14,40	0,06
Нижний Inferior	94,27±18,15	125,43±16,55	<0,001

Таблица 3. Средние значения показателей КГК у пациентов групп исследования

Table 3. Mean GCC thickness in the groups

Показатель Parameter	Пациенты с БА AD patients (n=45)	Группа контроля Controls (n=60)	p
Средняя толщина КГК, мкм GCC average, μm	87,04±8,12	97,88±7,62	0,06
Толщина в верхнем сегменте КГК, мкм GCC superior, μm	88,73±5,96	96,15±6,87	0,06
Толщина в нижнем сегменте КГК, мкм GCC inferior, μm	87,18±6,52	98,34±7,11	>0,05
Фокальная потеря объема КГК, % Focal loss volume (FLV), %	1,18±1,21	0,68±0,17	<0,05
Глобальная потеря объема КГК, % Global loss volume (GLV), %	9,67±4,0	3,44±1,26	<0,01

контроля была ниже на 27,0%, в височном, носовом, верхнем и нижнем квадрантах разница составила 24,0, 15,4, 17,9 и 24,9% соответственно.

При исследовании КГК проанализированы 5 показателей: средняя толщина, средняя толщина в верхнем и в нижнем сегментах, индекс фокальной потери объема и индекс глобальной потери объема (табл. 3).

Согласно результатам анализа толщины КГК выявлено снижение средней толщины, толщины в верхнем и нижнем сегментах КГК у пациентов с БА, однако статистически значимой разницы с показателями группы контроля не отмечалось. Выявлено статистически значимое повышение индексов фокальной и глобальной потери объема КГК. Показатель фокальной потери объема КГК при БА по сравнению с контрольным показателем увеличен в 1,7 раза ($p < 0,05$), глобальной потери объема КГК — в 2,8 раза ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании приняли участие больные с БА легкой степени, причем большинство составили женщины — 77,8%, что согласуется с данными литературы, согласно которым БА в 1,5 раза чаще встречается у женщин [15].

В настоящем исследовании мы использовали ОКТ для сравнения толщины СНВС и показателей КГК у пациентов с легкой формой БА и группы контроля. Сетчатка имеет некоторые общие черты с мозгом: общее эмбриологическое происхождение; сходную микрососудистую анатомию и гистологическое строение. Кроме того, некоторые ее структурно-физиологические особенности схожи со структурой гематоэнцефалического барьера [7]. Эти особенности вместе делают исследование сетчатки неинвазивным и доступным средством, помогающим в исследовании поражения головного мозга. В частности, визуализация сетчатки привлекла внимание как неинвазивное средство для оценки состояния здоровья аксонов и измерения эффектов нейропротективных агентов [16, 17].

По данным проведенного нами сравнительного анализа, у пациентов с БА по сравнению с группой контроля выявлялось существенное снижение толщины СНВС и КГК сетчатки и статистически значимое увеличение индексов фокальной и глобальной потери объема КГК. Существует несколько сообщений о том, что толщина СНВС значительно снижена у пациентов с БА по сравнению с таковой у лиц без этой патологии [16, 18]. X.F. He et al. [16] также сообщили, что толщина СНВС значительно уменьшилась во всех квадрантах у пациентов с БА. Другие сообщения, однако, указывают, что толщина СНВС значительно отличается в верхней части и нижнем квадранте [9, 19]. В настоящем исследовании мы обнаружили, что толщина СНВС была статистически значимо уменьшена в височном, верхнем и нижнем квадрантах у пациентов с БА по сравнению с таковой у лиц в контрольной группе ($p < 0,05$). Следует отметить, что истончение СНВС может быть самым ранним симптомом БА, еще до ухудшения памяти. Несколько исследований сообщили о потере толщины СНВС на ранних стадиях БА [16, 18]. Тем не менее результаты этих исследований спорны. Полагают, что СНВС может служить в качестве биомаркера умеренных когнитивных нарушений и БА [15, 20].

Причиной уменьшения толщины СНВС при БА, вероятно, является гибель аксонов ганглиозных клеток сетчатки в дополнение к ретроградной дегенерации в результате

потери корковых нейронов [3, 5, 21]. Выявление дефектов у пациентов с деменцией легкой степени с помощью ОКТ подтверждает мнение относительно того, что эти дефекты могут быть характерны для БА.

В 1986 г. D.R. Hinton et al. [4] гистопатологически выявили потери КГК при БА. При исследовании КГК мы обнаружили изменение всех показателей, но особенно выражено изменялись индексы фокальных и глобальных потерь объема этого комплекса. Наши результаты несколько отличаются от данных В.П. Еричева и соавт. [21]. По их данным, у пациентов с БА лишь индекс глобальных потерь статистически значимо отличался от контрольного показателя. Авторы отмечают, что этот показатель у некоторых пациентов с БА при ОКТ определялся как пограничный. Авторы полагают, что у пациентов с легкой деменцией на ранней стадии БА происходит незначительное диффузное уменьшение объема КГК и это находит свое отражение в повышении индекса глобальных потерь объема. Авторы считают, что этот показатель КГК является самым чувствительным в диагностике нейродегенеративных изменений сетчатки при БА и может быть использован для ранней диагностики этого заболевания [21].

В заключение следует отметить, что настоящее исследование подтверждает тот факт, что истончение СНВС может отражать дегенерацию аксонов у пациентов с БА.

Выводы

1. Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с БА (MMSE $18,35 \pm 5,49$) нейродегенерация может проявляться в виде изменений СНВС и объема ганглиозного клеточного слоя.
2. Толщина СНВС снижается у пациентов с БА по сравнению с таковой у пациентов без БА во всех квадрантах, особенно в височном, верхнем и нижнем ($p < 0,001$). Уменьшенная толщина СНВС может отражать гибель нервных ганглиозных клеток сетчатки.
3. У пациентов с БА изменяются все показатели КГК сетчатки, причем средняя толщина, толщина в нижнем и верхнем сегментах снижается, а индексы фокальных и глобальных потерь объема КГК статистически значимо увеличиваются ($p < 0,01$).
4. Для выявления нейродегенеративных изменений сетчатки у пациентов с легкой степенью БА целесообразно измерять толщину СНВС и объем КГК.

Литература/References

1. Prince M., Wimo A., Guerchet M. et al. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International (ADI), London, 2015.
2. Emamian F., Khazaie H., Tahmasian M. et al. The association between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease: a meta-analysis perspective. *Front Aging Neurosci.* 2016;8(78):1–8. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00078.
3. Hickman R.A., Faustin A., Wisniewski T. Alzheimer disease and its growing epidemic: risk factors, biomarkers, and the urgent need for therapeutics. *Neurol Clin.* 2016;34:941–953. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.009.
4. Hinton D.R., Sadun A.A., Blanks J.C., Miller C.A. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1986;315:485–487. DOI: 10.1056/nejm198608213150804.
5. Журавлева К.С., Куташов В.А. Современный взгляд на болезнь Альцгеймера. Молодой ученый. 2015;23:341–347. [Zhuravleva K.S., Kutashov V.A. A Modern Look at Alzheimer's disease. *Molodoy uchenyy.* 2015;23:341–347 (in Russ.).]
6. Crair M.C., Mason C.A. Reconnecting eye to brain. *J Neurosci.* 2016;36:10707–10722. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1711-16.2016.
7. Trost A., Lange S., Schroedl F. et al. Brain and retinal pericytes: origin, function and role. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:20. DOI:10.3389/fncel.2016.00020.

8. Thomson K.L., Yeo J.M., Waddell B. et al. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring.* 2015;1:136–143. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.03.001.
9. Kwon J.Y., Yang J.H., Han J.S., Kim D.G. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(6):548–556. DOI: 10.3341/kjo.2016.0118.
10. Poroy C., Yücel A. Optical coherence tomography: Is really a new biomarker for Alzheimer's disease? *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21:119–125. DOI: 10.4103/aiian.AIAN_368_17.
11. Martinez-Lapiscina E.H., Arnow S., Wilson J.A. et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet Neurology.* 2016;15(6):574–584. DOI: 10.1016/S1473-2526(16)00264-4.
12. Satue M., Obis J., Rodrigo M.J. et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *Journal of Ophthalmology.* 2016;850385. DOI: 10.1155/2016/850385.
13. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J. Psych. Res.* 1975;12:189–198.
14. The World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the General Assembly, Seoul, Korea, October 2008.
15. Güneş A., Demirci S., Tok L. et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Turk J Med Sci.* 2014;44:1–4. DOI: 10.3906/sag-1405-114.
16. He X.F., Liu Y.T., Peng C. et al. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2012;5:401–405. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.03.30.
17. Захарова М.А., Куроедов А.В. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;4:204–211. [Zaharova M.A., Kuroyedov A.V. Optic coherent tomography - technology which became a reality. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2015;4:204–211 (in Russ.).]
18. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J. et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol.* 2014;261:1522–1530. DOI: 10.1007/s00415-014-7374-z.
19. Larrosa J.M., Garcia-Martin E., Bambo M.P. et al. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3043–3051.
20. Shen Y., Liu L., Cheng Y. et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with episodic memory deficit in mild cognitive impairment patients. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11:259–266.
21. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера. Глаукома. 2013;1:5–10. [Erichiev V.P., Panyushkina L.A., Fomin A.V. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Glaukoma.* 2013;1:5–10 (in Russ.).]

Сведения об авторе:

Гулиева Рубаба Назим кызы — младший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-9206-8218.

Институт физиологии им. А.И. Караева Национальной академии наук Азербайджана. 1100, Азербайджан, г. Баку, ул. А.М. Шарифзаде, д. 78.

Контактная информация: Гулиева Рубаба Назим кызы, e-mail: ittihaf@yahoo.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 08.04.2020.**

About the author:

Rubaba N. Gulieva — MD, Junior Researcher, ORCID iD 0000-0002-9206-8218.

A.I. Karaev Institute of Physiology of Azerbaijan National Academy of Sciences. 78, A.M. Sharifadze str., Baku, 1100, Azerbaijan.

Contact information: Rubaba N. Gulieva, e-mail: ittihaf@yahoo.com. **Financial Disclosure:** author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 08.04.2020.**

Медикаментозная коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с кератоконусом, перенесших процедуру кросслинкинга

И.А. Бубнова, Г.Б. Егорова, В.В. Аверич, Т.С. Митичкина

ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить изменения состояния слезной пленки (СП) у пациентов с кератоконусом после проведения процедуры кросслинкинга.

Материал и методы: под наблюдением находилось 16 пациентов (18 глаз). Кератоконус I стадии был диагностирован на 4 глазах, II стадии — на 12 глазах, III стадии — на 2 глазах. Пациенты были обследованы до проведения процедуры кросслинкинга, спустя 1 нед. после ее проведения и через 1 мес. Оценка состояния СП проводилась с применением следующих методов: биомикроскопия, исследование времени разрыва прекоorneальной СП (проба Норна), оценка состояния общей (проба Ширмера) и основной (проба Джонеса) слезопродукции, тиаскопия.

Результаты исследования: по результатам функциональных проб у пациентов до проведения процедуры в 72% случаев отмечалась нестабильность прекоorneальной СП. Показатели общей и основной слезопродукции также находились ниже границы нормы в 45% и в 50% случаев соответственно. При обследовании через 1 нед. после проведения процедуры у всех пациентов при биомикроскопии регистрировалась полная эпителизация роговицы без признаков прокрашивания флуоресцеином. При проведении функциональных проб статистически значимые изменения средних значений отмечались только при пробе Норна — показатель увеличился на 39% от исходных значений. Через 1 мес. статистически достоверное увеличение времени разрыва СП в 2,5 раза превышало исходные данные ($p=0,02$). Динамика общей и основной слезопродукции также была положительной: через 1 мес. — на 3,7% и 11% соответственно ($p=0,81$, $p=0,86$). Выявлена тенденция к восстановлению липидного слоя СП через 1 мес. после проведения процедуры.

Заключение: результаты исследований демонстрируют незначительное влияние кросслинкинга на слезопродукцию. Вместе с тем длительное воздействие блефаростата во время процедуры может приводить к истончению липидного слоя и нарушению гомеостаза СП, что подтверждается данными тиаскопии. При этом назначенная в послеоперационном периоде слезозаместительная и репаративная терапия способствует статистически значимому повышению стабильности СП.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», кросслиндинг, кератоконус, слезная пленка, слезозаместители.

Для цитирования: Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Аверич В.В., Митичкина Т.С. Медикаментозная коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с кератоконусом, перенесших процедуру кросслинкинга. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):67–71. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-67-71.

Medical treatment for dry eye in patients with keratoconus after corneal cross-linking

I.A. Bubnova, G.B. Egorova, V.V. Averich, T.S. Mitichkina

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the changes in precorneal tear film in patients with keratoconus after corneal cross-linking (CXL).

Patients and Methods: 16 patients (17 eyes) were enrolled. Keratoconus stage 1 was diagnosed in 4 eyes, keratoconus stage 2 in 12 eyes, and keratoconus stage 3 in 2 eyes. All patients underwent ocular examination before and in 1 week and 1 month after CXL. Tear film was assessed by slit lamp examination, Norn's test (tear break-up time), Schirmer's test (total tear production), Jones test (basic tear production), and tearscopy.

Results: instability of precorneal tear film was revealed in 72% of patients before CXL as demonstrated by functional tests. Total and basic tear production was below normal ranges in 45% and 50%, respectively. In a week after CXL, complete corneal epithelization without any signs of staining with fluorescein was observed in a total of 16 patients. Functional tests have demonstrated that significant changes are observed in Norn's test only (39% increase from the baseline). In a month, tear film break-up time significantly (by 2.5 times) increased as compared with the baseline ($p=0.02$). Total and basic tear production also improved by 3.7% in a week ($p=0.81$) and by 11% in a month ($p=0.86$). Tear film lipid layer tended to restore in a month after CXL.

Conclusion: our findings demonstrate insignificant effect of CXL on tear production. However, long-term exposure to blepharostat may result in lipid layer thinning and impaired tear film homeostasis as demonstrated by tearscopy. Postoperative tear substitutes and reparative therapy result in the significant improvement of tear film stability.

Keywords: dry eye, corneal cross-linking, keratoconus, tear film, tear substitutes.

For citation: Bubnova I.A., Egorova G.B., Averich V.V., Mitichkina T.S. Medical treatment for dry eye in patients with keratoconus after corneal cross-linking. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):67–71. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-67-71.

ВВЕДЕНИЕ

Эктатические заболевания роговицы, к которым относится кератоконус, впервые были описаны более 150 лет назад [1]. При этом за последние 20 лет произошло значительное накопление знаний, связанных с диагностикой и лечением патологии роговицы [2, 3]. Появление таких методов, как кератотопография и топография роговицы существенно увеличило выявляемость эктатических заболеваний на более ранних стадиях [4–7]. В результате этого показатели частоты заболеваемости кератоконусом в общей популяции выросли во многих странах [8].

В 2015 г. было проведено исследование «Кератоконус и эктатические заболевания: глобальный консенсус», в котором приняли участие 36 экспертов мирового уровня — специалисты в области диагностики и лечения заболеваний роговицы. Исследование проводилось с целью достижения консенсуса в вопросах, касающихся определения, диагностики и лечения эктатических заболеваний [9].

Помимо прочих, рассматривался вопрос о взаимосвязи кератоконуса и синдрома «сухого глаза» (ССГ), поскольку, согласно многим исследованиям, у данной группы пациентов более чем в 80% случаев выявляются признаки ССГ. К их числу относится снижение показателей теста Ширмера, времени разрыва слезной пленки (ВРСП), а также увеличение количества баллов по результатам опросника OSDI (Ocular surface disease index — индекс заболевания глазной поверхности), причем эти изменения увеличиваются по мере прогрессирования заболевания [10].

Эксперты, участвовавшие в данном исследовании, пришли к заключению, что не существует прямой связи между ССГ и эктатическими заболеваниями роговицы [9]. Тем не менее все согласились с тем, что пациентам с кератоконусом следует назначать слезозаместительную и репаративную терапию без консервантов для уменьшения раздражения глазной поверхности и предотвращения микротравм эпителия.

Можно предположить, что относительно новый метод лечения кератоконуса — кросслинкинг роговичного коллагена (КРК), применяемый для остановки прогрессирования эктазии за счет формирования перекрестных швов между волокнами коллагена, также может повлиять на состояние глазной поверхности и гомеостаз слезной пленки (СП) [11–13]. Существует множество исследований, подтвердивших эффективность этой методики [14–17], а также изучавших изменение структуры роговицы с применением конфокальной микроскопии, благодаря которой было выявлено транзитное исчезновение нервов в поверхностных слоях роговицы [18, 19].

Вместе с тем общеизвестно, что нарушение иннервации роговицы может приводить к снижению стабильности СП, что проявляется в развитии вторичного или искусственного ССГ, и LASIK-индуцированная нейротрофическая эпителиопатия служит тому ярким примером [20]. При этом в доступной литературе встречаются противоречивые исследования, посвященные изменению глазной поверхности и СП у пациентов, перенесших кросслинкинг.

В связи с этим **целью исследования** была оценка изменения состояния СП у пациентов с кератоконусом до и после проведения процедуры КРК, а также медикаментозная коррекция выявленных изменений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 16 пациентов (18 глаз). Средний возраст — $33,0 \pm 8,4$ года. Кератоконус I стадии

был диагностирован на 4 глазах, II стадии — на 12 глазах, III стадии — на 2 глазах. Толщина роговицы в среднем составляла $442 \pm 26,5$ мкм (от 396 до 479 мкм), минимальный радиус — $6,16 \pm 0,5$ мм (от 5,48 мм до 7,51 мм).

Процедура КРК проводилась по Дрезденскому протоколу под местной инстилляционной анестезией (проксиметакан). После удаления эпителия в зоне проекции вершины кератоконуса ($4,0 \times 4,0$ мм) в течение 30 мин инстиллировали 0,1% раствор рибофлавина. Далее роговицу подвергали ультрафиолетовому излучению длиной волны 370 нм и мощностью 3 мВт/см^2 в течение следующих 30 мин, продолжая закапывать раствор рибофлавина. После процедуры роговицу промывали антибиотиком (хлорамфеникол 0,25%) и покрывали мягкой контактной линзой (МКЛ). Контактную линзу снимали на 2–3-е сут после процедуры, когда наступала полная эпителизация роговицы.

В послеоперационном периоде больному сразу назначали местно антибактериальные капли (хлорамфеникол 0,25%) 4 р./сут в течение 7 дней, после наступления полной эпителизации роговицы — противовоспалительные капли (дексаметазон) 4 р./сут в течение 7 дней, а также препарат для стимуляции репаративных процессов на гелевой основе (декспантенол) после снятия МКЛ 2 р./сут в течение 7 дней и слезозаменитель (Катионорм, АО «Сантэн») 3–4 р./сут в течение 1-го мес.

Пациенты были обследованы до проведения процедуры кросслинкинга, спустя 1 нед. и 1 мес. после ее проведения.

Для контроля за состоянием СП использованы данные субъективной оценки пациентами, биомикроскопия с применением флюоресцеинового теста, исследование ВРСП (проба Нурна) и оценка состояния общей слезопродукции (проба Ширмера). Состояние основной слезопродукции оценивали с помощью пробы Джонеса с предварительной инстилляцией за 5–7 мин анестетика (оксипрокаин). Для оценки толщины липидного слоя прекоorneальной СП был использован метод тиаскопии, разработанный в ФГБНУ «НИИГБ». Метод основан на анализе цифровых изображений интерференционной картины липидного слоя прекоorneальной СП. С целью объективизации результатов исследования и получения более подробной информации была использована компьютерная программа Lacrima (регистрационный номер 2010613451).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistica 22.0, с применением методов непараметрической статистики, что было обусловлено небольшим количеством наблюдений в выборке и определением значимости различий по критерию Уилкоксона при связанных выборках. В связи с этим в таблицах приведены значения медианы и верхнего, и нижнего квартиля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До проведения процедуры все обследуемые пациенты не предъявляли каких-либо жалоб на сухость, покраснение глаз в течение дня. При биомикроскопии признаки ксероза глазной поверхности также не были выявлены. Однако в ходе проведения функциональных проб у 72% пациентов отмечалась нестабильность прекоorneальной СП. Показатели слезопродукции также находились ниже границы нормы в 45% случаев при пробе Ширмера и в 50% случаев при пробе Джонеса (относительно общепризнанных нормальных показателей функциональных проб) (табл. 1).

Таблица 1. Состояние прекорнеальной слезной пленки у пациентов с кератоконусом
Table 1. Precorneal tear film in patients with keratoconus

Показатели состояния прероговичной СП, % Parameters of precorneal tear film, %	До КРК Before CXL		Через 1 нед. 1 week		Через 1 мес. 1 month	
	Нормальные Normal	Сниженные Reduced	Нормальные Normal	Сниженные Reduced	Нормальные Normal	Сниженные Reduced
Проба Норна Norn's test	28	72	28	72	56	44
Проба Ширмера Schirmer's test	45	55	44	56	73	27
Проба Джонеса Jones test	50	50	55	45	78	22

Примечание. СП – слезная пленка, КРК – кросслинкинг роговичного коллагена.

Note. CXL – corneal cross-linking.

Таблица 2. Значения основных показателей состояния прероговичной слезной пленки после проведения кроссликинга, через 1 нед. и через 1 мес., Me (Lq; Uq)

Table 2. Major parameters of precorneal tear film before and after (in 1 week and 1 month) corneal cross-linking (CXL), Me (Lq; Uq)

Показатели Parameters	До КРК Before CXL	Через 1 нед. 1 week	Через 1 мес. 1 month	p
	1	2	3	
Проба Норна Norn's test	9 (4,7; 20)	12,5 (7; 20)	23 (19,5; 24,5)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{2-3}=0,05$ $p_{1-3}=0,02$
Проба Ширмера Schirmer's test	13,5 (7,7; 25,5)	13,0 (8,7; 29,2)	14 (6,5; 23,5)	$p_{1-2}=0,49$ $p_{2-3}=0,55$ $p_{1-3}=0,81$
Проба Джонеса Jones test	9 (5; 23)	10,5 (3,7; 25)	10 (6; 15)	$p_{1-2}=0,77$ $p_{2-3}=0,85$ $p_{1-3}=0,86$

Через 1 нед. после проведения процедуры пациенты также не предъявляли активных жалоб. По данным биомикроскопии, состояние роговицы было удовлетворительным, регистрировали полную эпителизацию, признаков эпителиопатии не отмечали.

По результатам функциональных проб (табл. 2) через 1 нед. и 1 мес. после проведения процедуры кроссликинга выявлено повышение всех показателей относительно исходных значений. Однако статистически достоверным было только увеличение ВРСП (проба Норна) — на 39% через 1 нед. и в 2,5 раза через 1 мес. соответственно ($p=0,05$, $p=0,02$). Полученные показатели достигли пределов нормальных значений ВРСП для данной возрастной группы [21]. Мы полагаем, что данные положительные изменения, возможно, связаны с клиническим эффектом слезозаместительно-репаративной терапии, назначенной в послеоперационном периоде. Результаты пробы Ширмера (уровень общей слезопродукции) и пробы Джонеса (уровень базальной слезопродукции) также продемонстрировали положительную динамику показателей относительно исходных значений: через 1 мес. — на 3,7% и 11% соответственно ($p=0,81$, $p=0,86$).

Исследование с помощью усовершенствованного метода тиаскопии через 1 нед. после процедуры выявило статистически значимое уменьшение площади липидно-

Таблица 3. Состояние липидного слоя слезной пленки у пациентов, Me (Lq; Uq)

Table 3. Tear film lipid layer, Me (Lq; Uq)

Показатели Parameters	Относительная площадь исследуемой зоны, % Relative area of the study zone, %			p
	До КРК Before CXL	Через 1 нед. 1 week	Через 1 мес. 1 month	
	1	2	3	
n/d (зона неопределенности) n/d (area of ambiguity)	49,5 (46,5; 52)	50,5 (48; 53,2)	49 (45; 53)	$p_{1-2}=0,21$ $p_{2-3}=0,73$ $p_{1-3}=0,86$
0,07–0,13	45,5 (44; 48,2)	47 (44; 49,2)	45 (39,7; 46,7)	$p_{1-2}=0,56$ $p_{2-3}=0,27$ $p_{1-3}=0,29$
0,13–0,27	2,1 (1; 2,3)	0,8 (0,4; 2,1)	1 (0,2; 3,4)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{2-3}=0,73$ $p_{1-3}=0,32$
0,27–0,5	1,1 (0,2; 2,3)	0,3 (0,05; 1,1)	1,6 (0,3; 13,5)	$p_{1-2}=0,33$ $p_{2-3}=0,73$ $p_{1-3}=0,77$
>0,5	0 (0; 0,005)	0 (0; 0,005)	0 (0; 0,1)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{2-3}=0,5$ $p_{1-3}=0,46$
Коэффициент распределения липидов Lipid distribution coefficient	1,4 (1,1; 1,5)	1,3 (1,1; 1,6)	1,3 (1,2; 1,4)	$p_{1-2}=0,51$ $p_{2-3}=0,46$ $p_{1-3}=0,34$

го слоя СП в зонах с толщиной 0,13–0,27 мкм и 0,27–0,5 мкм на 38% и 27% соответственно, что может быть связано с нарушением работы мейбомиевых желез вследствие длительного воздействия блефаростата во время процедуры (табл. 3). При этом через 1 мес. на фоне лечения глазами каплями Катионорм (АО «Сантэн») в этих же зонах нами была выявлена тенденция к восстановлению липидного слоя СП, что косвенно подтверждает наше предположение.

Следует отметить, что данное сообщение носит предварительный характер, это обусловлено относительно небольшим количеством наблюдений в выборке. Однако при

изучении пациентов с кератоконусом необходимо учитывать, что данная патология не является широко распространенной, при этом процедура кросслинкинга показана пациентам лишь с ранними стадиями заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения функциональных проб было установлено, что у пациентов с кератоконусом (до проведения процедуры кросслинкинга) в 72% случаев отмечалась нестабильность прекорнеальной СП, несмотря на отсутствие жалоб со стороны пациентов. Показатели общей (проба Ширмера) и основной (проба Джонеса) слезопродукции также находились ниже границы нормы в 45% и в 50% случаев соответственно.

Результаты исследований позволяют предположить незначительное влияние кросслинкинга на слезопродукцию. Вместе с тем длительное воздействие блефаростата во время процедуры может приводить к истончению липидного слоя и нарушению гомеостаза СП, что подтверждается данными тиаскопии.

При этом назначенная в послеоперационном периоде слезозаместительная и репаративная терапия способствует статистически значимому повышению стабильности СП. Таким пациентам в послеоперационном периоде желательна назначать препараты, способствующие восстановлению липидного слоя СП.

Благодарность

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

Acknowledgment

The Editorial Board is grateful to JSC "Santen" for providing the technical edition of this publication.

Литература

- Rabinowitz Y.S. Keratoconus. Survey of ophthalmology. 1998;42(4):297–319. DOI: 10.1016/S0039-6257(97)00119-7.
- Avetisov S., Bubnova I., Novikov I. et al. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen. Journal of biomechanics. 2013;46(10):1648–1654. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.04.008.
- Егорова Г.Б., Бородин Н.В., Бубнова И.А. Аберрации человеческого глаза, способы их измерения и коррекции. Клиническая офтальмология. 2003;4(4):174–176.
- Belin M.W., Villavicencio O.F., Ambrósio Jr R.R. Tomographic parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters. Eye Contact Lens. 2014;40(6):326–330. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000077.
- Demir S., Ortak H., Yeter V. et al. Mapping corneal thickness using dual-scheimpflug imaging at different stages of keratoconus. Cornea. 2013;32(11):1470–1474. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a7387f.
- Corbett M., Maycock N., Rosen E., O'Brart D. Presentation of topographic information. Corneal Topography. Springer, Cham, 2019.
- Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Новиков И.А. и др. Биометрические параметры фиброзной оболочки и биомеханические показатели. Сообщение 2. Влияние топографических особенностей кератоконуса. Вестник офтальмологии. 2011;127(3):5–7.
- Gokhale N.S. Epidemiology of keratoconus. Indian journal of ophthalmology. 2013;61(8):382–383. DOI: 10.4103/0301-4738.116054.
- Gomes J.A., Tan D., Rapuano C.J. et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 2015;34(4):359–369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408.
- Constantin M.M., Corbu C., Potop V. et al. Evaluation of Dry Eye Symptomatology at Patients with Keratoconus. Revista de Chimie. 2019;70(1):92–95. DOI: 10.37358/RC.19.1.6858.
- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135(5):620–627. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1.
- Recalde J.I., Duran J.A., Rodriguez-Agirretxe I. et al. Changes in tear biomarker levels in keratoconus after corneal collagen crosslinking. Molecular vision. 2019;25:12–21. PMID: 30804658.
- Uysal B.S., Akcay E., Kilicarslan A. et al. Tear function and ocular surface changes following corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients: 18-month results. Int Ophthalmol. 2020;40(1):169–177. DOI: 10.1007/s10792-019-01161-1.

- Mazzotta C., Raikup F., Baiocchi S. et al. Crosslinking Results and Literature Overview. Management of Early Progressive Corneal Ectasia: Springer; 2017.
- Cassagne M., El Hout S., Malecaze F. Corneal Collagen Crosslinking Techniques: Updates. Cornea. 6: Karger Publishers; 2015.
- Males J., Viswanathan D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus. Eye (Lond). 2018;32(1):32–38. DOI: 10.1038/eye.2017.296.
- Бубнова И.А., Кузнецов А.В., Зелянина Е.В. Исследование эффективности процедуры «перекрестной сшивки» коллагена роговицы у пациентов с прогрессирующим кератоконусом в отдаленные сроки наблюдения. Вестник офтальмологии. 2015;131(5):38–42. DOI: 10.17116/oftalma2015131538-42.
- Parissi M., Randjelovic S., Poletti E. et al. Corneal nerve regeneration after collagen cross-linking treatment of keratoconus: a 5-year longitudinal study. JAMA ophthalmology. 2016;134(1):70–78. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4518.
- Mazzotta C., Hafezi F., Kymionis G. et al. *In vivo* confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. The ocular surface. 2015;13(4):298–314. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.04.007.
- Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Митичкина Т.С. и др. Вторичный синдром «сухого глаза» после кераторефракционных вмешательств и подходы к лечению и профилактике. Вестник офтальмологии. 2018;134(5):294–298. DOI: 10.17116/oftalma2018134051294.
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.

References

- Rabinowitz Y.S. Keratoconus. Survey of ophthalmology. 1998;42(4):297–319. DOI: 10.1016/S0039-6257(97)00119-7.
- Avetisov S., Bubnova I., Novikov I. et al. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen. Journal of biomechanics. 2013;46(10):1648–1654. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.04.008.
- Egorova G.B., Borodina N.V., Bubnova I.A. Aberrations of human eye, ways of their changes and correction. Russian Journal of Clinical ophthalmology. 2003;4(4):174–176 (in Russ.).
- Belin M.W., Villavicencio O.F., Ambrósio Jr R.R. Tomographic parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters. Eye Contact Lens. 2014;40(6):326–330. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000077.
- Demir S., Ortak H., Yeter V. et al. Mapping corneal thickness using dual-scheimpflug imaging at different stages of keratoconus. Cornea. 2013;32(11):1470–1474. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a7387f.
- Corbett M., Maycock N., Rosen E., O'Brart D. Presentation of topographic information. Corneal Topography. Springer, Cham, 2019.
- Avetisov S., Bubnova I., Novikov I. et al. Fibrous tunic biomechanics and biometric indices. Report 2. The impact of topographic features in keratoconus. Vestnik oftalmologii. 2011;127(3):5–7 (in Russ.).
- Gokhale N.S. Epidemiology of keratoconus. Indian journal of ophthalmology. 2013;61(8):382–383. DOI: 10.4103/0301-4738.116054.
- Gomes J.A., Tan D., Rapuano C.J. et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. 2015;34(4):359–369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408.
- Constantin M.M., Corbu C., Potop V. et al. Evaluation of Dry Eye Symptomatology at Patients with Keratoconus. Revista de Chimie. 2019;70(1):92–95. DOI: 10.37358/RC.19.1.6858.
- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135(5):620–627. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1.
- Recalde J.I., Duran J.A., Rodriguez-Agirretxe I. et al. Changes in tear biomarker levels in keratoconus after corneal collagen crosslinking. Molecular vision. 2019;25:12–21. PMID: 30804658.
- Uysal B.S., Akcay E., Kilicarslan A. et al. Tear function and ocular surface changes following corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients: 18-month results. Int Ophthalmol. 2020;40(1):169–177. DOI: 10.1007/s10792-019-01161-1.
- Mazzotta C., Raikup F., Baiocchi S. et al. Crosslinking Results and Literature Overview. Management of Early Progressive Corneal Ectasia: Springer; 2017.
- Cassagne M., El Hout S., Malecaze F. Corneal Collagen Crosslinking Techniques: Updates. Cornea. 6: Karger Publishers; 2015.
- Males J., Viswanathan D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus. Eye (Lond). 2018;32(1):32–38. DOI: 10.1038/eye.2017.296.
- Bubnova I.A., Kuznetsov A.V., Zelyanina E.V. Long-term efficacy of corneal collagen cross-linking in patients with progressive keratoconus. Vestnik Oftalmologii. 2015;131(5):38–42 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2015131538-42.
- Parissi M., Randjelovic S., Poletti E. et al. Corneal nerve regeneration after collagen cross-linking treatment of keratoconus: a 5-year longitudinal study. JAMA ophthalmology. 2016;134(1):70–78. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4518.
- Mazzotta C., Hafezi F., Kymionis G. et al. *In vivo* confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. The ocular surface. 2015;13(4):298–314. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.04.007.
- Bubnova I.A., Egorova G.B., Mitichkina T.C. et al. Secondary dry eye syndrome after keratorefractive surgery and approaches to its treatment and prevention. Vestnik oftalmologii. 2018;134(5):294–298 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134051294.
- Brzheskii V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye syndrom and ocular surface diseases. M.: Geotar-Media; 2016 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Бубнова Ирина Алексеевна — д.м.н., старший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, ORCID iD 0000-0003-1721-9378;

Егорова Галина Борисовна — д.м.н., главный научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, ORCID iD 0000-0001-8557-0288;

Аверич Вероника Валерьевна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, ORCID iD 0000-0001-5778-4123;

Митичкина Татьяна Сергеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, ORCID iD 0000-0002-8124-4001.

¹ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11А.

Контактная информация: Бубнова Ирина Алексеевна, e-mail: bubnovai@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.12.2019.

About the authors:

Irina A. Bubnova — MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Refractive Disorders, ORCID iD 0000-0003-1721-9378;

Galina B. Egorova — MD, PhD, Chief Researcher of the Department of Refractive Disorders, ORCID iD 0000-0001-8557-0288;

Veronika V. Averich — MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Refractive Disorders, ORCID iD 0000-0001-5778-4123;

Tatiana S. Mitichkina — MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Refractive Disorders, ORCID iD 0000-0002-8124-4001.

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

Contact information: Irina A. Bubnova, e-mail: bubnovai@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 18.12.2019.

Регматогенная отслойка сетчатки: современные подходы к лечению

А.В. Дога, Д.О. Шкворченко, Л.А. Крыль, М.Р. Таевере, Д.А. Буряков

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

РЕЗЮМЕ

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) — это серьезное заболевание органа зрения, которое может привести к слабозрению и слепоте при отсутствии хирургического лечения. В настоящее время существуют три основных хирургических метода лечения РОС: эписклеральное пломбирование, витрэктомия *pars plana* и пневморетинопексия. Все три метода успешно используются для лечения РОС (первичные показатели успеха — до 90%). Однако пневморетинопексия и эписклеральное пломбирование не устраняют полностью витреоретинальную тракцию. Кроме того, эписклеральное пломбирование может индуцировать рефракционные изменения, такие как астигматизм и близорукость. В то же время витрэктомия связана с интра- и послеоперационными осложнениями, такими как катаракта, вторичная глазная гипертензия, эмульгирование силиконового масла, кератопатия, супрахориоидальное кровоизлияние. Таким образом, не было достигнуто согласованности относительно того, какой подход является предпочтительным. В данном обзоре рассмотрены основные и перспективные хирургические методы лечения РОС, проведено их сравнение и представлен обзор новых технологий и рандомизированных клинических исследований, которые обещают значительно улучшить результаты лечения РОС.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, эписклеральное пломбирование, витрэктомия, пневморетинопексия, YAG-лазерная ретиномия.

Для цитирования: Дога А.В., Шкворченко Д.О., Крыль Л.А. и др. Регматогенная отслойка сетчатки: современные подходы к лечению. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):72–78. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-72-78.

Rhegmatogenous retinal detachment: current treatment approaches

A.V. Doga, D.O. Shkvorchenko, L.A. Kryl', M.R. Taevere, D.A. Buryakov

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

ABSTRACT

Rhegmatogenous retinal detachment (RRD) is a severe eye disease that may result in low vision or blindness in the lack of surgery. Three major surgical techniques for RRD are currently available, i.e., scleral buckling, *pars plana* vitrectomy, and pneumatic retinopexy. These techniques are successfully used for RRD as their primary efficacy is up to 90%. However, pneumatic retinopexy and scleral buckling do not completely eliminate vitreomacular tractions. In addition, these techniques can induce refractive errors, i.e., astigmatism and myopia. Meanwhile, vitrectomy may result in postoperative complications (i.e., cataract, secondary ocular hypertension, emulsification of silicone oil, keratopathy, and suprachoroidal hemorrhage). Therefore, there is disagreement regarding preferences for surgery. This paper discusses routine and promising surgical techniques for RRD, compare these techniques, and reviews novel technologies and randomized clinical studies that will significantly improve surgical outcomes.

Keywords: rhegmatogenous retinal detachment, scleral buckling, vitrectomy, pneumatic retinopexy, YAG-laser retinotomy.

For citation: Doga A.V., Shkvorchenko D.O., Kryl' L.A. et al. Rhegmatogenous retinal detachment: current treatment approaches. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):72–78. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-72-78.

ВВЕДЕНИЕ

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) — тяжелое заболевание органа зрения, которое при отсутствии лечения приводит к слабозрению и слепоте. Распространенность заболевания составляет 6,3–17,9 на 100 000 населения в год [1]. При этом инвалидность пациентов с отслойкой сетчатки составляет 2–9% среди всех причин инвалидности по зрению. Первые шаги в лечении РОС датируются 1923 г., когда Gonin выявил, что возникновение заболевания может быть связано с наличием разрыва в сетчатке, и впервые достиг прилегания сетчатки путем проведения термокоагуляции через трепанационное отверстие в склере [2]. Затем были предложены

следующие хирургические техники: эписклеральное пломбирование (ЭП), при котором на склере устанавливается пломба, *pars plana* витрэктомия (ППВ) с частичным или полным удалением стекловидного тела, пневморетинопексия (ПР), при которой используется расширяющийся газ для придавливания отслоенной части сетчатки к прилежащим слоям [3–5]. Модифицированные версии этих трех техник являются классическими общепризнанными вариантами лечения РОС и в настоящее время. По данным различных авторов, применение указанных методов лечения высокоэффективно — достигается полное прилегание отслоенной сетчатки [6–8]. Важно отметить, что, несмотря на высокие

анатомические результаты применения данных методов, не была достигнута согласованность относительно того, какой подход можно считать «золотым стандартом» в лечении РОС. Причинами данной несогласованности являются вариация функциональных исходов заболевания, развитие осложнений и рецидивов в зависимости от выбранной техники и наличие сопутствующей патологии.

ПАТОГЕНЕЗ РОС

За последние 10 лет было проведено большое количество исследований, раскрывающих истинную структуру патогенеза РОС. Вопреки распространенному заблуждению, разрыв сетчатки играет не ключевую, а опосредованную роль в формировании РОС. Развитие РОС напрямую связано с изменением фибриллярной структуры стекловидного тела, с развитием синхизиса и синерезиса, кульминацией которого является формирование незавершенной задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) с появлением участков постоянного тракционного воздействия, которые, в свою очередь, приводят к разрыву сетчатки [9, 10].

В исследовании П.В. Лыскина были получены новые данные о механизме формирования витреоретинальной адгезии и ЗОСТ. Исследование проводилось с применением сканирующей электронной микроскопии, в ходе которой был выявлен эпиретинальный слой стекловидного тела (СТ) толщиной 3–5 мкм, фиксированный к поверхности сетчатки после удаления кортикального СТ. По мнению автора, данный слой также остается фиксированным к сетчатке после ЗОСТ ввиду наиболее прочного контакта эпиретинального СТ с внутренней пограничной мембраной сетчатки [11]. Эволюция в понимании структурных изменений витреоретинальных взаимоотношений произошла с появлением новой суспензии для контрастирования стекловидного тела «Витреоконтраст» [12]. Авторы в ходе хромовитректомии с помощью данной суспензии обнаружили, что при образовании дефектов в кортикальных слоях структура СТ изменяется, формируется грыжа СТ, что может служить одним из звеньев патогенеза РОС. Также выявлено, что в случае плотной фиксации кортикальных слоев СТ к сетчатке, при формировании ЗОСТ возникает витреошизис. Данное исследование подтвердило наличие эпиретинального слоя СТ, который плотно фиксируется к внутренней пограничной мембране и может оставаться на поверхности сетчатки при индукции ЗОСТ [13]. Считается, что он может играть роль в патогенезе пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), которая также имеет важное значение в патогенезе РОС и ее рецидивов [14].

В свою очередь, индуцированный ЗОСТ разрыв сетчатки приводит к скоплению жидкости в субретинальном пространстве, способствуя разобщению нейроэпителлия и ретинального пигментного эпителия (РПЭ). Согласно мнению ряда авторов наличие только разрыва (без тракционного воздействия) не вызывает развития РОС [15, 16]. Это подтверждается также тем, что РОС, как правило, развивается при наличии клапанного разрыва, который, как известно, ассоциирован с наличием тракционного компонента. В исследовании А.В. Большунова было выявлено, что из всех возможных факторов риска формирования РОС и неэффективности барьерной лазеркоагуляции (ЛК) статистически достоверным является только наличие шварт, фиксированных к разрыву [17]. Однако не во всех случаях формирования ЗОСТ возникает РОС. Известно, что поддержание контакта нейроэпителлия

и РПЭ осуществляется посредством метаболических и механических факторов. К ним относятся гидростатическое давление, создаваемое внутриглазной жидкостью, онкотическое давление хориоидеи, а также насосная функция РПЭ. В то же время существуют патологические факторы, приводящие к разобщению данных слоев (тракционный компонент, гравитационное воздействие). Только при превалировании патологических факторов над факторами нормальных ретинальных взаимоотношений возникает РОС. При этом предрасполагающими факторами развития РОС выступают заболевания, сопровождающиеся изменением структуры стекловидного тела: миопия, афакия, артрафия, травма, воспалительные и инфекционные заболевания глаз (цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз), синдром Марфана, возрастные изменения (ЗОСТ, сенильный ретиношизис).

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РОС

ПНЕВМОРЕТИНОПЕКСИЯ

Данная операция была впервые предложена в 1938 г. В. Rosengren. Она заключалась в ограничительной коагуляции краев разрыва с последующим введением воздуха. Частота прилегания сетчатки составляла 77%, однако вследствие затруднительного обнаружения разрывов и экспозиции воздуха, недостаточной для формирования хориоретинальной адгезии, отмечался высокий процент рецидивов. Данная операция была модифицирована E.W. Norton и H. Lincoff в начале 1970-х гг., G.F. Hilton и W.S. Grizzard — в 1980-х гг., они предложили проводить тампонаду с использованием расширяющегося газа SF₆ с дальнейшей коагуляцией краев разрыва после прилегания сетчатки [5, 18]. Важным условием, определяющим анатомо-функциональный результат ПР, является соответствие локализации газового пузыря области разрыва, что достигается путем соответствующего позиционирования головы. Стоит отметить, что с появлением перфторуглеродных газов тампонада отслойки проводилась с использованием не только SF₆, но и CF₄, C₂F₆, C₃F₈, C₄F₁₀.

Традиционно ПР проводится при наличии неосложненных РОС с разрывами, локализуемыми в верхней полусфере глазного дна. Последние исследования демонстрируют худшие результаты после ПР у пациентов с артрафией, связанные с затруднительной визуализацией периферии и с большей вероятностью возникновения множественных разрывов [19, 20]. Также существуют работы, демонстрирующие высокие результаты применения ПР при наличии нижних разрывов сетчатки, однако применение ПР у таких пациентов сопряжено с длительным вынужденным положением головы вниз, что ограничивает область применения данной методики [21]. Последние рандомизированные клинические исследования (РКИ) демонстрируют потенциальную экономию затрат при применении ПР в 60%, это говорит о том, что более широкое использование ПР может иметь важные финансовые преимущества по сравнению с другими хирургическими методами [20, 22].

Тем не менее ПР осложняется формированием новых разрывов в 15% случаев и развитием ПВР в 4% случаев. Кроме того, анатомический успех после инъекции газа составляет 91%, а после его резорбции рецидив может возникнуть в 11% случаев, что дает первичную частоту прилегания в 80% в связи с возобновлением тракционного воздействия со стороны стекловидного тела [23].

ЭПИСКЛЕРАЛЬНОЕ ПЛОМБИРОВАНИЕ

Техника ЭП, заключающаяся в создании вала вдавления путем наложения пломбы, была впервые предложена в 1950-х гг. С.Л. Schepens и Е. Custodis [3]. Важным условием достижения стабильного анатомического результата при проведении ЭП является точная локализация разрыва, которая традиционно осуществляется при помощи непрямой офтальмоскопии. Наряду со значительными преимуществами данная методика имеет ряд недостатков, таких как необходимость многократного изменения положения тела хирурга во время операции, что приводит к увеличению продолжительности операции. Таким образом, дальнейшие инновации в эписклеральной хирургии заключались в поисках более универсального метода офтальмоскопического контроля. В последние годы было проведено несколько исследований, демонстрирующих эффективность применения широкоугольной системы визуализации совместно с интраокулярным панорамным эндоосветителем 25G и 27G [24, 25]. Однако, несмотря на высокие результаты использования данной технологии, сообщается о нескольких случаях возникновения послеоперационного эндофтальмита [26].

Согласно данным РКИ технология ЭП показывает свою анатомическую эффективность в 82% случаев [27]. Тем не менее наличие постоянного имплантата при экстрасклеральной хирургии не исключает развития ряда осложнений, таких как индуцированная близорукость и астигматизм, протрузия пломбы, эрозия склеры, экстрюзия, не исключен риск перфорации глазного яблока при наложении эписклеральных швов для фиксации пломбы. Диплопия после ЭП с частотой около 4% может сохраняться в течение всей жизни [28].

PARS PLANA ВИТРЕКТОМИЯ

Как известно, витректомия, заключающаяся в удалении стекловидного тела с использованием инструментов 17G, была предложена в 1972 г. R. Machemer для лечения РОС с витреальной тракцией и ПВР [4]. С появлением микроинвазивной витректомии 23–29G эта техника стала (и по настоящее время является) самой частой операцией, проводимой для лечения РОС [29–31]. Несмотря на это, существуют данные, указывающие на высокий процент развития осложнений после ППВ, включающих развитие ПВР и прогрессирование катаракты [32]. Данных осложнений можно избежать при проведении витректомии с пилингом внутренней пограничной мембраны в сочетании с экстракцией катаракты [33]. Однако все еще остались нерешенными вопросы о предпочтительном выборе тампонирующего агента. Преимуществами газовой тампонады являются самостоятельное рассасывание газа и отсутствие необходимости в повторном

оперативном вмешательстве, в результате чего частота рецидивов РОС при данном виде тампонады меньше. Недостатком данного метода являются длительное вынужденное положение пациента в послеоперационном периоде. В то же время использование в качестве тампонирующего агента силиконового масла сопряжено с развитием следующих осложнений: катаракта (33–100%), вторичная гипертензия (0–32%), эмульгирование силиконового масла (1–100%) и силиконовая кератопатия (3–62%) [34]. Существуют работы о применении бинарной тампонады у пациентов, имеющих разрывы в верхней и в нижней полусфере глазного дна [35]. Авторы данного исследования отмечают высокий процент прилегания сетчатки, но при этом частое развитие катаракты и эмульгации тампонирующих веществ. В связи с этим в настоящее время все еще ведутся поиски наиболее эффективного и безопасного тампонирующего вещества. Последние инновационные разработки в этой области предлагают использование искусственного стекловидного тела в качестве постоянного тампонирующего агента. Для этого необходимо применение биосовместимых, оптически прозрачных материалов, обладающих соответствующей вязкостью и отсутствием токсичности для сетчатки. В данных работах наилучшие результаты показывают гидрогели на основе гиалуроновой кислоты [36, 37].

Таким образом, несмотря на высокую популярность витректомии и ее возможности в полном устранении тракционного компонента, при данной операции отмечается достаточно высокий процент развития осложнений. Несомненно, витректомия является операцией выбора при наличии субтотальных и тотальных РОС, гигантских разрывов или множественных разрывов, расположенных в различных квадрантах глазного дна. Однако для пациентов с локальными отслойками, сохраненной макулярной зоной и нативным хрусталиком предпочтительно использование более щадящих методов лечения.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РОС

ПНЕВМОРЕТИНОПЕКСИЯ И ВИТРЕКТОМИЯ

Недавнее РКИ PIVOT по сравнению эффективности между ПР и ППВ показало, что ПР можно считать операцией выбора для пациентов, отвечающих данным критериям: наличие разрывов сетчатки в соседних меридианах в пределах одного сектора, локализованных в верхней полусфере глазного дна [38]. Результаты данного РКИ демонстрируют меньшие показатели вертикальной метаморфопсии и большую удовлетворенность качеством жизни после ПР по сравнению с ППВ (табл. 1). В то же время от-

Таблица 1. Результаты рандомизированного клинического исследования PIVOT

Table 1. The results of primary rhegmatogenous retinal detachment outcomes randomized trial (PIVOT)

Метод лечения Surgical technique	Средняя ОЗ по системе ETDRS / Mean ETDRS VA			ПВМ, 12 мес. VMS, 12 months	ПАУ PAS	ВАУ SAS
	3 мес. / 3 month	6 мес. / 6 months	12 мес. / 12 months			
ПР / PnR	78,4±12,3	79,2±11,1	79,9±10,4	0,14±0,29	80,8%	98,7%
ППВ / PPV	68,5±17,8	68,6±17,2	75,0±15,2	0,28±0,4	93,2%	98,6%

Примечание. ПВМ – показатель вертикальной метаморфопсии, ПАУ – первичный анатомический успех (прилегание сетчатки без повторного хирургического вмешательства), ВАУ – вторичный анатомический успех (прилегание сетчатки после повторного хирургического вмешательства), ОЗ – острота зрения, ПР – пневморетинопексия, ППВ – pars plana витректомия.

Note. VMS – vertical metamorphopsia score, PAS – primary success rate (retinal reattachment without any secondary retina-affecting surgery), SAS – secondary success rate (retinal reattachment after secondary retina-affecting surgery), VA – visual acuity, PnR – pneumatic retinopathy, PPV – pars plana vitrectomy.

мечаются более низкие по сравнению с ППВ показатели первичного прилегания сетчатки.

ЭПИСКЛЕРАЛЬНОЕ ПЛОМБИРОВАНИЕ И ВИТРЕКТОМИЯ

В мультицентровом РКИ SPR с участием 681 пациента (416 — факичных, 265 — артифакичных) проводилось сравнение ППВ и ЭП с определением прогностических факторов для достижения наилучшего анатомического результата после оперативного лечения РОС [39]. Результаты данного исследования демонстрируют сопоставимый анатомический результат между ЭП и ППВ у пациентов с нативным хрусталиком и лучший анатомический исход в группе ППВ у пациентов с артифакцией. Также выявлено, что интраоперационное использование криотерапии сопряжено с формированием ПВР, более выраженным послеоперационным воспалением и снижением остроты зрения по сравнению с применением ЛК.

Метаанализ базы данных Cochrane демонстрирует более высокий анатомический результат в группе ППВ, равный 96%, по сравнению с 81,9% в группе ЭП [27]. В данном метаанализе показана большая частота развития рефракционных изменений и отслойки хориоидеи в группе ЭП и большая частота развития катаракты и ПВР в группе ППВ.

ПНЕВМОРЕТИНОПЕКСИЯ И ЭПИСКЛЕРАЛЬНОЕ ПЛОМБИРОВАНИЕ

Метаанализ базы данных Cochrane, проведенный с участием 216 пациентов, продемонстрировал более высокий анатомический результат в группе ЭП, равный 81,9%, по сравнению с 72,9% в группе ПР [40]. В группе ЭП преобладали миопический сдвиг, развитие ПВР и отслойка хориоидеи. В группе ПР чаще встречались рецидивы отслойки, вызванные появлением новых разрывов. В многоцентровом РКИ по применению ЭП с дренированием субретинальной жидкости в сочетании с ПР (159 пациентов) показана эффективность данного метода, равная 91,82%, со сроком

наблюдения 12 мес. [41]. При этом, как отмечают авторы, анатомио-функциональный успех операции сопоставим с таковым при проведении витректомии при большей экономической эффективности и меньшей инвазивности.

Проведенные сравнительные исследования демонстрируют, что конечный анатомио-функциональный исход зависит от правильного выбора оперативного лечения с учетом предоперационных характеристик пациента и вероятности развития осложнений (табл. 2).

МИКРОИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ РОС ОДНОПОРТОВАЯ ВИТРЕКТОМИЯ

Данная технология заключается в постановке 1 порта (25G) без постановки ирригационной канюли. Проводится локальная витректомия вокруг разрыва, основной задачей которой является удаление тракций, непосредственно вызывающих разрыв. После удаления субретинальной жидкости и восполнения объема стекловидного тела физиологическим раствором проводится эндолазеркоагуляция и введение в витреальную полость газозооной смеси. Авторы исследования отмечают анатомио-функциональный успех операции, равный 95,4% [42]. Преимуществом данной операции по сравнению с классической технологией является отсутствие ятрогенных разрывов сетчатки, при этом наблюдаются лучшие показатели послеоперационной остроты зрения и меньший процент рецидивов отслойки (7%). Таким образом, данная технология демонстрирует высокие анатомио-функциональные результаты с меньшим процентом интра- и послеоперационных осложнений в силу минимизации хирургического вмешательства.

КОМБИНИРОВАННАЯ МИКРОИНВАЗИВНАЯ ЛАЗЕР-ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Одним из перспективных направлений в хирургии РОС является использование YAG-лазерных методов лечения.

Таблица 2. Преимущества и недостатки эписклерального пломбирования, pars plana витректомии и пневморетинопексии
Table 2. Advantages and disadvantages of scleral buckling, pars plana vitrectomy and pneumatic retinopathy

Метод лечения Surgical technique	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Рекомендуемое применение Recommended for
ЭП / SB	Высокий процент прилегания сетчатки с лучшими показателями ОЗ в глазах с нативным хрусталиком High reattachment rate with greater VA improvement in phakic eyes	Рефракционные изменения Refractive errors	Молодые пациенты с предоперационной факией RRD in young phakic patients
ППВ / PPV	Высокий процент прилегания сетчатки у пациентов с артифакцией High reattachment rate in pseudophakic eyes	Послеоперационное развитие ПВР и прогрессирование катаракты Postoperative PVR and cataract progression	Взрослые пациенты с РОС при наличии разрывов в различных участках сетчатки, в т. ч. при наличии гигантских разрывов сетчатки и ПВР. Должна комбинироваться с экстракцией катаракты у пожилых пациентов Older RRD patient with retinal tears in various regions, including GRT and PVR. Should be combined with cataract surgery in older patients
ПР / PnR	Лучшая послеоперационная ОЗ, меньший процент метаморфозий, прогрессии катаракты и значимая экономическая выгода Better postoperative VA, less cataract progression, and significant cost saving	Не рекомендовано применение при наличии нижнего разрыва, а также у пациентов с артифакцией в связи с низким показателем успешности Unsuitable in RRD cases with an inferior tear or with preoperative pseudophakia due to lower reattachment rate	Пациенты с РОС при наличии предоперационной факии, с локализацией разрывов в верхней половине глазного дна и при наличии прозрачного стекловидного тела Phakic RRD patients with superior retinal tears and clear vitreous

Примечание. ОЗ — острота зрения, ПВР — пролиферативная витреоретинопатия, ЭП — эписклеральное пломбирование, ППВ — pars plana витректомия, ПР — пневморетинопексия.

Note. VA — visual acuity, PVR — proliferative vitreoretinopathy, GRT — giant retinal tears, SB — scleral buckle, PPV — pars plana vitrectomy, PnR — pneumatic retinopathy.

В одном из исследований сообщается об успешном применении YAG-лазерной ретиномии в лечении субклинической отслойки сетчатки. Данный метод заключается в отсечении основания клапана (с целью устранения тракционного компонента) в сочетании с ограничительной ЛК краев разрыва. Авторы исследования отмечают достижение прилегания сетчатки в 58% за 12 мес. [43]. Дальнейшее использование YAG-лазерных технологий привело к появлению метода комбинированного лазер-хирургического лечения локальных РОС. Данная технология применяется при наличии локальных РОС с клапанным разрывом, локализованным в верхней половине глазного дна, и проводится в 3 этапа. На первом этапе проводят иссечение области витреоретинального сращения, определяемой при помощи оптической когерентной томографии. Таким образом полностью устраняется основное патогенетическое звено РОС — тракционный компонент. На втором этапе проводят тампонаду отслойки газозвушной смесью, включающей 10% СЗФ8, с целью достижения прилегания сетчатки. На третьем этапе, после полного прилегания сетчатки, проводится ограничительная ЛК сетчатки. При применении данной технологии достигается полное прилегание сетчатки и устранение тракционного компонента [44–47]. При этом рецидивов заболевания за 12 мес. не наблюдалось. Исходя из этого, применение YAG-лазерных технологий является многообещающим в лечении РОС. Однако необходимо дальнейшее исследование данной технологии с анализом отдаленных результатов лечения и формированием показаний к ней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на данный момент не существует консолидированного представления об универсальном методе лечения РОС. Тем не менее применяемые в настоящее время хирургические техники позволяют добиться высокой эффективности. Правильный выбор метода лечения в зависимости от предоперационных характеристик пациента позволяет сохранить зрительные функции, избежать осложнений и добиться полного прилегания сетчатки. Проведенный анализ последних РКИ демонстрирует тенденцию к применению микроинвазивных технологий с предпочтительным использованием тканесохраняющих методов. Микроинвазивные методы лечения РОС позволяют уменьшить процент послеоперационных осложнений и рецидивов с достижением высокого анатомо-функционального результата и тем самым улучшить качество жизни пациента.

Литература

- Mitry D., Charteris D.G., Fleck B.W. et al. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *The British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(6):678–684. DOI: 10.1136/bjo.2009.157727.
- Rumpf J., Gonin J. Inventor of the surgical treatment for retinal detachment. *Survey of ophthalmology*. 1976;21(3):276–284. DOI: 10.1016/0039-6257(76)90125-9.
- Schepens C.L. Progress in detachment surgery. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1951;55:607–615.
- Machemer R., Buettner H., Norton E.W., Parel J.M. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1971;75(4):813–820.
- Hilton G.F., Grizzard W.S. Pneumatic retinopexy. A two-step outpatient operation without conjunctival incision. *Ophthalmology*. 1986;93(5):626–641. DOI:10.1016/s0161-6420(86)33696-0.
- Горшков И.М., Захаров В.Д., Ходжаев Н.С. и др. Бимануальная техника эндovitреальной хирургии 27–29 G в лечении ретинальной отслойки сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2012;2:6–10.
- Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Какунина С.А. и др. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения ретинальной отслойки сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2015;4:43–50.

- Мащенко Н.В., Худяков А.Ю., Сорокин Е.Л. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения первичной ретинальной отслойки сетчатки с использованием экстра- и интраокулярных подходов. *Офтальмохирургия*. 2017;2:17–22. DOI: 10.25276/0235-4160-2017-2-17-22.
- Mitry D., Mb C., Fleck B.W. et al. Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: Predisposing Anatomy and Cell Biology. *Retina*. 2010;30(10):1561–1572. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181f669e6.
- Лыскин П.В. Патогенетические различия ретинальных отслоек сетчатки. Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. Тез. науч.-практ. конф. М., 2008:110–112.
- Лыскин П.В. Новые данные о механизме витреоретинальной адгезии и задней отслойке стекловидного тела человека. *Российская детская офтальмология*. 2019;2:57–62. DOI: 10.25276/2307-6658-2019-2-57-62.
- Кислицына Н.М., Новиков С.В., Шацких А.В., Колесник С.В. Исследование структур стекловидного тела с помощью суспензии Витреоконтраст. *Офтальмохирургия*. 2013;(4):66–70.
- Кислицына Н.М., Новиков С.В., Колесник С.В. и др. Анатомо-топографические особенности стекловидного тела и витреоретинального интерфейса при отслойке сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией. *Практическая медицина*. 2017;1:150–157.
- Захаров В.Д., Кислицына Н.М., Новиков С.В., Беликова С.В. Изучение анатомо-топографических особенностей строения витреоретинального интерфейса у пациентов с ретинальной отслойкой сетчатки в ходе хромовитректомии с использованием суспензии Витреоконтраст для интраоперационного контрастирования структур стекловидного тела. *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии*. 2012:82.
- Byer N.E. Prognosis of asymptomatic retinal breaks. *Arch. Ophthalmol.* 1974;92:208–210. DOI: 10.1001/archophth.1974.01010010216005.
- Sebag J. Vitreoschisis. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008;246:329–332. DOI: 10.1007/s00417-007-0743-x.
- Большунов А.В., Ильина Т.С., Родин А.С., Лихникевич Е.Н. Влияние факторов риска на терапевтическую эффективность ограничивающей лазерной коагуляции при разрывах периферической сетчатки. *Офтальмохирургия и терапия*. 2001;1:53–58.
- Norton E.W.D. Intraocular gas in the management of selected retinal detachments. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1973;77–85.
- Gupta D., Ching J., Tornambe P.E. Clinically undetected retinal breaks causing retinal detachment: a review of options for management. *Surv. Ophthalmol.* 2018;63:579–588. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.08.002.
- Jung J.J., Cheng J., Pan J.Y. et al. Anatomic, visual, and financial outcomes for traditional and nontraditional primary pneumatic retinopexy for retinal detachment. *Am. J. Ophthalmol.* 2018;200:187–200. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.00.
- Hwang J.F., Chen C.N., Lin J. Treatment of inferior rhegmatogenous retinal detachment by pneumatic retinopexy technique. *Retina*. 2011;31(2):257–261. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181e586f9.
- Goldman D.R., Shah C.P., Heier J.S. Expanded criteria for pneumatic retinopexy and potential cost savings. *Ophthalmology*. 2014;121:318–326. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.06.037.
- Kreissig I. Primary retinal detachment: A review of the development of techniques for repair in the past 80 years. *Taiwan J. of ophthalmology*. 2016;6(4):161–169. DOI: 10.1016/j.tjo.2016.04.006.
- Kita M., Fujii Y., Kawagoe N., Hama S. Scleral buckling with a noncontact wide-angle viewing system in the management of retinal detachment with undetected retinal break: a case report. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:587–589. DOI: 10.2147/OPHT.S42923.
- Seider M.I., Nomides R.E., Hahn P. et al. Scleral buckling with chandelier illumination. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2016;11(3):304–309. DOI: 10.4103/2008-322X.188402.
- Sakono T., Otsuka H., Shiihara H. et al. Acute bacterial endophthalmitis after scleral buckling surgery with chandelier endoillumination. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2017;8:7–10. DOI: 10.1016/j.ajoc.2017.07.007.
- Znaor L, Medic A., Binder S. et al. Pars plana vitrectomy versus scleral buckling for repairing simple rhegmatogenous retinal detachments. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;1–10. DOI: 10.1002/14651858.CD009562.pub2.
- Ashish Bedarkar, Ratnesh Ranjan, Perwez Khan et al. Scleral buckling-induced ocular parameter changes in different age group patients of rhegmatogenous retinal detachment. *Taiwan J. Ophthalmol.* 2017;7(2):94–99. DOI: 10.4103/tjo.tjo_7_17.
- Lai M.M., Ruby A.J., Sarrafzadeh R. Repair of primary rhegmatogenous retinal detachment using 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. *Retina*. 2008;28:729–734. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318162b01c.
- Захаров В.Д., Костина Н.Е. Особенности микрохирургической техники при тампонаде витреальной полости легким силиконом в условиях афакии. *Офтальмохирургия*. 2013;1:13–17.
- Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Какунина С.А. и др. Анализ восстановления зрительных функций у пациентов с ретинальной отслойкой сетчатки после хирургического лечения методом однопортной витректомии 25 G. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2014;4:51–54.
- Shu I., Ishikawa H., Nishikawa H., Morikawa S. et al. Scleral buckling versus vitrectomy for young Japanese patients with rhegmatogenous retinal detachment in the era of microincision surgery: realworld evidence from a multicentre study in Japan. *Acta. Ophthalmol.* 2019;97(5):736–741. DOI: 10.1111/aos.14050.
- Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Какунина С.А. и др. Хирургическое лечение ретинальной отслойки сетчатки с пилингом внутренней пограничной мембраны. *Практическая медицина*. 2017;9(2):91–96.

34. Тахчиди Х.П., Казайкин В.Н. Проблема завершения силиконовой тампонады при гигантских ретинальных разрывах. Офтальмохирургия. 2001;3:49–55.
35. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Шпак А.А. и др. Оценка безопасности бинарной тампонады витреальной полости в хирургическом лечении отслоек сетчатки. Офтальмохирургия. 2013;1:22–26.
- Lyskin P.V., Zakharov V.D., Shpak A.A. et al. Evaluation of safety of double tamponade of vitreous cavity in surgical treatment of retinal detachment. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2013;1:22–26 (in Russ.).
36. Schramm C., Spitzer M.S., Henke-Fahle S. et al. The cross-linked biopolymer hyaluronic acid as an artificial vitreous substitute. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012;53:613–621. DOI: 10.1167/iovs.11-7322.
37. Алексеев И.Б., Коригодский А.Р., Иомдина Е.Н. и др. Доклинические исследования нового заменителя стекловидного тела Витреолон. Российская детская офтальмология. 2018;2:36–41.
38. Hillier R.J., Felfeli T., Berger A.R. et al. The Pneumatic Retinopexy versus Vitrectomy for the Management of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Outcomes Randomized Trial (PIVOT). Ophthalmology. 2019;126(4):531–539. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.014.
39. Heimann H., Hellmich M., Bornfeld N. et al. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment (SPR Study): design issues and implications. SPR Study report no. 1. Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2001;239(8):567–574. DOI: 10.1007/s004170100319.
40. Hatf E., Sena D.F., Fallano K.A. et al. Pneumatic retinopexy versus scleral buckle for repairing simple rhegmatogenous retinal detachments. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1–9. DOI: 10.1002/14651858.CD008350.pub2.
41. Zhou C., Lin Q., Wang Y., Qiu Q. Pneumatic retinopexy combined with scleral buckling in the management of relatively complicated cases of rhegmatogenous retinal detachment: a multicenter, retrospective, observational consecutive case series. J. Int. Med. Res. 2018;46:316–325. DOI: 10.1177/0300060517724931.
42. Шкворченко Д.О., Какунина С.А., Белоусова Е.В., Русановская А.В. Лечение свежей регматогенной отслойки сетчатки с использованием техники микроинвазивной однопортовой витреотомии. Практическая медицина. 2012;2:151–152.
43. Дога А.В., Володин П.Л., Крыль Л.А. и др. Лазерная ретинопексия с использованием установки Ultra Q Reflex в профилактике регматогенной отслойки при осложненных клапанных разрывах сетчатки. Офтальмология. 2018;15(1):24–31. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-24-31.
44. Дога А.В., Шкворченко Д.О., Крыль Л.А. и др. Возможности широкоугольной оптической когерентной томографии в визуализации периферического витреоретинального интерфейса и выявлении риска рецидива регматогенной отслойки сетчатки. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019;15(2):456–459.
45. Дога А.В., Шкворченко Д.О., Крыль Л.А. и др. Анализ результатов применения комбинированного микроинвазивного лазер-хирургического лечения пациентов с локальными отслойками сетчатки. Современные технологии в офтальмологии. 2019;1(26):363–368. DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-363-368.
46. Байзулаева М.Р., Дога А.В., Шкворченко Д.О. и др. Анализ структурных изменений периферического витреоретинального интерфейса у пациентов с локальными регматогенными отслойками сетчатки при помощи широкоугольной оптической когерентной томографии. Современные технологии в офтальмологии. 2019;4(29):20–23. DOI: 10.25276/2312-4911-2019-4-20-23.
47. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Прогнозирование уровня восстановления зрительных функций у больных с анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с пролиферативной витреоретинопатией. ПМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;1:39–41.
11. Lyskin P.V. New data on the mechanism of vitreoretinal adhesion and posterior vitreous detachment. Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya. 2019;2:57–62 (in Russ.). DOI: 10.25276/2307-6658-2019-2-57-62.
12. Kislitsyna N.M., Novikov S.V., Shatskikh A.V., Kolesnik S.V. Vitreous body structures investigation using the Vitreocontrast suspension. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2013;4:66–70 (in Russ.).
13. Kislitsyna N.M., Novikov S.V., Kolesnik S.V. et al. Anatomic and topographic features of vitreous and vitreoretinal interface in patients with rhegmatogenous retinal detachment complicated with proliferative vitreoretinopathy. Prakticheskaya meditsina. 2016;1:150–157 (in Russ.).
14. Zakharov V.D., Kislitsyna N.M., Novikov S.V., Belikova S.V. Evaluation of the anatomical and topographic features of the vitreoretinal interface structure in patients with regmatogenous retinal detachment during chromovitrectomy by the "Vitreocontrast" suspension for intraoperative contrasting of the vitreous body structures. Sovremennyye tekhnologii lecheniya vitreoretinal'noy patologii. 2012;82 (in Russ.).
15. Byer N.E. Prognosis of asymptomatic retinal breaks. Arch. Ophthalmol. 1974;92:208–210. DOI: 10.1001/archoph.1974.01010010216005.
16. Sebag J. Vitreoschisis. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008;246:329–332. DOI: 10.1007/s00417-007-0743-x.
17. Bol'shunov A.V., Il'ina T.S., Rodin A.S., Likhnikovich E.M. The influence of risk factors on therapeutic efficacy of circumscribing laser coagulation at breakages of retinal periphery. Oftal'mokhirurgiya i terapiya. 2001;1:53–58 (in Russ.).
18. Norton E.W.D. Intraocular gas in the management of selected retinal detachments. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1973;77–85.
19. Gupta D., Ching J., Tornambe P.E. Clinically undetected retinal breaks causing retinal detachment: a review of options for management. Surv. Ophthalmol. 2018;63:579–588. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.08.002.
20. Jung J.J., Cheng J., Pan J.Y. et al. Anatomic, visual, and financial outcomes for traditional and nontraditional primary pneumatic retinopexy for retinal detachment. Am. J. Ophthalmol. 2018;200:187–200. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.00.
21. Hwang J.F., Chen C.N., Lin J. Treatment of inferior rhegmatogenous retinal detachment by pneumatic retinopexy technique. Retina. 2011;2(31):257–261. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181e586f9.
22. Goldman D.R., Shah C.P., Heier J.S. Expanded criteria for pneumatic retinopexy and potential cost savings. Ophthalmology. 2014;121:318–326. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.06.037.
23. Kreissig I. Primary retinal detachment: A review of the development of techniques for repair in the past 80 years. Taiwan J. of ophthalmology. 2016;6(4):161–169. DOI: 10.1016/j.tjo.2016.04.006.
24. Kita M., Fujii Y., Kawagoe N., Hama S. Scleral buckling with a noncontact wide-angle viewing system in the management of retinal detachment with undetected retinal break: a case report. Clinical Ophthalmology. 2013;7:587–589. DOI: 10.2147/OPHT.S42923.
25. Seider M. I., Nomides R. E., Hahn P. et al. Scleral buckling with chandelier illumination. J. Ophthalmic Vis. Res. 2016;11(3):304–309. DOI: 10.4103/2008-322X.188402.
26. Sakono T., Otsuka H., Shiihara H., Yoshihara N., Sakamoto T. Acute bacterial endophthalmitis after scleral buckling surgery with chandelier endoillumination. Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2017;8:7–10. DOI: 10.1016/j.ajoc.2017.07.007.
27. Znaor L., Medic A., Binder S. et al. Pars plana vitrectomy versus scleral buckling for repairing simple rhegmatogenous retinal detachments. Cochrane Database Syst. Rev. 2019;1–10. DOI: 10.1002/14651858.CD009562.pub2.
28. Ashish Bedarkar, Ratnesh Ranjan, Perwez Khan et al. Scleral buckling-induced ocular parameter changes in different age group patients of rhegmatogenous retinal detachment. Taiwan J. Ophthalmol. 2017;7(2):94–99. DOI: 10.4103/tjo.tjo_7_17.
29. Lai M.M., Ruby A.J., Sarrafizadeh R. Repair of primary rhegmatogenous retinal detachment using 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. Retina. 2008;28:729–734. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318162b01c.
30. Zakharov V.D., Kostina N.E. Distinctive features of the microsurgical technique of the silicone oil tamponade in aphakic eyes. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2013;1:13–17 (in Russ.).
31. Shkvorchenko D.O., Zakharov V.D., Kakunina S.A. et al. Analysis of visual functions recovery in patients with regmatogenous retinal detachment after surgical treatment by the method of the single-port vitrectomy 25 G. Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya. 2014;4:51–52 (in Russ.).
32. Shu L., Ishikawa H., Nishikawa H. et al. Scleral buckling versus vitrectomy for young japanese patients with rhegmatogenous retinal detachment in the era of microincision surgery: realworld evidence from a multicentre study in Japan. Acta. Ophthalmol. 2019;97(5):736–741. DOI: 10.1111/aos.14050.
33. Zakharov V.D., Shkvorchenko D.O., Kakunina S.A. et al. Surgical treatment of rheumatogenic retinal detachment with peeling of the internal limiting membrane. Prakticheskaya meditsina. 2017;9(2):91–96 (in Russ.).
34. Tahchidi H.P., Kazaykin V.N. The problem of completing silicone tamponade with giant retinal tears. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2001;3:49–55 (in Russ.).
35. Lyskin P.V., Zakharov V.D., Shpak A.A. et al. Evaluation of safety of double tamponade of vitreous cavity in surgical treatment of retinal detachment. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2013;1:22–26 (in Russ.).
36. Schramm C., Spitzer M.S., Henke-Fahle S. et al. The cross-linked biopolymer hyaluronic acid as an artificial vitreous substitute. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012;53:613–621. DOI: 10.1167/iovs.11-7322.
37. Alekseev I.B., Korogiridsky A.R., Iomdina E.N. et al. Preclinical studies of the new Vitreolon vitreous substitute. Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya. 2018;2:36–41 (in Russ.).

References

- Mitry D., Charteris D. G., Fleck B. W. et al. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. The British Journal of Ophthalmology. 2010;94(6):678–684. DOI: 10.1136/bjo.2009.157727.
- Rumpf J., Gonin J. Inventor of the surgical treatment for retinal detachment. Survey of ophthalmology. 1976;21(3):276–284. DOI: 10.1016/0039-6257(76)90125-9.
- Schepens C.L. Progress in detachment surgery. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1951;55:607–615.
- Machemer R., Buettner H., Norton E.W., Parel J.M. Vitrectomy: a pars plana approach. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1971;75(4):813–820.
- Hilton G.F., Grizzard W.S. Pneumatic retinopexy. A two-step outpatient operation without conjunctival incision. Ophthalmology. 1986;93(5):626–641. DOI: 10.1016/S0161-6420(86)33696-0.
- Gorshkov I.M., Zacharov V.D., Chodjaev N.S. et al. Bimanual endovitreous 27–29G surgery of rhegmatogenous retinal detachment. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2012;2:6–10 (in Russ.).
- Shkvorchenko D.O., Zacharov V.D., Kakunina S.A. et al. Comparative estimation of surgical treatment results of rhegmatogenous retinal detachment. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2015;4:43–50 (in Russ.).
- Mashchenko N.V., Khudiakov A.Y., Sorokin E.L. Comparative analysis of the long-term results of surgical treatment of primary rhegmatogenous retinal detachment using extra- and intraocular approaches. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2017;2:17–22 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2017-2-17-22.
- Mitry D., Mb C., Fleck B. W. et al. Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: Predisposing Anatomy and Cell Biology. Retina. 2010;30(10):1561–1572. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181f669e6.
- Lyskin P.V. Pathogenetic differences in regmatogenous retinal detachments. Modern Technologies in Vitreoretinal Pathology Treatment 2008. Theses of the scientific-practical conference. M., 2008:110–112 (in Russ.).

38. Hillier R.J., Felfeli T., Berger A.R. et al. The Pneumatic Retinopexy versus Vitrectomy for the Management of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Outcomes Randomized Trial (PIVOT). *Ophthalmology*. 2019;126(4):531–539. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.014.
39. Heimann H., Hellmich M., Bornfeld N. et al. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment (SPR Study): design issues and implications. SPR Study report no. 1. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2001;239(8):567–574. DOI: 10.1007/s004170100319.
40. Hatfeg E., Sena D.F., Fallano K.A. et al. Pneumatic retinopexy versus scleral buckle for repairing simple rhegmatogenous retinal detachments. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1–9. DOI: 10.1002/14651858.CD008350.pub2.
41. Zhou C., Lin Q., Wang Y., Qiu Q. Pneumatic retinopexy combined with scleral buckling in the management of relatively complicated cases of rhegmatogenous retinal detachment: a multicenter, retrospective, observational consecutive case series. *J. Int. Med. Res.* 2018;46: 316–325. DOI: 10.1177/0300060517724931.
42. Shkvorchenko D.O., Kakunina S.A., Belousova E.V., Rusanovskaya A.V. Treatment of the fresh regmatogenic retinal detachment using the technique of microinvasive single-port vitrectomy. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;2:151–152 (in Russ.).
43. Doga A.V., Volodin P.L., Kryl L.A. et al. Laser Retinotomy with “Ultra Q Reflex” System for the Prevention of Rhegmatogenous Retinal Detachment due to the Peripheral Horseshoe Tears. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(1):24–31 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-24-31.
44. Doga A.V., Shkvorchenko D.O., Kryl L.A. et al. Wide-field retinal optical coherence tomography for imaging of peripheral vitreoretinal interface and stratification of risk for rhegmatogenous retinal detachment recurrence. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2019;15(2):456–459 (in Russ.).
45. Doga A.V., Shkvorchenko D.O., Kryl L.A. et al. Evaluation of the treatment results in patients with rhegmatogenous retinal detachment treated by combined microinvasive laser-surgical technology. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019;1(26):363–368 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-363-368.
46. Bayzulaeva M.R., Doga A.V., Shkvorchenko D.O. et al. Assessment of retinal structural changes by wide-angle optical coherence tomography. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019;4(29):20–23 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2019-4-20-23.
47. Egorov V.V., Egorov A.V., Smolyakova G.P. Prediction of the level of visual rehabilitation in patients with complete retinal reattachment after vitreoretinal surgery for rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017;1:39–41 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Дога Александр Викторович — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе, ORCID iD 0000-0003-2519-8941;

Шкворченко Дмитрий Олегович — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ORCID iD 0000-0002-0176-928X;

Крыль Леонид Анатольевич — к.м.н., старший научный сотрудник отдела лазерной хирургии сетчатки, ORCID iD 0000-0003-1125-1692;

Таевере Мариям Рамазановна — очный аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки, ORCID iD 0000-0003-1013-6924;

Буряков Дмитрий Анатольевич — к.м.н., заведующий отделом экспорта медицинских услуг, ORCID iD 0000-0002-4528-1446.

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

Контактная информация: Таевере Мариям Рамазановна, e-mail: taeveremr@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 09.03.2020.**

About the authors:

Aleksandr V. Doga — MD, PhD, Professor, Deputy Director General for Scientific Clinical Work, ORCID iD 0000-0003-2519-8941;

Dmitriy O. Shkvorchenko — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Medical Work, ORCID iD 0000-0002-0176-928X;

Leonid A. Kryl' — MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Laser Retinal Surgery, ORCID iD 0000-0003-1125-1692;

Mariyam R. Taevere — MD, postgraduate student of the Division of Laser Retinal Surgery, ORCID iD 0000-0003-1013-6924;

Dmitriy A. Buryakov — MD, PhD, Head of the Division of Export of Medical Services, ORCID iD 0000-0002-4528-1446.

S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”. 59A, Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486, Russian Federation.

Contact information: Mariyam R. Taevere, e-mail: taeveremr@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 09.03.2020.**

Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность больных глаукомой. Часть 1. Влияние лекарственного вещества гипотензивных препаратов на глазную поверхность

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

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

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Обзор содержит анализ современных данных о влиянии действующих веществ гипотензивных глазных капель и находящихся в них консервантов на глазную поверхность. Частота возникновения и выраженность заболеваний поверхности глаза напрямую зависят от интенсивности и длительности местной гипотензивной терапии, а также от исходного состояния глазной поверхности. Кроме того, каждый класс гипотензивных средств отличается своими особенностями воздействия на глазную поверхность. В результате длительного фармакологического воздействия развивается нестабильность слезной пленки, гиперосмолярность слезы. Дозо- и экспозиционно-зависимое уменьшение числа бокаловидных клеток, кератоэпителиальная токсичность, нарушение структуры и функции мейбомиевых желез, увеличение популяции и активности фибробластов, выброс конъюнктивальными клетками провоспалительных цитокинов объясняют появление или усиление симптомов и клинических признаков синдрома «сухого глаза». Об этом можно судить по отрицательной динамике показателей индекса патологии глазной поверхности (OSDI), пробы Норна, теста Ширмера. Следствием этого является низкая приверженность лечению и неудовлетворительные результаты так называемой «конъюнктивальной» хирургии глаукомы. Результаты анализа накопленных данных целесообразно использовать при разработке алгоритма периоперационного ведения пациентов с глаукомой, что, несомненно, повысит шансы на долгосрочный эффект хирургического лечения.

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

Для цитирования: Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность больных глаукомой. Часть 1. Влияние лекарственного вещества гипотензивных препаратов на глазную поверхность. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):79–84. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-79-84.

IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 1. The effects of drug substances of glaucoma medications on the ocular surface

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

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

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

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

ABSTRACT

This article reviews recent data on the effect of active ingredients and preservatives of IOP-lowering medications on the ocular surface. The rate and severity of ocular surface disease depend on the intensity and duration of glaucoma treatment as well as baseline ocular surface status. In addition, each class of IOP-lowering medications is characterized by specific effects on ocular surface. Long-term pharmacotherapy results in tear film instability and tear hyperosmolarity. Dose- and exposition-dependent loss of goblet cells, corneal epithelial toxicity, meibomian gland dysfunction, increased activity and expansion of fibroblasts, and pro-inflammatory cytokine release from goblet cells account for the development and progression of symptoms and signs of dry eye as demonstrated by progressive deterioration in Ocular Surface Disease Index (OSDI), Norn's test, and Schirmer's test. The result is poor adherence to medical treatment and poor outcomes of conjunctival glaucoma surgery.

Our findings can be applied to develop perioperative management strategy of patients with glaucoma to maximize the chances of long-term surgical success.

Keywords: glaucoma, IOP-lowering treatment, ocular surface, dry eye disease, Ocular Surface Disease Index, inflammation, preservatives, benzalkonium chloride, preservative-free medication.

For citation: Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheskiy V.V. IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 1. The effects of drug substances of glaucoma medications on the ocular surface. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):79–84. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-79-84.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, глаукома является одной из основных причин необратимой слепоты во всем мире [1]. Распространенность заболевания среди 40–80-летних составляет 3,54% (в абсолютных цифрах — около 70 млн пациентов) [2]. В ближайшее время их число достигнет 80 млн а в 2040 г. — 111,8 млн человек [3].

Безусловно, глаукома является хроническим, медленно и неуклонно прогрессирующим заболеванием, требующим практически пожизненного лечения. Первым и в идеале единственным его этапом является офтальмогипотензивная терапия с использованием нескольких классов лекарственных веществ [4–7]. Как правило, такое лечение пациенты получают на протяжении многих лет, в т. ч. нередко и после хирургических вмешательств.

При этом, как показывает практика, зачастую у больных с глаукомой отмечают патологические изменения тканей глазной поверхности ксеротического и воспалительно-дегенеративного характера. Так, по данным разных авторов, частота развития роговично-конъюнктивального кероза у взрослых больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) колеблется в достаточно широком диапазоне — от 11 до 100% [8].

При этом остаются открытыми ряд вопросов:

- являются ли ксеротические и токсико-аллергические изменения глазной поверхности свойственными глаукомному процессу или они связаны лишь с воздействием гипотензивных глазных капель;
- служит ли глаукомный процесс и/или местная гипотензивная терапия пусковым механизмом возникновения рассматриваемой патологии или они лишь усугубляют уже развившийся ранее синдром «сухого глаза» (ССГ);
- с чем связано патогенное воздействие на глазную поверхность местного гипотензивного препарата: с его лекарственным веществом, с консервантом, буфером, рН и т. п.;
- каковы особенности воздействия местного лекарственного препарата (и его компонентов) на ткани глазной поверхности.

Безусловно, ответить на эти вопросы во многом позволяют результаты многочисленных исследований последних лет.

ГЛАУКОМА И СОСТОЯНИЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Прежде всего, в доступной литературе нами не обнаружено убедительных доказательств влияния собственно глаукомного процесса на развитие ксеротических и, тем более, токсико-аллергических изменений глазной поверхности. Исключение составляет лишь псевдоэксфолиативная глаукома (за счет распространенного эксфолиативного процесса, в т. ч. с поражением слезных желез) [9] и врожденная глаукома у детей раннего возраста (за счет буфтальма, увеличения площади открытой глазной поверхности и повышения испаряемости слезной пленки). Однако у основного контингента пациентов (с первичной глаукомой) убедительных патогенетических связей глаукомного и ксеротического процессов не определяется.

Вместе с тем мнения о пусковом механизме патологического процесса, протекающего в тканях глазной поверхности у таких больных, несколько противоречивы. По наблюдениям одних авторов, ксеротические изменения глазной

поверхности у пациентов с глаукомой могут возникать еще до начала терапии заболевания и только усугубляться под ее влиянием [10], а по данным других — манифестировать исключительно на фоне такой терапии (нередко в течение уже первых 3 мес. лечения) [11]. По-видимому, значение здесь имеют оба механизма развития ССГ.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ

В то же время бесспорной остается связь возникновения и выраженности патологии тканей глазной поверхности (ксеротического, токсико-аллергического и воспалительного характера) с длительностью и интенсивностью местной гипотензивной терапии [11–17].

При этом каждая дополнительная капля гипотензивного средства статистически достоверно (примерно на четверть) повышает так называемый индекс патологии глазной поверхности (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Особенно страдают пациенты с фоновым ССГ [17, 18].

Аналогичные данные получены на основании патоморфологического анализа 124 взятых в ходе операций образцов: субклинические воспалительные изменения конъюнктивы вызываются любым гипотензивным препаратом, используемым на протяжении 3 лет и более. Продление терапии еще на 3 года приводит к скачкообразному повышению индекса OSDI [16]. Это единственное найденное в доступной литературе определение некоей предельно переносимой длительности терапии глаукомы.

Несмотря на то, что во многих публикациях побочные эффекты гипотензивных глазных капель рассматриваются без учета качественного и количественного состава входящих в них многочисленных компонентов (что с практической точки зрения вполне оправдано), все же представляется актуальным оценить влияние на глазную поверхность конкретного ингредиента препарата: его лекарственного вещества и вспомогательных компонентов (главным образом консерванта).

Как известно, лекарственным веществом основных используемых в настоящее время гипотензивных препаратов являются аналоги простагландинов (АПГ), бета-адреноблокаторы (БАБ), альфа-адреномиметики (ААМ), ингибиторы карбоангидразы (ИКА) и др.

Каждый класс гипотензивных средств отличается спецификой воздействия на глазную поверхность, на количество, качество, распределение и/или клиренс слезной пленки. Итогом является возникновение двух взаимоотягивающих состояний — нестабильности слезной пленки и гиперосмолярности слезы.

Наиболее изучен механизм патогенного влияния на продукцию и стабильность слезной пленки БАБ. Их систематические инстилляции стимулируют целый ряд патологических изменений в клетках эпителия роговицы и конъюнктивы, нарушение секреции желез, продуцирующих влагу конъюнктивальной полости и в конечном итоге сопровождаются ксеротическими изменениями глазной поверхности.

В основе указанных процессов прежде всего лежат свойства БАБ снижать основную и рефлекторную слезопродукцию. Причем, по сведениям S.P. Epstein et al. (2009), такое сокращение секреции слезы может достигать 28–36% от ее исходного уровня, а по данным

В.П. Еричева и соавт. (2002), даже 50% от возрастной нормы (8 мм за 5 мин по Ширмеру). Схожим, однако заметно менее выраженным эффектом обладают и ААМ (бримонидин) [19].

Наряду со снижением слезопродукции тимолола малеат также уменьшает содержание в слезной пленке муцинов (за счет заметного уменьшения плотности бокаловидных клеток конъюнктивы), а также нарушает структуру и функцию мейбомиевых желез, с развитием их дисфункции и закономерным истончением липидного слоя прероговичной слезной пленки [19, 20].

В основе другого механизма патогенного воздействия БАБ лежит их мембрано-стабилизирующая активность. В результате снижается чувствительность глазной поверхности, обеспечивающая стимуляцию продукции слезы и муцинов бокаловидными клетками конъюнктивы, что дополнительно утяжеляет клиническое течение ССГ. Отчасти гипестезия роговицы у таких больных также обусловлена снижением плотности суббазального нервного сплетения [21].

Следует также отметить, что рассматриваемые эффекты БАБ сохраняются и в фиксированных комбинациях, содержащих рассматриваемое лекарственное вещество, что закономерно проявляется клинико-функциональными изменениями, характерными для роговично-конъюнктивального кератита [22]. Так, эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что на морфологию, выживаемость, пролиферативную активность и дифференцировку эпителиальных клеток мейбомиевых желез тимолол негативно влияет также в сочетании с пилокарпином в терапевтических концентрациях [23].

Что касается бесконсервантных форм ААМ, ИКА и АПг, то на слезопродукцию и чувствительность эпителия глазной поверхности в большинстве своем они существенного влияния не оказывают [22, 24].

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В КОМБИНАЦИИ С КОНСЕРВАНТОМ

Вместе с тем повреждающий глазную поверхность эффект препаратов существенно усиливает одновременное присутствие в составе глазных капель консерванта [20, 25–27]. Это касается практически всех упомянутых выше гипотензивных глазных капель (при их систематических инстилляциях).

Наиболее часто используемые консерванты по своей токсичности (в традиционно используемых концентрациях) распределяются следующим образом: тиомерсал (тимеросал) (0,01%) > бензалкония хлорид (БХ, 0,01%) > хлорбутанол (0,5%) > метилпарабен (0,01%) > натрия перборат (0,02%) [28]. Вместе с тем сравнительная токсичность БХ и тиомерсала оспаривается: по данным R. Noecker и K.V. Miller (2011), из них токсичнее все же БХ.

С учетом повреждающего действия на роговицу и конъюнктиву консерванта глазных капель закономерными являются разработка консервантов, с одной стороны, сохраняющих в стерильном состоянии препарат во флаконе, а с другой — оказывающих минимальное повреждающее действие на глазную поверхность.

Результатом таких исследований явилась разработка консервантов (некоторые из них, правда, пока не зарегистрированы в России), обладающих минимальной токсич-

ностью при попадании в конъюнктивальную полость: Поликватерниум (Поликвад), Оксид, стабилизированный оксихлорокомплекс (Пурит®), Окупур, SofZia®, ГенАква и др. [26]. Они меньше повреждают ткани глазной поверхности и поэтому глазные капли, содержащие такие консерванты, закономерно характеризуются лучшей переносимостью и получают все более широкое клиническое применение.

В частности, закапывание латанопроста, содержащего БХ, вызывает сокращение времени разрыва слезной пленки уже через 90 мин после инстилляций [19], не говоря о более длительной терапии [29]. В то же время использование пока не зарегистрированного в России травопроста с более «мягким» консервантом SofZia®, фиксированной комбинации травопроста и тимолола (содержащего 0,001% раствор поликватерниума), так же как и бесконсервантной фиксированной комбинации биматопроста и тимолола, подобными осложнениями не сопровождается [30].

Так, инстилляцией Пурит-содержащего бримонидина, а также биматопроста (0,005% БХ) в течение 30 сут вызывают гораздо менее выраженные изменения эпителия роговицы, по сравнению с инстилляциями дорзоламида, тимолола и латанопроста, содержащими 0,01%, 0,01% и 0,02% БХ соответственно. Воспалительная клеточная инфильтрация эпителия конъюнктивы при использовании Пурит-содержащего бримонидина также была существенно менее выраженной, чем при инстилляциях упомянутого тимолола или латанопроста [31].

Бесконсервантный тимолол малеат гораздо лучше переносится пациентами [32], на что указывает очевидный регресс симптомов и клинических признаков ССГ при отказе от «консервантного» БАБ. В отличие от БХ-содержащего аналога, он практически не влияет на жизнеспособность эпителия и фибробластов конъюнктивы *in vitro*, а также на плотность бокаловидных клеток Бехера (по данным импрессионной цитологии) [33]. С другой стороны, вызываемый бесконсервантным тимололом оксидативный стресс сопровождается обратимыми изменениями конъюнктивальных клеток.

Токсический эффект препарата с консервантом направлен на анатомо-функциональное состояние как желез конъюнктивы, секретирующих компоненты слезной пленки, в том числе липиды (мейбомиевы железы), так и непосредственно на эпителий роговицы и конъюнктивы. При этом он реализуется по крайней мере двумя путями. Прямой токсический эффект — через химические свойства препарата, его низкий водородный показатель, нефизиологическую осмолярность, фотосенсибилизацию тканей глаза, провоцирующие воспаление глазной поверхности и субконъюнктивальный фиброз, особенно на фоне уже имеющегося ССГ. Непрямой токсический эффект — посредством гибели конъюнктивальной сапрофитной микрофлоры и/или нарушения базальной слезопродукции.

Токсический эффект рассматриваемых препаратов отмечен также и в отношении эндотелия роговицы. Согласно данным M. Ayaki et al. (2010) цитотоксичность офтальмогипотензивных препаратов по отношению к эндотелию была ранжирована следующим образом: травопрост с «мягким» консервантом SofZia® (не зарегистрирован в РФ) ≥ бесконсервантный 0,5% тимолол малеат = бесконсервантный 1% дорзоламид > 0,5% тимолол малеат (с консервантом) = 1% консервантный дорзоламид > травопрост с поликватерниумом ≥ латанопрост с 0,02% БХ [34].

Правда, *in vitro* именно 1% раствор дорзоламида продемонстрировал максимальную среди исследованных лекарственных средств цитотоксичность по отношению к роговичному эндотелию по результатам 48-часовой экспозиции культуры клеток в разведенных 1:10 препаратах. В частности, в 0,5% растворе тимолола с консервантом обнаружены 48,5% жизнеспособных эндотелиоцитов, в его бесконсервантном аналоге — 80,9%, в 1% растворе дорзоламида — 47,0%, в бесконсервантном 1% растворе дорзоламида — 71,7%, в 0,004% растворе травопроста — 55,5%, в препарате травопроста с «мягким» консервантом SofZia® (не зарегистрирован в РФ) — 88,5% и в 0,005% растворе БХ-содержащего латанопроста — 52,5%. В разведении 1:100 все препараты сохранили живыми свыше 80% эндотелиальных клеток, за исключением бесконсервантного 1% раствора дорзоламида, для которого этот показатель составил 72% [34].

И все же основной удар гипотензивный препарат с консервантом наносит в направлении эпителия глазной поверхности. При этом кератоэпителиальная токсичность оказалась присуща практически всем классам гипотензивных препаратов с консервантом, даже практически не используемым сегодня холинотиметикам [15, 35]. Причем она реализуется не столько через разрушение клеточной мембраны, сколько через индукцию апоптоза [36]. Впрочем, и назначение современных гипотензивных препаратов сопровождается меньшей, но все же довольно существенной (20–30%) кератотоксичностью [37]. В основном это относится к тимолола малеату, вызывающему покраснение роговицы и конъюнктивы флюоресцеином натрия и бенгальским розовым уже спустя 1 мес. от начала его использования.

Воспалительная реакция в патогенезе ССГ

Терапия первичной глаукомы, особенно нефиксированными комбинациями консервантных препаратов, из-за сниженной продукции или чрезмерной испаряемости слезы повышает ее осмолярность [14]. Та, в свою очередь, негативно влияет на бокаловидные и эпителиальные клетки конъюнктивы, а также запускает воспалительный каскад, вовлекающий ткани глазной поверхности [7]. И если острая воспалительная реакция вызывает рефлекторное слезотечение и учащенное мигание, то хроническое воспаление приводит, напротив, к гипестезии роговицы, нарушению мигательного рефлекса, повышению испаряемости и нарушению стабильности слезной пленки.

Таким образом, воспаление является неотъемлемой частью патогенеза ССГ, особенно средней и тяжелой степени, выражаясь в перманентной гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, фактора некроза опухоли α — ФНО- α), HLA-DR, CD23 (низкоаффинного рецептора иммуноглобулина E), ICAM-1, TFF-1, Th1- (интерферон- γ , ИЛ-2) и Th2- (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) цитокинов, хемокинов (ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1), матричных металлопротеиназ (ММР), в первую очередь эпителием конъюнктивы, роговицы и клетками слезных желез [21, 38–40].

При этом ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α угнетают слезопродукцию нейрогуморальным путем. Они блокируют эфферентные нервные окончания, вызывают гиперэкспрессию коллагеназ (ММР-1, ММР-9, ММР-13) и стромелизинов (ММР-3, ММР-10, ММР-11) в роговичном

эпителии, через участие в конверсии андрогенов в эстрогены влияют на функционирование слезных и мейбомиевых желез [41].

ИЛ-8 оказывает мощное хемотаксическое действие на Т-клетки и полиморфноядерные нейтрофилы, а тирозинкиназа или киназа фокальных контактов 1 участвует в адгезии иммунных клеток к глазной поверхности [42]. Оценка уровня экспрессии CCR5 и CCR4 (С–С-рецепторов хемокина 5 и 4) свидетельствует об активной роли Т-хелперов 1 и 2 подтипов соответственно, что подтверждает токсико-аллергическую и воспалительную природу ответа глазной поверхности на длительное (не менее 1 года) медикаментозное воздействие [43].

ФНО- α и интерферон- γ угнетают муцин-синтезирующую функцию и вызывают апоптоз бокаловидных клеток [44].

Арахидонат-5-липооксигеназа (ALOX5), экспрессируемая роговичным эпителием и нейтрофилами, конвертирует арахидоновую кислоту в провоспалительные цитокины — лейкотриены, которые также инициируют хемотаксис и активацию лейкоцитов [45, 46].

Восьминедельное применение 0,005% раствора латанопроста с консервантом приводит к статистически достоверному повышению уровней ММР-1 и ММР-9, а также к снижению концентрации их тканевого ингибитора TIMP-1 [47]. Аналогичные, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс, изменения баланса ММР и TIMP в эксперименте на крысах вызывали не только аналоги простагландинов, но и альфа/бета-блокаторы, альфа₁-блокаторы, а также альфа₂-агонисты.

Гиперэкспрессия HLA-DR осложняет как моно-, так и максимальную гипотензивную терапию любыми (тимолол, бетаксолол и, особенно, латанопрост) БХ-содержащими лекарственными средствами и практически не развивается при использовании бесконсервантных монопрепаратов, что еще раз подтверждает ведущую провоспалительную роль БХ, а не лекарственного вещества глазных капель.

Микроскопическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов конъюнктивы, полученных в ходе синустрабекулэктомии у пациентов после длительной (не менее 1 года) местной терапии глаукомы препаратами с консервантом, практически во всех образцах выявило признаки чрезмерной фибробластической активности и воспалительной реакции (увеличение числа макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток в конъюнктиве и теноновой капсуле). Такие изменения встречались реже у пациентов, получавших монотерапию тимололом (аналогичная картина отмечена примерно в половине образцов) или вообще не получавших гипотензивное лечение до операции (лишь у 1 из 5 обследованных пациентов).

Патогенетическую роль воспаления подтверждает и тот факт, что в терапии ССГ противовоспалительные средства занимают второе место после слезозаменителей [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительная гипотензивная терапия приводит к дозо- и экспозиционно-зависимой метаплазии конъюнктивального эпителия [49], уменьшению числа бокаловидных клеток [5], увеличению популяции и активности фибробластов и, как следствие, конденсации синтезируемых ими коллагеновых волокон соединительной ткани, т. е. к субконъюнктивальному фиброзу [15].

Отчасти с этим обстоятельством в настоящее время связывают неудовлетворительные результаты так называемой «конъюнктивальной» хирургии глаукомы. В частности, частота рецидива офтальмогипертензии после подобных вмешательств прямо пропорциональна кратности инстилляций «консервантных» гипотензивных глазных капель. При этом также закономерно сокращается и продолжительность гипотензивного эффекта вмешательства [4, 12, 50]. Причем вероятность неудачи четко коррелирует с выраженностью инфильтрации конъюнктивы Т-хелперами и Т-киллерами, В-клетками, плазматическими клетками и макрофагами [43].

Безусловно, рассмотренные патологические изменения сопровождаются и развитием прочих проблем, среди которых главенствует снижение приверженности пациента лечению: развивающийся (или утяжеляющийся) на фоне закапывания гипотензивных препаратов ССГ нередко служит причиной нарушения режима их инстилляций.

В целом получающая сегодня все более активное развитие офтальмогипотензивная терапия, несмотря на достаточную результативность и широкую распространенность, продолжает стимулировать ряд вторичных проблем, решение которых требует дальнейших исследований.

Литература/References

- Bourne R.R., Stevens G.A., White R.A. et al. Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health.* 2013 Dec;1(6): e339–349. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X.
- Tong L., Hou Ah., Wong T. Altered expression level of inflammation-related genes and long-term changes in ocular surface after trabeculectomy, a prospective cohort study. *Ocular Surface.* 2018;16(4):441–447. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.06.005.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: Mutual relationships. *Dev. Ophthalmol.* 2017;59:67–79. DOI: 10.1159/000458487.
- Tiedemann D., Mouhammad Z.A., Utheim T.P. et al. Conjunctival goblet cells, the overlooked cells in glaucoma treatment. *J. Glaucoma.* 2019;28(4):325–333. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001168.
- Aguaño Bonniard A., Yeung J.Y., Chan C.C. et al. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016;18:1–11. DOI: 10.1080/17425255.2016.1209481.
- Lee S.Y., Wong T.T., Chua J. et al. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolality. *Eye (Lond.)*. 2013;27:1142–1150. DOI: 10.1038/eye.2013.144.
- Мариненко И.Л., Плесовских Н.В. Синдром «сухого глаза» у больных глаукомой по данным диспансерного наблюдения. VII Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии. Екатеринбург, 2015. [Marinenko I.L., Plesovskih N.V. Dry eye syndrome in patients with glaucoma according to clinical observation. VII Euro-Asian Ophthalmic Surgery Conference. Ekaterinburg, 2015 (in Russ.).]
- Баранов В.И., Петров С.Ю., Брежнев А.Ю. Псевдоэкзофоллиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза». *Клиническая офтальмология.* 2016;16(1):30–34. [Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Petrov S.Yu. Pseudoexfoliation syndrome as risk factor for «dry eye» syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;16(1):30–34 (in Russ.).]
- Бойко Э.В., Симаква И.Л., Якушев Д.Ю. и др. Синдром «сухого глаза» при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестн. офтальмологии.* 2015;3:22–26. [Boyko E.V., Simakova I.L., Yakushev D.Yu. Dry eye syndrome in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii.* 2015;3:22–26 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2015131322-26.
- Rossi G.C., Scudeller L., Rolle T. et al. From benzalkonium chloride- preserved latanoprost to polyquad-preserved travoprost: A 6-month study on ocular surface safety and tolerability. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015;14:619–623. DOI: 10.1517/14740338.2015.1017467.
- Skalicky S.E., Goldberg I., McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2012;153:1–9.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.033.
- Baudouin C., Renard J.P., Nordmann J.P. et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012;23(1):47–54. DOI: 10.5301/ejo.5000181.
- Labbé A., Terry O., Brasnu E. et al. Tear film osmolality in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea.* 2012;31(9):994–999. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823f8cb6.
- Demirel S., Doganay S., Gurses I. et al. Toxic-inflammatory effects of prostaglandin analogs on the ocular surface. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2013;21(1):13–18. DOI: 10.3109/09273948.2012.723106.
- Garcia-Feijoo J., Sampaoli J.R. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:441–446. DOI: 10.2147/OPTH.S29158.
- Fechtner R.D., Godfrey D.G., Budenz D. et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea.* 2010;29(6):618–621. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181c325b2.
- Iyer J.V., Zhao Y., Lim F.P.M. et al. Ocular lubricant use in medically and surgically treated glaucoma: a retrospective longitudinal analysis. *Clin. Ophthalmol.* 2017;11:1191–1196. DOI: 10.2147/OPTH.S134570.
- Terai N., Muller-Holz M., Spoerl E. et al. Short-term effect of topical antiglaucoma medication on tear-film stability, tear secretion, and corneal sensitivity in healthy subjects. *Clin. Ophthalmol.* 2011;5:517–525. DOI: 10.2147/OPTH.S18849.
- Arita R., Itoh K., Maeda S. et al. Effects of long-term topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012;250:1181–1185. DOI: 10.1007/s00417-012-1943-6.
- Villani E., Magnani F., Viola F. et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom. Vis. Sci.* 2013;90(6):576–586. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318294c184.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Клиническая офтальмология.* 2017;17(2):74–82. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2017;17(2):74–82 (in Russ.).]
- Zhang Y., Kam W.R., Liu Y. et al. Influence of pilocarpine and timolol on human meibomian gland epithelial cells. *Cornea.* 2017;36(6):719–724. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001181.
- Baudouin C. Dry eye disease and glaucoma. *Ocular surface disorders.* Ed. by: J.M. Benitez-del-Castillo, M.A. Lemp. London etc. 2013.
- Mocan M.C., Uzunozmanoglu E., Kocabeyoglu S. et al. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. *J. Glaucoma.* 2016;25(9):770–774. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000495.
- Actis A.G., Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: A review. *Open Ophthalmol. J.* 2014;8:67–72. DOI: 10.2174/1874364101408010067.
- Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv. Ther.* 2010;27(11):837–845. DOI: 10.1007/s12325-010-0070-1.
- Лебедев О.И., Калижникова Е.А., Яворский А.Е. Механизмы и результаты действия бензалкония хлорида на ткани глаза. *Клиническая офтальмология.* 2013;13(2):63–65. [Lebedev O.I., Kalizhnikova E.A., Javorskij A.E. Mechanisms and effects of benzalkonium chloride on eye tissue. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2013;13(2):63–65 (in Russ.).]
- Rahmatnejad K., Rapuano C.J., Ichhpujani P. et al. The effects of latanoprost with benzalkonium chloride versus travoprost with SofZia on the ocular surface. *Eye Contact Lens.* 2018;44(Suppl 2): S93–S98. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000405.
- Liang H., Brignole-Baudouin F., Pauly A. et al. Polyquad-preserved travoprost/timolol, benzalkonium chloride (BAK) —preserved travoprost/timolol, and latanoprost/timolol in fixed combinations: a rabbit ocular surface study. *Adv. Ther.* 2011;28(4):311–325. DOI: 10.1007/s12325-011-0003-7.
- Noecker R.J., Herrygers L.A., Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23(5):490–496. DOI: 10.1097/01.icc.0000116526.57227.82.
- Rosin L.M., Bell N.P. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin. Ophthalmol.* 2013;7:2131–2135. DOI: 10.2147/OPTH.S41358.
- Frezzotti P., Fogagnolo P., Haka G. et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(2): e133–140. DOI: 10.1111/aos.12261.
- Ayaki M., Iwasawa A., Inoue Y. Toxicity of antiglaucoma drugs with and without benzalkonium chloride to cultured human corneal endothelial cells. *Clin. Ophthalmol.* 2010;4:1217–1222. DOI: 10.2147/OPTH.S13708.
- Pellinen P., Huhtala A., Tolonen A. et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. *Curr. Eye Res.* 2012;37(2):145–154. DOI: 10.3109/02713683.2011.626909.
- Robciuc A., Witos J., Ruokonen S. et al. Pure glaucoma drugs are toxic to immortalized human corneal epithelial cells, but they do not destabilize lipid membranes. *Cornea.* 2017;36:1249–1255. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001322.
- Aihara M., Otani S., Kozaki J. et al. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J. Glaucoma.* 2012;21:60–64. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181fc8129.
- Попов В.Ю., Бржеский В.В., Калинина Н.М. Особенности воспалительного процесса в тканях глазной поверхности у кроликов породы шиншилла с моделью синдрома «сухого глаза». *Медицинский академический журнал.* 2016;16(4):229–230.

- [Popov V. Yu., Brzheskij V.V., Kalinina N.M. Features of the inflammatory process in the tissues of the ocular surface in chinchilla rabbits with a model of the "dry eye" syndrome. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2016;16(4):229–230 (in Russ.).
39. Massingale M.L., Li X., Vallabhajosyula M. et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea*. 2009;28:1023–1027. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a16578.
40. Narayanan S., Corrales R., Farley W. et al. Interleukin-1 receptor-1-deficient mice show attenuated production of ocular surface inflammatory cytokines in experimental dry eye. *Cornea*. 2008;27:811–817. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31816bf46c.
41. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv. Ophthalmol*. 2001;45(Suppl. 2):211–220. DOI: 10.1016/s0039-6257(00)00200-9.
42. Zhao J., Wei J., Bowser R.K. et al. Focal adhesion kinase-mediated activation of glycogen synthase kinase 3beta regulates IL-33 receptor internalization and IL-33 signaling. *J. Immunol*. 2015;194:795–802. DOI: 10.4049/jimmunol.1401414.
43. Helin M., Rönkkö S., Puustjärvi T. et al. Conjunctival inflammatory cells and their predictive role for deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *J. Glaucoma*. 2011;20:172–178. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181d9ccb0.
44. Contreras-Ruiz L., Ghosh-Mitra A., Shatos M.A. et al. Modulation of conjunctival goblet cell function by inflammatory cytokines. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:636812. DOI: 10.1155/2013/636812.
45. English J.T., Norris P.C., Hodges R.R. et al. Identification and profiling of specialized pro-resolving mediators in human tears by lipid mediator metabolomics. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2017;117:17–27. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.01.004.
46. Sahin A., Kam W.R., Darabad R.R. et al. Regulation of leukotriene B4 secretion by human corneal, conjunctival, and meibomian gland epithelial cells. *Arch. Ophthalmol*. 2012;130:1013–1018. DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.1067.
47. Honda N., Miyai T., Nejima R. et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 on the ocular surface. *Arch. Ophthalmol*. 2010;128(4):466–471. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.40.
48. Alves M., Fonseca E.C., Alves M.F. et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul. Surf*. 2013;11(3):181–192. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.02.002.
49. Hong J., Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2009;9:447–453.
50. Baudouin C., Labbé A., Liang H. et al. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly. *Prog. Retin. Eye Res*. 2010;29:312–334. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

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

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

Контактная информация: Анастасия Валерьевна Антонова, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.03.2020.

About the authors:

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

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

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

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

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

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

Contact information: Anastasiya V. Antonova, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 10.03.2020.

Зависимость между временем инстилляций антиглаукомных глазных капель и их эффективностью

А.М. Гетманова¹, А.Ю. Брежнев², И.Р. Газизова³, А.В. Куроедов^{4,5}, О.Н. Онуфрийчук⁶

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

²ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

³ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

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

⁵ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁶ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Современная фармакотерапия глаукомы основана на использовании широкого круга гипотензивных препаратов различных групп. К сожалению, существующий арсенал препаратов пока не смог радикально решить многочисленные проблемы лечения глаукомы, поэтому поиск новых направлений ее лекарственной терапии продолжается. Внутриглазное давление (ВГД) и эффективность местных гипотензивных лекарственных препаратов в течение суток неодинаковы и подвержены ритмичным колебаниям. Благодаря методу 24-часового мониторинга ВГД в последние десятилетия получены новые данные о 24-часовой эффективности многих гипотензивных препаратов. Однако, несмотря на большое количество и объем выполненных исследований, однозначный ответ на вопрос об оптимальном времени инстилляций различных видов антиглаукомных капель не получен. Одним из интересных и многообещающих направлений современной фармакотерапии является хронотерапия — для достижения максимального эффекта прицельное назначение препарата в определенное время суток с учетом циркадных ритмов. В данном обзоре рассматриваются современные возможности применения индивидуализированного подхода в ежедневной практике лечения пациентов с глаукомой на основе хронофармакотерапии. Использование подобного индивидуализированного подхода в перспективе будет способствовать максимальному достижению целевого уровня ВГД и лучшему контролю глаукомы.

Ключевые слова: внутриглазное давление, 24-часовой мониторинг, суточные колебания внутриглазного давления, глаукома, фармакотерапия, хронотерапия.

Для цитирования: Гетманова А.М., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р. и др. Зависимость между временем инстилляций антиглаукомных глазных капель и их эффективностью. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):85–91. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-85-91.

Association between instillation time of glaucoma eye drops and their efficacy

A.M. Getmanova¹, A.Yu. Brezhnev², I.R. Gazizova³, A.V. Kuroyedov^{4,5}, O.N. Onufriichuk⁶

¹Bryansk Regional Hospital, Bryansk, Russian Federation

²Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

³Institute of Experimental Medicine of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

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

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Pushkin, Russian Federation

ABSTRACT

Modern pharmacotherapy for glaucoma includes a wide range of intraocular pressure (IOP)-lowering medications of various groups. Yet, current set of medications cannot address a myriad of challenges in glaucoma treatment. Therefore, the search for novel pharmacotherapies for glaucoma is underway. IOP and the efficacy of topical IOP-lowering medications fluctuate throughout the day being volatile items. In the past decade, 24-hour IOP monitoring has provided novel data on 24-hour efficacy of many IOP-lowering medications. However, despite a large number and volume of studies, optimal instillation period of various glaucoma eye drops is still unclear. An interesting and promising area of modern pharmacotherapy is chronotherapy that implies target prescription of a drug in specific daytime considering circadian rhythms to achieve maximum effect. This paper reviews current modalities of personalized chronopharmacotherapy and their potential application in routine glaucoma practice. This personalized approach will help achieve target IOP and improve glaucoma control.

Keywords: intraocular pressure, 24-hour monitoring, diurnal IOP fluctuations, glaucoma, pharmacotherapy, chronotherapy.

For citation: Getmanova A.M., Brezhnev A.Yu., Gazizova I.R. et al. Association between instillation time of glaucoma eye drops and their efficacy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):85–91. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-85-91.

ВВЕДЕНИЕ

Современная фармакотерапия глаукомы подразумевает использование широкого круга гипотензивных препаратов различных групп. Несмотря на тенденцию к ранней хирургии глаукомы, стремительное развитие микроинвазивных, дренажных и лазерных технологий, фармакотерапия по-прежнему остается широко востребованной во всех схемах лечения [1]. На рубеже XX–XXI вв. произошел прорыв в медикаментозном лечении глаукомы: появились аналоги простагландинов (АПГ) — латанопрост и другие препараты данной группы, местные формы ингибиторов карбоангидразы (ИКА), адrenomиметики (АМ), которые в дополнение к ранее использовавшимся β -адреноблокаторам (ББ) и миотикам сформировали антиглаукомный кластер современной офтальмофармакологии [2]. Но, к сожалению, существующий арсенал препаратов пока не смог радикально решить многочисленные проблемы лечения глаукомы, и поиск новых направлений ее лекарственной терапии продолжается. В настоящее время несколько групп антиглаукомных лекарственных средств с качественно новыми механизмами действия находятся на стадии клинических исследований (агонисты рецепторов аденозина, агонисты простаноидных рецепторов, донаторы оксида азота, малые интерферирующие РНК-ингибиторы β_2 -адренергических рецепторов) [3]. В некоторых странах уже разрешены для клинического применения препараты с механизмом действия, основанным на ингибировании регуляторного фермента Rho-киназы, которые снижают офтальмотонус путем прямого действия на трабекулярный отток, однако их эффективность по снижению внутриглазного давления (ВГД) от исходного уровня составляет 25%, что уступает эффективности АПГ [4]. Таким образом, гипотензивное действие ожидаемых в ближайшей перспективе препаратов вряд ли превзойдет эффект уже имеющихся.

Еще одним направлением офтальмофармакологии, призванным повысить эффективность медикаментозного лечения глаукомы, стало создание различных вариантов фиксированных комбинаций (ФК). В настоящее время наиболее востребованными оказались сочетания АПГ и ББ, ББ и ИКА, ББ и АМ. ФК позволяют лучше снижать уровень ВГД и повышать приверженность пациентов лечению (комплаентность) [5]. Перспективы данного направления связывают с появлением новых комбинаций и увеличением количества компонентов (до 3 и более). Однако и здесь не приходится ожидать кардинального изменения ситуации, а значит, необходима оптимизация лечения в рамках существующего спектра лекарственных препаратов.

ХРОНОТЕРАПИЯ

Одним из интересных и многообещающих направлений современной фармакотерапии является хронотерапия. Основная идея метода — прицельное назначение препарата в определенное время суток с учетом циркадных ритмов для достижения максимального эффекта. Циркадные ритмы играют важную роль в поддержании гомеостаза в организме человека. Они влияют на различные физиологические системы: от регуляции уровня глюкозы и инсулина в крови до выработки кортизола и мелатонина, изменения температуры тела и работы вегетативной нервной системы [6]. Сейчас хронотерапия активно применяется при лечении бронхиальной астмы, гипертонической болезни, язвенной болезни 12-перстной кишки, сахарного диабета, онкологических заболеваний [6]. Подобные циркадные рит-

мы влияют и на развитие глаукомы. Известно, что ВГД, глазное перфузионное давление и глазной кровоток изменяются согласно циркадным ритмам, а глаукома прогрессирует, даже несмотря на, казалось бы, хорошо контролируемые показатели офтальмотонуса [6]. Так, исследования показали, что у пациентов с глаукомой, которые использовали местно ББ, и пациентов с гипертонической болезнью на фоне лечения пероральными ББ показали, что лечение у обеих групп хуже в ночное время [6]. Все эти данные ставят перед нами вопрос: возможна ли оптимизация медикаментозного лечения глаукомы с учетом временного фактора?

Хронотерапия может осуществляться двумя путями: 1) подбором времени воздействия, исходя из представлений о нормальном ритме функций и изменений, которые наступают в данной группе больных (групповая хронотерапия); 2) подбором времени воздействия на основе изучения ритмов конкретного больного (индивидуальная хронотерапия). Предполагается, что понимание зависимости фармакологического эффекта от временного состояния биосистемы позволяет отказаться от шаблонного назначения лекарственных веществ, повысить результативность лечения при одновременном снижении дозировок и выраженности побочных реакций [7].

СУТОЧНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ВГД

С развитием новых технологий появляются новые данные, касающиеся колебаний уровня ВГД. Суточные колебания уровня ВГД при глаукоме впервые были описаны А. И. Масленниковым в журнале «Вестник офтальмологии» в 1905 г. [8].

У большинства пациентов уровень ВГД в 10:00 имеет наибольшее среднее значение, однако это не является единственным вариантом нормы. Предложены различные классификации типичных суточных кривых, характерных как для здоровых лиц, так и для больных глаукомой (табл. 1) [9, 10].

Таблица 1. Типы суточных колебаний ВГД
Table 1. Variants of 24-hour IOP fluctuations

Тип суточной тонометрической кривой Type of 24-hour IOP curve	Характеристика изменений ВГД в течение суток Changes in IOP during the day
Нормальный (падающий, утренний) Morning type	Уровень ВГД утром выше, вечером — ниже IOP peak occurs in the morning
Обратный (возрастающий, вечерний) Night type	Уровень ВГД утром ниже, вечером — выше IOP peak occurs in the evening
Дневной Day type	Максимальное повышение ВГД в 12:00–16:00 IOP peak occurs between 12:00 PM and 4:00 PM
«Двугорбая» тонометрическая кривая Biphasic type	Максимальные значения ВГД повторяются дважды в течение суток (в 12:00 и 18:00); минимальные значения ВГД — между 15:00 и 16:00 IOP peaks occur at 12:00 PM and 6:00 PM, minimum IOP occurs between 3:00 PM and 4:00 PM
Плоский Flat type	Уровень ВГД в течение всех суток примерно одинаков No significant IOP elevations throughout the day
Неустойчивый Erratic type	Пиковые значения ВГД возможны в любое время в течение суток без определенной закономерности Random IOP peaks that are not reproducible from day to day

Разработано несколько устройств для 24-часового контроля уровня ВГД. Первым доступным для обычного клинического использования подобным устройством была сенсорная контактная линза Triggerfish (Sensimed AG, Швейцария). Принцип ее работы основан на регистрации изменений кривизны роговицы на фоне колебаний ВГД [11].

Благодаря такому способу измерения офтальмотонуса к настоящему времени описан ряд специфических особенностей суточных кривых в зависимости от вида, стадии глаукомы. Использование устройств для круглосуточного мониторинга позволило по-новому взглянуть на некоторые аспекты оценки эффективности проводимого лечения, а именно рассматривать еще одну перспективу фармакотерапии — индивидуализированный подход.

Рядом исследований подтверждается невозможность выявления всех пиков ВГД в дневное время при однократном измерении. Так, в работе Y. Varkana et al. (2006) почти две трети пациентов имели пиковые значения офтальмотонуса во «внеофисное» время, в т. ч. в ночные часы, причем выявление этих показателей у трети пациентов привело к немедленной смене терапии [12].

При лечении глаукомы важно учитывать индивидуальный тип ВГД. Под колебаниями (флуктуациями) уровня ВГД понимают разность между измерениями в течение суток или нескольких дней, недель, месяцев и даже лет. Суточные колебания офтальмотонуса измеряют в течение определенного дня или 24-часового цикла. Краткосрочными колебаниями называют разницу ВГД в период от нескольких дней до месяцев. Долгосрочные колебания описывают флуктуацию ВГД в течение нескольких месяцев и лет. В ряде исследований подчеркивается роль колебаний офтальмотонуса как независимого фактора риска прогрессирования разных типов глаукомы (глаукомы нормального давления, псевдоэксфолиативной глаукомы и первичной открытоугольной глаукомы) [5, 13–17].

Суточные колебания офтальмотонуса и роль краткосрочных и долгосрочных флуктуаций в прогрессировании глаукомы изучались в продольном ретроспективном когортном исследовании, проведенном в 2004–2009 гг. в Германии. В нем была показана значимая связь краткосрочного стандартного отклонения уровня ВГД (отношение рисков (ОР) 1,15; 95% доверительный интервал (ДИ)

1,07–1,23; $p < 0,0001$), краткосрочного максимального уровня ВГД (ОР 1,05; 95% ДИ 1,02–1,07; $p < 0,0001$) и долгосрочного максимального уровня ВГД (ОР 1,04; 95% ДИ 1,02–1,07; $p < 0,0001$) с прогрессированием глаукомы по данным периметрии, но не выявлено связи прогрессирования с кратко- и долгосрочным средним уровнем ВГД [18].

Важно помнить, что и сами местные гипотензивные лекарственные препараты действуют неодинаково в течение суток. За последние десятилетия 24-часовой мониторинг ВГД позволил исследовать 24-часовую эффективность многих гипотензивных препаратов. Было показано, что АПГ и ФК значительно уменьшают суточные колебания ВГД. В опубликованном W.C. Stewart et al. (2008) метаанализе оценена 24-часовая эффективность снижения уровня ВГД при использовании латанопроста, травопроста, биматопроста, тимолола, бримонидина и дорзоламида. Всего проанализировано 864 24-часовых суточных кривых ВГД 386 пациентов в 11 исследованиях с 1966 по 2007 г. (табл. 2).

24-часовой контроль уровня ВГД показал разную эффективность препаратов в течение дня. Так, латанопрост снижал офтальмотонус на 30% в 10:00 с дальнейшей тенденцией к снижению гипотензивного эффекта в течение дня до 19%. Аналогичный результат показало использование травопроста. Тимолол поддерживал эффективность снижения ВГД на уровне 25% (утром) с постепенным снижением до 18–15% в вечернее и ночное время. Бримонидин продемонстрировал самое слабое 24-часовое снижение уровня ВГД (14%) и низкий контроль характеристик офтальмотонуса в вечернее и ночное время (от 10% до 6%), при лучшем контроле в утренние часы (19% и 20%). Дорзоламид понижал уровень ВГД на 18% утром, на 14–15% в дневное время и на 21–23% вечером [19].

С точки зрения хронофармакотерапии наибольший интерес вызывают препараты, назначаемые 1 р./сут, поскольку возникает вопрос о времени их назначения с позиций максимальной эффективности. В случае глаукомы это АПГ и ФК, куда они входят как один из компонентов. АПГ стали препаратами первого выбора благодаря своей доказанной высокой эффективности в снижении уровня ВГД от 31–33% при однократной ежедневной инстилляцией, хорошему профилю безопасности и лучшим показателям комплаентности [20, 21]. В 2015 г. опубликованы резуль-

Таблица 2. 24-часовая гипотензивная эффективность препаратов для лечения глаукомы

Table 2. 24-hour IOP-lowering efficacy of glaucoma medications

Время Time	Латанопрост Latanoprost (n=279)			Травопрост Travoprost (n=77)			Биматопрост Bimatoprost (n=88)			Тимолол Timolol (n=115)			Бримонидин Brimonidine (n=47)			Дорзоламид Dorzolamide (n=47)		
	В	М	%	В	М	%	В	М	%	В	М	%	В	М	%	В	М	%
10:00	25,6	18,0	30	24,3	16,6	32	25,1	15,9	37	26,1	19,7	25	24,8	19,8	20	25,0	20,5	18
14:00	23,5	17,4	26	23,2	16,3	30	23,3	16,1	31	23,3	18,3	21	22,1	19,0	14	22,3	19,1	14
18:00	23,2	17,7	24	22,7	16,5	27	22,9	16,2	29	23,2	19,0	18	21,7	18,7	14	22,0	18,6	15
22:00	21,8	17,7	19	21,3	16,3	23	20,8	15,9	24	22,2	18,5	17	20,5	18,4	10	21,0	16,6	21
2:00	21,3	17,2	19	20,2	16,4	19	20,0	15,9	21	21,7	18,5	15	21,3	20,0	6	21,4	17,1	20
6:00	24,2	17,8	26	23,2	16,8	28	23,2	15,9	31	25,0	20,0	20	24,6	20,0	19	24,8	19,0	23
24 ч 24-hour	23,3	17,6	24	22,5	16,5	27	22,5	16,0	29	23,5	19,0	19	22,5	19,3	14	22,8	18,5	19

Примечание. В – базовый уровень ВГД; М – уровень ВГД после назначения лекарственного препарата; % – степень снижения ВГД (в процентах от исходного уровня).

Note. В – baseline IOP; М – IOP after prescribing medication; % – IOP lowering (% from baseline).

таты первого многоцентрового рандомизированного тройного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния местной гипотензивной терапии АПГ на сохранение зрительных функций у пациентов с глаукомой: United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS). Оценивали чувствительный критерий изменения данных стандартной автоматизированной периметрии вплоть до четвертой подряд периметрии, подтверждающей прогрессирование глаукомных дефектов поля зрения по сравнению с исходным уровнем на момент начала исследования, изменения слоя нервных волокон сетчатки и диска зрительного нерва по данным ОКТ, провели кластерный анализ в начале и в конце периода наблюдения. Достоверность результатов обеспечили частыми повторными обследованиями и достаточно большой выборкой (516 пациентов). Удалось выявить статистически значимые различия между группой латанопроста и группой плацебо уже через 1 год после начала исследования, а не только в конце 2-летнего периода наблюдения, что убедительно доказало более длительное сохранение зрения при инстилляциях латанопроста по сравнению с плацебо: ОР 0,44; 95% ДИ 0,28–0,69; $p=0,0003$ [22].

Первым препаратом группы АПГ, который появился в клинической практике в 1995 г., был латанопрост 0,005%, разработанный в Швеции группой ученых [23]. Именно вечерние инстилляции латанопроста в первых опубликованных работах (1995) показали хорошую эффективность снижения уровня ВГД, что и легло в основу инструкций по применению для большинства АПГ. Позже в 6-месячном рандомизированном многоцентровом исследовании с 3 параллельными группами было показано, что вечернее применение латанопроста статистически достоверно превосходит утреннее по среднему суточному снижению ВГД и составляет 31% и 27% соответственно [24].

Впрочем, последующие исследования, касающиеся этой группы препаратов, носили противоречивый характер. Так, в перекрестном исследовании А. Konstas et al. (2006) сравнивали 24-часовую эффективность латанопроста при утреннем и вечернем применении. Авторы пришли к выводу, что оба режима одинаково эффективно снижают уровень ВГД. При этом было отмечено, что в 6:00, т. е. в момент, когда уровень офтальмотонуса при глаукоме максимально повышается, оба режима одинаково эффективно понижали офтальмотонус. Опираясь на данные этих исследований, можно сделать вывод о том, что возможно для каждого пациента индивидуально выбирать время применения АПГ с учетом циркадных ритмов профиля ВГД [25].

По данным проведенного в 2010 г. метаанализа 30 исследований, включающих суммарно 1017 пациентов, установлено, что АПГ равномерно снижают ВГД в течение 24 ч и значимо одинаково эффективны при утренних и вечерних инстилляциях [26]. Изучение 2 групп пациентов ($n=33$), инстиллировавших травопрост в течение 8 нед. сначала утром, а затем вечером, с последующим 24-часовым контролем уровня ВГД (всего 4 измерения), статистически значимой разницы уровня офтальмотонуса не выявило. Однако при вечерних инстилляциях 24-часовые колебания уровня ВГД были значимо более стабильными ($3,2 \pm 1,0$ мм рт. ст.), чем при утренних ($4,0 \pm 1,5$ мм рт. ст.) ($p<0,01$) [27].

По данным проведенного в 2007 г. в США ретроспективного исследования 2 групп пациентов, инстиллировавших травопрост утром ($n=18$) или вечером ($n=23$) в течение 50 дней, общий показатель приверженности в обеих группах

значимо не отличался ($p=0,08$). Однако пропущенных дней в утренней группе было $3,33 \pm 1,33$, а в вечерней — $5,87 \pm 1,52$ ($p<0,001$), то есть утренняя группа отличалась более высоким уровнем комплаентности [28]. Схожие результаты были представлены в работе О.А. Киселевой, А.М. Бессмертного и соавт. Исследование суточной эффективности травопроста не показало значительной разницы в уровне среднего ВГД за 24 ч при утреннем и вечернем назначении капель ($p=0,33$). Однако при использовании препарата вечером колебания уровня ВГД были достоверно меньше ($p=0,002$) относительно значений при утреннем приеме ($3,0 \pm 1,2$ и $3,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. соответственно) [29].

Основной механизм действия ББ — снижение выработки внутриглазной жидкости. Существуют циркадные ритмы ее выработки с тенденцией к уменьшению в ночное время, что коррелирует с более низким уровнем снижения ВГД при применении этой группы гипотензивных средств в ночное время и более выраженным гипотензивным эффектом в утренние часы [30]. Применяются ББ 2 р./сут, однако при этом они обладают рядом системных побочных эффектов (снижение частоты сердечных сокращений, риск бронхоспазма, увеличение инсулинорезистентности), что ограничивает их использование у определенной группы пациентов и нежелательно в ночное время. С целью увеличить продолжительность действия ББ и использовать их 1 р./сут, улучшая тем самым профиль безопасности, были разработаны гелевые формы тимолола для однократного введения. Пик действия таких форм достигается через 2–3 ч после применения. Исследования показали статистически значимое снижение уровня ВГД при однократном использовании препарата в утренние часы по сравнению с таковым при приеме в вечерние часы. Также проводилось многоцентровое исследование по сравнению тимолола 0,5% в виде геля при однократном использовании утром и тимолола 0,5% в виде стандартных капель (применение 2 р./сут). Уровень ВГД измерялся утром до инстилляций капель и геля, а затем через 2 ч. Были сделаны выводы, что применение гелевой формы утром было так же эффективно, как и применение стандартных капель 2 р./сут. L. Quaranta et al. (2013) в перекрестном исследовании зафиксировали одинаковую 24-часовую эффективность снижения уровня ВГД при применении тимолола 0,5% 2 р./сут и 0,1% тимолола (гелевая форма) утром [31].

ИКА согласно инструкции применяют 2–3 р./сут. По данным одних работ, они обладают сопоставимой ночной и дневной эффективностью при регулировании офтальмотонуса. По данным других исследований 24-часовой эффективности снижения уровня ВГД, дорзоламид более эффективен в ночное время [19]. Среднее снижение уровня ВГД при использовании ИКА происходит на 16% в дневное время и на 21% в ночное [24].

Препарат группы АМ бримонидин 0,2% уменьшает свой гипотензивный эффект ночью [19]. Снижение среднего 24-часового уровня ВГД при применении бримонидина (2 р./сут) составляет 14–19%. По данным некоторых исследований, минимальная эффективность приходится на поздний ночной и ранний утренний период, снижение ночной гипотензивной эффективности было сопоставимо с таковым при применении ББ [24].

Лечение с использованием ФК имеет ряд преимуществ. Они удобны в применении в связи с меньшей кратностью инстилляций и, следовательно, патологическим воздействием на эпителий роговицы и лучшими показателями комплаентности [5].

Рандомизированное двойное слепое исследование ($n=195$) в течение 12 нед. показало, что утреннее закапывание ФК латанопрост/тимолол (ФКЛТ) менее эффективно в снижении уровня ВГД, чем инстилляцией латанопроста однократно вечером и тимолола 2 р./сут [32, 33]. Более позднее 12-недельное двойное слепое рандомизированное исследование тех же авторов ($n=517$) показало, что инстилляцией ФКЛТ 1 раз вечером так же эффективно снижает офтальмотонус, как и совместное применение компонентов [34]. Результаты другого наблюдения: 37 ранее не получавших лечение пациентов разделили на 2 группы — одна получала вечером лечение латанопростом, другая — ФКЛТ. Через 8 нед. происходила смена режимов, было выявлено дополнительное снижение уровня ВГД на 1,5–2,9 мм рт. ст. при использовании ФКЛТ вечером [32]. В работе Д. Ловпаче показано, что на фоне применения ФКЛТ суточный профиль колебаний ВГД не отличался от физиологического и не зависел от исходного ВГД, однако при утренней инстилляцией препарата суточная стабилизация была более убедительной [35].

В 3-месячном проспективном многоцентровом перекрестном исследовании ($n=60$) применение ФК биматопрост/тимолол (ФКБимТ), назначаемой в вечерние часы, позволило добиться снижения ВГД на 35,3% от исходного, в то время как использование инстилляций утром — на 33,8% ($p=0,005$) [36]. В 3-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании А. Hommer et al. (2007) ФКБимТ сравнивали с применением биматопроста и тимолола или с монотерапией биматопростом ($n=445$). Утреннее применение ФКБимТ так же эффективно снижало уровень ВГД, как и сопутствующее лечение биматопростом вечером и тимололом 2 р./сут [37].

В 4-месячном исследовании у 32 пациентов определялась эффективность утреннего или вечернего применения ФК травопрост/тимолол (ФКТрТ). Было выявлено, что лучше снижение уровня ВГД происходит при утреннем использовании по сравнению с вечерним — 18,4 и 19,2 мм рт. ст. соответственно. Колебания уровня ВГД были менее выражены в первой группе — 3,8 и 5,1 мм рт. ст. соответственно [38]. В исследовании D.A. Hughes et al. (2005) средний уровень ВГД был достоверно на 1,0 мм рт. ст. ниже в 4 из 9 контрольных точек в группе, получавшей отдельные компоненты медикаментозной гипотензивной терапии ФКТрТ [39]. L. Quaranta et al. (2016) высказали предположение о том, что это может быть связано с тем, что ББ инстилляруют 2 р./сут, в то время как ФКТрТ используют 1 р./сут, и преимущественно утром [40]. Однако степень снижения уровня ВГД была выше в группе раздельного применения компонентов лишь к концу 1-го мес. наблюдения (7,7 и 8,7 мм рт. ст. соответственно), а к концу 12-го мес. эти показатели были практически идентичны (7,4 и 7,3 мм рт. ст. соответственно). Приверженность лечению была выше в группе ФКТрТ (60% и 43% соответственно) [41].

В проспективном плацебо-контролируемом исследовании с участием 2 групп пациентов, одна из которых в течение 3 мес. инстиллировала ФК тафлупрост/тимолол 0,5% утром (8:00), а другая — вечером (22:00), проводилось 24-часовое мониторирование уровня офтальмотонуса. По окончании каждого периода лечения тонометрами Гольдмана сидя (в 10:00, 14:00, 18:00, 22:00) и Перкинса лежа (в 2:00, 6:00) измерялся уровень ВГД. Результаты показали хорошее снижение среднего 24-часового ВГД в обеих группах ($p<0,001$). Однако вечерние инстилляцией

обеспечивали более низкие значения уровня ВГД в 4 временных точках между 6:00 и 18:00 и лучший профиль суточного ВГД ($p<0,05$) [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество и объем выполненных исследований, не получен однозначный ответ на вопрос об оптимальном времени инстилляцией антиглаукомных капель. С учетом понимания, что уровень ВГД не является постоянным показателем, целью медикаментозной терапии глаукомы является минимизация суточных флуктуаций и стабильное снижение офтальмотонуса в течение 24 ч. Правильным решением, возможно, может стать индивидуализированный подход к лечению каждого пациента с учетом знания суточного профиля ВГД, возраста, скорости прогрессирования заболевания. Лечение должно выстраиваться так, чтобы целевой уровень ВГД определялся в том числе и на основе информации о 24-часовой эффективности препаратов. Все это может быть достигнуто путем улучшения фармакотерапии глаукомы с использованием индивидуализированного подхода с применением хронофармакотерапии в ежедневной практике лечения таких пациентов.

Литература

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Офтальмология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
3. Tanna A.P., Johnson M. Ophthalmology. 2018;125(11):1741–1756. DOI: 10.1016/j.optha.2018.04.040.
4. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Ингибиторы Rho-киназы — новые препараты местной гипотензивной терапии глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2014;13(4):92–100.
5. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
6. Wagh D.W. Chronobiology, Circadian Variations and Chronotherapy of Glaucoma. JChRDD. 2013;4(2–3):45–52.
7. Гуськова Т.А., Либерман С.С. Значение хронобиологии для фармакологических и токсикологических исследований. Фармакология и токсикология. 1987;50(4):111–118.
8. Масленников А.И. О суточных колебаниях внутриглазного давления при глаукоме. Вестник офтальмологии. 1905;3:237–263.
9. Устинова Е.И. Методы ранней диагностики глаукомы. М.: Медицина; 1966.
10. Mansouri K., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Is 24-hour intraocular pressure monitoring necessary in glaucoma? Semin Ophthalmol. 2013;28(3):157–164. DOI: 10.3109/08820538.2013.771201.
11. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Егоров Е.А. и др. Производные характеристики офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после оперативного лечения при круглосуточном мониторинговании с применением современных технологий (пилотное исследование). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;2:65–74. DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-2-65-74.
12. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Куроедов А.В. и др. Суточный мониторинг внутриглазного давления: возможности и перспективы. Национальный журнал глаукома. 2018;17(3):77–85. DOI: 10.25700/NJG.2018.03.09.
13. Брежнев А.Ю. Особенности медикаментозного лечения псевдоэкссфолиативной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;4:220–223. DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-220-223.
14. Kim J.H., Caprioli J. Intraocular Pressure Fluctuation: Is It Important? J Ophthalmic Vis Res. 2018;13(2):170–174. DOI: 10.4103/jovr.jovr_35_18.
15. Quaranta L., Katsanos A., Russo A., Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. Surv Ophthalmol. 2013;58(1):26–41. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.05.003.
16. Caprioli J., Coleman A.L. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. Ophthalmology. 2008;115(7):1123–1129. DOI: 10.1016/j.optha.2007.10.031.
17. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J. et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma. 2000;9(2):134–142. DOI: 10.1097/00061198-200004000-00002
18. Matlach J., Bender S., König J. et al. Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. Clin Ophthalmol. 2018;13:9–16. DOI: 10.2147/OPTh.S186526.
19. Stewart W.C., Konstas A.G., Nelson L.A. et al. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. Ophthalmology. 2008;115:1117–1122. DOI: 10.1016/j.optha.2007.10.004.

20. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения. Национальный журнал глаукома. 2018;17(2):65–83.
21. Gazizova I., Avdeev R., Aleksandrov A. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(12):6470. DOI: 10.17816/OV2015143-60.
22. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C. et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1295–1304. DOI: 10.1016/S01406736(14)62111-5.
23. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. Офтальмологические ведомости. 2017;10(1):40–52. DOI: 10.17816/OV10140-52.
24. Konstas A., Quaranta L., Bozkurt B. et al. 24-h Efficacy of Glaucoma Treatment Options. *Adv Ther.* 2016;33:481–517. DOI:10.1007/s12325-016-0302-0.
25. Konstas A.G., Mikropoulos D., Kaltsos K. et al. 24-hour intraocular pressure control obtained with evening- versus morning-dosed travoprost in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2006;113(3):446–500. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.053.
26. Ford B.A., Gooi M., Carlsson A., Crichton A.C. Morning dosing of once-daily glaucoma medication is more convenient and may lead to greater adherence than evening dosing. *J Glaucoma.* 2013;22(1):1–4. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31822e622f.
27. Riva I., Katsanos A., Floriani I. et al. Long-term 24-hour intraocular pressure control with travoprost monotherapy in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2014;23(8):535–540. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000073.
28. Kahook M.Y., Noecker R.J. Evaluation of adherence to morning versus evening glaucoma medication dosing regimens. *Clin Ophthalmol.* 2007;1(1):79–83.
29. Киселева О.А., Бессмертный А.М., Якубова Л.В. и др. Эффективность и безопасность препарата **Травапресс** у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2019;135(1):67–73. DOI: 10.17116/oftalma201913501167.
30. Lee P.W., Doyle A., Stewart J.A. et al. Metaanalysis of timolol on diurnal and nighttime intraocular pressure and blood pressure. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(6):1035–1041. DOI: org/10.1177/112067211002000602.
31. Quaranta L., Katsanos A., Floriani I. et al. Circadian intraocular pressure and blood pressure reduction with timolol 0.5% solution and timogel 0.1% in patients with primary open-angle glaucoma. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(10):1552–1557. DOI: 10.1177/0091270011420254.
32. Higginbotham E.J., Olander K.W., Kim E.E. et al. Fixed combination of latanoprost and timolol vs individual components for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 2010;28(2):165–172. DOI: 10.1001/archophthol.2009.384.
33. Diestelhorst M., Larsson L.I., European Latanoprost Fixed Combination Study Group A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(2):199–203. DOI: 10.1136/bjo.2003.018234.
34. Diestelhorst M., Larsson L.I. European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology.* 2006;113(1):70–76. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.027.
35. Ловичаев Д.В. Опыт применения фиксированной комбинации **Дуопрост** (Rompharm Company) у пациентов с развитой стадией ПООГ. Российский офтальмологический журнал. 2015;9(2):83–87.
36. Konstas A.G., Holló G., Mikropoulos D. et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(2):209–213. DOI: 10.1136/bjo.2008.155317.
37. Hommer A. Ganfort Investigators Group I A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03% / timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(1):53–62. DOI: 10.1177/112067210701700436.
38. Schuman J.S., Katz G.J., Lewis R.A. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):242–250. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.02.058.
39. Hughes B.A., Bacharach J., Craven E.R. et al. A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004% / timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2005;14(5):392–399. DOI: 10.1097/01.ijg.0000176935.08392.14.
40. Quaranta L., Biagioli E., Riva I. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(4):382–389. DOI: 10.1089/jop.2012.0186.
41. Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций и их отдельных компонентов в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019;19(1):13–19. DOI: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-13-19.
42. Konstas A.G., Katsanos A., Athanasopoulos G.P. et al. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: comparative 24-h efficacy administered morning or evening in open-angle glaucoma patients. *Exp Opin Pharm.* 2018;19(18):1981–1988. DOI: 10.1080/14656566.2018.1534958.

References

1. National guidelines in glaucoma for practitioners. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
2. Ophthalmology: National guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
3. Tanna A.P., Johnson M. *Ophthalmology.* 2018;125(11):1741–1756. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.04.040.
4. Petrov S.Y., Safonova D.M. Rho-kinase inhibitors — new topical hypotensive drugs in the glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2014;13(4):92–100 (in Russ.).
5. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. National glaucoma guidelines. M.: GEOTAR-Media. 2015 (in Russ.).
6. Wagh D.W. Chronobiology, Circadian Variations and Chronotherapy of Glaucoma. *JChRDD.* 2013;4(2–3):45–52.
7. Guskova T.A., Lieberman S.S. The importance of chronobiology for pharmacological and toxicological studies. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1987;50(4):111–118 (in Russ.).
8. Maslennikov A.I. About diurnal fluctuation of intraocular pressure in glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 1905;22(3):212–237 (in Russ.).
9. Ustinova E.I. Methods of early glaucoma diagnosis. Moscow: Medicine; 1966 (in Russ.).
10. Mansouri K., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Is 24-hour intraocular pressure monitoring necessary in glaucoma? *Semin Ophthalmol.* 2013;28(3):157–164. DOI: 10.3109/08820538.2013.771201.
11. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Egorov E.A. et al. New characteristics of IOP level in primary open-angle glaucoma patients before and after surgery on the background of round-the-clock monitoring with the use of modern technology (pilot study). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;2:65–74 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-2-65-74.
12. Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Kuroyedov A.V. et al. 24-hour intraocular pressure monitoring: opportunities and challenges. *Natsional'nyi Zhurnal Glaukoma.* 2018;17(3):77–85 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2018.03.09.
13. Brezhnev A.Yu. Hallmarks of medical treatment of pseudoexfoliative glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;4:220–223 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-220-223.
14. Kim J.H., Caprioli J. Intraocular Pressure Fluctuation: Is It Important? *J Ophthalmic Vis Res.* 2018;13(2):170–174. DOI: 10.4103/jovr.jovr_35_18.
15. Quaranta L., Katsanos A., Russo A., Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(1):26–41. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.05.003.
16. Caprioli J., Coleman A.L. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2008;115(7):1123–1129. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.031.
17. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J. et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000;9(2):134–142. DOI: 10.1097/00061198-200004000-00002.
18. Matlach J., Bender S., König J. et al. Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. *Clin Ophthalmol.* 2018;13:9–16. DOI: 10.2147/OPHT.S186526.
19. Stewart W.C., Konstas A.G., Nelson L.A. et al. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008;115:1117–1122. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.004.
20. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Comparison of primary open-angle glaucoma treatment regimens for patients with disease progression characteristics. Part 2. The efficacy of initial hypotensive treatment regimens. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2018;17(2):65–83 (in Russ.).
21. Gazizova I., Avdeev R., Aleksandrov A. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(12):6470. DOI: 10.17816/OV2015143-60.
22. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C. et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1295–1304. DOI: 10.1016/S01406736(14)62111-5.
23. Astakhov Yu.S., Nечипоренко P.A. Prostaglandin analogues: past, present, and future. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2017;10(1):40–52 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV10140-52.
24. Konstas A., Quaranta L., Bozkurt B. et al. 24-h Efficacy of Glaucoma Treatment Options. *Adv Ther.* 2016;33:481–517. DOI:10.1007/s12325-016-0302-0.
25. Konstas A.G., Mikropoulos D., Kaltsos K. et al. 24-hour intraocular pressure control obtained with evening- versus morning-dosed travoprost in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2006;113(3):446–500. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.053.
26. Ford B.A., Gooi M., Carlsson A., Crichton A.C. Morning dosing of once-daily glaucoma medication is more convenient and may lead to greater adherence than evening dosing. *J Glaucoma.* 2013;22(1):1–4. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31822e622f.
27. Riva I., Katsanos A., Floriani I. et al. Long-term 24-hour intraocular pressure control with travoprost monotherapy in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2014;23(8):535–540. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000073.
28. Kahook M.Y., Noecker R.J. Evaluation of adherence to morning versus evening glaucoma medication dosing regimens. *Clin Ophthalmol.* 2007;1(1):79–83.
29. Kiseleva O.A., Bessmertny A.M., Yakubova L.V. et al. Efficiency and safety of the drug **Tравапресс** in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2019;135(1):67–73 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201913501167.
30. Lee P.W., Doyle A., Stewart J.A. et al. Metaanalysis of timolol on diurnal and nighttime intraocular pressure and blood pressure. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(6):1035–1041. DOI: org/10.1177/112067211002000602.
31. Quaranta L., Katsanos A., Floriani I. et al. Circadian intraocular pressure and blood pressure reduction with timolol 0.5% solution and timogel 0.1% in patients with primary open-angle glaucoma. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(10):1552–1557. DOI: 10.1177/0091270011420254.

32. Higginbotham E.J., Olander K.W., Kim E.E. et al. Fixed combination of latanoprost and timolol vs individual components for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 2010;28(2):165–172. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.384.
33. Diestelhorst M., Larsson L.I., European Latanoprost Fixed Combination Study Group A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(2):199–203. DOI: 10.1136/bjo.2003.018234.
34. Diestelhorst M., Larsson L.I. European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology.* 2006;113(1):70–76. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.027.
35. Lovpache D.N. An experience of using the fixed combination **Duoprost** (Rompharm) in patients with advanced primary open angle glaucoma. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal.* 2015;9(2):83–87 (in Russ.).
36. Konstas A.G., Holló G., Mikropoulos D. et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(2):209–213. DOI: 10.1136/bjo.2008.155317.
37. Hommer A. Ganfort Investigators Group I A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(1):53–62. DOI: 10.1177/112067210701700436.
38. Schuman J.S., Katz G.J., Lewis R.A. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):242–250. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.02.058.
39. Hughes B.A., Bacharach J., Craven E.R. et al. A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2005;14(5):392–399. DOI: 10.1097/01.ijg.0000176935.08392.14.
40. Quaranta L., Biagioli E., Riva I. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(4):382–389. DOI: 10.1089/jop.2012.0186.
41. Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V. Comparative analysis of the efficacy and safety of fixed-dose combinations versus their individual components for open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019;19(1):13–19 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-13-19.
42. Konstas A.G., Katsanos A., Athanasopoulos G.P. et al. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: comparative 24-h efficacy administered morning or evening in open-angle glaucoma patients. *Exp Opin Pharm.* 2018;19(18):1981–1988. DOI: 10.1080/14656566.2018.1534958.

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;

³Газизова Ильмира Рифовна — д.м.н., заведующая отделением, ORCID iD 0000-0003-4611-9931;

^{4,5}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, начальник офтальмологического отделения, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;

⁶Онуфрийчук Олег Николаевич — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-6841-3547.

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.

³ФГБНУ «ИЭМ». 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

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

⁵ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

⁶ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. 196603, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68.

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 18.03.2020.**

About the authors:

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

²Andrey Yu. Brezhnev — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5597-983X;

³Ilmira R. Gazizova — MD, PhD, Head of the Department, ORCID iD 0000-0003-4611-9931;

^{4,5}Aleksandr V. Kuroyedov — MD, PhD, Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;

⁶Oleg N. Onufriichuk — MD, PhD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0001-6841-3547.

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

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

³Institute of Experimental Medicine of the Russian Academy of Sciences. 12, Academician Pavlov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation.

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

⁵Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

⁶G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery. 64–68, Parkovaya str., Pushkin, 196603, 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 18.03.2020.**

Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики

И.Р. Газизова¹, Ю.А. Дешева¹, Т.В. Гаврилова², В.А. Черешнев^{2,3}

¹ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

³ИИФ УрО РАН, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

По данным Американской академии офтальмологии, вспышка коронавирусной инфекции может вызывать вирусный фолликулярный конъюнктивит. Однако пути передачи и тропность к клеткам конъюнктивы до сих пор остаются дискуссионными вопросами. В предлагаемом обзоре литературы представлены данные немногочисленных исследований о возможном вовлечении в процесс заболевания глазной поверхности и механизмы защиты глаз от вируса SARS-CoV-2.

Хотя лишь у доли пациентов с COVID-19 проявились признаки конъюнктивита и только у части больных был положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) при соскобе с конъюнктивы, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше охарактеризовать присутствие генетического материала SARS-CoV-2 в слезной жидкости и определить, происходит ли передача этого вируса через слизистую оболочку конъюнктивы и/или секреты.

Возможная передача нового коронавируса через глазную поверхность вызывает серьезную обеспокоенность у офтальмологов. Таким образом, при обследовании, требующем близкого физического контакта с пациентом, возникает высокий риск передачи SARS-CoV-2 офтальмологу. Следовательно, обследование должно выполняться врачом с использованием средств индивидуальной защиты.

Проведенный обзор доступной литературы должен помочь врачам определять глазные проявления инфекции COVID-19 и соблюдать меры профилактики.

Ключевые слова: глаз, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, глазные проявления коронавируса, конъюнктивит, Актипол-М.

Для цитирования: Газизова И.Р., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):92–96. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96.

The prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus (COVID-19) and preventive measures

I.R. Gazizova¹, Yu.A. Desheva¹, T.V. Gavrilova², V.A. Chereshev^{2,3}

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

²Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

³Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

According to the American Academy of Ophthalmology, coronavirus infection can cause follicular conjunctivitis. However, transmission pathways and conjunctival tropism of SARS-CoV-2 are still disputable. This paper reviews a few studies on the possible involvement of SARS-CoV-2 in ocular surface diseases and ocular defence mechanisms against viruses.

More research is needed to describe the presence of viral RNA in tears and to determine whether SARS-CoV-2 is transmitted by the contact with conjunctiva and/or through secrets although conjunctivitis was diagnosed in only a few patients with COVID-19 and only a few patients were positive for SARS-CoV-2 by conjunctival polymerase chain reaction (PCR).

Potential transmission of novel coronavirus through the ocular surface is of great concern to ophthalmologists. Considering this, close proximity eye examinations (when physical touch is required) are associated with high risks of SARS-CoV-2 transmission to ophthalmologists. Therefore, examinations should be performed using personal protective equipment.

The review of available data will help understand ocular manifestations of SARS-CoV-2 infection and keep preventive measures.

Keywords: eye, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, ocular manifestations of coronavirus, conjunctivitis, Actipol-M.

For citation: Gazizova I.R., Desheva Yu.A., Gavrilova T.V., Chereshev V.A. The prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus (COVID-19) and preventive measures. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):92–96. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Американской академии офтальмологии, вспышка коронавирусной инфекции может вызывать вирус-

ный фолликулярный конъюнктивит. Однако пути передачи и тропность к клеткам конъюнктивы до сих пор остаются дискуссионными вопросами. Сообщается, что пациенты,

у которых наряду с респираторными симптомами отмечается конъюнктивит, могут быть заражены данным вирусом. В предлагаемом обзоре литературы представлены данные немногочисленных исследований о возможном вовлечении в процесс заболевания глазной поверхности и механизмы защиты глаз от вируса SARS-CoV-2.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ О КОРОНАВИРУСЕ SARS-CoV-2

Коронавирусы — это одноцепочечные оболочечные РНК-вирусы, при этом 4 типа человеческих коронавирусов (HCoV-229E, -NL63, -OC43 и -HKU1) вызывают инфекции верхних дыхательных путей и простудные заболевания. Такие коронавирусы животного происхождения, как SARS-CoV 2002, MERS-CoV 2012, SARS-CoV-2, могут привести к острой дыхательной недостаточности у людей [1–3]. Вирусы данных групп связываются с клетками эпителия дыхательных путей и кишечными клетками, вызывая цитопатические изменения.

При пандемии, которая объявлена ВОЗ 11 марта 2020 г., образцы промывных вод бронхов от пациента с COVID-19 впервые дали положительный результат на пан-бета-коронавирус при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (РВ-ПЦР) [4]. Полногеномное секвенирование вируса было выполнено с помощью нанопорового секвенирования Illumina. Биоинформационный анализ показал, что вирус несет типичные черты семейства коронавирусов и филогенетически относится к линии 2B бета-коронавирусов. При сравнении последовательностей генома вируса SARS-CoV-2 и других бета-коронавирусов было выявлено 96% сходство нового коронавируса с SARS-подобным штаммом коронавируса летучей мыши BatCovRaTG13 и то, что шиповидный (S) белок в вирусе связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) на клеточной поверхности [3–7].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 диагностируется путем тестирования с использованием специальных наборов РТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) для 2019-nCoV (нового коронавируса 2019 г.) для выявления гена RdRp (РНК-зависимой РНК-полимеразы / РНК-репликазы) и варибельного гена S-белка [8]. Кроме того, определяют сывороточные IgM и IgG для выявления активной или перенесенной инфекции.

Известно, что передача SARS-CoV-2 чаще всего происходит воздушно-капельным путем при тесном контакте с зараженными пациентами или через прямой контакт с инфицированными людьми или зараженными объектами [5, 9]. Социальная изоляция и индивидуальная защита чрезвычайно важны для предотвращения распространения инфекции. Содержащие вирус аэрозольные частицы, попадающие в окружающую среду при чихании, кашле и выдохе, могут попасть в рот, на слизистую оболочку носа и конъюнктиву. По этой причине ВОЗ заявляет, что все работники здравоохранения, находящиеся в контакте с пациентом, у которого подозревается COVID-19, должны закрывать свои глаза, рот и нос защитными очками, масками, фильтрующими масками и экраном для защиты лица [5].

С первых дней борьбы с пандемией в России Министерством здравоохранения для специалистов, работающих в сфере оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, изданы и постоянно обновляются «Вре-

менные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» [10].

ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Передача нового коронавируса через глазную поверхность и слизистую оболочку вызывает серьезную обеспокоенность у офтальмологов. G. Wang, врач, специализирующийся на лечении пневмонии, заболел конъюнктивитом 22 января 2020 г. во время посещения г. Ухань для осмотра пациента с дыхательной недостаточностью. Позже у него выявили положительный результат теста на SARS-CoV-2 и предположили, что глазная инфекция была альтернативным путем передачи вируса [11]. L. Wenliang, офтальмолог, работающий в Ухане, заразился и впоследствии умер от коронавирусной инфекции COVID-19 в начале января 2020 г. после контакта с пациентом, которого осматривал по поводу глаукомы [12]. В отчете, опубликованном в журнале *The Lancet* в феврале 2020 г., и в редакционной статье, опубликованной в «Британском журнале офтальмологии» в марте, говорится, что в свете предыдущих публикаций о коронавирусе и SARS поверхность глаза является потенциальной тканью-мишенью для проникновения SARS-CoV-2 [13, 14]. Ранее было известно, что некоторые коронавирусы вызывают конъюнктивит у людей [15, 16]. У человека коронавирус HCoV-NL63 был впервые выделен у ребенка с бронхолитом и конъюнктивитом [15], а в более поздней публикации сообщалось, что конъюнктивит присутствовал у 17% (n=3) из 18 детей с респираторной инфекцией, у которых мазки из носа оказались положительными на HCoV-NL63 [16].

S. Loon et al. в 2004 г. опубликовали исследование, проведенное в Сингапуре, в котором они отбирали образцы слезной жидкости 36 пациентов с подозрением на SARS в течение 12 дней и анализировали их с помощью ПЦР [17]. У 8 из этих пациентов впоследствии был серологически диагностирован SARS, в то время как образцы слезной жидкости у 3 пациентов (37,5%) дали положительный результат с помощью ПЦР. Результаты теста образцов слезной жидкости были отрицательными в остальных пробах у пациентов с подозрением на заболевание. Сообщалось, что у всех пациентов с положительными результатами ПЦР образцы слезной жидкости были собраны на ранней стадии. Авторы заявили, что сбор пробы слезной жидкости является чрезвычайно простым и легко воспроизводимым, и поэтому, вероятно, его можно было бы использовать для диагностических целей на ранней стадии заболевания. В исследовании отмечено, что офтальмологи и другие медицинские работники работают в непосредственной близости от глаз пациентов и это может быть путем передачи инфекции. Инфекция может передаваться при аппланационной тонометрии Гольдмана, установке контактных линз и оправы для очков. Авторы также заявили, что по этой причине соблюдение медицинскими работниками правил в отношении средств индивидуальной защиты (маска, халат, перчатки и защитные очки / маска для лица) является обязательным при обследовании и лечении пациентов с SARS [17]. В научной литературе обсуждается вопрос о путях появления SARS-CoV в слезной жидкости [3]. Рассматривается возможность передачи воздушно-капельным путем, восходящим путем — от верхних дыхательных

путей через носослезный проток и гематогенным путем от слезной железы.

В исследовании, опубликованном Chan et al. в 2004 г., у 20 пациентов с SARS были взяты образцы мазков из носоглотки, кала, слезы и конъюнктивы, 17 из которых были подтвержденными случаями [18]. Образцы мазка из носоглотки и кала у 5 (29,4%) из 17 пациентов дали положительный результат на SARS-CoV при тестировании с помощью ПЦР, в то время как SARS-CoV не удалось обнаружить с помощью обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) или культуральным методом ни в одном из образцов слезы/конъюнктивы. Было предложено несколько возможных объяснений отрицательных результатов теста. Результаты могли быть ложноотрицательными, и сбор большего количества образцов мог улучшить чувствительность, или вирус и его генетический материал могут выявляться в слезной жидкости только в коротком промежутке во время болезни, или вирус не присутствует в слезе. Авторы пришли к выводу, что проверка на наличие вируса в слезной жидкости или мазках из конъюнктивы не играет большой роли в скрининге заболеваний.

Исследований по COVID-19 крайне мало в связи с относительной новизной вируса, его вызывающего. В исследовании, проведенном в Китае, J. Xia et al. дважды собрали слезную жидкость (мазок с конъюнктивы) и образцы слюны у 30 пациентов с COVID-19 [19]. Только у 1 пациента наблюдался конъюнктивит (гиперемия и серозное отделяемое), и 2 образца слезы у него дали положительный результат при ОТ-ПЦР, но вирус не был выделен, в то время как остальные 58 образцов слезной жидкости от других пациентов дали отрицательный результат. Из 60 образцов слюны 55 дали положительный результат. J. Xia et al. полагают, что SARS-CoV-2 может быть обнаружен в слезной жидкости у пациентов с пневмонией и конъюнктивитом. Авторы также утверждают, что хотя вероятность присутствия вируса в образцах слезы и конъюнктивы невелика у пациентов без клинических признаков конъюнктивита, это не означает, что конъюнктивита не может выступать в качестве пути его проникновения. Поскольку офтальмологи находятся в непосредственной близости от пациентов во время обследования, выдыхаемый воздух с содержанием капелек слюны пациента может попасть на лицо и вызвать инфекцию, что делает использование защитных очков абсолютной необходимостью.

Наконец, согласно статье I.S.Y. Jun et al., культивирование вируса и проведение РВ-ПЦР 64 образцов слезной жидкости, собранных одновременно с мазками из носоглотки у 17 пациентов с COVID-19 через 3 и 20 дней после появления начальных симптомов, не смогли выявить присутствие SARS-CoV-2 в слезе [20]. Глазные симптомы не наблюдались ни у одного из обследуемых, но у 1 пациента в больнице развилось покраснение конъюнктивы и хемоз. Хотя эти результаты могут показаться обнадеживающими, они привели к спорам о том, что отрицательные результаты можно объяснить отсутствием активного конъюнктивита во время сбора образцов, небольшим количеством образцов конъюнктивы и слезы, а также тем фактом, что образцы были собраны через 2–3 нед. после появления симптомов, когда вирусная нагрузка снижается [21].

В исследовании китайских ученых с большой выборкой (1099 пациентов с проявлениями COVID-19) были выявле-

ны клинические признаки конъюнктивита лишь у 9 человек (0,8%). Проявления конъюнктивита были установлены у 5 (0,5%) больных среди пациентов с умеренным течением основного заболевания и у 4 (2,3%) — среди пациентов с тяжелым течением болезни [22]. В другой же публикации с небольшой выборкой (38 пациентов с заболеванием) авторами показано, что у 28 пациентов были положительные результаты выявления SARS-CoV-2 при ОТ-ПЦР мазков из носоглотки, но только у 2 были положительные результаты при ОТ-ПЦР мазков из конъюнктивы. У 12 пациентов (32%) имелись глазные проявления конъюнктивита, включая гиперемию конъюнктивы, хемоз и слезотечение. Почти у всех пациентов (92%) с глазными симптомами были положительные результаты на SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки; 6 из этих пациентов были с тяжелой стадией заболевания [23].

Согласно другому предположению SARS-CoV-2 проникает в клетки путем связывания S-белка с АПФ2 в респираторном и легочном эпителии, поскольку АПФ2 не экспрессируется в конъюнктиве или эпителии роговицы [24], а экспрессируется только в пигментном эпителии сетчатки. Вирус может проникать в слезу воздушно-капельным путем и затем переноситься в дыхательные пути через носослезный канал, поэтому работникам здравоохранения рекомендуется использовать защитные очки.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

G.D. Seitzman, T. Doan заявили, что на долю отрасли здравоохранения приходится 11% заражений вирусом и происходит это, главным образом, при передаче воздушно-капельным путем [21]. Они отметили, что риск заражения этой инфекцией намного выше при осмотре с помощью щелевой лампы и других способах применения офтальмологической визуализации, когда происходит более тесный контакт лицом к лицу, поскольку количество вирусов особенно высоко в полости носа. Так как SARS-CoV-2 может выживать в воздухе не менее 3 ч [25], они рекомендуют не разговаривать во время осмотра с использованием щелевой лампы и максимально сокращать время проведения исследования.

В руководствах Американской академии офтальмологии и обзоре T.H.T. Lai et al. делятся своим опытом относительно инфекционного контроля в офтальмологической практике во время пандемии COVID-19 [12, 26]. Рекомендуется проводить обследование пациентов только в чрезвычайных обстоятельствах и всегда проверять пациентов на SARS-CoV-2 до офтальмологического обследования (FTOCC: лихорадка или симптомы инфекции дыхательных путей; недавний анамнез поездок; род занятий (медицинский работник), контакт с человеком, у которого есть COVID-19, и наличие определенных симптомов в семье (кластер)). Рекомендуется также отложить прием не менее чем на 14 дней для лиц, подозреваемых на наличие COVID-19, и рассматривать пациентов с конъюнктивитом как заразных (инфекционных) носителей.

В нашей стране благодаря совместной работе Общества офтальмологов России и Российского глаукомного общества была создана памятка для информирования и проведения офтальмологической помощи в чрезвычайных ситуациях. В памятке представлены рекомендации и порядок действий врачей-офтальмологов в условиях пандемии COVID-19 [27].

Таким образом, при обследовании, требующем физического контакта с пациентом, возникает высокий риск передачи SARS-CoV-2 офтальмологу. Следовательно, процедуры обследования, такие как офтальмоскопия, биомикроскопия и рефракционная коррекция, не должны выполняться врачом без средств индивидуальной защиты. Дезинфекция приборов и инструментов должна быть постоянной для всех процедур, которые требуют контакта с поверхностью глаза. Все поверхности, к которым пациенты прикасались как внутри, так и снаружи кабинета, в т. ч. внешние поверхности, такие как ручка входной двери, дверной звонок и кнопки лифта, требуют регулярной дезинфекции. Следовательно, число пациентов на приеме должно быть уменьшено, за исключением экстренных случаев, которые нельзя откладывать. Чрезвычайно важно обучать пациентов принимать меры предосторожности для предотвращения инфицирования через глазную поверхность. Пациентам следует рекомендовать не тереть глаза и избегать любого контакта немытых рук с глазами. Следует строго соблюдать правила гигиены, особенно при использовании контактных линз, и при необходимости вместо линз следует рекомендовать использование очков.

В настоящее время в доступной литературе практически нет данных о специфическом лечении конъюнктивитов, вызванных новой коронавирусной инфекцией. Можно предположить, что в комплексной неспецифической топической терапии вирусных конъюнктивитов возможно использовать препараты с иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Одним из таких препаратов можно считать отечественный препарат Актипол®-М — 0,007% раствор парааминобензойной кислоты в виде глазных капель, обладающий вирусостатическим и интерферон-индуцирующим действием [28]. Доказано, что в основе противовирусного действия парааминобензойной кислоты лежит ее способность вызывать индукцию эндогенного интерферона и оказывать вирулицидное, антиоксидантное и антитромботическое действие [29].

Необходимо помнить, что в период пандемии для каждого пациента используется только один индивидуальный подписанный флакон с глазными каплями или препараты в монодозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор доступной литературы должен помочь врачам выявлять глазные проявления инфекции COVID-19. Хотя лишь у доли пациентов с болезнью проявились признаки конъюнктивита и только у части больных был положительный результат ОТ-ПЦР при соскобе с конъюнктивы, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше охарактеризовать присутствие генетического материала SARS-CoV-2 в образцах конъюнктивы и определить, происходит ли передача этого вируса через слизистую оболочку конъюнктивы и/или секреты.

Необходимо также помнить, что конъюнктивит во время пандемии может быть единственным признаком COVID-19. В связи с этим при обследовании пациентов офтальмологом нужно быть предельно внимательными и осторожными, не пренебрегать санитарными правилами, использовать СИЗ. Можно предположить, что в комплексной неспецифической топической терапии вирусных конъюнктивитов в возникшей ситуации возможно использовать препарат с иммуномодулирующей и противовирусной активностью Актипол-М.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «НПМП «Акти-М» за оказанную помощь в технической редакции и обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "NPMP "Akti-M" for the assistance in technical edition and cooperation between the authors.

Литература/References

- Habibzadeh P., Stoneman E.K. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med.* 2020;11:65–71. DOI: 10.15171/ijoem.2020.1921.
- Su S., Wong G., Shi W. et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24:490–502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
- Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;16:1–5. DOI: 10.1080/09273948.2020.1738501.
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (Electronic resource). URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Access date: 24.04.2020.
- World Health Organization. Origin of SARS-CoV-2 (26 March 2020). (Electronic resource). URL: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/who-recommendations-to-reduce-risk-of-transmission-of-emerging-pathogens-from-animals-to-humans-in-live-animal-markets>. Access date: 24.04.2020.
- Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:221–236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;22:395:565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020. (Electronic resource). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330676/9789240000971-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Access date: 24.04.2020.
- She J., Jiang J., Ye L. et al. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Transl Med.* 2020;20:9:19. DOI: 10.1186/s40169-020-00271-z.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 6 (28.04.2020). (Электронный ресурс). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf. Дата обращения: 29.04.2020.
- [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 6 (28.04.2020) (Electronic resource). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf. Access date: 29.04.2020 (in Russ.).]
- Yan A. Chinese expert who came down with Wuhan coronavirus after saying it was controllable thinks he was infected through his eyes China: South China morning post. (Electronic resource). URL: <https://www.scmp.com/news/china/article/3047394/chinese-expert-who-came-down-wuhan-coronavirus-after-saying-it-was>. 2020. Access date: 29.04.2020.
- Lai T.H.T., Tang E.W.H., Chau S.K.Y. et al. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Mar 3. DOI: 10.1007/s00417-020-04641-8.
- Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395:e39. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
- Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y. et al. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eye-wear. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:297–298. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-315994.
- Van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F. et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10:368–373. DOI: 10.1038/nm1024.
- Vabret A., Mourez T., Dina J. et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1225–1229. DOI: 10.3201/eid1108.050110.
- Loon S-C., Teoh S.C.B., Oon L.L.E. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:861–863. DOI: 10.1136/bjo.2003.035931
- Chan W.M., Yuen K.S., Fan D.S. et al. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:968–969. DOI: 10.1136/bjo.2003.039461.
- Xia J., Tong J., Liu M. et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020 Feb 26. DOI: 10.1002/jmv.25725.
- Jun I.S.Y., Anderson D.E., Kang A.E.Z. et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology* 2020 in Press. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.03.026.
- Seitzman G.D., Doan T. No time for tears. *Ophthalmology* 2020. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.03.030.
- Guan W., Ni Z., Hu Yu. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Decease 2019 in China. *New Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

23. Wu P., Duan F., Luo C. et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* Published online March 31, 2020. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
24. Choudhary R., Kapoor M.S., Singh A. et al. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29:7–16. DOI: 10.1016/j.joco.2016.09.009.
25. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine.* 2020 Apr 16;382(16):1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc200497.
26. American Academy of Ophthalmology. Alert: Important coronavirus updates for ophthalmologists. (Electronic resource). URL: <https://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context>. Access date: 29.04.2020.
27. Коронавирус. Памятка для офтальмологов. Электронный ресурс. URL: https://www.oor.ru/files/novosti/pamyatka_po_koronavirusu.pdf. Дата обращения: 29.04.2020.
- [Coronavirus. Check list for ophthalmologists. (Electronic resource). URL: https://www.oor.ru/files/novosti/pamyatka_po_koronavirusu.pdf. Access date: 29.04.2020 (in Russ.)].
28. Мусаев Галбинур П.И., Акберова С.И., Гусева Т.С. и др. Влияние актипола на уровень интерферона в слезной жидкости (клинико-лабораторные исследования). *Вестник офтальмологии.* 2001;117(6):33–35.
- [Musaev Galbinur P.I., Akberova S.I., Guseva T.S. et al. The effect of actipol on the level of interferon in the lacrimal fluid (clinical and laboratory studies). *Vestnik Oftal'mologii.* 2001;117(6):33–35 (in Russ.)].
29. Акберова С.И., Тазулахова Э.Б., Мусаев Галбинур П.И., Мамедова В.М. Влияние пара-аминобензойной кислоты (АКТИПОЛ®) на продукцию интерлейкина-6 у больных с герпетическими кератитами. *Vestnik Oftal'mologii.* 2006;122(5):23–26.
- [Akberova S.I., Tazulakhova E.B., Musaev Galbinur P.I., Mamedova V.M. Effect of para-aminobenzoic acid (AKTIPOL®) on the production of interleukin-6 in patients with herpetic keratitis. *Bulletin of Ophthalmology.* 2006;122(5):23–26 (in Russ.)].

Сведения об авторах:

¹Газизова Ильмира Рифовна — д.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-4611-9931;

¹Дешева Юлия Андреевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела вирусологии, ORCID iD 0000-0001-9794-3520;

²Гаврилова Татьяна Валерьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-2071-9322;

^{2,3}Черешнев Валерий Александрович — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID iD 0000-0003-4329-147X.

¹ФГБНУ «ИЭМ». 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

²ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

³ИИФ УрО РАН. 620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106.

Контактная информация: Газизова Ильмира Рифовна, e-mail: ilmirafa88@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.04.2020.

About the authors:

¹Ilmira R. Gazizova — MD, PhD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0003-4611-9931;

¹Yuliya A. Desheva — MD, PhD, Leading Researcher of the Division of Virology, ORCID iD 0000-0001-9794-3520;

²Tat'yana V. Gavrilova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-2071-9322;

^{2,3}Valeriy A. Chereshev — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Principal Investigator, ORCID iD 0000-0003-4329-147X.

¹Institute of Experimental Medicine. 12, Academician Pavlov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation.

²Academician E.A. Vagner Perm State Medical University. 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation.

³Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 106, Pervomaiskaya str., Ekaterinburg, 620049, Russian Federation.

Contact information: Ilmira R. Gazizova, e-mail: ilmirafa88@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 18.04.2020.

Анти-VEGF терапия пролиферативной диабетической ретинопатии: от исследований к реальной клинической практике

Э.А. Абдулаева¹, Э.Л. Минхузина^{1,2}, А.Н. Кусков²

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

²ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из серьезных микрососудистых осложнений сахарного диабета. По мере развития заболевания тяжёлая непролиферативная ДР с 50-процентной вероятностью в течение 1 года прогрессирует до пролиферативной ДР (ПДР). Изменение многих метаболических каскадов, продукция провоспалительных цитокинов и факторов роста вовлечены в патогенез ДР, отмечаются усиленный ликедеж в результате нарушения гематоретинального барьера и патологическая неоваскуляризация, свидетельствующая об усилении тяжести ДР. Появление анти-VEGF агентов изменило парадигму терапии неоваскуляризации — они воздействуют на основную патофизиологическую мишень в развитии ДР. В настоящее время продолжается активное изучение роли ингибиторов VEGF в лечении ПДР. В статье представлен краткий обзор основных исследований применения ранибизумаба у пациентов с ПДР, а также описаны два клинических наблюдения лечения ПДР с помощью интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб, выполнявшихся согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, в течение 1 года. Данные нескольких клинических исследований доказали, что анти-VEGF терапия является как минимум альтернативой панретинальной лазерной коагуляции при терапии ПДР. Наши клинические наблюдения подтвердили целесообразность терапии ранибизумабом в реальной клинической практике.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, сосудистый эндотелиальный фактор роста, анти-VEGF.

Для цитирования: Абдулаева Э.А., Минхузина Э.Л., Кусков А.Н. Анти-VEGF терапия пролиферативной диабетической ретинопатии: от исследований к реальной клинической практике. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):97–103. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-97-103.

Anti-VEGF therapy for proliferative diabetic retinopathy: translating research evidence into clinical practice

E.A. Abdulaeva¹, E.L. Minkhuzina^{1,2}, A.N. Kuskov²

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

²Prof. E.V. Adamyuk Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of diabetes. As diabetes progresses, about 50% of patients with severe non-proliferative DR will develop proliferative DR (PDR) within one year. DR pathogenesis is mediated by alterations in many metabolic cascades, production of pro-inflammatory cytokines and growth factors, increased vascular leakage resulting from the loss of blood-retinal barrier integrity, and pathological neovascularization (which indicates increasing severity of DR). The introduction of anti-VEGF therapy has changed treatment paradigm for neovascularization as anti-VEGF agents target major pathophysiological mechanism of DR. Intensive studies on anti-VEGF therapy for PDR are now underway. This paper briefly reviews core studies on ranibizumab use in PDR and describes two case reports of PDR treatment with intravitreal injections of ranibizumab performed during one year according to prescribing information. Several clinical studies have demonstrated that anti-VEGF therapy is at least an alternative to panretinal photocoagulation in PDR. Our clinical observations confirm that ranibizumab is useful in routine clinical practice.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, diabetic macular edema, vascular endothelial growth factor, anti-VEGF.

For citation: Abdulaeva E.A., Minkhuzina E.L., Kuskov A.N. Anti-VEGF therapy for proliferative diabetic retinopathy: translating research evidence into clinical practice. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):97–103. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-97-103.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из серьезных микрососудистых осложнений сахарного диабета.

На долю ДР, по данным ВОЗ, приходится до 2,6% случаев глобальной слепоты [1]. Согласно расчетным данным, основанным на анализе российского Регистра пациентов

с СД, в нашей стране насчитывается около 61 тыс. пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР), из них около 12 тыс. пациентов — с ПДР без диабетического макулярного отека (ДМО) [2].

Общепринятой является одобренная ВОЗ классификация ДР, предложенная в 1991 г. E. Kohner и M. Porta, согласно которой выделяют непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную стадии. В клинических исследованиях используется Международная клиническая шкала тяжести ДР — ICDRDSS (International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale).

В патогенезе развития ДР пусковыми звеньями являются хроническая гипергликемия, гликирование белков, окисление глюкозы за счет активизации полиолового пути, активации протеинкиназы, повышение уровня свободных радикалов, нарушение микроциркуляции в сосудах сетчатки, эндотелиальная дисфункция, гипоксия, активизация провоспалительных цитокинов сетчатки с продукцией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к отеку и пролиферации [3].

Хроническая гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом, а также вариабельность уровня гликемии вызывает усиление оксидативного стресса, воспаление и изменение многих метаболических путей, включая продукцию полиолов и конечных продуктов усиленного гликозилирования, активацию протеинкиназы С и гексозаминового пути. Перечисленные пути, усиливая оксидативный стресс, могут им же активироваться. Оксидативный стресс приводит к повреждению митохондрий, которое в свою очередь усиливает оксидативный стресс [4].

Таким образом, изменение многих метаболических каскадов, продукция множества провоспалительных цитокинов и факторов роста вовлечены в патогенез ДР, манифестацией которой является модификация эндотелиальных клеток, усиленный ликедж в результате нарушения гемато-ретиального барьера и патологическая неоваскуляризация, свидетельствующая об усилении тяжести ДР. По мере развития заболевания тяжелая непролиферативная ДР с 50-процентной вероятностью в течение 1 года прогрессирует до ПДР в связи с аномальным ростом сосудов, опосредованным в основном VEGF, в результате усиления гипоксии, окислительного стресса и воспаления [5]. ДМО является одним из основных осложнений ДР и может быть диагностирован на любой стадии прогрессии заболевания, однако при более тяжелых стадиях ДР вероятность отека выше [6].

Традиционно в лечении ПДР широко применяется панретиальная лазерная коагуляция (ПРЛК), которая не обеспечивает выраженного долгосрочного улучшения остроты зрения (ОЗ) и нередко приводит к нежелательному влиянию на функциональные исходы: сужению полей зрения, ухудшению ночного зрения и контрастной чувствительности [7].

Появление анти-VEGF агентов изменило парадигму терапии неоваскуляризации — они воздействуют на основную патофизиологическую мишень в развитии ДР.

В конце 2019 г. в РФ было зарегистрировано новое показание для применения ранибизумаба — лечение ПДР [8].

В настоящее время продолжается активное изучение роли ингибиторов VEGF в лечении ПДР [9]. В статье представлен обзор клинических исследований ранибизумаба у пациентов с диабетическими поражениями сетчатки, которые, как правило, имеют сопутствующие заболевания.

Краткий обзор основных клинических исследований ПДР

Общеизвестно, что исходные характеристики пациентов существенно влияют на развитие ПДР. Влияние терапии ранибизумабом на степень тяжести ДР в зависимости от исходных характеристик пациентов, связанных с развитием ПДР, изучалось при анализе многоцентровых рандомизированных исследований III фазы *RIDE* и *RISE*. 759 пациентов с ДМО были рандомизированы в группы ежемесячных инъекций ранибизумаба 0,3 мг и 0,5 мг и группу имитации инъекций. Пациенты группы плацебо могли получать ранибизумаб 0,5 мг в течение 3-го года («перекрестная» группа плацебо / 0,5 мг). Через 36 мес. ПДР развилась в 39,1% глаз в «перекрестной» группе по сравнению с 18,3% глаз в группе ранибизумаба 0,3 мг и в 17,1% глаз в группе ранибизумаба 0,5 мг ($p < 0,0001$). У пациентов, получавших ранибизумаб, потеря капилляров макулы была важным прогностическим фактором прогрессирования ретинопатии с развитием ПДР. Через 24 мес. в объединенной группе применения ранибизумаба (в дозах 0,3 и 0,5 мг) ПДР диагностировалась в 17,5% глаз с потерей капилляров макулы и в 7,5% глаз без потери капилляров макулы (отношение рисков (ОР) 2,42; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30, 4,49; $p = 0,0052$). Интересно отметить, что важным прогностическим фактором улучшения ОЗ при терапии ранибизумабом являлось наличие капиллярной перфузии макулы [10].

ПРЛК является широко используемым методом лечения пациентов с ПДР. В регистрационном проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы *Protocol S DRCR.net* проведено сравнение эффективности и безопасности ПРЛК и терапии ранибизумабом 0,5 мг у пациентов с ПДР (394 глаза). Динамика тяжести заболевания оценивалась по фотографиям глазного дна с использованием шкалы оценки тяжести ДР (DRSS) [11–13].

В исследование были включены взрослые пациенты с сахарным диабетом 1 или 2 типа и как минимум с 1 глазом, пораженным ПДР, с ОЗ ≥ 24 букв, без предшествующей ПРЛК. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группу ПРЛК ($n = 203$ глаза) или ранибизумаба 0,5 мг ($n = 191$ глаз). Получены достоверные результаты у пациентов, получавших ранибизумаб, — улучшение средней ОЗ через 2 года от исходной на 2,8 буквы, а у пациентов, получавших ПРЛК, — всего на 0,2 буквы. При этом среднее различие между группами терапии составило +2,2 буквы (95% ДИ -0,5, 5,0; $p < 0,001$ для подтверждения наименьшей эффективности). При анализе площади под кривой (AUC) среднее различие по ОЗ за 2 года составило +4,2 буквы (95% ДИ +3,0, +5,4; $p < 0,001$).

Несмотря на возможности широкого применения ПРЛК в лечении пациентов с ПДР, необходимость в витрэктомии сохраняется. При этом в протоколе S в группе ранибизумаба частота витрэктомий через 2 года терапии была существенно ниже (4%, 8 из 160), чем в группе ПРЛК (15%, 30 из 168; $p < 0,001$). Через 5 лет наблюдения вероятность проведения витрэктомии также оставалась статистически значимо меньше в группе терапии ранибизумаба по сравнению с группой ПРЛК (ОР 0,5; 95% ДИ 0,3–0,8; $p = 0,008$) [11].

В исследовании *Protocol S DRCR.net* были представлены данные о прогностических факторах ухудшения ПДР у пациентов, которым проводили ПРЛК или инъекции ранибизумаба. В группе ПРЛК кумулятивная вероятность ухудшения ПДР в течение 2 лет составила 42%, а в группе применения ранибизумаба — 34% ($p = 0,063$). Было отмечено, что более тяжелая исходная ДР (по шкале ETDRS) была

ассоциирована с более высоким риском ухудшения ПДР, независимо от группы терапии [12].

При оценке успешности терапии ДР клинически значимым параметром для использования в качестве конечной точки является изменение ≥ 2 шага по шкале тяжести ретинопатии DRSS. Интересно отметить, что в исследовании Protocol S DRCR.net в группе ранибизумаба клинически значимое улучшение на ≥ 2 ступени по шкале DRSS отмечалось у пациентов как с исходно выявленным ДМО, так и без ДМО через 1 год (39,9% и 48,8% соответственно) и сохранялось через 5 лет наблюдения (58,5% и 37,8% соответственно). Кроме того, в группе ранибизумаба наблюдалась более низкая кумулятивная вероятность развития ДМО в глазах исходно без ДМО по сравнению с группой ПРЛК в течение 5 лет наблюдения (ОР 0,4; 95% ДИ 0,3–0,7; $p < 0,001$) [12, 13]. В случае сочетания у пациента ДМО и непролиферативной ДР высокого риска или наличия ПДР результаты исследования Protocol S явно показали преимущества монотерапии ранибизумабом, приводящей к улучшению максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и к регрессу ПДР [13].

В настоящее время в клинической практике часто используется комбинация ранибизумаба и ПРЛК. Интересно отметить, что в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании II/III фазы, проводившемся в 2 параллельных группах Figueira et al., продемонстрированы эффективность и безопасность применения ранибизумаба в сочетании с ПРЛК в сравнении с традиционной ПРЛК для лечения пациентов с ПДР [14]. В результате исследования отмечено, что доля пациентов, у которых наблюдался регресс общей неоваскуляризации через 12 мес. в группе терапии ранибизумабом в сочетании с ПРЛК, была статистически значимо выше (92,7%), чем в группе монотерапии ПРЛК (70,5%) ($p = 0,009$). Соответственно, отмечен больший регресс неоваскуляризации за пределами диска зрительного нерва в группе применения ранибизумаба в сочетании с ПРЛК у существенно большего числа пациентов, чем в группе монотерапии ПРЛК [15].

Представляем данные двух клинических наблюдений ведения пациентов с ПДР.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка А., 67 лет, обратилась в клинику с жалобами на постепенное снижение зрения (оба глаза) в течение 1 года. Страдает сахарным диабетом 2 типа с 2018 г., получает инсулин длительного действия утром 7 ед. и вечером 16 ед. биоинсулина, гликлазид 30 мг утром, метформин 500 мг утром и вечером. HbA1c — 8,7%. Гипертоническая болезнь с 2019 г., принимает гипотензивные препараты амлодипин 5 мг, индапамид 2,5 мг, периндоприл 4 мг 1 р./сут утром.

Данные физикального исследования: индекс массы тела (ИМТ) — 29 кг/м². Артериальное давление (АД) — 156/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 85 уд./мин.

Офтальмологическое исследование: МКОЗ правого глаза (ОД) составила 0,2, левого глаза (ОС) — 0,2.

Передний отрезок и оптические среды не изменены. Картина глазного дна, данные флуоресцентной ангиографии (ФАГ) и спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) представлены на рисунках 1–3.

Центральная толщина сетчатки (ЦТС) ОД — 517 мкм, ОС — 566 мкм.

На основании анамнеза, данных офтальмоскопии, биомикроскопии, СОКТ и ФАГ был выставлен *клинический диагноз*: Непролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек правого глаза. Проллиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек левого глаза.

Пациентке были выполнены 3 загрузочные инъекции ранибизумаба и 3 инъекции ранибизумаба с интервалом в 1 мес. в каждый глаз. Интервал между инъекциями в правый и левый глаз составил 1 нед. После 3 загрузочных инъекций ЦТС ОД уменьшилась с 517 до 215 мкм, ОС — с 566 до 200 мкм. После 6-й инъекции ранибизумаба ЦТС ОД составила 200 мкм, ОС — 190 мкм. После проведенной терапии МКОЗ увеличилась и составила: ОД — 0,6, ОС — 0,8.

После 3 загрузочных инъекций ранибизумаба в левый глаз наблюдался регресс ДМО, но сохранялись признаки умеренной ПДР, в результате чего анти-VEGF терапия была продолжена в количестве 3 ежемесячных инъекций до полного регресса признаков пролиферации и неоваскуляризации (рис. 2). Таким образом, наблюдался регресс степени тяжести ДР с клинически значимой динамикой по шкале DRSS на 3 шага: с 61-го уровня тяжести до 43-го.

В правом глазу после 3 загрузочных инъекций ранибизумаба отмечалось снижение ЦТС, но в связи с наличием отека в юкста- и экстрафовеолярной зоне сетчатки анти-VEGF терапия была продолжена в количестве 3 ежемесячных инъекций до полного регресса отека.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Б., 68 лет, обратился в клинику с жалобами на постепенное снижение центрального зрения в течение 2 лет. Наблюдается с диагнозом ПДР в течение 13 лет, проведена ПРЛК сетчатки обоих глаз в 2018 г. Страдает сахарным диабетом 2 типа с 2001 г., с 2007 г. принимает метформин 1000 мг 2 р./сут. HbA1c — 7,4%. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс 3, постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь. Генерализованный атеросклероз. Дислипидемия. Принимает варфарин 2,5 мг, спиронолактон 50 мг/сут, эналаприл 5 мг 2 р./сут.

Данные физикального обследования: ИМТ — 27 кг/м², АД — 152/84 мм рт. ст., ЧСС — 78 уд./мин. МКОЗ ОД — 0,4, ОС — 0,3.

ЦТС ОД — 313 мкм, ОС — 474 мкм.

Передний отрезок и оптические среды не изменены. Картина глазного дна, данные ФАГ и СОКТ представлены на рисунках 4–6.

Пациенту был выставлен *клинический диагноз*: Препролиферативная диабетическая ретинопатия правого глаза. Проллиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек левого глаза.

Лечение ранибизумабом пациента Б. начиналось с 3 загрузочных инъекций, после которых оценивалась активность заболевания, включая признаки пролиферации. После 3 инъекций отмечалось снижение ЦТС и незначительное повышение МКОЗ. Далее терапия осуществлялась персонализированно в режиме «лечение и продление», с учетом признаков активности заболевания: 4-я инъекция была проведена через 1,5 мес. после 3-й, далее интервалы между 4-й и 5-й инъекциями, а также между 5-й и 6-й составили 3 мес. В результате после 6 интравитреаль-

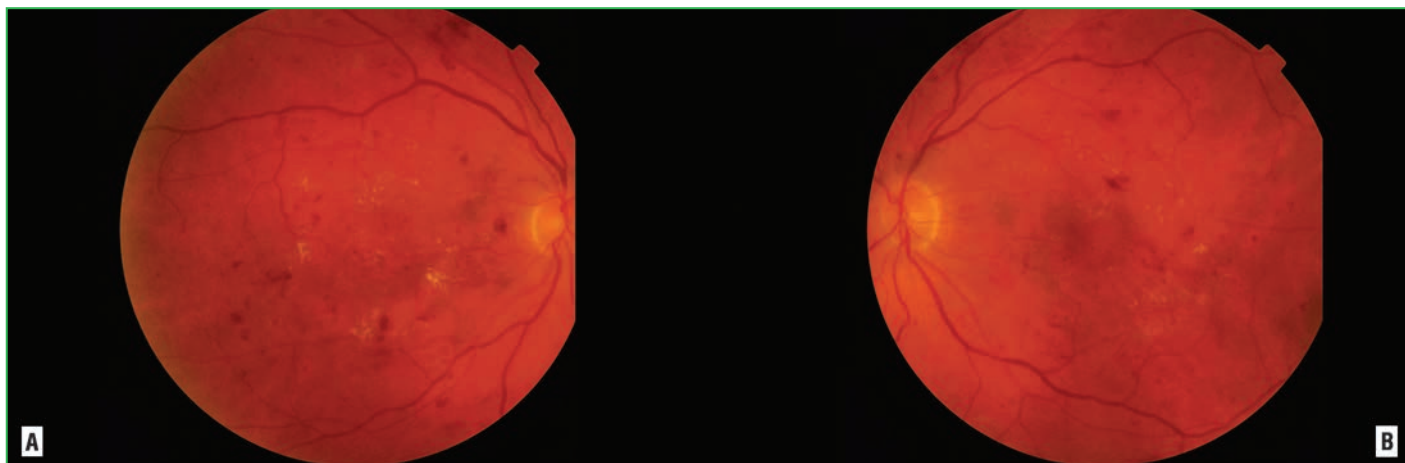


Рис. 1. Фото глазного дна пациентки А. с микроаневризмами, ретинальными геморрагиями, липидными экссудатами: А – правый глаз, В – левый глаз

Fig. 1. Fundus image showing microaneurysms, retinal hemorrhages, and hard exudates. A – right eye, B – left eye

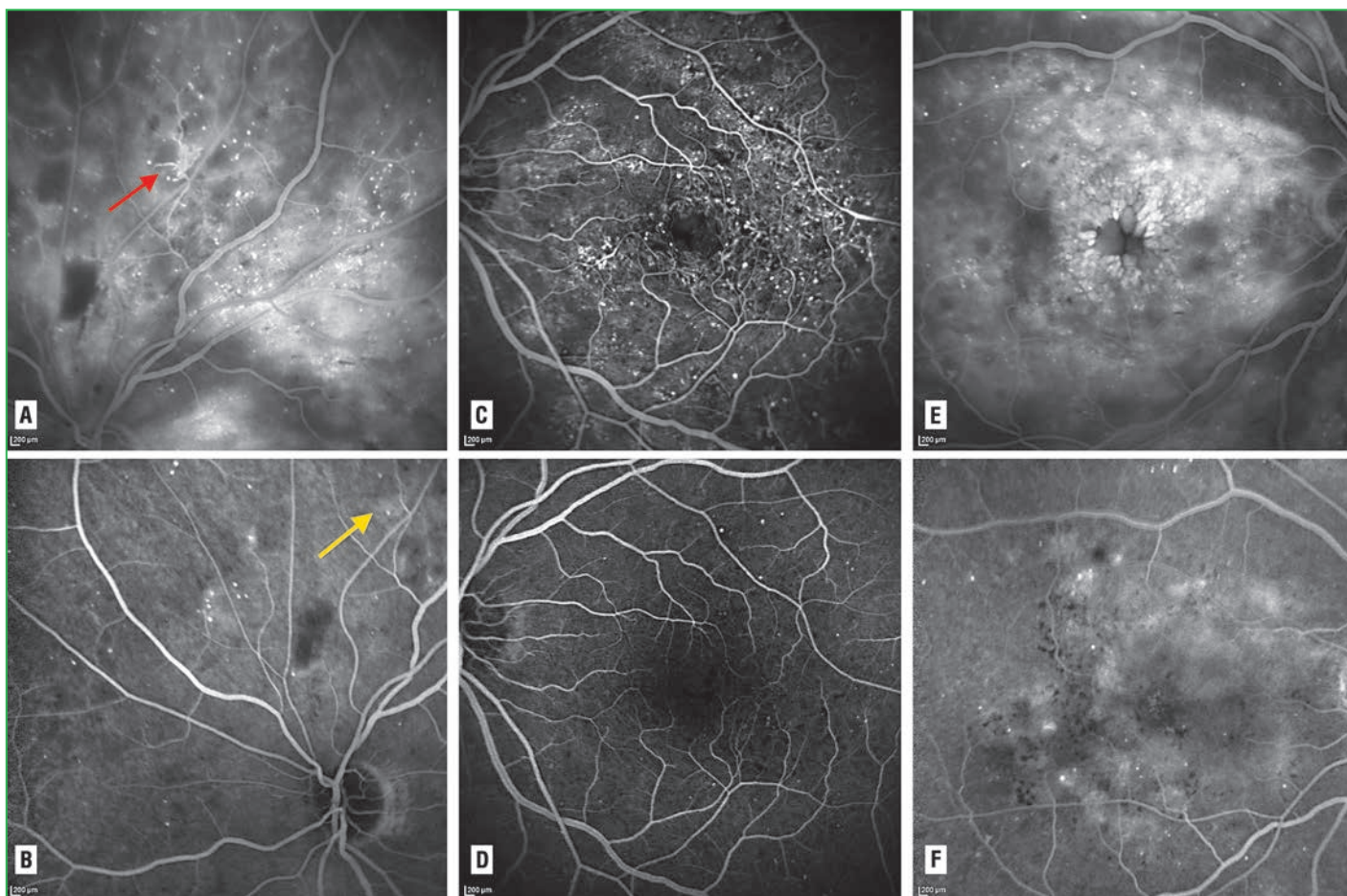


Рис. 2. Флюоресцентные ангиограммы пациентки А., поздняя венозная фаза до лечения и после 6 инъекций ранибизумаба в каждый глаз (3 загрузочные инъекции и 3 инъекции с интервалом в 1 мес.): А – OS зона верхних сосудистых аркад до лечения (неоваскуляризация, ликедж красителя, красная стрелка); В – OS зона верхних аркад после лечения (неоваскуляризации и ликеджа нет, желтая стрелка); С – OS макулярная зона до лечения (ликедж красителя, микроаневризмы, интравитреальные микроаномалии, кистовидный макулярный отек); D – OS макулярная зона после лечения (ликеджа нет, уменьшилось количество микроаневризм); E – OD макулярная зона до лечения (диффузный ликедж красителя, контрастирование ячеек кистовидного отека, гиперфлюоресценция микроаневризм); F – OD макулярная зона после лечения (уменьшение интенсивности и площади ликеджа)

Fig. 2. Fluorescein angiography (late venous phase) before and after 6 injections of ranibizumab into both eyes (3 loading injections and 3 injections at 1-month intervals): A – OS, superior arcades before the treatment (neovascularization and fluorescein leakage, red arrow); B – OS, superior arcades after the treatment (neither neovascularization nor fluorescein leakage, yellow arrow); C – OS, macular zone before the treatment (fluorescein leakage, microaneurysms, intraretinal microvascular abnormalities, cystoid macular edema); D – OS, macular zone after the treatment (no fluorescein leakage, reduced microaneurysms); E – OD, macular zone before the treatment (diffuse fluorescein leakage, cystoid macular edema, hyperfluorescent microaneurysms); F – OD, macular zone after the treatment (decrease in intensity and area of fluorescein leakage)

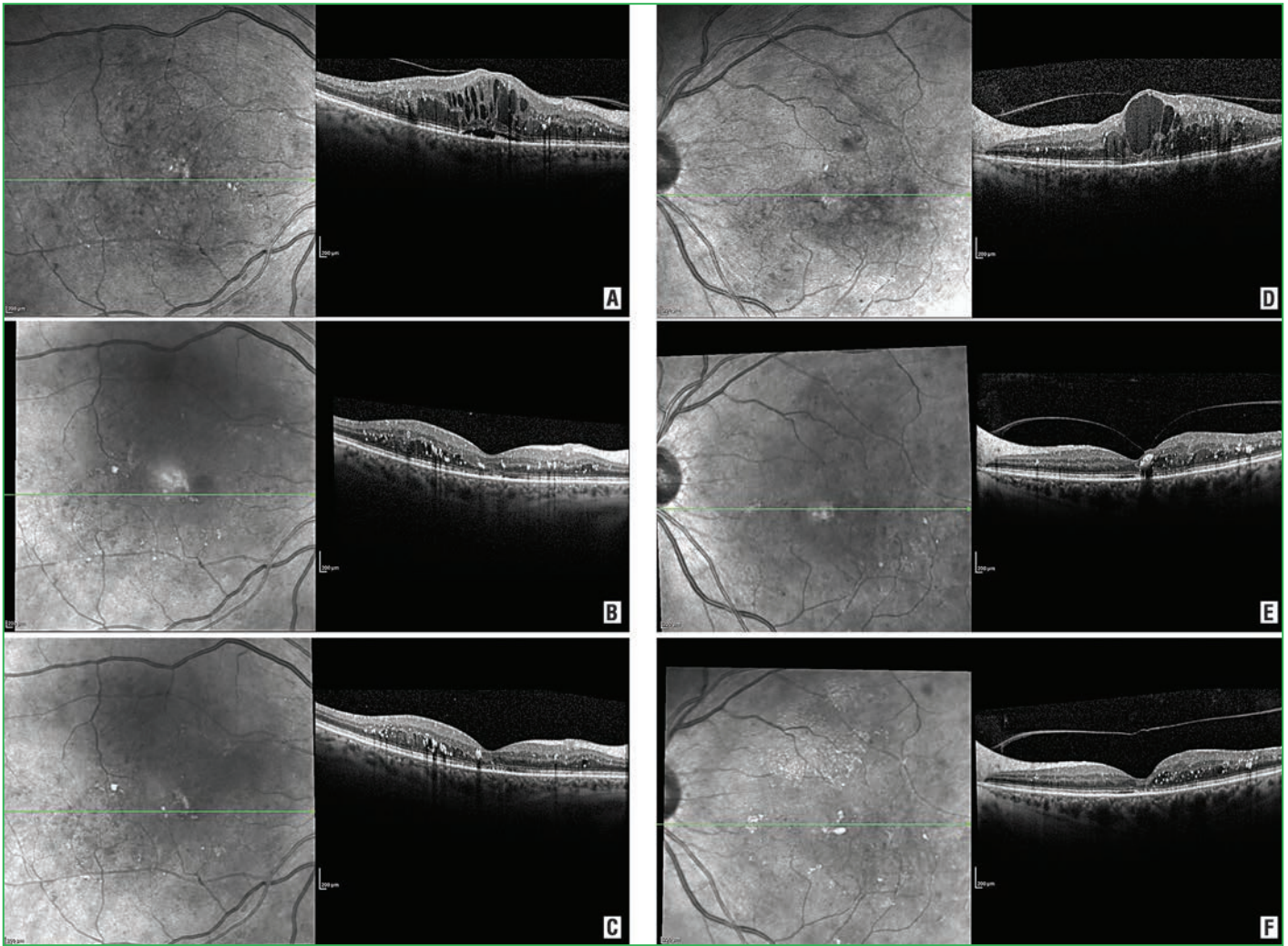


Рис. 3. Данные спектральной оптической когерентной томографии пациентки А. в динамике на фоне лечения ранибизумабом: А – OD до лечения; В – OD на фоне лечения (после 3 загрузочных инъекций); С – OD после проведенной терапии (после 6 инъекций); D – OS до лечения; E – OS на фоне лечения (после 3 загрузочных инъекций); F – OS после лечения (6 инъекций)

Fig. 3. Optical coherence tomography following ranibizumab treatment: A – OD, before the treatment; B – OD, after 3 loading injections; C – OD, after 6 injections; D – OS, before the treatment; E – OS, after 3 loading injections; F – OS, after 6 injections

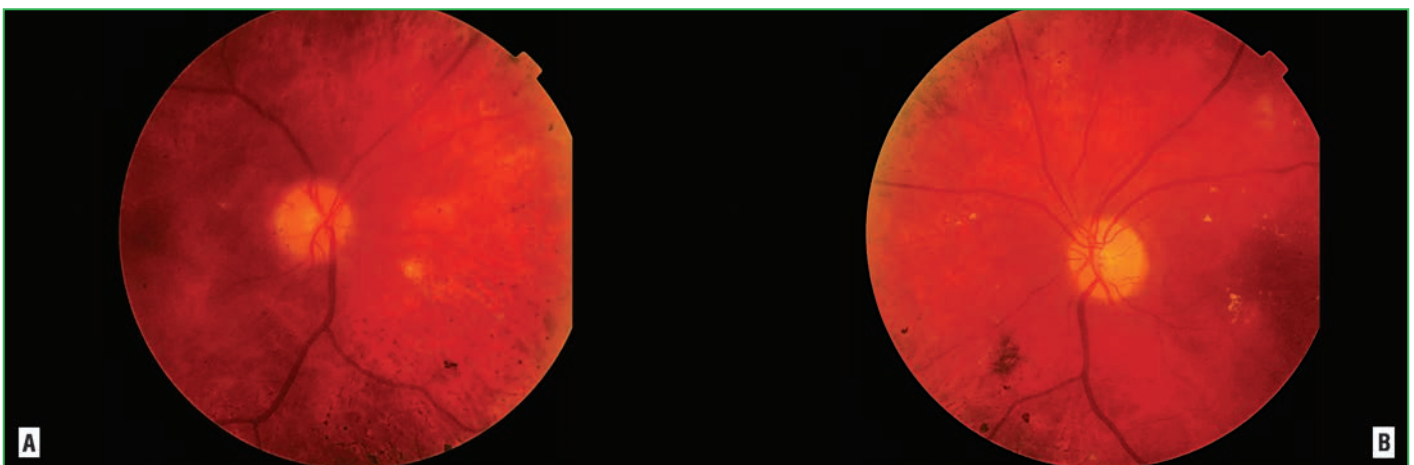


Рис. 4. Фотография глазного дна пациента Б.: А – правого глаза (микроаневризмы, лазерные аппликаты); В – левого глаза (микроаневризмы, ретинальные геморрагии, липидные экссудаты, лазерные аппликаты)

Fig. 4. Fundus image: A – right eye (microaneurysms, laser coagulates); B – left eye (microaneurysms, retinal hemorrhages, hard exudates, laser coagulates)

ных инъекций наблюдалось улучшение МКОЗ с 0,4 до 0,6 и снижение ЦТС с 474 до 378 мкм. При этом не отмечалось

признаков неоваскуляризации и пролиферации, что соответствовало регрессу степени тяжести ДР (рис. 4–6).

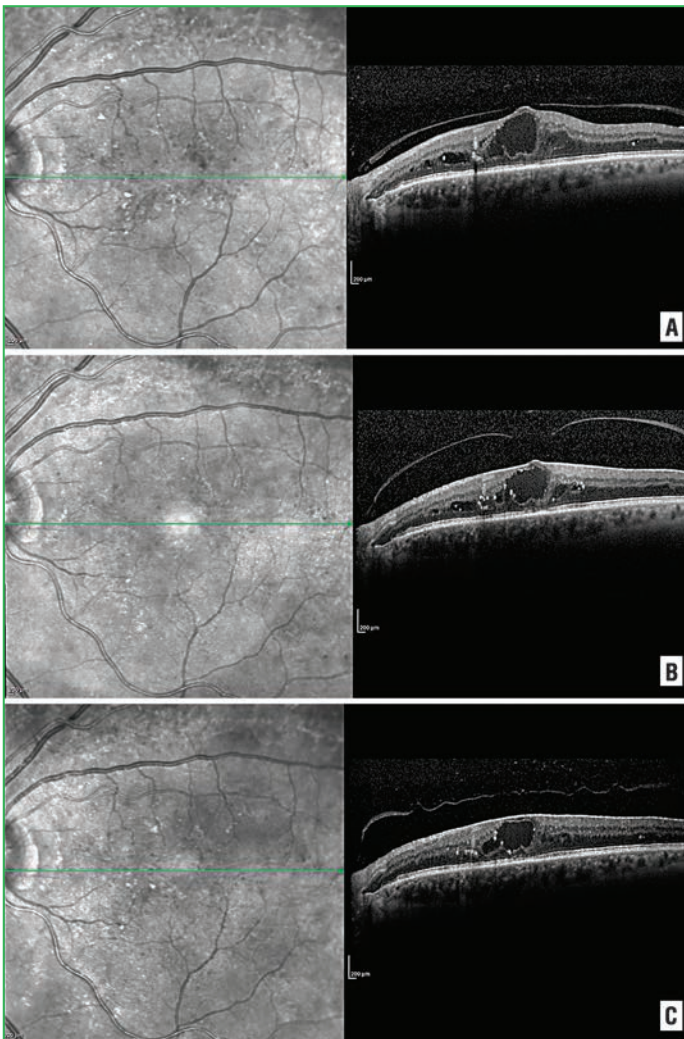


Рис. 5. Данные спектральной оптической когерентной томографии пациента Б. в динамике на фоне лечения ранибизумабом: А – OS до лечения; В – OS на фоне лечения (после 3 загрузочных инъекций); С – OS после лечения (6 инъекций)

Fig. 5. Spectral optical coherence tomography following ranibizumab treatment: A – OS, before the treatment; B – OS, after 3 loading injections; C – OS, after 6 injections

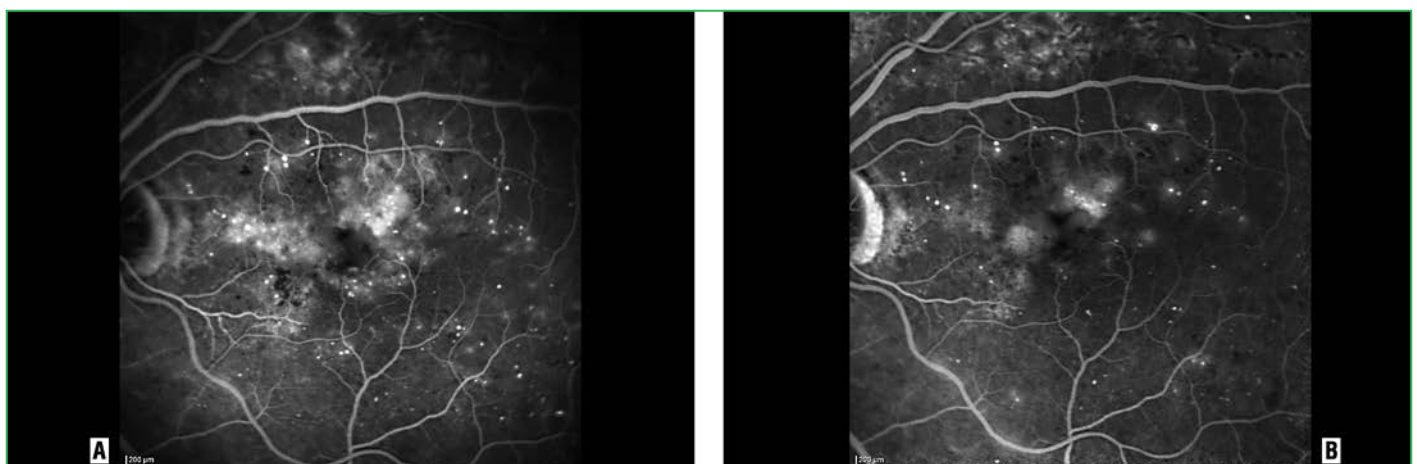


Рис. 6. Флюоресцентные ангиограммы, поздняя венозная фаза макулярной зоны левого глаза пациента Б. до и после лечения ранибизумабом: А – до лечения (ликедж красителя, микроаневризмы, интратретиальные микроаномалии); В – после лечения (ликедж и количество микроаневризм уменьшились)

Fig. 6. Fluorescein angiography (late venous phase) following ranibizumab treatment (left eye): A – before the treatment (fluorescein leakage, microaneurysms, intraretinal microvascular abnormalities); B – after the treatment (decrease in leakage and the number of microaneurysms)

Приведенные клинические примеры демонстрируют улучшение ОЗ, клинически значимый регресс неоваскуляризации, пролиферации и разрешение ДМО у пациентов с ПДР как в сочетании с ДМО, так и без ДМО, на фоне терапии ранибизумабом и наблюдения в течение 1 года.

Несмотря на проведенную ранее ПРЛК, прогрессирующее ДР сохранялось, отмечалось развитие ДМО и постепенное снижение зрения.

Таким образом, клинические примеры подтверждают результаты клинических исследований: терапия ранибизумабом приводит к регрессу степени тяжести ДР, макулярного отека, снижению неоваскуляризации, улучшению функциональных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные нескольких клинических исследований доказали, что анти-VEGF терапия является как минимум альтернативой ПРЛК при терапии ПДР. Несомненно, при ведении пациентов с ДР важно учитывать их исходные характеристики. Важным прогностическим фактором замедления прогрессирования ретинопатии с развитием ПДР является сохранение капиллярной перфузии макулы. Наши результаты подтвердили целесообразность терапии ранибизумабом при ПДР и с ДМО, и без ДМО в реальной клинической практике.

Полученные нами данные согласуются с результатами проведенных ранее клинических исследований, а также расширяют наши возможности в лечении пациентов с ПДР.

Литература/References

1. Bourne R.R.A., Stevens G.A., White R.A. et al. on behalf of the Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic review. *Lancet Global Health*. 2013;1(6):e339–349. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019. DOI: 10.14341/DM221S1. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th edition (supplemented). M.; 2019 DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russ.).]

3. Bosma E.K., van Noorden C.J.F., Klaassen I., Schlingemann R.O. Diabetic Nephropathy. Springer; 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-93521-8_19.
4. Das A. Diabetic retinopathy: Battling the global epidemic. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57(15):6669–6682. DOI: 10.1167/iovs.16-21031.
5. Eshaq R.S., Aldalati A.M.Z., Alexander J.S., Harris N.R. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. Pathophysiology. 2017;24(4):229–241. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.07.001.
6. Gundogan F.C., Yolcu U., Akay F. et al. Diabetic Macular Edema. Pak J Med Sci. 2016;32(2):505–510. DOI: 10.12669/pjms.322.8496.
7. Heng L.Z., Comyn O., Peto T. et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. Diabetic Medicine. 2013;30(6):640–650. DOI: 10.1111/dme.12089.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис® ЛСР-004567/08. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbd&t=. Дата обращения 01.12.2019. [Instructions for the medical use of the drug Lucentis® LSR-004567/08. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbd&t=. Access date 01.12.2019 (in Russ.).]
9. Salam A., Mathew R., Sivaprasad S. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents. Acta Ophthalmologica. 2011;89(5):405–411. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02079.x.
10. Ip M.S., Domalpally A., Sun J.K., Ehrlich J.S. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. Ophthalmology. 2015;122(2):367–374. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.048.
11. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(20):2137–2146. DOI: 10.1001/jama.2015.15217.
12. Bressler S.B., Beaulieu W.T., Glassman A.R. et al. Factors Associated with Worsening Proliferative Diabetic Retinopathy in Eyes Treated with Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab. Ophthalmology. 2017;124(4):431–439. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.12.005.
13. Gross J.G., Glassman A.R., Liu D. et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA ophthalmology. 2018;136(10):1138–1148. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3255.
14. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237(4):185–222. DOI: 10.1159/000458539.
15. Figueira J., Silva R., Henriques J. et al. Ranibizumab for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy: An Exploratory Randomized Controlled Trial. Ophthalmologica. 2016;235(1):34–41. DOI: 10.1159/000442026.

Сведения об авторах:

¹Абдулаева Эльмира Абдулаевна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-3538-9354;

^{1,2}Минхузина Элина Ленаровна — ассистент кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-9656-8722;

²Кусков Александр Николаевич — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-9482-737X.

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

²ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка». 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 14.

Контактная информация: Абдулаева Эльмира Абдулаевна, e-mail: abd@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.03.2020.

About the authors:

¹Elmira A. Abdulaeva — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-3538-9354;

^{1,2}Elina L. Minkhuzina — MD, ophthalmologist, Assistant of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9656-8722;

²Aleksandr N. Kuskov — MD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-9482-737X.

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation.

²Prof. E.V. Adamyuk Republican Clinical Ophthalmological Hospital. 14, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation.

Contact information: Elmira A. Abdulaeva, e-mail: abd@inbox.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.03.2020.

К вопросу о состоянии сетчатки при сочетанной патологии глазного дна под влиянием антиоксидантов, ангиопротекторов, ВИТАМИНОВ

И.В. Воробьева, А.А. Дементьева, А. Дгебуадзе

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Вопросы лечения сочетанной патологии глазного дна при диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации (ВМД) остаются крайне важными, особенно на ранних и доклинических стадиях, для сохранения зрительных функций. Подходы к выбору метода лечения ВМД известны: при ранних стадиях заболевания применяют различные комплексы, содержащие антиоксиданты, витамины, микроэлементы. В доступной мировой научной литературе широко изучается вопрос о возможном положительном влиянии на сетчатку при сахарном диабете этих же комплексов у пациентов как с диабетической ретинопатией, так и с сочетанной патологией глазного дна. Проведены крупномасштабные исследования с применением комплексов, в состав которых входят лютеин, зеаксантин, троксерутин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, витамины группы В, фолиевая кислота, витамины С, Е и цинк. Доказана возможность применения этих комплексов у пациентов с сочетанной патологией глазного дна. В доступной мировой литературе изучают действие комплексов при двух заболеваниях на клеточном и молекулярном уровне. Проводятся экспериментальные исследования на животных. В связи с социальной значимостью двух заболеваний (диабетической ретинопатии, ВМД) проведен обзор литературы.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, лютеин, зеаксантин, троксерутин, витамины группы В, С, Е, фолиевая кислота, цинк.

Для цитирования: Воробьева И.В., Дементьева А.А., Дгебуадзе А. К вопросу о состоянии сетчатки при сочетанной патологии глазного дна под влиянием антиоксидантов, ангиопротекторов, витаминов. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):104–109. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-104-109.

The effects of antioxidants, angioprotective agents, and vitamins on retina in complex retinal diseases

I.V. Vorob'eva, A.A. Dement'eva, A. Dgebuadze

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

ABSTRACT

Treatment for complex retinal diseases in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration (AMD) is still of crucial importance, in particular, in their early and preclinical stages to prevent vision loss. The approaches to treatment choice for AMD are well-known, i.e., various supplements containing antioxidants, vitamins, and microelements are prescribed at early stages. Available global published data highlight potentially beneficial effects of these supplements on the retina both in diabetic retinopathy and complex retinal diseases. Large-scale studies on supplements containing lutein, zeaxanthin, troxerutin, omega-3 polyunsaturated fatty acids, B vitamins, folic acid, vitamins E and C, and zinc were performed. It was demonstrated that these supplements can be used in complex retinal diseases. The mechanisms of action of these supplements at the cellular and molecular levels in two conditions are investigated worldwide. Ongoing animal researches will provide more information. This review was performed in the light of social importance of these retinal diseases (i.e., diabetic retinopathy and AMD).

Keywords: diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, lutein, zeaxanthin, troxerutin, vitamins B, vitamin C, vitamin E, folic acid, zinc.

For citation: Vorob'eva I.V., Dement'eva A.A., Dgebuadze A. The effects of antioxidants, angioprotective agents, and vitamins on retina in complex retinal diseases. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):104–109. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-104-109.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — дегенеративное заболевание желтого пятна, часто приводящее к прогрессирующей потере зрения.

В период с 1992 по 2005 г. в 11 клинических центрах США проводилось исследование AREDS (Age Related Eye Disease Study). Его целью являлась оценка влияния доба-

вок, содержащих высокие дозы витаминов С и Е, микроэлементов цинка и меди, а также бета-каротина и др. на прогрессирование ВМД и остроту зрения (ОЗ) у пациентов. В результате доказано, что прием пациентами формулы AREDS в течение 10 лет сопровождался 25% снижением частоты развития поздней стадии ВМД, а риск снижения ОЗ на 3 и более строчек уменьшился на 19%. После анализа

результатов AREDS был спланирован и проведен второй этап исследования. Одной из целей AREDS 2 (2006–2012 гг.) было изучение влияния комбинации лютеин/зеаксантин в сочетании с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) на прогрессирование поздних стадий ВМД. Исследование проходило в 82 клинических центрах с участием 4203 пациентов с имеющимся риском прогрессирования или развития поздней стадии ВМД. При назначении омега-3 ПНЖК профилактический эффект при ВМД не был установлен. Прием лютеина/зеаксантина снижал риск неоваскуляризации на 11%, развитие поздних стадий ВМД — на 10%. В сравнении с результатами AREDS при замене бета-каротина в формуле AREDS на лютеин + зеаксантин наблюдалось дополнительное снижение риска развития поздних стадий ВМД — до 30%. Основной причиной замены бета-каротина на лютеин + зеаксантин была безопасность, т. к. было отмечено увеличение риска развития рака у курильщиков при приеме бета-каротина в дозировке 15 мг. Также было предложено снизить дозу цинка с 80 мг до 25 мг, т. к. 25 мг — это максимально возможный уровень абсорбции цинка за сутки [1].

Вопросы поражения макулы при диабетической ретинопатии (ДР) и ВМД настолько важны, что исследования продолжают до настоящего времени.

В 2010 г. V.C. Lima et al. [2] исследовали корреляцию плотности макулярного пигмента (МП) с уровнями гликозилированного гемоглобина (HbA1C) и липидов в сыворотке крови. В результате исследования авторы отметили, что у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с или без ДР уменьшена плотность МП по сравнению с таковой у пациентов без СД. Кроме того, наблюдалась значительная обратная корреляция между уровнями МП и HbA1C.

M.J. Assel et al. (2018 г.) пришли к выводу, что полиморфизмы гена фактора комплемента H (CFH) и гена возрастной макулопатии 2 (ARMS2) не предсказывают реакцию на антиоксиданты и цинк при ВМД [3]. В 2017 г. выявлено антиоксидантное, противовоспалительное и антиангиогенное влияние пероральных добавок, в т. ч. включающих лютеин и цинк [4]. В 2018 г. E.K. Kim et al. проанализировали взаимосвязь между приемом антиоксидантов, каротиноидов, овощей, фруктов при курении и при здоровом образе жизни и пришли к заключению о профилактическом антиоксидантном влиянии в отношении ВМД при употреблении большого количества овощей и фруктов [5]. X.M. Gong et al. (2017 г.) исследовали ретикулярный пигментный эпителий (РПЭ) и показали защитное воздействие лютеина на эпителиальные клетки сетчатки при оксидантном стрессе [6]. R. Power et al. (2018 г.) выявили, что у пациентов с изначально низким уровнем МП в сетчатке дополнительный прием каротиноидов улучшает память [7]. S.Y. Sarialtin (2018 г.) представил обзор о роли макулярных ксантофилов при ВМД, ДР и других глазных заболеваниях, объединяющий данные об их антиоксидантном и защитном потенциале в отношении дегенеративных изменений сетчатки [8].

При ДР и ВМД в течение многих лет продолжает активно изучаться влияние лютеина, зеаксантина, ангиопротекторов, витаминов и микроэлементов в качестве потенциального системного метода лечения ранних стадий ДР и ВМД. Это нашло отражение в приказах Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при

диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке» [9] и от 24 декабря 2012 г. № 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации» [10].

Для оценки состояния сетчатки при развитии патологии проводится определение светочувствительности макулы с помощью фундусмикрпериметрии [11–14], прижизненная оценка морфологии сетчатки по результатам оптической когерентной томографии (ОКТ), а также сопоставление данных светочувствительности сетчатки и ее морфологической структуры [15].

В зависимости от показаний и стадии развития ДР и ВМД применяют лазерную коагуляцию сетчатки [16–18] или консервативное лечение, при необходимости комбинируя его с лазерным лечением, анти-VEGF-терапией, хирургическим лечением, что позволяет длительно стабилизировать и сохранять клинко-морфологическое состояние сетчатки, отсрочить или не допустить развитие более тяжелых стадий заболевания [19–23].

РОЛЬ ЛЮТЕИНА И ЗЕАКСАНТИНА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗНОГО ДНА

В доступной научной литературе возрос интерес к лечению антиоксидантами, ангиопротекторами, витаминами, микроэлементами при сочетанной патологии. Лютеин относится к семейству каротиноидов ксантофиллов, которые синтезируются в темно-зеленых листовых растениях. Очищенная кристаллическая форма лютеина признана безопасной для добавления в пищу и напитки. Лютеин абсорбируется с жиром в желудочно-кишечном тракте и транспортируется посредством липопротеином. В фовеа человека лютеин обнаруживается в меньших количествах по сравнению с зеаксантином — в соотношении примерно 1:2. Общая оптическая плотность МП для обоих каротиноидов на периферии уменьшается в 100 раз по сравнению с фовеальной областью.

M.R. Biswal et al. в 2019 г. [24] отметили, что «сухая» форма ВМД (географическая атрофия) характеризуется потерей РПЭ, фоторецепторов и МП. Экспериментальные исследования на мышах показали влияние окислительного стресса на функцию митохондрий. Так, делеция гена митохондриальной марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) приводит к повышенному окислительному стрессу в сетчатке, вызывает изменения в РПЭ и мембране Бруха. Это исследование подтвердило гипотезу о том, что добавление в пищу зеаксантина уменьшает окислительный стресс и сохраняет структуру и функцию РПЭ у этих мышей. После 1 мес. приема пищи, обогащенной зеаксантином, его уровень был в 5 раз выше в сетчатке, РПЭ, сосудистой оболочке и в 12 раз выше в печени, чем в контрольной группе мышей с обычным рационом. Авторы пришли к выводу, что ежедневные добавки зеаксантина защищали клетки РПЭ от митохондриального окислительного стресса, связанного с дефицитом MnSOD.

P.C. Zhang et al. в 2017 г. также изучали влияние приема лютеина на зрительные функции при непролиферативной ДР. Одна группа пациентов получала 10 мг лютеина, другая — плацебо. В результате исследования у пациентов первой группы повысились ОЗ и контрастная чувствительность, что позволило использовать лютеин в качестве дополнительной терапии для предотвращения потери зрения у пациентов с СД [25].

P. Allen et al. (2019 г.) исследовали потенциал многочленов Зернике (ЗР) для характеристики уровня и распределения МП, а также возможность их использования для анализа влияния возраста и ВМД на модели МП. С помощью карты, полученной с использованием ЗР, МП можно классифицировать в соответствии с возрастом и состоянием заболевания, определять высоты пика распределения МП, неравномерность рисунка, радиальную асимметрию в качестве важных признаков [26].

I.N. Hong в 2020 г., определяя оптическую плотность МП при ВМД, пришел к выводу, что оптическая плотность значительно снижается с увеличением возраста в общей популяции. Высокие уровни лютеина и зеаксантина в сыворотке были связаны со сниженным риском развития ВМД, что обосновывает необходимость приема каротиноидов [27].

T.J. Heesterbeek et al. (2020 г.) считают более важным для прогнозирования прогрессирования ВМД демографические, экологические, генетические и молекулярные факторы риска. Многообещающими факторами снижения молекулярного риска являются холестерин липопротеинов высокой плотности, докозагексаеновая кислота (ДГК), эйкозапентаеновая кислота, зеаксантин и лютеин [28].

У больных СД уровень лютеина и зеаксантина в плазме крови значительно ниже, чем у здоровых людей, что может быть объяснено негативным влиянием гипергликемии на их абсорбцию, кроме того, длительная гипергликемия приводит к нарушению локальной микроциркуляции сетчатки и, соответственно, сниженной аккумуляции веществ. Однако повышение концентрации лютеина и зеаксантина в крови приводит к повышению их плотности в сетчатке, что, в свою очередь, теоретически может усилить проведение сигнала и улучшить зрение [29].

Сочетанной патологии глазного дна при ДР и ВМД уделяли внимание многие ученые. Так, в 2014 г. R. Gangwani et al. представили анализ случайно выявленных ВМД во время скрининга пациентов с ДР. Проспективное исследование включало 2003 пациентов с СД, которые прошли фотографический скрининг на ДР. В результате скрининга больных с диабетом ДР выявлена в 24,7% случаев. Ранняя ВМД составила 17,9%, а поздняя — 0,1%. Каротиноиды при непролиферативной ДР могут уменьшить проницаемость сосудов, обеспечить более адекватное кровоснабжение и снизить риск образования макулярного отека. Таким образом, применение лютеина и зеаксантина перорально в течение 3 мес. способно повысить ОЗ и контрастную чувствительность, уменьшить макулярный отек [30].

В 2013 г. K. Koushan et al. отметили, что ДР на животных моделях может быть индуцирована с помощью стрептозотоцина — соединения, которое разрушает панкреатические инсулин-продуцирующие β -клетки. Мыши с СД показывают значительное снижение массы тела и значительное повышение уровня глюкозы в крови. Как следствие, ганглиозные клетки сетчатки и амакринные клетки во внутреннем ядерном слое подвергаются апоптозу на этой модели на животных. Результаты показывают, что лютеин предотвращает образование активных форм кислорода у мышей и крыс с СД. Антиоксидантные свойства лютеина, вероятно, объясняют его защитную функцию при ДР [31].

В 2018 г. Y. Karakurt et al. в экспериментальных исследованиях стремились определить биохимические

и гистопатологические эффекты лютеина в отношении цисплатин-индуцированного окислительного повреждения сетчатки у крыс. В гистопатологических анализах оценены: общая толщина сетчатки, РПЭ, фоторецепторный слой, внешний ядерный слой, внешний плексиформный слой, внутренний ядерный слой, внутренний плексиформный слой и слой ганглиозных клеток. В гистопатологических анализах повреждение сетчатки, вызванное цисплатином, включало атрофию и дезорганизацию наружного сегмента, дегенерацию и отделение РПЭ и фоторецепторного слоя от сосудистой оболочки, дегенерацию и отек внутреннего ядерного слоя и внутреннего плексиформного слоя, полную дегенерацию слоя ганглиозных клеток. Было установлено, что вызванное цисплатином повреждение сетчатки было в значительной мере предотвращено при приеме лютеина 0,5 мг по гистопатологическим оценкам. Авторы пришли к выводу о том, что применение лютеина было эффективным в профилактике цисплатин-индуцированного повреждения сетчатки за счет антиоксидантного и противовоспалительного действия лютеина [32].

Роль троксерутина при сочетанной патологии глазного дна

Особое внимание на протяжении многих лет, по данным литературы, уделяют влиянию троксерутина на сетчатку и при ВМД, и при ДР.

Известно, что троксерутин является ангиопротектором, флавоноидом, корректором микроциркуляции и показан при ДР и ретинальных сосудистых изменениях. Обладает Р-витаминной активностью. Нормализует проницаемость стенок капилляров, повышает их тонус. Увеличивает плотность сосудистой стенки, уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диapedез клеток крови. Снижает экссудативное воспаление в сосудистой стенке, ограничивает адгезию к ее поверхности тромбоцитов. Защищает клетки от повреждения свободными радикалами и уменьшает проницаемость, ломкость капилляров глазного дна.

Так, еще в 1985 г. в университетской глазной клинике Гейдельберга G. Gallasch et al. изучали эффективность перорального приема троксерутина у пациентов с ДР и артериосклеротической ретинопатией, определяли его в крови в определенных условиях [33].

В 1996 г. С. Archimowicz в исследовании описал влияние экстракта рускуса, троксерутина у пациентов с непролиферативной ДР на офтальмологические и биохимические показатели. Регрессия изменений на глазном дне продемонстрирована у 27,8% пациентов, получавших лечение троксерутином [34].

Н.К. Chung et al. в 2005 г. исследовали сосудистые изменения, связанные с ранней ДР, которые включают формирование микроаневризм, дилатацию сосудов, экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Моделью для эксперимента были крысы с СД, индуцированным стрептозотоцином, получавшие антиоксиданты: троксерутин, *Vaccinium myrtillus* (черника обыкновенная) и добезилат кальция. За развитием и прогрессированием ретинопатии наблюдали по фотографиям глазного дна. Доказано, что окислительный стресс вовлечен в активацию VEGF сетчатки во время ранней стадии диабета. Троксирутин обладает эффективными антиоксидантными свойствами. Следовательно, троксерутин может быть полезным средством для лечения ДР [35].

Многочисленные исследования были направлены на изучение эффектов троксерутина у крыс с СД, индуцированным стрептозотоцином.

Авторы отмечают положительные многофакторные механизмы действия троксерутина: повышение активности тканевой антиоксидантной системы и снижение уровня перекисного окисления липидов [36], улучшение состояния сетчатки при ДР [35], противовоспалительное действие [37], улучшение обучения и памяти с замедлением развития диабетической когнитивной дисфункции [38], усиление глюконеогенеза в печени, борьбу с ожирением [39] и многие другие. Применение троксерутина совместно с витаминами С, Е, цинком оказывает благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, приводя к уменьшению проницаемости и ломкости капилляров глазного дна.

Роль омега-3 ПНЖК при сочетанной патологии глазного дна

Омега-3 ПНЖК оказывают положительное влияние на течение ВМД, СД, а также его осложнений в виде ДР.

В 2018 г. M. Gonzalez-Herrero et al. изучили влияние добавки с высококонцентрированной ДГК (1050 мг/сут), поливитаминами и каротиноидами на функцию макулы при непролиферативной ДР. Исследовали функцию макулы (MAIA, CenterVue), максимально скорректированную ОЗ, структурные изменения сетчатки глаза (центральная толщина сетчатки), биохимические параметры (общая антиоксидантная способность плазмы, интерлейкин 6 в плазме). Параметры оценивались в начале исследования, через 45 и 90 дней приема добавок ДГК. Авторы отмечают, что на ранней стадии ДР добавление высоких доз ДГК в сочетании с поливитаминами и каротиноидами в течение 90 дней было связано со значительным улучшением функции желтого пятна, измеренной с помощью микропериметрии. Биохимические изменения подтверждают положительные эффекты ДГК [40].

В 2020 г. R.R. Robles-Rivera опубликовал обзор литературы, в котором показал, что в развитии ДР большую роль играют окислительный стресс, воспаление, апоптоз, нейродегенерация, усиленный ангиогенез, перекисное окисление липидов и стресс эндоплазматического ретикулума. Автор отмечает, что хотя специфическое лечение для ранних стадий ДР еще не разработано, нутрицевтики могут оказывать важное влияние на патологические звенья развития ДР. Их потребление приводило к снижению активных форм кислорода, воспалительных факторов, цитокинов и биомаркеров повреждения эндотелия как при монотерапии, так и при различных комбинациях [41].

Роль комбинации витаминов группы В, С, цинка при сочетанной патологии глазного дна

Витамины группы В и фолиевая кислота необходимы для протекания нормальных метаболических процессов в тканях и клетках глаза. У пациентов, страдающих СД 2 типа, часто наблюдается дефицит витаминов и минералов, что может усугублять развитие множества сосудистых осложнений, затрагивающих сердце, почки, глаза. В исследованиях было показано, что уровень

витаминов группы В в плазме крови был значительно ниже у пациентов с СД, чем у здоровых людей, в то время как их почечный клиренс был значительно выше, что позволило предположить причину в нарушении процессов реабсорбции [42].

Назначение комбинации витаминов группы В в течение 6 мес. привело к небольшому, но стойкому улучшению светочувствительности сетчатки, что, по мнению авторов, происходит вследствие стимулирования фоторецепторов витаминами группы В, а также к уменьшению толщины сетчатки за счет снижения проницаемости стенки сосудов [43]. Витамины В, С, Е и цинк, являясь естественными антиоксидантами, помогают снизить воздействие вредных факторов, способствуют укреплению сосудов глазного дна и позволяют сохранить зрение [44, 45].

Недостаток витаминов нарушает состояние не только сосудистой, но и нервной системы. У пожилых пациентов недостаток витамина В₁₂ встречается более чем в 40% случаев, что часто связано с неполноценным питанием и наличием хронических заболеваний ЖКТ. Прием метформина может привести к снижению концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови. Согласно данным исследований у пациентов с СД дефицит витамина В₁₂ встречается в 30–40% случаев (чаще на фоне приема метформина) [46].

Цианокобаламин обладает нейропротективной активностью и способен защищать нейрональные клетки, поглощая супероксид и тем самым предотвращая клеточную гибель. Хроническая недостаточность витамина В₁₂ ассоциирована с развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и деменция, а также достоверно является причиной развития оптической нейропатии и потери зрения. Своевременное назначение витамина В₁₂ способно значительно улучшить состояние пациента, в т. ч. восстановить зрительные функции.

Однако причиной развития оптической нейропатии и оптического неврита может являться и недостаток витамина В₉ (фолиевая кислота) как в изолированном виде, так и в сочетании с недостатком других витаминов этой группы. Возникающие изменения также имеют системный эффект из-за повреждения и демиелинизации нервных волокон [47]. Назначение фолиевой кислоты внутрь улучшает состояние пациентов и может способствовать восстановлению зрения за счет активизации процессов дифференциации стволовых нейрональных клеток, пролиферации и миграции шванновских клеток и секреции факторов роста нейронов. Кроме того, был показан дозозависимый эффект витамина В₉ в активизации функций шванновских клеток с максимальным эффектом при дозировке 100 мг/л. При восстановлении нервных клеток и регенерации аксонов при поражении зрительного нерва отмечается повышение уровня цинка в амакриновых и глиальных клетках сетчатки, что свидетельствует о важной роли цинка в этих процессах. Также было показано, что интравитреальное введение цинка способствовало выживанию большего количества клеток [48]. Однако у пожилых людей уровень цинка в организме постепенно снижается, что особенно сильно отражается на пациентах, страдающих от возрастных изменений сетчатки. Прием высоких дозировок цинка внутрь способствовал повышению ОЗ у пациентов с ВМД, в то же время применение цинка в комплексе с антиоксидантами и витаминами позволило снизить дозу цинка без значительного ухудшения результата [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные и проанализированные современные литературные данные отражают целесообразность применения в комплексе и отдельно в случае сочетанной патологии глазного дна при непролиферативной ДР и ВМД ангиопротекторов, антиоксидантов, лютеина, зеаксантина, троксерутина, омега-3 ПНЖК, витаминов группы В, фолиевой кислоты, витаминов С, Е и цинка. Эффективность применения как отдельных компонентов, так и их сочетания доказана экспериментальными и клиническими мировыми исследованиями и при СД, и при ВМД.

Компоненты комплекса Визлеа, который содержит лютеин, зеаксантин, троксерутин, омега-3 ПНЖК, витамины группы В, фолиевую кислоту, витамины С, Е и цинк, могут быть полезны в отношении профилактики прогрессирования непролиферативной ДР и ВМД, поскольку позволяют длительно стабилизировать и сохранять клинко-морфологическое состояние сетчатки, отсрочить или не допустить развитие более тяжелых стадий ДР и ВМД, предотвратить развитие слепоты при сочетанной патологии глазного дна. Экспериментальные и клинические исследования доказывают положительные многофакторные механизмы действия компонентов Визлеа при СД: улучшение обучения и памяти, замедление развития диабетической когнитивной дисфункции, противовоспалительное действие, усиление глюконеогенеза в печени, снижение степени ожирения.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «Бауш Хелс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to LLC "Bausch Health" for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005–2015. DOI: 10.1001/jama.2013.4997.
- Lima V.C., Rosen R.B., Maia M. et al. Macular pigment optical density measured by Dual-Wavelength autofluorescence imaging in diabetic and Nondiabetic patients: A comparative Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(11):5840–5845. DOI: 10.1167/iovs.09–4695.
- Assel M.J., Li F., Wang Y. et al. Genetic Polymorphisms of CFH and ARMS2 Do Not Predict Response to Antioxidants and Zinc in Patients with Age-Related Macular Degeneration Independent Statistical Evaluations of Data from the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2018;125(3):391–397. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.09.008.
- Rinsky B., Hagbi-Levi S., Grunin M. et al. Characterizing the effect of supplements on the phenotype of cultured macrophages from patients with age-related macular degeneration. *Mol vis*. 2017;23:889–899. PMID: 29259394.
- Kim E.K., Kim H., Kwon O. et al. Associations between fruits, vegetables, vitamin A, beta-carotene and flavonol dietary intake, and age-related macular degeneration in elderly women in Korea: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(1):161–167. DOI: 10.1038/ejcn.2017.152.
- Gong X.M., Draper C.S., Allison G.S. et al. Effects of the Macular Carotenoid Lutein in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Antioxidant*. 2017;6(4):100. DOI: 10.3390/antiox6040100.
- Power R., Coen R.F., Beatty S. et al. Supplemental Retinal Carotenoids Enhance Memory in Healthy Individuals with Low Levels of Macular Pigment in A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of alzheimers disease*. 2018;61(3):947–961. DOI: 10.3233/JAD-170713.
- Sarialtin S.Y., Coban T. An Overview on the Role of Macular Xanthophylls in Ocular Diseases. *Records of natural products*. 2018;12(2):107–120. DOI: 10.25135/rnp.14.17.04.067.
- Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке». (Электронный ресурс). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8374-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1492n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoy-retinopatii-i-diabeticheskoma-makulyarnom-oteke>. Дата обращения 04.03.2020.

[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 24, 2012 № 1492n «On the approval of the standard of primary health care for diabetic retinopathy and diabetic macular edema.» (Electronic resource). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8374-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1492n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoy-retinopatii-i-diabeticheskoma-makulyarnom-oteke>. Access date 04.03.2020 (in Russ.).]

10. Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации». (Электронный ресурс). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8831-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1520n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsii>. Дата обращения 04.03.2020.

[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 24, 2012 No. 1520n «On the approval of the standard of primary health care for age-related macular degeneration». (Electronic resource). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8831-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1520n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsii>. Access date 04.03.2020 (in Russ.).]

11. Vadlapatla R.K. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a potential target for intervention in ocular neovascular diseases. *Curr. Drug Targets*. 2013;14:919–935. DOI: 10.2174/1389450113149990015.

12. Wong E.N., Mackey D.A., Morgan W.H., Chen F.K. Inter-device comparison of retinal sensitivity measurements: the CenterVue MAIA and the Nidek MP-1. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(1):15–23. DOI: 10.1111/ceo.12629.

13. Midena E., Vujosevic S. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2011;25(2):131–135. DOI: 10.1016/j.sjopt.2011.01.010.

14. Raman R., Nittala M., Gella L. et al. Retinal sensitivity over hard exudates in diabetic retinopathy. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2015;10(2):160–164. DOI: 10.4103/2008–322x.163771.

15. Takamura Y., Tomomatsu T., Matsumura T. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014;55(8):4741–4746. DOI: 10.1167/iovs.14–14682.

16. Praidou A., Androudi S., Brazitikos P. et al. Diabetic retinopathy treated with laser photocoagulation and the indirect effect on glycaemic control. *J Diabetes Res*. 2014;2014:158251. DOI: 10.1155/2014/158251.

17. Sin H.P., Liu D.T., Lam D.S. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(1):6–11. DOI: 10.1111/j.1755–3768.2011.02357.x.

18. Safi S.Z. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801269. DOI: 10.1155/2014/801269.

19. Querques G., Rosenfeld P.J., Cavallero E. Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res*. 2014;52(3):107–115. DOI: 10.1159/000363187.

20. Zeimer M., Hense H.W., Heimes B. The macular pigment: short — and intermediate — term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co-antioxidants. *The LUNA Study. Ophthalmologie*. 2009;106:29–36. DOI: 10.1007/s00347–008–1773–4.

21. Dawczynski J., Jentsch S., Schweitzer D. et al. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(12):2711–2723. DOI: 10.1007/s00417–013–2376–6.

22. Воробьева И.В. Современный подход к ранней диагностике и патогенетическому лечению диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5):60–67. DOI: 10.17116/oftalma2016132560–67.

[Vorob'eva I.V. Modern approach to early diagnosis and pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2016;132(5):60–67 (in Russ)]. DOI: 10.17116/oftalma2016132560–67.

23. Сергушев С.Г., Хомякова Е.Н. Анти-VEGF препараты в терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2019;4:238–244. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-4-238-244.

[Sergushev S.G., Khomyakova E.N. Anti-VEGF drugs in the treatment of patients with diabetic macular edema. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;4:238–244 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-4-238-244.

24. Biswal M.R., Justis, B.D., Han P. et al. Zeaxanthin supplementation prevents atrophy of the retinal pigment epithelium (RPE) in a mouse model of mitochondrial oxidative stress. *PLoS ONE*. 2018;13(9):1–16. DOI: 10.1371/journal.pone.0203816.

25. Zhang P.C., Wu C.R., Wang Z.L. et al. Effect of lutein supplementation on visual function in nonproliferative diabetic retinopathy. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2017;26(3):406–411. DOI: 10.6133/apjcn.032016.13.

26. Allen P., Calcagni A., Robson A.G. et al. Investigating the potential of Zernike polynomials to characterise spatial distribution of macular pigment. *PLoS ONE*. 2019;14(5):1–19. DOI: 10.1371/journal.pone.0217265.

27. Hong I.H., Jung W.H., Lee J.H. et al. Macular pigment optical density in the Korean population: a cross sectional study. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(5): e30. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e30.

28. Heesterbeek T.J., Lorés-Motta L., Hoyng C. et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020;40(2):140–170. DOI: 10.1111/opo.12675.

29. Hu B.J., Hu Y.N., Lin S. et al. Application of Lutein and Zeaxanthin in nonproliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(3):303–306. DOI: 10.3980/j.issn.2222–3959.2011.03.19.

30. Gangwani R., Lai W.W., Sum R. et al. The incidental findings of age-related macular degeneration during diabetic retinopathy screening. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2014;252(5):723–729. DOI: 10.1007/s00417-013-2530-1.
31. Koushan K., Rusovici R., Li W.H. et al. The Role of Lutein in Eye-Related Disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1823–1839. DOI: org/10.3390/nu5051823.
32. Karakurt Y., Ucak T., Tasli G. et al. The Effects of Lutein on Cisplatin Induced Retinal Injury: an Experimental Study, *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2018;1–6. DOI: 10.1080/15569527.2018.1482494.
33. Gallasch G., Dorfer C., Schmit T. et al. Efficacy of orally-administered troxerutin on flow properties of human-blood under defined conditions — a double-blind-study in patients with diabetic and arteriosclerotic retinopathy. *Klinische monatsblätter für augenheilkunde*. 1985;187(1):30–35. DOI: 10.1055/s-2008-1050983.
34. Archimowicz C., Adamek B., Drozdziak M. et al. Clinical effect of buckwheat herb, *Ruscus* extract and troxerutin on retinopathy and lipids in diabetic patients. *Phytotherapy research*. 1996;10(8):659–662. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1573(199612)10:8<659::AID-PTR930>3.0.CO;2-U.
35. Chung H.K., Choi S.M., Ahn B.O. et al. Efficacy of troxerutin on streptozotocin-induced rat model in the early stage of diabetic retinopathy. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(10):573–580. DOI: 10.1055/s-0031-1296907.
36. Badalzadeh R., Layeghzadeh N., Alihemmati A. et al. Beneficial effect of troxerutin on diabetes-induced vascular damages in rat aorta: Histopathological alterations and antioxidation mechanism. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015;13(2):1–8. DOI: 10.5812/ijem.25969.
37. Najafi M., Noroozi E., Javadi A. et al. Anti-arrhythmogenic and anti-inflammatory effects of troxerutin in ischemia/reperfusion injury of diabetic myocardium. *Biomedicine*. 2018;102:385–391. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.047.
38. Zhang S., Yuan L., Zhang L. et al. Prophylactic use of troxerutin can delay the development of diabetic cognitive dysfunction and improve the expression of Nrf2 in the hippocampus on STZ diabetic rats. *Behav Neurol*. 2018;2018:8678539. DOI: 10.1155/2018/8678539.
39. Zhang Z.F., Wang X., Zheng G.H. et al. Troxerutin attenuates enhancement of hepatic gluconeogenesis by inhibiting nod activation-mediated inflammation in high-fat diet-treated mice. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):pii: E31. DOI: 10.3390/ijms18010031.
40. Gonzalez-Herrero M., Ruiz M., Roman F.J. et al. Supplementation with a highly concentrated docosahexaenoic acid plus xanthophyll carotenoid multivitamin in nonproliferative diabetic retinopathy: prospective controlled study of macular function by fundus microperimetry. *Clinical ophthalmology*. 2018;12:1011–1020. DOI: 10.2147/OPTH.S157635.
41. Robles-Rivera R.R., Castellanos-Gonzalez J.A., Olvera-Montano C. et al. Adjuvant therapies in diabetic retinopathy as an early approach to delay its progression: the importance of oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3096470. DOI: 10.1155/2020/3096470.
42. Iwakawa H., Nakamura Y., Fukui T. et al. Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus. *Nutrition and Metabolic Insights*. 2016;9:85–92. DOI:10.4137/NMI.S40595.
43. Smolek M.K., Notaroberto N.F., Jaramillo A.G. Intervention with vitamins in patients with nonproliferative diabetic retinopathy: A pilot study. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:1451–1458. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)93601-6.
44. Chan W., Almasieh M., Catrinescu M.M. et al. Cobalamin-Associated Superoxide Scavenging in Neuronal Cells Is a Potential Mechanism for Vitamin B12-Deprivation Optic Neuropathy. *Am J Pathol*. 2018;188(1):160–172. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.032.
45. Santandrea E., Sani I., Morbioli G. et al. Optic nerve degeneration and reduced contrast sensitivity due to folic acid deficiency: A behavioral and electrophysiological study in rhesus monkeys. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(15):6045–6056. DOI: 10.1167/iovs.18-24822.
46. ArodaV.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B. et al. Longterm Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–1761. DOI: 10.1210/jc.2015-3754.
47. Kang W.B., Chen Y.J., Lu D.Y. et al. Folic acid contributes to peripheral nerve injury repair by promoting Schwann cell proliferation, migration, and secretion of nerve growth factor. *Neural Regen Res*. 2019;14(1):132–139. DOI: 10.4103/1673-5374.243718.
48. Li Y., Anderegg L., Yuki K. et al. Mobile zinc increases rapidly in the retina after optic nerve injury and regulates ganglion cell survival and optic nerve regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):209–218. DOI: 10.1073/pnas.1616811114.
49. Pao P.J., Emri E., Abdurahman S.B. et al. The effects of zinc supplementation on primary human retinal pigment epithelium. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;49:184–191. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.028.
50. Kulik L., Maywald M., Kloubert V. et al. Zinc deficiency drives Th17 polarization and promotes loss of Treg cell function. *J Nutr Biochem*. 2019;63:11–18. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.011.

Сведения об авторах:

Воробьева Ирина Витальевна — д.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

Дементьева Анна Александровна — ординатор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-1985-5984;

Дгебуадзе Ана — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-9518-0459.

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

Контактная информация: Воробьева Ирина Витальевна, e-mail: irina.docent2000@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.03.2020.

About the authors:

Irina V. Vorob'eva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

Anna A. Dement'eva — MD, resident of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-1985-5984;

Ana Dgebuadze — MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-9518-0459.

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

Contact information: Irina V. Vorob'eva, e-mail: irina.docent2000@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 15.03.2020.

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

Журнал «Клиническая офтальмология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам офтальмологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и 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.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

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

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

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

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., 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.rosminzdrav.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.

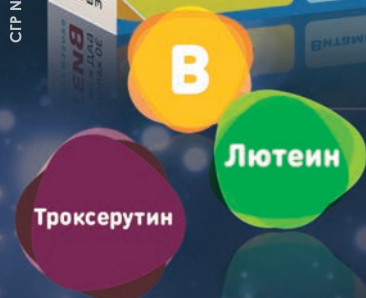
Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: oganezova@doctormedia.ru.

Европейские новинки для здоровья глаз

СГР № RU.77.99.11.003.E.000146.01.19 от 21.01.2019 г.



- ТРОКСЕРУТИН**
УКРЕПЛЕНИЕ СОСУДОВ ГЛАЗНОГО ДНА¹
- ЛЮТЕИН И ЗЕАКСАНТИН**
ПОДДЕРЖАНИЕ ВЫСОКОЙ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ¹
- ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В**
НОРМАЛИЗАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЯХ ГЛАЗА¹



Х 1 КАПС
В ДЕНЬ

СГР № RU.77.99.11.003.E.000835.03.19 от 11.03.2019 г.



- ЕЩЕ БОЛЬШЕ**
КАРОТИНОИДОВ² + ОМЕГА-3
- ОРИГИНАЛЬНАЯ ФОРМА**
ВЫПУСКА – ШТИКИ
- НЕ ТРЕБУЕТ ЗАПИВАНИЯ**



Х 1 ШТИК
В ДЕНЬ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Полную информацию Вы можете получить в ООО «Валеант»: 115162, Россия, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 (495) 510-28-79, office.ru@valeant.com, www.valeant.com
1. Листок-вкладыш (инструкция) БАД к пище «Визлея». 2. По сравнению с БАД к пище Окувайт® Форте.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

RUS-OPH-OCU-VIZ-07-2019-1834

BAUSCH+LOMB

АКТИПОЛ®-М

ЗАЩИТА И ЗДОРОВЬЕ ВАШИХ ГЛАЗ

Без консервантов

активное вещество –
парааминобензойная кислота
индуктор интерферона с выраженным
антиоксидантным,
иммуномодулирующим,
радиопротекторным действием*



применяется:

- при вирусных заболеваниях глаза
- при кератопатиях инфекционного, посттравматического и послеоперационного генеза
- для профилактики и лечения синдрома сухого глаза

* инструкция по применению

ООО «Научно-производственное медицинское предприятие «АКТИ-М»
121359, г. Москва, ул. Академика Павлова, д.5/2,стр.1

akti_eye@mail.ru
+7 (495) 938 29 43
+7 (495) 651 20 10
www.actipol.com

РУ №РУ: ЛП-006052-220120

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

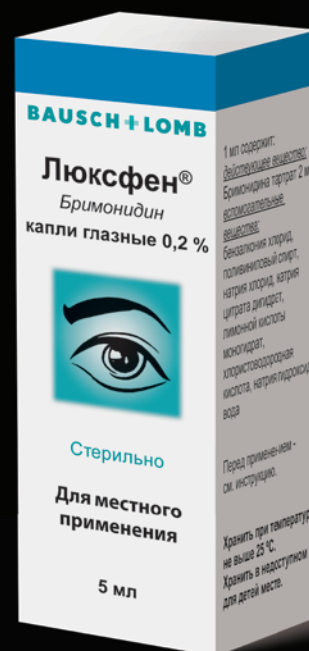
Реклама.

Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов¹
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офтальмотонуса^{2,3,4}
- Кратность применения – 2 раза в сутки¹
- Производится в Европейском Союзе, в соответствии со стандартами GMP*¹



Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. **2.** Ламберерт У.С. и соавт. Бримонидин предотвращает гибель аксонов нервных клеток и дегенерацию ганглионарных клеток сетчатки / Молекулярная нейродегенерация, 2011. Т. 6, № 1. – С. 4. **3.** Лопез-Херрера М.П. и соавт. Транзиторная ишемия сетчатки приводит к появлению ретроградного аксоплазматического транспорта: нейропротекция бримонидина / Экспериментальная неврология, 2002. Т. 178. – С. 243–258. **4.** Кун-Джиан Д. и соавт. Механизмы нервной системы, относящиеся к защитному действию бримонидина на ганглионарные клетки сетчатки при экспериментальной глаукоме. Базовые и клинические концепции / Под ред. Ш. Румельта. Опубликовано: Ноябрь 11, 2011.

*Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика) — система нормативных правил и указаний в отношении производства: лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок, активных ингредиентов, контролирующая производство в Европейском Союзе и других странах.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

Тел.: +7 (495) 510 28 79 www.valeant.com

ВИДЕТЬ ГЛАВНОЕ

10 ЛЕТ

успеха в терапии глаукомы



ТАФЛОПРЕСС

ТАФЛУПРОСТ 0,0015%

Синтетический аналог простагландина



Не содержит консервант бензалкония хлорид

ТРАВАПРЕСС

ТРАВОПРОСТ 0,004%

Синтетический аналог простагландина



ТРАВАПРЕСС ДУО

ТРАВОПРОСТ 0,004% + ТИМОЛОЛ 0,5%

Фиксированная комбинация травопроста и тимолола



БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ!

БИМОПТИК

БИМАТОПРОСТ 0,03%

Синтетический протамид



БИМОПТИК ПЛЮС

БИМАТОПРОСТ 0,03% + ТИМОЛОЛ 0,5%

Фиксированная комбинация биматопроста и тимолола



Минимальное содержание консерванта

БРИНЗОПТ

БРИНЗОЛАМИД 1%

Ингибиторы карбоангидразы



ДОРЗОПТ

ДОРЗОЛАМИД 2%

ЖНВЛП



ДОРЗОПТ ПЛЮС

ДОРЗОЛАМИД 2% + ТИМОЛОЛ 0,5%

Фиксированная комбинация дорзоламида и тимолола



ГЛАУПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005%

Синтетический аналог простагландина



ДУОПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005% + ТИМОЛОЛ 0,5%

Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола



¹ Konstas AG et al. 24-hour efficacy of travoprost/timolol BAK-free versus latanoprost/timolol fixed combinations in patients insufficiently controlled with latanoprost. Adv Ther. 2014 Jun;31(6):592-603

² Инструкция по применению препаратов Бимоптик Ромфарм и Бимоптик Плюс

³ Егоров Е.А. и соавт. «Нейропротекторная терапия глаукомы», Москва, изд. Апрель, 2012 г.

⁴ Козлова И.В., Аюбян А.И., Рещикова В.С.; «Глаукома» № 2-2012 г.

⁵ Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А. Н.; Клиническая офтальмология № 2-2013 г.



ROMPHARM COMPANY