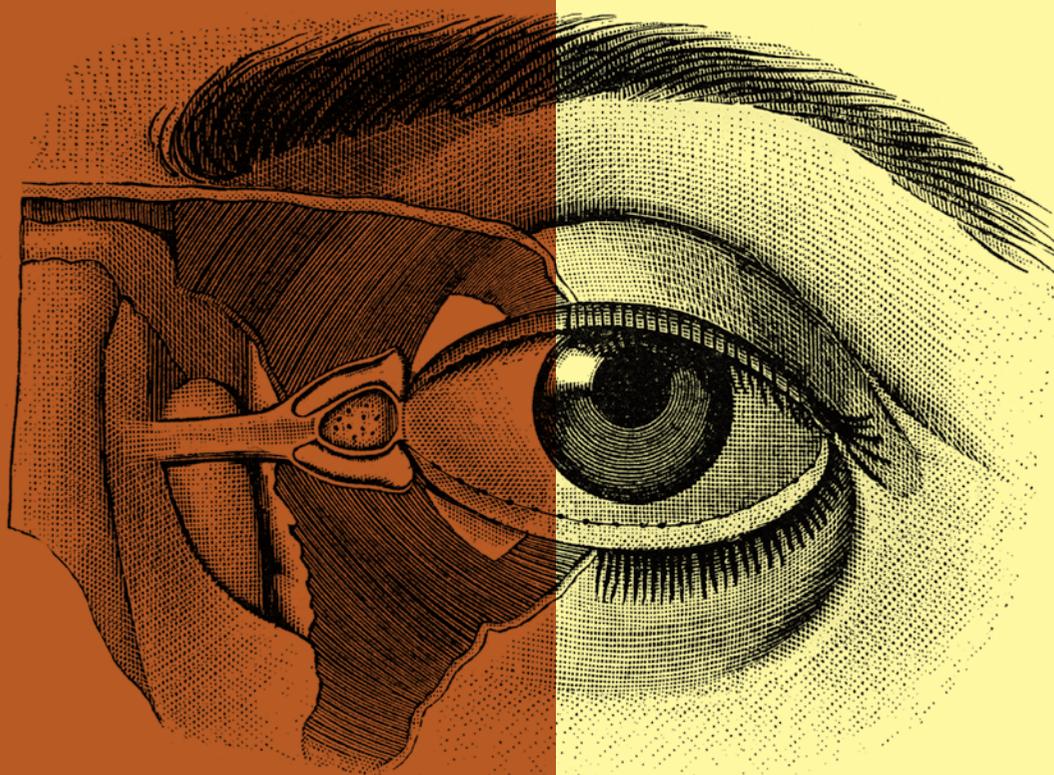


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

47

ТОМ 20
2024

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ № 2

Профилактика перенапряжения аккомодации у школьников при высокой зрительной нагрузке

6

Эффективность и безопасность противовоспалительных иммунных препаратов при вторичной глаукоме, обусловленной эмульсификацией силиконового масла

18

Современные направления слезозаместительной терапии при синдроме сухого глаза

76



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



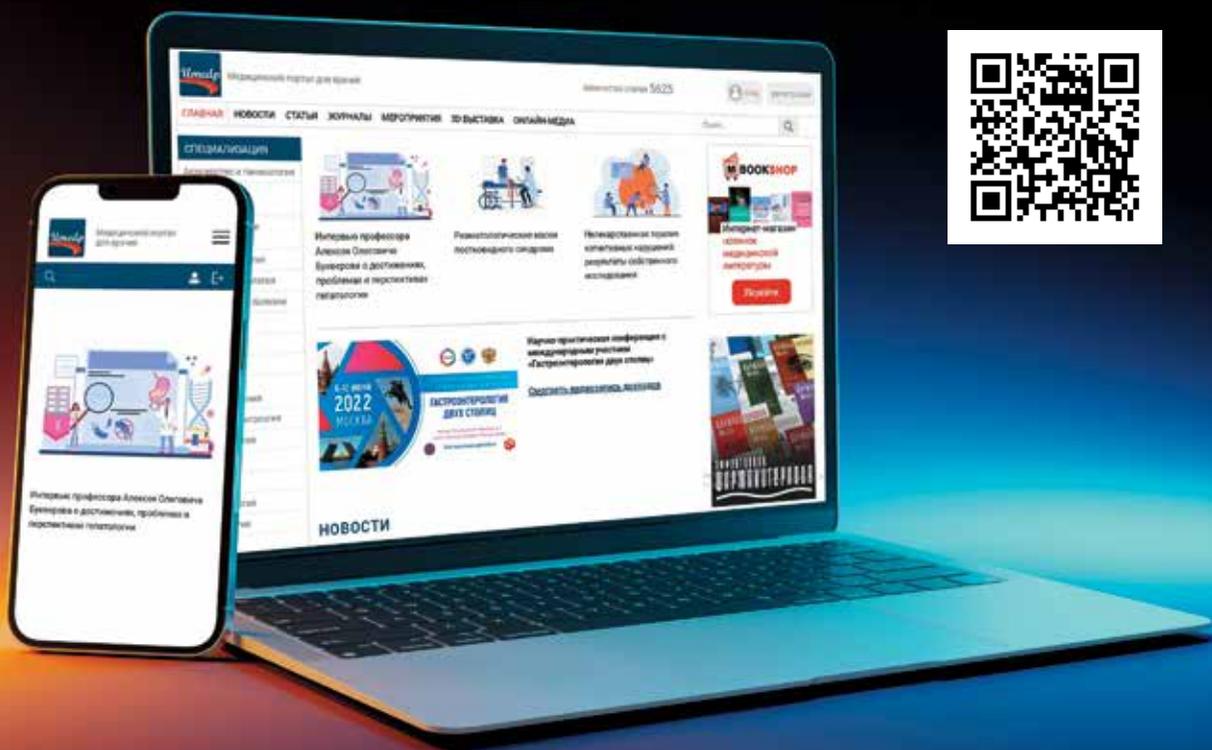
Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 47.
Офтальмология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Офтальмология»
О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. ВАСЮК, *д.м.н., профессор (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 47.
Ophthalmology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Ophthalmology’
O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. VASUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н.
СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,
М.Ю. ЩЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

Неврология и психиатрия

Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,
M.Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

Neurology and Psychiatry

Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРЦОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 8000 экз. Выходит 3 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8000 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- М.В. МАХОВА
Новые данные исследования о состоянии аккомодации при высокой зрительной нагрузке у детей школьного возраста 6
- С.С. ХАЛДЕЕВ, И.А. ЛОСКУТОВ, О.М. АНДРЮХИНА
Сравнительный анализ влияния хирургического лечения глаукомы на состояние эндотелия роговицы в зависимости от метода оперативного вмешательства 11
- А.И. ФЕДОРОВА, И.А. ЛОСКУТОВ, З.И. МАМЕДОВ
Изменение эндотелиальных клеток роговицы после факоэмульсификации в зависимости от глубины передней камеры у пациентов на фоне глаукомы 14

Проспективные исследования

- К.И. МАНАЕНКОВ, И.А. ЛОСКУТОВ, М.Б. АГАММЕДОВ
Иммунная терапия вторичной глаукомы, обусловленной эмульсифицированием силиконового масла 18

Ретроспективные исследования

- А.С. БРЕДИХИНА, Т.А. ПОРТНОВА, И.А. ЛОСКУТОВ
Оценка скорости прогрессирования глаукомы в реальной клинической практике 22
- В.А. ЯРОВАЯ, Е.О. МАЛАКШИНОВА, А.С. АЛЕКСЕЕВ, Д.П. ВОЛОДИН, А.А. ЯРОВОЙ
Предикторы возникновения макулярного отека после брахитерапии у пациентов с увеальной меланомой 26

Обзор

- Ф.Г. БОРИСОВ, И.А. ЛОСКУТОВ
Возрастные изменения хрусталика: диагностика и лечение 32
- Е.С. БЕЛЯЕВА, Н.А. САХОВСКАЯ, М.А. ФРОЛОВ
Влияние витаминов и микроэлементов на орган зрения 36
- Р.Н. АМИРКУЛИЕВА, Е.Н. ХОМЯКОВА, И.А. ЛОСКУТОВ, М.Б. АГАММЕДОВ
Современные подходы к антиангиогенной терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком 40
- Е.Н. КУЗНЕЦОВ, С.А. АБАКАРОВ, И.А. ЛОСКУТОВ
Нанопоровое секвенирование – новый подход к диагностике и лечению эндофтальмита: обзор современных исследований 47

Клиническая практика

- А.В. МАЛЫШЕВ, А.С. АПОСТОЛОВА, А.А. СЕРГИЕНКО, А.Ф. ТЕШЕВ, Г.Ю. КАРАПЕТОВ, М.К. АШХАМАХОВА, Б.Н. ХАЦУКОВА
Впервые выявленная вторичная глаукома на фоне врожденной патологии органа зрения у пациентки в возрасте 50 лет 54
- Е.Н. ХОМЯКОВА, А.А. АФАНАСЬЕВА
Ведение беременных с диабетической ретинопатией, осложненной диабетическим макулярным отеком 60
- К.И. ТАРАСКОВА, В.Ю. КОКОРЕВ, И.А. ЛОСКУТОВ
Новый способ хирургического лечения птоза верхнего века у детей 70
- Р.Р. ИБРАГИМОВА, И.А. ЛОСКУТОВ, А.А. КОВРИЖКИНА, А.Ю. АНДРЕЕВ
Кератопластика у пациентов на фоне системных заболеваний 73

Медицинский форум

- Терапевтическая офтальмология: взгляд пяти экспертов из четырех столиц 76

Contents

Clinical Studies

- M.V. MAKHOVA
New Research Data on the State of Accommodation with High Visual Load in School-Age Children
- S.S. KHALDEEV, I.A. LOSKUTOV, O.M. ANDRYUKHINA
Comparative Analysis of the Impact of Surgical Treatment of Glaucoma on the State of the Corneal Endothelium Depending on the Choice of Surgical Intervention Method
- A.I. FEDOROVA, I.A. LOSKUTOV, Z.I. MAMEDOV
Changes in Corneal Endothelial Cells after Phacoemulsification Depending on the Depth of the Anterior Chamber in Patients with Glaucoma

Prospective Studies

- K.I. MANAENKOV, I.A. LOSKUTOV, M.B. AGAMMEDOV
Immune Therapy of Secondary Glaucoma Caused by Emulsification of Silicone Oil

Retrospective Studies

- A.S. BREDIKHINA, T.A. PORTNOVA, I.A. LOSKUTOV
Assessment of the Rate of Glaucoma Progression in Real Clinical Practice
- V.A. YAROVAYA, Ye.O. MALAKSHINOVA, A.S. ALEKSEEV, D.P. VOLODIN, A.A. YAROVOY
Predictors for Radiation Maculopathy after Plaque Radiotherapy of Choroidal Melanoma

Review

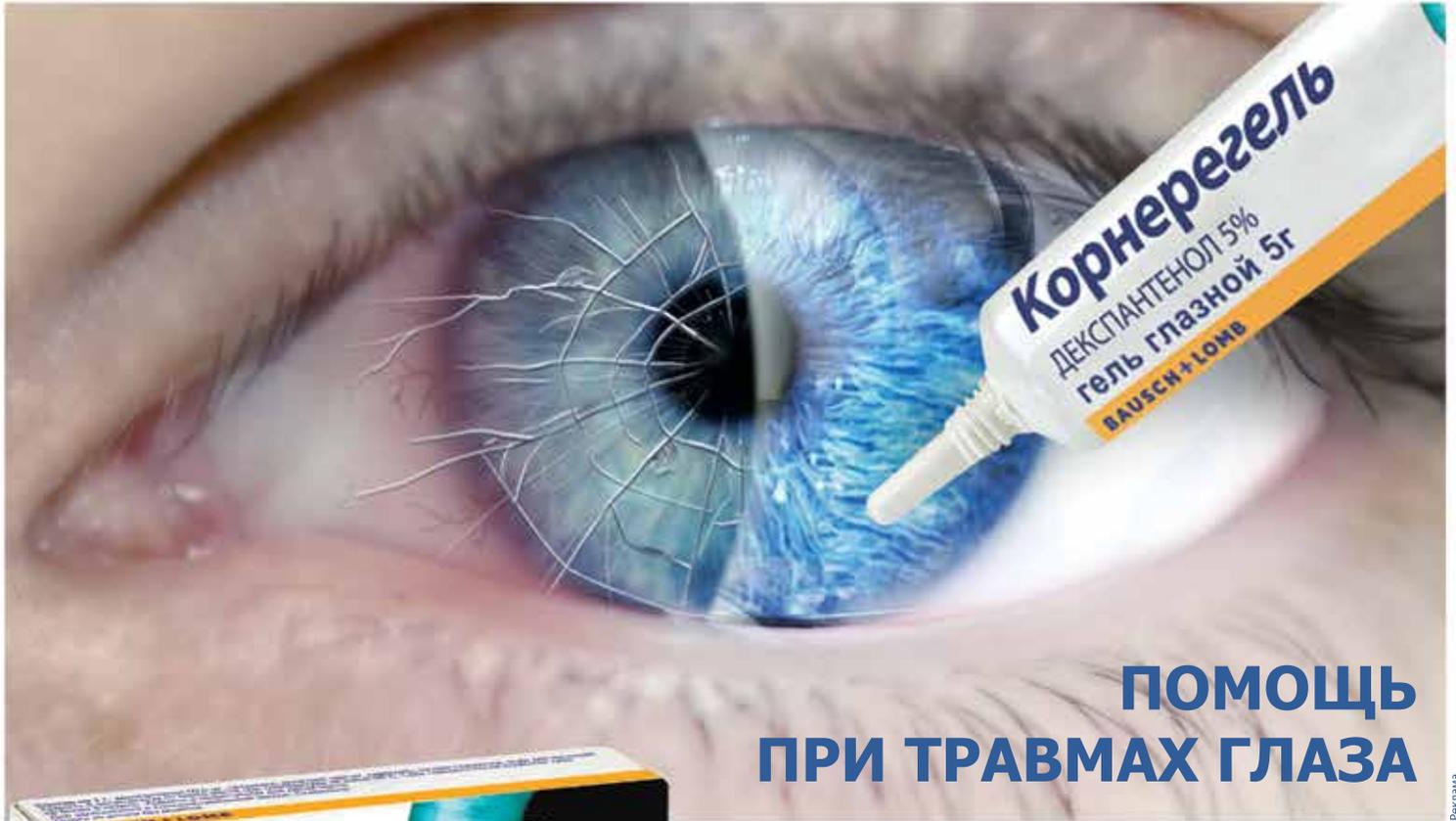
- F.G. BORISOV, I.A. LOSKUTOV
Age-Related Changes in The Lens: Diagnosis and Treatment
- Ye.S. BELYAEVA, N.A. SAKHOVSKAYA, M.A. FROLOV
The Influence of Vitamins and Microelements on the Organ of Vision
- R.N. AMIRKULIEVA, Ye.N. KHOMYAKOVA, I.A. LOSKUTOV, M.B. AGAMMEDOV
Modern Approaches to Antiangiogenic Therapy of Patients with Diabetic Macular Edema
- Ye.N. KUZNETSOV, S.A. ABAKAROV, I.A. LOSKUTOV
Nanopore Sequencing – a New Approach in the Diagnosis and Treatment of Endophthalmitis: a Review of Current Research

Clinical Practice

- A.V. MALYSHEV, A.S. APOSTOLOVA, A.A. SERGIENKO, A.F. TESHEV, G.Yu. KARAPETOV, M.K. ASHKHAMAKHOVA, B.N. KHATSUKOVA
Secondary Glaucoma Diagnosed for the First Time Against the Background of Congenital Pathology of the Organ of Vision in a Patient Aged 50 Years
- Ye.N. KHOMYAKOVA, A.A. AFANASYEVA
Management of Pregnant Women with Diabetic Retinopathy Complicated by Diabetic Macular Edema
- K.I. TARASKOVA, V.Yu. KOKAREV, I.A. LOSKUTOV
A New Method of Surgical Treatment of Upper Eyelid Ptosis in Children
- R.R. IBRAGIMOVA, I.A. LOSKUTOV, A.A. KOVRIZHKINA, A.Yu. ANDREEV
Keratoplasty in Patients with Systemic Diseases

Medical Forum

- Therapeutic Ophthalmology: the View of Five Experts from Four Capitals



ПОМОЩЬ ПРИ ТРАВМАХ ГЛАЗА



Корнерегель способствует заживлению при травмах и ожогах глаза^{1,2}

Максимальная концентрация декспантенола 5% для заживления роговицы^{1,3}

Глазной гель **производства Германии**¹



Дистрофия роговицы



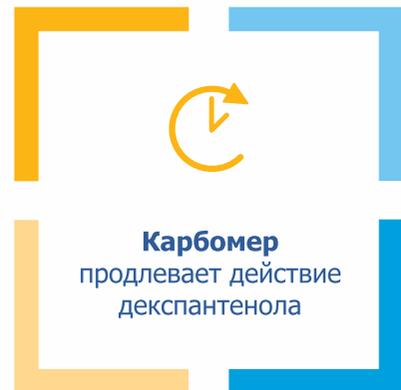
Рецидивирующие эрозии



Поражение роговицы при ношении контактных линз

В качестве вспомогательной терапии **для стимуляции заживления** роговицы и конъюнктивы при их травмах и ожогах (химических и термических)

Вспомогательное средство **при лечении инфекционных поражений** роговицы бактериального, вирусного или грибкового происхождения



RUS-OPH-CRN-CRN-08-2023-4579

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Корнерегель, гель глазной 5%, РУ П N015841/01 от 30.09.09.

2. В качестве вспомогательной терапии. 3. 5% - максимальная концентрация декспантенола среди глазных форм ЛС и МИ по данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), июль 2023. Аверич В.В. Синдром «сухого глаза» при кератоконусе: аспекты этиологии и медикаментозной коррекции. Клиническая офтальмология. 2022; 22(2): 122-126

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Новые данные исследования о состоянии аккомодации при высокой зрительной нагрузке у детей школьного возраста

М.В. Махова

Адрес для переписки: Марина Валерьевна Махова, Yarmari@yandex.ru

Для цитирования: Махова М.В. Новые данные исследования о состоянии аккомодации при высокой зрительной нагрузке у детей школьного возраста. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-6-10

Цель – изучить применение медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5% и Ирифрин БК в целях профилактики перенапряжения аккомодации у школьников при высокой зрительной нагрузке.

Материал и методы. В исследовании участвовало 48 школьников (96 глаз) в возрасте 11–12 лет с нормальной аккомодативной функцией глаза и миопической рефракцией от $-2,5$ до $-3,0$ с оптической коррекцией монофокальными очками и мягкими контактными линзами. Были сформированы две группы – основная (группа исследования; 66 глаз) и контрольная (30 глаз). В основную группу вошли школьники с нормальной аккомодацией, которые с профилактической целью закапывали препарат Ирифрин 2,5% или Ирифрин БК ежедневно на ночь по две капли в каждый глаз в течение 30 дней, затем два месяца перерыв и повторный 30-дневный курс 30 инстилляций данных препаратов. Исследование аккомодации на аккомодографе Speedy-i проводилось до лечения и через 30 дней после последней инстилляции медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5 и Ирифрин БК.

В контрольной группе исследование аккомодации проводилось на первом приеме и через пять месяцев.

Результаты. Применение медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5% и Ирифрин БК у школьников при высокой зрительной нагрузке по схеме ежедневно на ночь по две капли в каждый глаз в течение 30 дней, затем два месяца перерыв и повторный 30-дневный курс инстилляций ассоциировалось с сохранением нормальной аккомодации в течение пяти месяцев. В контрольной группе у школьников через пять месяцев было выявлено перенапряжение аккомодации средней степени.

Заключение. Применение медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5% и Ирифрин БК с профилактической целью четыре раза в год сохраняет нормальную аккомодативную функцию глаза у школьников при высокой зрительной нагрузке.

Ключевые слова: зрительная нагрузка, миопия, перенапряжение аккомодации, аккомодация, аккомодография, коэффициент микрофлуктуаций, КМФ, коэффициент аккомодационного ответа, КАО, Ирифрин 2,5%, Ирифрин БК

Зрительная нагрузка является одной из основных причин развития миопии в школьном возрасте. В основном нарушения аккомодации связаны с дисбалансом вегетативной иннервации, несоответствием зрительных нагрузок, с которыми ей

приходится справляться. Перенапряжения аккомодации, такие как ПИНА (привычно избыточное напряжение аккомодации глаз), псевдомиопия, все то, что происходит с рефракцией глаза в результате тонических срывов, расстройства тонического равновесия



Характеристики пациентов до и после исследования

Параметр	Основная группа (66 глаз)	Контрольная группа (30 глаз)
Возраст, лет	13,45 ± 2,88	14,0 ± 2,15
REF до исследования, дптр	-2,99 ± 1,86	-2,58 ± 0,03
ОЗ с коррекцией до исследования	0,99 ± 0,02	0,99 ± 0,03*
КАО до исследования	0,86 ± 0,04	0,86 ± 0,04
КМФ до исследования	58,25 ± 2,42	59,41 ± 1,14*
REF через пять месяцев, дптр	-2,92 ± 1,89*	-2,66 ± 1,052*
ОЗ с коррекцией через пять месяцев	0,99 ± 0,01	0,89 ± 0,08*
КАО через пять месяцев	0,85 ± 0,03*	0,87 ± 0,08*
КМФ через пять месяцев	57,55 ± 2,41*	64,44 ± 1,98*

* $p < 0,05$. Статистически значимые различия в динамике у одной группы до и через пять месяцев после лечения.

Примечание. REF – манифестная рефракция. ОЗ – острота зрения. КАО – коэффициент аккомодационного ответа. КМФ – коэффициент микрофлуктуаций.

вдаль и вблизи, служат достоверными предикторами возникновения миопии. У детей с псевдомиопией истинная близорукость развивается в течение года в 70–80% случаев [1, 2]. Перенапряжение аккомодации приводит к миопизации манифестной рефракции, тогда как динамическая рефракция вблизи может оказаться гиперметропической из-за резко сниженной аккомодационной способности и отставания аккомодационного ответа.

Э.С. Аветисов подчеркивал: «Спазм аккомодации является частным проявлением ее слабости» [3]. Механическое напряжение цилиарного тела и хрусталика во время аккомодации вызывает натяжение и сдвиг хориоидеи, ограничивает рост глаза в экваториальном направлении и ускоряет его аксиальный рост [4–9].

Методы лечения близорукости связаны прежде всего с нормализацией аккомодации путем стимуляции симпатического влияния цилиарной мышцы. Стимуляция аккомодации вдаль повышает работоспособность цилиарной мышцы, что служит профилактикой как развития, так и прогрессирования миопии. Для нормального рефрактогенеза необходима сбалансированная стабильная аккомодация для близости и дали с обязательным наличием периодов покоя. Ограничение зрительной нагрузки и использование методов снятия зрительного напряжения способны предотвратить или уменьшить частоту развития миопии у школьников. Для глаз вредна не столько нагрузка сама по себе, сколько длительная и непрерывная зрительная работа.

Цель – изучить применение медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5% и Ирифрин БК в целях профилактики перенапряжения аккомодации у школьников при высокой зрительной нагрузке.

Материал и методы

В исследовании участвовало 48 школьников (96 глаз) в возрасте 11–12 лет с нормальной аккомодативной функцией глаза и миопической рефракцией от -2,5 до -3,0 с оптической коррекцией монофокальными очками и мягкими контактными линзами. Были сформированы две группы – основная (группа исследования; 66 глаз) и контрольная (30 глаз). В основную

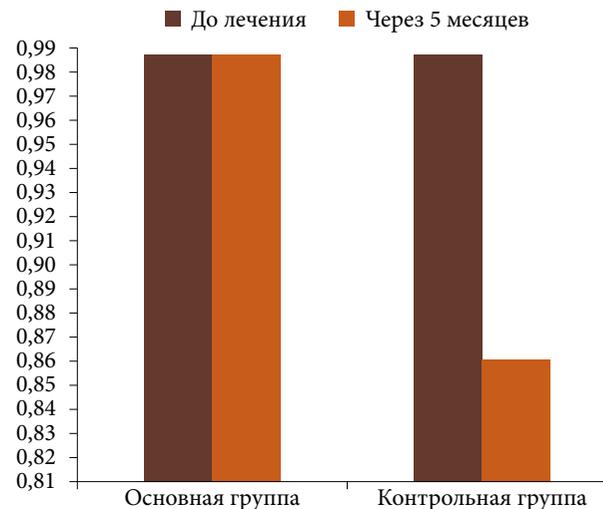


Рис. 1. Изменение остроты зрения с коррекцией в группах

группу вошли школьники с нормальной аккомодацией, которые с профилактической целью закапывали препарат Ирифрин 2,5% или Ирифрин БК ежедневно на ночь по две капли в каждый глаз в течение 30 дней, затем два месяца перерыв и повторный 30-дневный курс инстилляций данных препаратов.

Исследование аккомодации проводилось на аккомодографе Speedy-i с использованием коэффициента аккомодационного ответа (КАО) и коэффициента микрофлуктуаций (КМФ) до лечения и через 30 дней после последней инстилляцией медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5 и Ирифрин БК.

В контрольной группе исследование аккомодации проводилось на первом приеме и через пять месяцев.

Результаты

Результаты исследования представлены в таблице. Острота зрения с коррекцией в основной группе через пять месяцев профилактического применения медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5% и Ирифрин БК практически не изменилась – 0,99 ± 0,02 и 0,99 ± 0,01, тогда как в контрольной группе она статистически значимо снизилась с 0,99 ± 0,03 до 0,89 ± 0,08 (рис. 1).

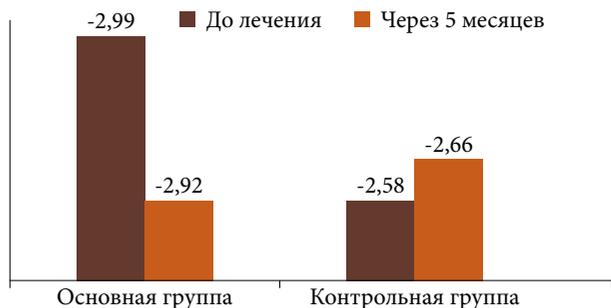


Рис. 2. Изменение манифестной рефракции в группах

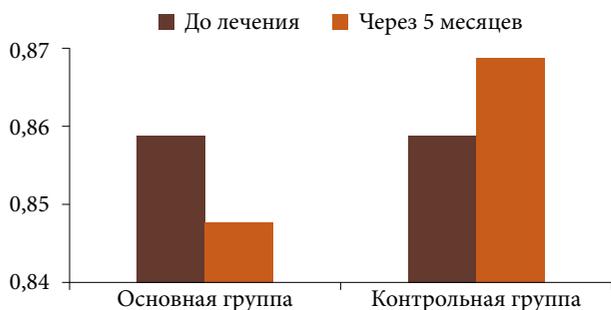


Рис. 3. Изменение КАО в группах

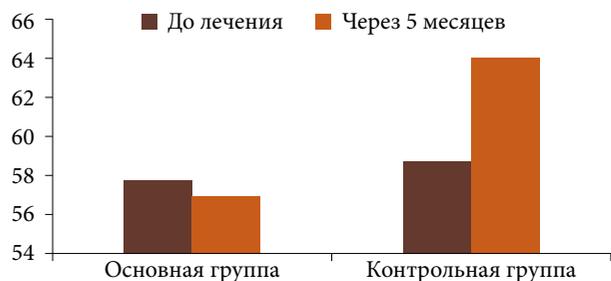


Рис. 4. Изменение КМФ в группах

Манифестная рефракция в основной группе статистически значимо снизилась с $-2,99 \pm 1,86$ дптр до $-2,92 \pm 1,89$ дптр. В контрольной группе наблюдалось повышение манифестной рефракции с $-2,58 \pm 0,03$ дптр до $-2,66 \pm 1,052$ дптр (рис. 2). После пяти месяцев профилактического применения медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5% и Ирифрин БК в основной группе наблюдалось снижение КАО в пределах нормальных значений с $0,86 \pm 0,04$ до $0,85 \pm 0,03$ (рис. 3) и КМФ с $58,25 \pm 2,42$ до $57,55 \pm 2,41$ (рис. 4). В контрольной группе через пять месяцев наблюдалось повышение КАО с $0,86 \pm 0,04$ до $0,87 \pm 0,08$ и КМФ с $59,41 \pm 1,14$ до $64,44 \pm 1,98$ (рис. 3 и 4), что свидетельствовало о перенапряжении аккомодации средней степени [8]. В качестве примера представляем аккомодограммы двух пациентов (рис. 5 и 6).

Выводы

Для сохранения нормальной аккомодативной функции глаза и профилактики нарушений аккомодации в период зрительного напряжения во время школьных занятий и подготовки к школе предлагаем в комплекс лечебно-профилактических мероприятий, предусматривающих гигиену зрения (освещенность, правильная посадка, подбор мебели в соответствии с ростом учеников и т.д.), укрепление физического здоровья школьников, соблюдение режима зрительной нагрузки и отдыха, полноценное питание, включить применение медикаментозных препаратов Ирифрин 2,5% и Ирифрин БК курсами по четыре недели четыре раза в год с профилактической целью в соответствии с клиническими рекомендациями [10] и инструкциями по медицинскому применению препаратов [11, 12].

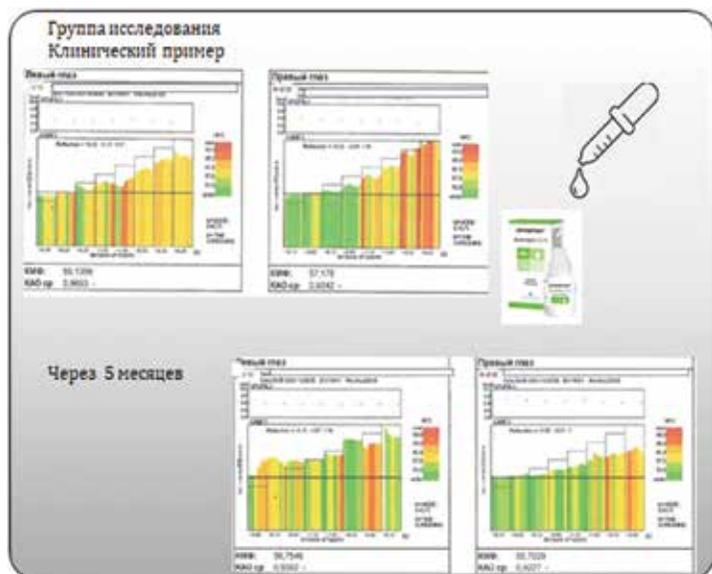


Рис. 5. Аккомодограмма пациента А. 11 лет

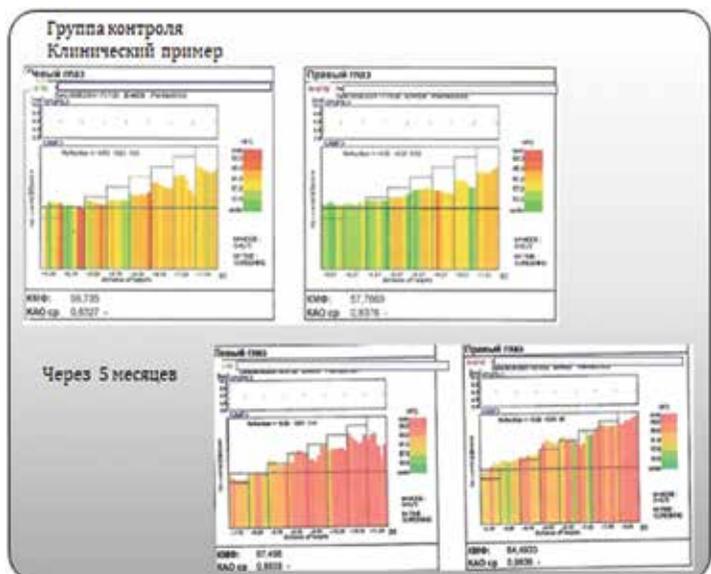


Рис. 6. Аккомодограмма пациента Б. 12 лет

ИРИФРИН®
фенилэфрин 2,5%



МИДРИМАКС®
фенилэфрин 5%, тропикамид 0,8%

ТОНКАЯ НАСТРОЙКА СЛОЖНОГО МЕХАНИЗМА ГЛАЗА



ИРИФРИН®

Исследования показали:

- + Повышает запас относительной аккомодации на 0,67 дптр¹
- + Замедляет прогрессирование миопии на 0,95 дптр/год¹
- + Уменьшает ПИНА* на 0,25 дптр в течение 1 месяца²

Рекомендованный курс терапии: по 1–2 капле 1 раз в день на ночь, 2–4 недели, курсами 4 раза в год^{3, 4}

МИДРИМАКС®

Исследования показали:

- + Увеличивает объём аккомодации на 2 дптр в течение 1 месяца²
- + Нормализует или улучшает показатели аккомодограмм в 83,3% случаев при лечении ПИНА*²
- + Уменьшает ПИНА* на 0,5 дптр в течение 1 месяца²

Рекомендованный курс терапии: по 1–2 капле 1 раз в день на ночь, 2–4 недели, курсами 4 раза в год^{3, 5}



* ПИНА — привычно-избыточное напряжение аккомодации. 1. Е.П. Тарутта и соав. Влияние Ирифрин 2,5% на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией // РОЖ. 2010. Т.3. №2. 2. Т.Н. Воронцова. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов // РОЖ. 2016. №2. 3. Клинические рекомендации. Миопия. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/1109_1. Информация от 27.11.2023 г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ирифрин. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Мидримакс.

115432 МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12 | WWW.SENTISS.RU Тел.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

11-23-RUS-002-MYD



Реклама

МИДРИМАКС® ЛП-000946
ИРИФРИН® ЛП-013248/01
ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ



Литература

1. Дашевский А.И. Развитие псевдомиопии и миопии и их профилактика. Вестник офтальмологии. 1988; 3: 132–136.
2. Онуфрийчук О.Н., Розенблюм Ю.З. Закономерности рефрактогенеза и критерии прогнозирования школьной миопии. Вестник офтальмологии. 2007; 123 (1): 22–24.
3. Аветисов Э.С. Современное состояние исследований этиологии и патогенеза миопии. Вестник офтальмологии. 1967; 80.
4. Нероев В.В., Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г. и др. Аберрации волнового фронта и аккомодация при миопии и гиперметропии. Вестник офтальмологии. 2017; 2: 5–9.
5. Drexler W., Findl O., Schmetterer L., et al. Eye elongation during accommodation in humans: differences between emmetropes and myopes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998; 39 (11): 2140–2147.
6. COMET Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (13): 7871–7874.
7. Croft M.A., Nork T.M., McDonald J.P., et al. Accommodative movements of the vitreous membrane, choroid, and sclera in young and presbyopic human and nonhuman primate eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (7): 5049–5068.
8. Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 13–19.
9. Махова М.В., Страхов В.В. Индуцированная сферическая аберрация роговицы и напряжение аккомодации у детей с миопической рефракцией. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 10–15.
10. Миопия. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». М., 2020.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Ирифрин. Государственный реестр лекарственных средств // grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bd5dfbb3-d326-4e10-bd21-ae0beecd2162.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Ирифрин и Ирифрин БК. Государственный реестр лекарственных средств // grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e46d87ca-7af2-4cbf-a94f-d979fd89230a.

New Research Data on the State of Accommodation with High Visual Load in School-Age Children

M.V. Makhova

Yaroslavl State Medical University
Ophthalmological Clinic of Innovative Technologies, Yaroslavl

Contact person: Marina V. Makhova, Yarmari@yandex.ru

Purpose is to study the use of the drug Irifrin 2.5% and Irifrin BK in order to prevent accommodation overstrain in schoolchildren with high visual load.

Material and methods. The study involved 48 schoolchildren (96 eyes) with normal accommodative eye function aged 11–12 years and myopic refraction from -2.5 to -3.0 with optical correction with monofocal glasses and soft contact lenses. Two groups were formed – the main group (study group; 66 eyes) and the control group (30 eyes). The main group included schoolchildren with normal accommodation who for preventive purposes instilled the drug Irifrin 2.5% or Irifrin BK daily at night, two drops in each eye for 30 days, then a two-month break and a repeated 30-day course of instillation of this drug. The study of accommodation on the Speedy-i accommodograph was conducted before treatment and 30 days after the last instillation of the medications Irifrin 2,5 and Irifrin BK. In the control group, an accommodation study was conducted at the first appointment and after five months.

Results. The use of medications Irifrin 2.5% and Irifrin BK in schoolchildren with high visual load according to the scheme daily at night, two drops in each eye for 30 days, followed by a two-month break and a repeated 30-day course of instillation was associated with maintaining normal accommodation for five months. In the control group, after five months, an overstrain of moderate accommodation was detected in schoolchildren.

Conclusion. The use of medications Irifrin and Irifrin BK for preventive purposes four times a year preserves the normal accommodative function of the eye in schoolchildren with high visual load.

Keywords: visual load, myopia, accommodation overstrain, accommodation, accommodation, coefficient of accommodative microfluctuations, coefficient of accommodative response, Irifrin 2.5%, Irifrin BK



Сравнительный анализ влияния хирургического лечения глаукомы на состояние эндотелия роговицы в зависимости от метода оперативного вмешательства

С.С. Халдеев, И.А. Лоскутов, д.м.н., О.М. Андрюхина

Адрес для переписки: Игорь Анатольевич Лоскутов, loskoutigor@mail.ru

Для цитирования: Халдеев С.С., Лоскутов И.А., Андрюхина О.М. Сравнительный анализ влияния хирургического лечения глаукомы на состояние эндотелия роговицы в зависимости от метода оперативного вмешательства. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 11–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-11-13

Оценка плотности эндотелия роговицы является одним из параметров, которые крайне важно учитывать при планировании хирургического лечения глаукомы. Осложнения, связанные с изменениями плотности эндотелия роговицы, по данным литературы, достаточно редки, но могут существенным образом влиять на остроту зрения и качество жизни пациента после хирургического лечения глаукомы.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, хирургическое лечение глаукомы, эндотелиальные клетки, дренажные устройства

Введение

На фоне глаукомы могут развиваться дистрофические изменения не только зрительного нерва и сетчатки, но и роговицы [1]. В исследовании показана зависимость состояния эндотелия роговицы от стадии глаукомы [1, 2]. У пациентов с глаукомой наблюдаются снижение количества эндотелиальных клеток и морфологические изменения [3].

Эндотелий представляет собой монослой гексагональных клеток, который играет важную роль в регуляции гидратации роговицы, а следовательно, ее прозрачности [4]. Эти клетки обладают апикальными соединительными комплексами, которые вместе с обилием цитоплазматических органелл, включая митохондрии, играют важную роль в активном транспорте жидкости [5]. Нарушения в эндотелиальном слое при глаукоме обусловлены повышением уровня внутриглазного давления (ВГД), нарушением оттока водянистой влаги, применением лекарственных препаратов, а также хирургическими вмешательствами [3].

Снижение количества эндотелиальных клеток отмечается при различных типах глаукомы. На этом основании были сформулированы три гипотезы:

- 1) повреждение от непосредственного воздействия на эндотелий роговицы на фоне повышения уровня ВГД;
- 2) изменение не только слоя эндотелиальных клеток роговицы, но и трабекулярной сети у пациентов с глаукомой (например, из-за трансформирующего фактора роста бета);
- 3) токсичность лекарственных средств [6].

Эти гипотезы позволяют лучше понять механизмы, лежащие в основе снижения количества эндотелиальных клеток при глаукоме, и могут быть использованы для разработки более эффективных методов лечения и профилактики заболевания.

Повреждение эндотелия и снижение его плотности имеют место при выполнении большинства операций на переднем сегменте глаза, в том числе в хирургии глаукомы [7]. Во-первых, все имплантаты в передней камере глаза могут приводить к прогрессирующей потере эндотелиальных клеток [8], включая дренажные системы. Во-вторых, повреждение эндотелия связывают с мелкой передней камерой или ее отсутствием, что часто наблюдается после трабекулэктомии или других фильтрующих операций [9]. В-третьих, микроинвазивные операции по поводу глаукомы нередко ассоциируются с повреждениями из-за их непосредственной близости к эндотелию.

Основные методы хирургического лечения глаукомы включают модифицированную синустрабекулэктомию и непроникающую глубокую склерэктомию (НГСЭ). Эти операции могут сочетаться с использованием дренажных устройств, таких как Ex-Press и Репер-НН [10–18].

Для достижения большей эффективности и меньшей частоты развития послеоперационных осложнений шунт Ex-Press имплантируется под склеральный лоскут [14, 15]. По данным литературы, применение данного устройства может приводить к развитию дисфункции эндотелия роговицы как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [14–17].

К настоящему моменту опубликованы только единичные исследования по оценке изменений плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) после глубокой склерэктомии и трабекулэктомии [19]. В одном из исследований авторы наблюдали значительную потерю клеток при выполнении склерэктомии и трабекулэктомии – 2,6 против 7,0% в центральной зоне роговицы и 3,3 против 10,6% в верхнем отделе роговицы соответственно. Предположительно причина такой разницы в том, что НГСЭ менее инвазивна, чем трабекулэктомия, поскольку не проникает в переднюю камеру. Когда

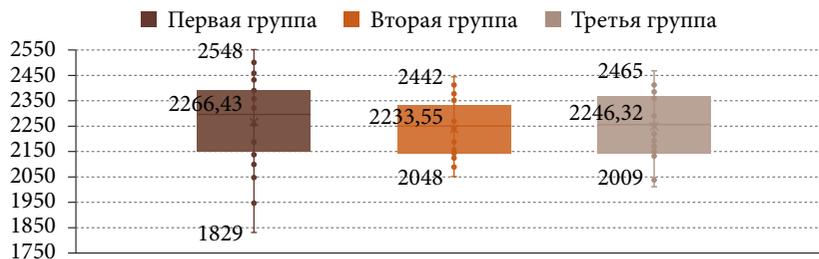


Рис. 1. Плотность эндотелиальных клеток до операции, кл/мм²

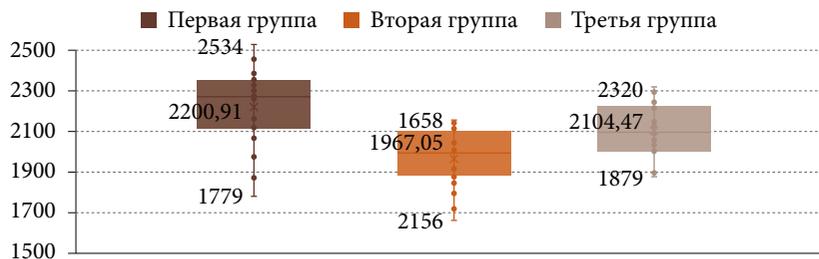


Рис. 2. Плотность эндотелиальных клеток после хирургического лечения, кл/мм²

любая из этих операций сочетается с операцией по удалению катаракты, разница статистически незначима [19].

Материал и методы

В исследовании, проведенном на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, оценивали состояние роговицы с использованием эндотелиального микроскопа Tomey EM-4000 как до, так и после синустрабекулэктомии, дополненной имплантацией дренажа Ex-Press, а также НГСЭ с имплантацией модифицированного антиглаукомного имплантата Репер-НН А2.

В исследование было включено 58 пациентов (61 глаз) с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы разной степени тяжести. Пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 23 пациента (16 мужчин и семь женщин; 23 глаза), которым была проведена НГСЭ с имплантацией антиглаукомного устройства Репер-НН А2. Вторую группу представляли 18 пациентов (10 мужчин и восемь женщин; 18 глаз), которым в ходе хирургического лечения глаукомы было имплантировано дренажное устройство Ex-Press. В третью группу вошли 20 пациентов (12 мужчин и восемь женщин; 20 глаз), которым была выполнена модифицированная синустрабекулэктомия. Средний возраст пациентов составил 68,8 года (53–85 лет).

Всем пациентам в пред- и послеоперационном периодах, а также на всех осмотрах проводились визометрия, тонометрия, оптическая когерентная томография переднего и заднего отрезков глаза, а также оценка ПЭК. Срок наблюдения составил один год с шестью визитами на сроках две недели, 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства.

Статистический анализ осуществлялся с применением программ Microsoft Excel и IBM SPSS STATISTICS 26.

Результаты

Среднее значение ПЭК составило в первой группе $2266,43 \pm 719,00$ кл/мм², во второй – $2233,55 \pm 394,00$ кл/мм², в третьей – $2246,32 \pm 456,00$ кл/мм² (рис. 1).

По результатам наблюдения выявлено уменьшение количества эндотелиальных клеток во всех группах. В первой группе ПЭК после операции составила $2200,91 \pm 755,00$ кл/мм², что соответствовало потере 2% клеток ($p < 0,05$). Во второй группе среднее количество клеток составило $1967,05 \pm 498,00$ кл/мм², то есть 11,93% потери клеток ($p > 0,05$). В третьей группе значение ПЭК составило 2104 ± 441 кл/мм², что соответствовало потере 6,3% клеток после хирургического вмешательства ($p < 0,05$). Изменения роговицы были более выражены в группах пациентов, которым проводилась фильтрующая антиглаукомная операция (рис. 2).

Кроме того, проведена оценка плотности эндотелия в зависимости от стадии глаукомы. В исследовании участвовали 31 пациент с далеко зашедшей глаукомой и 30 пациентов с развитой стадией заболевания. В данных группах среднее количество эндотелиальных клеток составило 2238 ± 539 и 2240 ± 562 кл/мм² соответственно. В некоторых публикациях приводятся схожие изменения данного параметра на фоне глаукомы по сравнению с нормой – 2959 ± 236 кл/мм² [2, 20].

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют влияние глаукомы и методов ее хирургического лечения на состояние роговицы и подтверждают важность адекватного выбора тактики лечения в каждом конкретном случае. Так, на фоне консервативного лечения отмечалось изменение ПЭК [21, 22]. Лазерное лечение глаукомы и селективная лазерная трабекулопластика могут приводить к снижению количества эндотелиальных клеток [23]. В случае других хирургических вмешательств на переднем отрезке глаза, не связанных с глаукомой, например факэмульсификации катаракты [24, 25], наблюдается изменение эндотелия роговицы. Важно учитывать дистрофические изменения роговицы, при которых ряд методик лечения глаукомы приводит к резкому ухудшению состояния роговицы.

В связи с широким внедрением в клиническую практику современных методов обследования пациентов при подготовке к хирургическому вмешательству стала более доступной детальная оценка переднего отрезка глаза. Это позволяет учитывать множество параметров, например плотность эндотелия роговицы. Углубленная диагностика в рамках подготовки к операции помогает в выборе наиболее подходящей методики хирургического лечения с целью предупреждения развития послеоперационных осложнений и улучшения прогноза для пациента.

Выводы

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что операция непроникающего типа с применением антиглаукомного имплантата является более щадящей для эндотелия по сравнению с операциями проникающего типа, которые могут дополняться применением дренажных систем. В связи с этим крайне важно оценивать состояние роговицы в предоперационном периоде. Это позволит выбрать наиболее безопасную для пациента тактику хирургического лечения и снизить риск развития повреждения эндотелия роговицы. ●



Литература

1. Петров С.А., Тезелашвили Т.Н., Рухлова С.А., Клиндюк Т.С. Дистрофические изменения роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием. Уфа, 2011; 194–197.
2. Koo E.B., Hou J., Han Y., et al. Effect of glaucoma tube shunt parameters on cornea endothelial cells in patients with Ahmed valve implants. *Cornea*. 2015; 34 (1): 37–41.
3. Janson B.J., Alward W.L., Kwon Y.H., et al. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: a review. *Surv. Ophthalmol.* 2018; 63 (4): 500–506.
4. Edelhauser H.F. The balance between corneal transparency and edema: the proctor lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47 (5): 1754–1767.
5. Zavala J., Ló Pez Jaime G., Barrientos C. R., Valdez-Garcia J. Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration. *Eye (Lond.)*. 2013; 27 (5): 579–588.
6. Gagnon M., Boisjoly H.M., Brunette I., et al. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea*. 1997; 16 (3): 314–318.
7. Ho J.W., Afshari N.A. Advances in cataract surgery: preserving the corneal endothelium. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2015; 26 (1): 22–27.
8. Kim C.S., Yim J.H., Lee E.K., Lee N.H. Changes in corneal endothelial cell density and morphology after Ahmed glaucoma valve implantation during the first year of follow up. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008; 36 (2): 142–147.
9. Smith D., Gregory L., Kim A., David C. The effect of glaucoma filtering surgery on corneal endothelial cell density. *Ophthalmic Surg.* 1991; 22 (5): 251–255.
10. Глаукома первичная открытоугольная. Клинические рекомендации. М., 2021.
11. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Анализ гипотензивного эффекта дренажного устройства Ex-Press при рефрактерной глаукоме. *Офтальмология*. 2017; 14 (2): 141–146.
12. Fea A.M., Belda J.I., Rekas M., et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2014; 8: 875–882.
13. Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. The results of the use of Ahmed valve in refractory glaucoma surgery. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2015; 9 (3): 86–91.
14. Soro-Martínez M.I., Villegas-Pérez M.P., Sobrado-Calvo P., et al. Corneal endothelial cell loss after trabeculectomy or after phacoemulsification, IOL implantation and trabeculectomy in 1 or 2 steps. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248 (2): 249–256.
15. Джумова М.Ф., Марченко Л.Н., Джумова А.А. Отдаленные результаты имплантации дренажа Ex-Press. *Новости глаукомы*. 2015; 1 (33).
16. Storr-Paulsen T., Norregaard J.C., Ahmed S., Storr-Paulsen A. Corneal endothelial cell loss after mitomycin C-augmented trabeculectomy. *J. Glaucoma*. 2008; 17 (8): 654–657.
17. Tojo N., Hayashi A., Miyakoshi A. Corneal decompensation following filtering surgery with the Ex-PRESS (®) mini glaucoma shunt device. *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9: 499–502.
18. Чеглаков В.Ю., Иванова Е.С. Микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия с имплантацией пленчатого дренажа у пациентов с открытоугольной оперированной глаукомой. Сборник тезисов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения – 2011». М., 2011; 357–357.
19. Arnavielle S., Lafontaine P. O., Bidot S., et al. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J. Glaucoma*. 2007; 16(3): 324–328.
20. Yu Z.Y., Wu L., Qu B. Changes in corneal endothelial cell density in patients with primary open-angle glaucoma. *World J. Clin. Cases*. 2019; 7 (15): 1978–1985.
21. Güneş İ.B., Öztürk H., Özen B. Do topical antiglaucoma drugs affect the cornea? *Eur. J. Ophthalmol.* 2022; 32 (2): 1030–1036.
22. Kandarakis S.A., Togka K.A., Doumazos L., et al. The multifarious effects of various glaucoma pharmacotherapy on corneal endothelium: a narrative review. *Ophthalmol. Ther.* 2023; 12: 1457–1478.
23. Kuryshva N.I., Lepeshkina L.V., Kapkova S.G. Factors affecting the corneal endothelium after selective laser trabeculoplasty in primary open angle and angle closure glaucoma. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021; 6: e000638.
24. Федорова А.И., Лоскутов И.А. Выживаемость эндотелиальных клеток роговицы после хирургии катаракты на фоне глаукомы. Обзор литературы. *Клиническая практика*. 2024; 15 (2).
25. Anders L.M., Gatziooufas Z., Grieshaber M.C. Challenges in the complex management of post-keratoplasty glaucoma. *Ther. Adv. Ophthalmol.* 2021; 13: 25158414211031397.

Comparative Analysis of the Impact of Surgical Treatment of Glaucoma on the State of the Corneal Endothelium Depending on the Choice of Surgical Intervention Method

S.S. Khaldeev, I.A. Loskutov, PhD, O.M. Andryukhina

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Igor A. Loskutov, loskoutigor@mail.ru

Evaluation of corneal endothelial density is one of the important parameters that must be considered when planning surgical treatment of glaucoma, since complications associated with the presence of this parameter, according to the literature, are quite rare, but can greatly affect the visual acuity and quality of life of the patient after surgical treatment of glaucoma.

Keywords: open-angle glaucoma, surgical treatment of glaucoma, endothelial cells, drainage devices



Изменение эндотелиальных клеток роговицы после факоэмульсификации в зависимости от глубины передней камеры у пациентов на фоне глаукомы

А.И. Федорова, И.А. Лоскутов, д.м.н., З.И. Мамедов

Адрес для переписки: Анастасия Игоревна Федорова, FedorovaAnastasyaIg@yandex.ru

Для цитирования: Федорова А.И., Лоскутов И.А., Мамедов З.И. Изменение эндотелиальных клеток роговицы после факоэмульсификации в зависимости от глубины передней камеры у пациентов на фоне глаукомы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 14–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-14-17

Цель – изучить влияние глубины передней камеры (ГПК) на плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) роговицы в пред- и послеоперационном периодах факоэмульсификации с использованием вискоэластика разного процентного соотношения у пациентов с глаукомой.

Материал и методы. В исследование было включено 56 пациентов (56 глаз) с незрелой катарактой и I–II стадиями глаукомы. Пациентов разделили на две группы в соответствии с ГПК: первая группа – $1,5 < \text{ГПК} \leq 2,5$ мм, вторая группа – $2,5 < \text{ГПК} \leq 3,5$ мм. Каждую группу разделили на две подгруппы. Первую группу составили 16 пациентов (16 глаз), интраоперационно получавших 1,6%-ный раствор гиалуроната натрия, и 12 пациентов (12 глаз), у которых во время операции использовали хондроитина сульфат натрия 4% и натрия гиалуронат 3%. Вторую группу представляли 15 пациентов (15 глаз), получавших 1,6%-ный раствор гиалуроната натрия, и 13 пациентов (13 глаз), у которых во время факоэмульсификации применяли хондроитина сульфат натрия 4% и натрия гиалуронат 3%. Подсчет эндотелиальных клеток и другие исследования проводились до операции и через месяц после нее.

Результаты. Средний процент потери эндотелиальных клеток независимо от выбора вискоэластика в первой группе был значительно выше ($2,2 \pm 0,45$; среднее значение ПЭК $2355,8 \pm 27,3$ до операции и $2292,3 \pm 36,9$ кл/мм² через месяц после нее), чем во второй ($1,8 \pm 0,65$ %; среднее значение ПЭК $2375,5 \pm 33$ до операции и $2332,1 \pm 48,4$ кл/мм² через месяц после нее). Динамика центральной толщины роговицы (ЦТР) у пациентов первой группы характеризовалась увеличением на 2,5% – $535,9 \pm 3,4$ исходно и $549,5 \pm 3,6$ мкм к окончанию наблюдения. Хотя процент потери эндотелиальных клеток был выше в первой группе, разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Во второй группе увеличение ЦТР составило 1,2% – $527,4 \pm 9,2$ исходно и $533,8 \pm 10,3$ мкм через месяц после операции. Разница между группами не была статистически значимой ($p = 0,105$).

Заключение. Повреждение эндотелиальных клеток в ходе факоэмульсификации неизбежно. При небольшой ГПК хирургическое вмешательство выполняют вблизи эндотелиального слоя роговицы. Это позволило предположить, что глубина камеры $> 2,5$ мм может способствовать меньшей потере эндотелиальных клеток в ходе вмешательства. Таким образом, утрата эндотелиальных клеток представляет собой важный фактор, влияющий на прогноз после факоэмульсификации, и выявление факторов риска, связанных с потерей эндотелия, таких как предоперационные, интраоперационные и послеоперационные параметры, имеет значение для оценки прогноза после операции.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки роговицы, катаракта, глаукома, факоэмульсификация, вискоэластик, глубина передней камеры



Введение

Эндотелий роговицы представляет собой один слой плоских гексагональных клеток, обеспечивающий нормальную толщину и прозрачность роговицы за счет поддержания постоянного гидростатического давления. У пациентов с глаукомой плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) зачастую оказывается ниже, что связано с несколькими факторами:

- 1) повышенное внутриглазное давление (ВГД). Повышенное ВГД оказывает хроническое воздействие на эндотелиальный слой [1, 2], может вызывать микротравматизацию и ускоренное апоптотическое отмирание клеток, снижая со временем ПЭК [3]. Исследования показывают, что пациенты с глаукомой независимо от формы заболевания имеют в среднем на 10–20% меньшую ПЭК по сравнению с пациентами без офтальмологической патологии;
- 2) длительное использование препаратов для снижения ВГД. Некоторые из них, в частности содержащие консерванты, способны оказывать токсическое воздействие на эндотелиальные клетки роговицы, что приводит к их прогрессивной потере. Показано, что частое использование таких препаратов, особенно в высоких дозах и длительно, увеличивает риск снижения ПЭК [4–6];
- 3) предшествующие внутриглазные операции. Они могут вызвать декомпенсацию и, как следствие, отек роговицы с нарушением зрения [7–10].

По мнению большинства хирургов, некоторые факторы до и во время операции увеличивают риск потери ЭК после факоэмульсификации. Такие факторы, как пожилой возраст, глаукома, высокая плотность ядра хрусталика, высокая энергия ультразвука, длительное время факоэмульсификации, техника факоэмульсификации и большие объемы инфузии, могут увеличить риск потери ЭК [11–14].

Таким образом, оценка факторов риска потери ЭК до, во время и после операции крайне важна для хирурга. Использование вискоэластиков во время операции способствует поддержанию объема передней камеры, позволяет легко и безопасно проводить манипуляции внутри глаза, препятствует травмированию внутриглазных структур и тканей, снижает (но не предотвращает) риск большой потери ЭК. Достаточная глубина передней камеры (ГПК) важна для снижения риска потери ЭК от механических и термических повреждений, которые могут возникнуть во время процедуры. *Цель* – изучить влияние ГПК на ПЭК роговицы в пред- и послеоперационном периодах факоэмульсификации с использованием вискоэластика разного процентного соотношения у пациентов с глаукомой.

Материал и методы

Критериями включения были:

- осложненная катаракта в сочетании с первичной открытоугольной глаукомой I–II стадий (ранее не оперированные);
- открытый угол передней камеры (УПК) (широкий, средний) с 1–3-й степенью пигментации структур дренажной зоны;

- умеренно повышенный уровень ВГД (не более 30 мм рт. ст. по iCare) в отсутствие использования гипотензивных средств и/или нормальный уровень ВГД на фоне монотерапии;
- согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- участие в другом исследовании;
- отказ от проведения исследования;
- отсутствие информированного согласия на хирургическое лечение.

Критерии исключения:

- ПЭК роговицы менее 1600 кл/мм²;
- антиглаукомные операции в анамнезе (лазерные и/или хирургические);
- III–IV стадии первичной открытоугольной глаукомы;
- закрытый УПК, узкий УПК, открытый УПК с низким (клювовидным) профилем;
- тяжелое соматическое состояние пациента (декомпенсация сахарного диабета, бронхиальная астма средней и тяжелой степени), травмы глаз и головы в анамнезе;
- патология роговицы (приобретенная или врожденная).

Исследование было проведено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с сентября 2023 г. по январь 2024 г. В исследование было включено 56 пациентов (56 глаз) с незрелой катарактой и I–II стадиями глаукомы. Пациентов разделили на две группы в соответствии с ГПК: первая группа – $1,5 < \text{ГПК} \leq 2,5$ мм; вторая группа – $2,5 < \text{ГПК} \leq 3,5$ мм. Каждая группа была дополнительно разделена на две подгруппы. Первую группу составили 16 пациентов (16 глаз), интраоперационно получавших 1,6%-ный раствор гиалуроната натрия, и 12 пациентов (12 глаз), у которых во время операции применяли хондроитина сульфат натрия 4% и натрия гиалуронат 3%. Вторую группу представляли 15 пациентов (15 глаз), применявших 1,6%-ный раствор гиалуроната натрия, и 13 пациентов (13 глаз), у которых во время факоэмульсификации использовали хондроитина сульфат натрия 4% и натрия гиалуронат 3%.

Средний возраст пациентов составил $69 \pm 7,2$ года (51–86 лет). Средняя продолжительность глаукомы – три года.

На момент включения в исследование всем пациентам был выполнен полный комплекс необходимого офтальмологического исследования с целью исключения активного воспаления и выявления других критериев исключения. ГПК (мм) измеряли с помощью лазерной интерферометрии с частичным когерентным рассеянием (Zeiss IOL Master 500; Carl Zeiss, Германия). В IOL Master при расчете ГПК измеряется расстояние от вершины передней части роговицы до вершины передней части хрусталика. С помощью встроенных функций и программы IOL Master были записаны и усреднены пять последовательных измерений ГПК. В качестве основных результатов оценивали ПЭК и центральную толщину роговицы (ЦТР)



Таблица 1. Средние показатели по группам

Показатель	До операции				После операции			
	1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа	
	1,6%-ный раствор гиалуроната натрия	хондроитина сульфат натрия 4% и натрия гиалуронат 3%	1,6%-ный раствор гиалуроната натрия	хондроитина сульфат натрия 4% и натрия гиалуронат 3%	1,6%-ный раствор гиалуроната натрия	хондроитина сульфат натрия 4% и натрия гиалуронат 3%	1,6%-ный раствор гиалуроната натрия	хондроитина сульфат натрия 4% и натрия гиалуронат 3%
Среднее значение ПЭК, кл/мм ²	2328,56 ± 162,13	2383,2 ± 359,0	2342,53 ± 263,83	2408,53 ± 167,50	2255,3 ± 193,5	2329,3 ± 233,8	2283,7 ± 276,0	2380,5 ± 166,4
Среднее значение ЦТР, мкм	532,562 ± 19,700	539,41 ± 19,98	536,66 ± 21,68	518,23 ± 19,90	545,8 ± 17,7	553,2 ± 12,3	544,20 ± 22,72	523,40 ± 16,95

Таблица 2. Значения интраоперационных параметров

Параметр	1-я группа	2-я группа
Общее время ультразвука, с	43,40 ± 8,10	44,69 ± 7,91
Кумулятивная рассеянная энергия, Дж	7,56 ± 1,70	7,06 ± 1,50
Расчетная аспирация жидкости, см ³	74,01 ± 5,50	66,12 ± 7,90

с помощью эндотелиального микроскопа Tomey EM-4000, Япония, P3N 2017/6294 (до и через месяц после операции). Факоэмульсификация выполнялась одним хирургом по стандартной методике под местной анестезией. Во всех операциях использовалась система Centurion Silver System. Интраоперационные измерения включали данные рассеянной кумулятивной энергии, общее время ультразвука, общий используемый объем жидкости.

Данные представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения. Полученные данные обрабатывали с использованием пакетов программ OfficeStd. 2007 (Excel 2007) и STATISTICA 6.0.

Результаты

В таблице 1 представлены средние показатели (до и через месяц после операции). Между группами статистически значимых различий не установлено. В таблице 2 приведены значения интраоперационных параметров.

Средний процент потери ЭК независимо от выбора вискоэластика в первой группе был значительно выше (2,2 ± 0,45; среднее значение ПЭК – 2355,8 ± 27,3 до операции и 2292,3 ± 36,9 кл/мм² через месяц после операции), чем в во второй (1,8 ± 0,65; среднее значение ПЭК – 2375,5 ± 33 до операции и 2332,1 ± 48,4 кл/мм² через месяц после операции). Хотя процент потери ЭК был выше в первой группе, разница также не была статистически значимой (p > 0,05).

Литература

1. Cho S.W., Kim J., Choi C.Y., Park K.H. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. Jpn. J. Ophthalmol. 2009; 53 (6): 569–573.
2. Марченко Л.Н., Рожко Ю.И. Морфология и плотность эндотелиальных клеток роговицы при первичной глаукоме. VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: сборник тезисов по материалам конференции / под ред. Х.П. Тахчиди. М., 2009; 225–252.

Динамика ЦТР у пациентов в первой группе характеризовалась увеличением на 2,5% – 535,9 ± 3,4 исходно и 549,5 ± 3,6 мкм к окончанию наблюдения. Во второй группе аналогичные показатели составили 527,4 ± 9,2 исходно и 533,8 ± 10,3 мкм через месяц после операции (увеличение на 1,2%). Разница между группами не была статистически значимой (p = 0,105).

Заключение

Повреждение эндотелиальных клеток в ходе факоэмульсификации неизбежно. Проведение операции в ограниченном пространстве требует создания оптимальных условий для минимизации риска травмы ЭК роговицы. В связи с этим поддержание адекватной ГПК во время операции считается критическим для уменьшения вероятности повреждения эндотелия. При небольшой ГПК хирургия проходит вблизи эндотелиального слоя роговицы. Это позволило предположить, что глубина камеры > 2,5 мм может способствовать меньшей потере ЭК в ходе вмешательства.

После факоэмульсификации было проанализировано множество факторов, влияющих на потерю ЭК в послеоперационном периоде, включая плотность катаракты, длительность операции, время факоэмульсификации и интенсивность ультразвука. Таким образом, утрата ЭК представляет собой важный фактор, влияющий на прогноз после факоэмульсификации. Выявление факторов риска, связанных с потерей эндотелия (предоперационных, интраоперационных и послеоперационных), имеет большое значение для оценки прогноза после операции. ☺

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

Конфликт интересов: отсутствует.



3. Waring G.O., Bourne W. M., Edelhauser H.F., Kenyon K.R. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*. 1982; 89 (6): 531–590.
4. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., et al. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin. Ophthalmol.* 2011; 5: 1037–1042.
5. Su W., Zhao J., Fan T.J. Dose- and time-dependent cytotoxicity of carteolol in corneal endothelial cells and the underlying mechanisms. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 202.
6. Lass J.H., Khosrof S.A., Laurence J.K., et al. A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116 (8): 1003–1010.
7. Bourne R.R.A., Minassian D.C., Dart J.K.G., et al. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: Modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology*. 2004; 111 (4): 679–685.
8. Traish A.S., Colby K.A. Approaching cataract surgery in patients with fuchs' endothelial dystrophy. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2010; 50 (1): 1–11.
9. Hayashi K., Yoshida M., Manabe S.-I., Hirata A. Cataract surgery in eyes with low corneal endothelial cell density. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37 (8): 1419–1425.
10. Yamazoe K., Yamaguchi T., Hotta K., et al. Outcomes of cataract surgery in eyes with a low corneal endothelial cell density. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37 (12): 2130–2136.
11. O'Brien P.D., Fitzpatrick P., Kilmartin D.J., Beatty S. Risk factors for endothelial cell loss after phacoemulsification surgery by a junior resident. *J. Cataract Refract. Surg.* 2004; 30 (4): 839–843.
12. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J. Cataract Refract. Surg.* 1996; 22 (8): 1079–1084.
13. Storr-Paulsen A., Norregaard J.C., Ahmed S., et al. Endothelial cell damage after cataract surgery: divide-and-conquer versus phaco-chop technique. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008; 34 (6): 996–1000.
14. Walkow T., Anders N., Klebe S. Endothelial cell loss after phacoemulsification: relation to preoperative and intraoperative parameters. *J. Cataract Refract. Surg.* 2000; 26 (5): 727–732.

Changes in Corneal Endothelial Cells after Phacoemulsification Depending on the Depth of the Anterior Chamber in Patients with Glaucoma

A.I. Fedorova, I.A. Loskutov, PhD, Z.I. Mamedov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Anastasiya I. Fedorova, FedorovaAnastasyaIg@yandex.ru

Purpose of the study was to study the effect of anterior chamber depth (ACD) on the density of corneal endothelial cells (EC) during pre- and postoperative phacoemulsification using viscoelastic materials of various percentages in patients with glaucoma.

Material and methods. The study included 56 patients (56 eyes) with premature cataract and grade I–II glaucoma. The patients were divided into two groups according to ACD: the first group $1.5 < ACD \leq 2.5$ mm, the second group $2.5 < ACD \leq 3.5$ mm. Each group is divided into two subgroups. The first group consisted of 16 patients (16 eyes) who received an intraoperative solution of 1.6% sodium hyaluronate, and 12 patients (12 eyes) who used 4% sodium chondroitin sulfate and 3% sodium hyaluronate during surgery. The second group consisted of 15 patients (15 eyes) treated with 1.6% sodium hyaluronate solution and 13 patients (13 eyes) in whom 4% chondroitin sodium sulfate and 3% sodium hyaluronate were used for phacoemulsification. The number of endothelial cells and other studies were conducted a month before and after surgery.

Results. The average percentage of endothelial cell damage, regardless of the choice of viscoelastic material, was significantly higher in the first group (2.2 ± 0.45 ; average value of EC 2355.8 ± 27.3 before surgery and 2292.3 ± 36.9 cells/mm² after a month) than in the second (1.8 ± 0.65 ; average value of EC 2375.5 ± 33 before surgery and 2332.1 ± 48.4 cells/mm² a month after that). The dynamic thickness of the central part of the cornea (CPC) in patients of the first group was characterized by an increase of 2.5% – 535.9 ± 3.4 microns initially and 549.5 ± 3.6 microns by the end of follow-up. Although the percentage of endothelial cell damage was higher in the first group, the difference was also not statistically significant ($p > 0.05$). In the second group, the increase in CPC was 1.2% – 527.4 ± 9.2 microns initially and 533.8 ± 10.3 microns a month after surgery. The difference between the groups is not statistically significant ($p = 0.105$).

Conclusion. During phacoemulsification, damage to endothelial cells is necessary. With a small ACD, the operation is performed near the endothelial layer of the cornea. This is done so that the depth of the chamber > 2.5 mm can contribute to less damage to endothelial cells during the intervention. Thus, the loss of endothelial cells is an important factor affecting the prognosis after phacoemulsification, and the identification of risk factors associated with endothelial damage, such as preoperative, intraoperative and postoperative parameters, is important for assessing the prognosis after surgery.

Keywords: corneal endothelial cells, cataract, glaucoma, phacoemulsification, viscoelasticity, anterior chamber depth



Иммунная терапия вторичной глаукомы, обусловленной эмульсифицированием силиконового масла

К.И. Манаенков, И.А. Лоскутов, д.м.н., М.Б. Агаммедов, к.м.н.

Адрес для переписки: Игорь Анатольевич Лоскутов, loskoutigor@mail.ru

Для цитирования: Манаенков К.И., Лоскутов И.А., Агаммедов М.Б. Иммунная терапия вторичной глаукомы, обусловленной эмульсифицированием силиконового масла. 2024; 20 (47): 18–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-18-20

Вторичная глаукома на фоне тампонады витреальной полости силиконовым маслом является многофакторным процессом, ассоциированным с повышением внутриглазного давления, изменениями диска зрительного нерва и, как следствие, нарушениями полей зрения. Эмульгированное силиконовое масло может вызывать асептическое воспаление, на фоне которого развиваются отек и инфильтрация трабекулы, усугубляющие прогрессирование глаукомы. Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность противовоспалительных иммунных препаратов в лечении вторичной глаукомы, обусловленной эмульсификацией силиконового масла.

Ключевые слова: вторичная глаукома, силикон-индуцированная глаукома, силиконовое масло, лечение глаукомы

Введение

Вторичная глаукома на фоне тампонады витреальной полости силиконовым маслом является многофакторным процессом (ишемия, гипоксия, окислительный стресс, нарушение гидродинамики), ассоциированным с повышением внутриглазного давления (ВГД), развитием глаукомных изменений диска зрительного нерва (ДЗН) и нарушениями полей зрения. Поиск новых подходов к лечению глаукомы обусловлен ее лидирующей позицией в структуре необратимой слепоты и трудностями в ведении пациентов, у которых нормализовать отток внутриглазной жидкости сложно даже на фоне применения всех современных лекарственных средств и антиглаукомной хирургии.

Тампонада витреальной полости силиконовым маслом, нередко длительная, применяется при отслойке сетчатки. Биологически инертный, то есть подверженный биодеструкции, полимер полидиметилсилоксан вступает в химическое взаимодействие с тканями глаза. Воспалительная асептическая (абактериальная) реакция глаза на имплант и хирургическое вмешательство выражается в повышении уровня медиаторов воспаления, биологически активных веществ, вызывающих отек и инфильтрацию трабекулы каплями эмульсифицированного силиконового масла и макрофагами, фагоцитировавшими

частицы силикона. Дистрофические, обструктивные, фибропластические процессы трабекулярного аппарата и переднего отдела глаза приводят к формированию передних синехий и трансформации открытоугольной глаукомы в закрытоугольную, рефрактерную. Интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8, 17 и фактор некроза опухоли (ФНО) альфа обнаруживаются в водянистой влаге передней камеры у пациентов с глаукомой, в том числе на фоне тампонады витреальной полости силиконовым маслом [1, 2]. Из-за развития послеоперационных увеитов силикон как тампонирующее вещество не сразу был одобрен к применению в 1965–1967 гг. [3, 4].

При силикон-индуцированной глаукоме было предложено использовать лазер, промывание передней камеры от эмульсифицированного силиконового масла, разные типы дренажной хирургии, а также уменьшить продолжительность силиконовой тампонады. Тем не менее проблема остается актуальной и сегодня. Как известно, полностью удалить силиконовое масло из глаза невозможно, оно оседает на задней шероховатой поверхности радужки и в трабекулярной сети [5–12].

Цель – оценить эффективность и безопасность применения противовоспалительных иммунных препаратов при вторичной глаукоме, обусловленной эмульсификацией силиконового масла.



Материал и методы

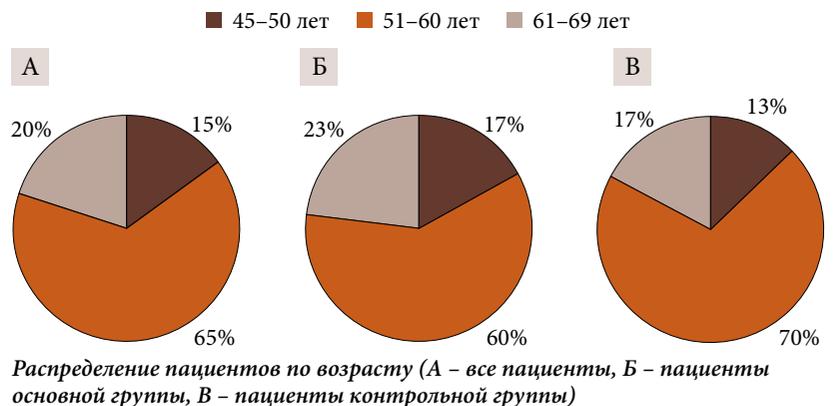
В открытое проспективное исследование были включены 60 пациентов (60 глаз), которых разделили поровну на две группы – основную и контрольную (по 12 мужчин и 18 женщин в каждой). Средний возраст пациентов составил $55 \pm 5,2$ (45–69) года (рисунок). Первую (основную) группу представляли пациенты ($n = 30$) с вторичной силикон-индуцированной глаукомой, оперированные по поводу отслойки сетчатки с тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. Помимо стандартного капельного гипотензивного лечения (бета-блокаторы и ингибиторы карбоангидразы) и позиционирования тела в пространстве, они получали антицитокиновую терапию иммунными противовоспалительными препаратами (аминодигидрофалазиндион натрия), снижающими уровни ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Во вторую (контрольную) группу вошли пациенты ($n = 30$) с вторичной силикон-индуцированной глаукомой, не принимавшие антицитокиновой терапии.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, компьютерная периметрия (анализатор поля зрения Humphrey Field Analyzer 3, HFA3; по программе 20-2, Zeiss, Германия), оптическая когерентная томография (ОКТ) (SPECTRALIS HRA + ОСТ, Heidelberg Engineering GmbH, Германия). ВГД (corneal-compensated intraocular pressure, IOPcc) определяли с помощью iCare Tonovet Plus (Финляндия). Диаметр (мм) эмульсифицированного силиконового масла измеряли в положении пациента на спине с помощью офтальмологического циркуля по Кастровыхо. Отобранная влага передней камеры (1,0 мл) при первичной витрэктомии и во время удаления силиконового масла из витреальной полости с помощью шприца 2,0 мл с иглой 30 Ga подвергалась иммуноферментному анализу в лаборатории МОНИКИ: для количественного анализа ИЛ-1-бета,

ИЛ-6 методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на оборудовании Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария), ИЛ-8 – методом твердофазного иммуноферментного анализа (ручная методика), ФНО-альфа – методом иммуноферментного анализа. Пациенты были обследованы на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода, а также спустя один, три и шесть месяцев. После удаления силиконового масла офтальмологическое обследование проводилось через один, три и шесть месяцев.

Результаты

В основной группе в отдаленном периоде наблюдения в гипотензивной терапии нуждались шесть пациентов из 30, в контрольной – 14. Показатели толщины слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглиозных клеток, периметрические индексы в исследуемой (основной) группе были лучше, чем в контрольной. На момент удаления силиконового масла из витреальной полости в основной группе выявлены статистически достоверно лучшие показатели уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа, чем в контрольной (таблица).



Показатели пациентов до тампонады витреальной полости силиконовым маслом и при удаленном силиконовом масле

Параметр		Основная группа	Контрольная группа	p
ИЛ-1-бета, пг/мл	До силиконовой тампонады	12,095 ± 0,7	14,395 ± 1,48	< 0,005
	При удалении силиконового масла	22,52 ± 2,45	51,11 ± 2,01	< 0,005
ИЛ-6, пг/мл	До силиконовой тампонады	739,76 ± 45,26	855,245 ± 85,51	< 0,005
	При удалении силиконового масла	154,29 ± 75	2616,415 ± 135,16	< 0,005
ИЛ-8, пг/мл	До силиконовой тампонады	36,085 ± 1,11	37,955 ± 0,85	< 0,005
	При удалении силиконового масла	11,99 ± 3,71	62,42 ± 23,24	< 0,005
ФНО-альфа, пг/мл	До силиконовой тампонады	36,695 ± 1,2	40,785 ± 2,32	< 0,005
	При удалении силиконового масла	7,595 ± 1,2	47,015 ± 6,95	< 0,005
Диаметр эмульгированного силиконового масла перед удалением СМ, мм		0,175 ± 0,06	0,5 ± 0,11	< 0,005
Длительность тампонады СМ, недели		9,5 ± 2,35	11,5 ± 2,41	> 0,005
ВГД (IOPcc) перед удалением СМ, мм рт. ст.		17 ± 2,5	38,5 ± 2,47	< 0,005
ВГД (IOPcc) через полгода после удаления СМ, мм рт. ст.		19 ± 2,2	25,5 ± 2,6	< 0,005
MD перед удалением СМ, dB		-2,32 ± 0,31	-8,275 ± 0,52	< 0,005
MD через полгода после удаления СМ, dB		-2,5 ± 0,45	-8,8 ± 0,62	< 0,005
ОКТ RNFL average перед удалением СМ		93 ± 9,91	69,5 ± 5,91	< 0,005
ОКТ RNFL average через полгода после удаления СМ		90 ± 6,7	65 ± 6,6	< 0,005

Примечание. Результаты приведены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; СМ – силиконовое масло; ВГД – внутриглазное давление; ОКТ – оптическая когерентная томография.



По данным ОКТ ДЗН и компьютерной периметрии, сохранность периметрических индексов MD PSD, слоя нервных волокон, комплекса ганглиозных клеток в основной группе была выше, чем в контрольной.

Пациентам основной группы не потребовалось ни одного антиглаукомного оперативного вмешательства, тогда как пациентам контрольной было выполнено пять антиглаукомных операций с имплантацией дренажей.

На фоне применения иммунотерапии из побочных явлений зарегистрирован случай диспепсии, которая

купировалась самостоятельно, без назначения дополнительных методов лечения.

Заключение

Применение противовоспалительных иммунных препаратов при вторичной силикон-индуцированной глаукоме ассоциируется с уменьшением глаукомных признаков изменения зрительного нерва, экспрессией глаукоматозных изменений ДЗН и полей зрения, улучшением зрительных функций и повышением качества жизни пациентов, оперированных по поводу отслойки сетчатки. ●

Литература

1. Feng Q., Shen J., Zhang L., et al. Expression of IL-4 and IL-12 in the aqueous humor of patients with chronic primary angle-closure glaucoma. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024; 11: 1323829.
2. Хижняк И.В., Бойко Э.В., Панова И.Е. и др. Цитокиновый профиль интраокулярных жидкостей в прогнозировании макулярного отека при хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2023; 3S: 54–63.
3. Cibis P.A. Recent methods in the surgical treatment of retinal detachment: intravitreal procedures. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*. 1965; 85: 111–127.
4. Watzke R.C. Silicone retinopexy for retinal detachment: a long-term clinical evaluation. *Arch. Ophthalmol.* 1967; 77 (2): 185–196.
5. Сидорова А.В., Старостина А.В., Норман К.С. и др. Этиопатогенез и существующие методы лечения вторичной «силиконовой» глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2022; 4: 92–99.
6. Wickham L., Riaz H., Asaria R., et al. Immunopathology of intraocular silicone oil: enucleated eyes. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (2): 253–257.
7. Ratanapakorn T., Thongmee W., Meethongkam K., et al. Emulsification of different viscosity silicone oil in complicated retinal detachment surgery: a randomized doubleblinded clinical trial. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 359–367.
8. Russo A., Morescalchi F., Donati S., et al. Heavy and standard silicone oil: intraocular inflammation. *Int. Ophthalmol.* 2018; 38 (2): 855–867.
9. Moisseiev J., Barak A., Manaim T., et al. Removal of silicone oil in the management of glaucoma in eyes with emulsified silicone. *Retina*. 1993; 13 (4): 290–295.
10. Honavar S.G., Goyal M., Majji A.B., et al. Glaucoma after pars planavitrectomy and silicone oil injection for complicated retinal detachments. *Ophthalmology*. 1999; 106 (1): 169–176.
11. Расин О.Г., Савченко А.В., Литвиненко О.А., Живоглазова Е.П. Медикаментозное снижение внутриглазного давления у пациентов после витрэктомии с тампонадой силиконовым маслом по поводу регматогенной отслойки сетчатки. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; 15 (3): 150–153.
12. Al-Jazzaf A.M., Netland P.A., Charles S. Incidence and management of elevated intraocular pressure after silicone oil injection. *Glaucoma*. 2005; 14 (1): 40–46.

Immune Therapy of Secondary Glaucoma Caused by Emulsification of Silicone Oil

K.I. Manaenkov, I.A. Loskutov, PhD, M.B. Agammedov, PhD

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Igor A. Loskutov, loskoutigor@mail.ru

Secondary glaucoma in the background of tamponade of the vitreous cavity with silicone oil is a multifactorial process that leads to an increase in intraocular pressure, changes in the optic nerve disc, and consequently, visual field disturbances. Emulsified silicone oil can cause aseptic inflammation, leading to edema and trabecular infiltration, which exacerbates the development of glaucoma. The aim of this study is to evaluate the clinical effectiveness and safety of anti-inflammatory immune drugs in the treatment of secondary glaucoma caused by silicone oil emulsification.

Keywords: secondary glaucoma, silicone induced glaucoma, silicone oil, treatment of glaucoma



Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России



Российский конгресс с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:

frmcongress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»



Оценка скорости прогрессирования глаукомы в реальной клинической практике

А.С. Бредихина, Т.А. Портнова, И.А. Лоскутов, д.м.н.

Адрес для переписки: Игорь Анатольевич Лоскутов, loskoutigor@mail.ru

Для цитирования: Бредихина А.С., Портнова Т.А., Лоскутов И.А. Оценка скорости прогрессирования глаукомы в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 22–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-22-25

Цель – оценить скорость прогрессирования глаукомы у пациентов городской поликлиники 2-го уровня, находящихся под наблюдением врача-офтальмолога, не специализирующегося на помощи пациентам с глаукомой.

Материал и методы. Ретроспективно изучены данные 200 пациентов (398 глаз) с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на фоне компенсированного внутриглазного давления, состоящих на диспансерном учете более трех лет. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от стадии ПОУГ. Первую группу составили 59 пациентов (118 глаз) со стадией I ПОУГ, вторую – 75 пациентов (150 глаз) со стадией II, третью – 49 пациентов (98 глаз) со стадией III, четвертую – 17 пациентов (32 глаза) со стадией IV. Распределение по возрасту было следующим: 40–50 лет – восемь человек, 51–60 лет – 40, 61–70 лет – 50, 71–80 лет – 60, 81 и старше – 42 пациента. Возраст на момент начала наблюдения находился в интервале от 40 до 80 лет и более, в среднем – $72,3 \pm 5$ лет.

Глаукома считалась прогрессирующей, если при последующем обследовании наблюдалось патологическое изменение экскавации и/или изменение полей зрения, характерное для глаукоматозного процесса.

Всем пациентам был проведен стандартный офтальмологический осмотр: визометрия, кераторефрактометрия, тонометрия по Маклакову (грузом 10 г), биомикроскопия, биомикроофтальмоскопия с высокодиоптрийной линзой 78 D (Volk, США) в условиях медикаментозного мидриаза, гониоскопия с применением четырехзеркальной линзы Ван Бойнингена. Специальный осмотр предусматривал проведение периметрии – ПЕРИТЕСТ 300 (АПЗ-30/50/100-«ПЕРИТЕСТ», Россия).

Результаты. Прогрессирование глаукомы за три года наблюдения выявлено у 25% пациентов. Стадия I перешла в стадию II у 15 (25,4%) пациентов (30 глаз), стадия II в стадию III – у 30 (40%) пациентов (60 глаз), далеко зашедшая стадия III в стадию IV – у 5 (10%) пациентов (10 глаз).

Установлена связь прогрессирования глаукомы с более старшим возрастом пациентов: 40–50 лет – 0%, 51–60 лет – 12,5%, 61–70 лет – 24%, 71–80 лет – 30%, от 81 года и старше – 46,3%.

Выводы. Прогрессирование ПОУГ практически неизбежно для большинства пациентов, несмотря на адекватную терапию, что требует особого внимания к мониторингу заболевания, регулярного обследования и персонализированного подхода к лечению. Необходим комплексный подход к управлению заболеванием.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, прогрессирование заболевания, внутриглазное давление



В настоящее время первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) представляет одну из актуальных проблем современной офтальмологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 105 млн больных глаукомой [1]. В России выявлено свыше 1 млн 249 тыс. случаев глаукомы [2].

Прогрессирование ПОУГ характеризуется структурными изменениями диска зрительного нерва – истончением нейроретинального пояса, расширением и углублением экскавации с «прорывом» и/или появлением и прогрессированием дефектов полей зрения – возникновением скотом, сужением полей зрения и снижением светочувствительности сетчатки [3–6].

Роль диспансерного наблюдения больных ПОУГ переоценить сложно. Адекватная тактика лечения таких пациентов значительно замедляет прогрессирование заболевания, приводящего к инвалидизации. В России у большинства (80,9%) инвалидов по зрению вследствие глаукомы диагностирована именно ПОУГ [6].

Цель – оценить скорость прогрессирования ПОУГ у пациентов, проживающих в г. Домодедово (Московская область) и состоящих на диспансерном наблюдении в кабинете офтальмолога не менее трех лет. Кроме того, проанализирована динамика прогрессирования ПОУГ в таких странах, как Гана [7], Япония [8], Австралия [9] и Сент-Люсия [10].

Материал и методы

На базе кабинета офтальмолога г. Домодедово ретроспективно проанализирована динамика прогрессирования ПОУГ у пациентов, состоящих на учете не менее трех лет и получающих адекватную гипотензивную терапию или имеющих в анамнезе проведенную антиглаукомную операцию. В исследование были включены 200 пациентов (398 глаз). Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от стадии ПОУГ. Первую группу составили 59 пациентов (118 глаз) со стадией I, вторую – 75 пациентов (150 глаз) со стадией II, третью – 49 пациентов (98 глаз) со стадией III, четвертую – 17 пациентов (32 глаза) со стадией IV. Распределение по возрасту было следующим: 40–50 лет – восемь человек, 51–60 лет – 40, 61–70 лет – 50, 71–80 лет – 60, 81 и старше – 42 пациента. Возраст на момент начала наблюдения находился в интервале от 40 до 80 лет и более, в среднем – $72,3 \pm 5$ лет.

Результаты

Прогрессирование ПОУГ по стадиям представлено на рис. 1. Стадия I (начальная) перешла в стадию II у 15 (25,4%) пациентов (30 глаз), стадия II (развитая) в стадию III – у 30 (40%)

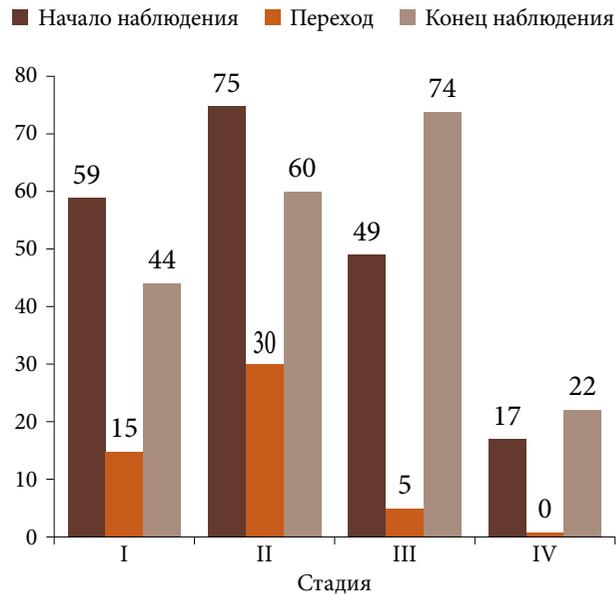


Рис. 1. Прогрессирование ПОУГ по стадиям

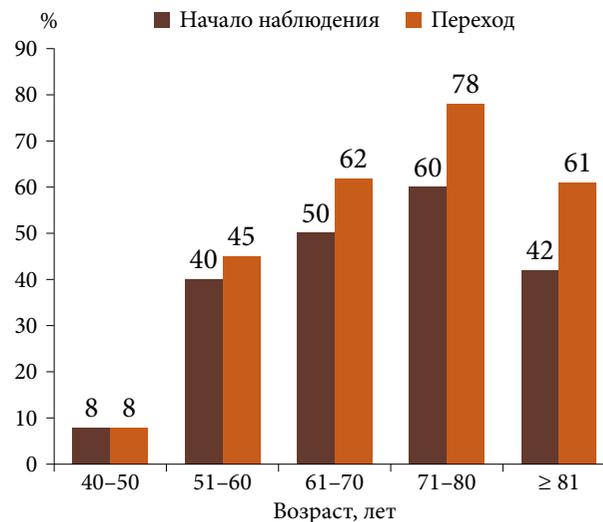


Рис. 2. Прогрессирование ПОУГ в зависимости от возраста

пациентов (60 глаз), стадия III (далеко зашедшая) в стадию IV – у 5 (10%) пациентов (10 глаз). Прогрессирование ПОУГ за три года наблюдения выявлено у 25% пациентов (8,3% в год).

Установлена связь между прогрессированием ПОУГ и возрастом: 40–50 лет – 0%, 51–60 лет – 12,5%, 61–70 лет – 24%, 71–80 лет – 30%, от 81 года и старше – 46,3% (рис. 2).

Как видим, прослеживается прямая связь прогрессирования глаукомы с более старшим возрастом пациентов [7].

Обсуждение

Представленные данные демонстрируют, что, несмотря на соблюдение соответствующего гипотензивного режима и рекомендаций врача-



Прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы характеризуется структурными изменениями диска зрительного нерва – истончением нейроретинального пояса, расширением и углублением экскавации с «прорывом» и/или появлением и прогрессированием дефектов полей зрения – возникновением скотом, сужением полей зрения и снижением светочувствительности сетчатки.

Адекватная тактика ведения пациентов с глаукомой значительно замедляет прогрессирование заболевания

офтальмолога, прогрессирование заболевания практически неизбежно.

К аналогичным выводам пришли коллеги, проводившие ретроспективное исследование в Гане с 2006 по 2016 г. с участием 110 пациентов (204 глаза), у которых на базовом скрининговом обследовании диагностировали глаукому и которые прошли повторное обследование в среднем через $8,3 \pm 0,8$ года [7]. Диагноз глаукомы был установлен на основании критериев ISGEO (International Society for Geographical and Epidemiologic Ophthalmology – Международное общество географической и эпидемиологической офтальмологии) [11]. Прогрессирование ПОУГ выявлено у 89 (80,9%) пациентов (130 глаз; 9,7% в год). ПОУГ считалась прогрессирующей, если при последующем обследовании отмечалось только изменение экскавации, только изменение полей зрения или и то и другое. Прогрессирование наблюдалось у 32 (31,7%) пациентов (46 глаз) – только по данным диска зрительного нерва, у 38 (44,7%) пациентов (58 глаз) – только по данным изменения полей зрения, у 19 (25,0%) пациентов (26 глаз) – по обоим показателям. В данном исследовании подтверждена взаимосвязь прогрессирования заболевания с более старшим возрастом и более высоким исходным уровнем внутритглазного давления.

Литература

1. 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 metaanalysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–2090.
2. Основные показатели первичной инвалидности взрослого населения Российской Федерации за 2021 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». М., 2022.

Исследователи из Сент-Люсии [10] проанализировали данные 205 пациентов через десять лет после первого осмотра, на котором был установлен диагноз ПОУГ. При этом использовались алгоритмы оценки полей зрения AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study – расширенное исследование по лечению глаукомы) [12] и CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study – совместное исследование по первоначальному лечению глаукомы) [13] для оценки прогрессирования заболевания. Согласно критериям AGIS, частота прогрессирования заболевания составила 5,35% в год, в соответствии с критериями CIGTS – 7,25% в год.

В рамках Мельбурнского проекта по изучению нарушений зрения (Melbourne Visual Impairment Research Project – MVIP) [9] 49 из 118 пациентов с ПОУГ, изначально диагностированной в ходе предыдущего исследования, были повторно обследованы 4,7 года спустя. Применение критериев AGIS [12], критериев E.Z. Blumenthal и соавт. [14] и модифицированных критериев [15] показало, что ежегодная частота прогрессирования ПОУГ по всем трем методам составляет 2,9%, по первому методу – 3,4%, по второму – 7,6%, по третьему – 7,0%.

В японском ретроспективном клиническом исследовании с участием пациентов с глаукомой нормального давления ежегодная частота прогрессирования заболевания на основании критериев Андерсона составила 9,9% [8].

Заключение

Важно понимать закономерности прогрессирования глаукомного процесса. Это позволит подобрать адекватную тактику ведения пациента. Вместе с тем точно определить скорость прогрессирования заболевания сложно в силу индивидуального характера течения заболевания, различного социального уровня и приверженности пациента лечению.

Показатели прогрессирования ПОУГ в исследованиях различаются в зависимости от характеристик участников и метода оценки. При этом большинство исследователей сходятся во мнении, что данное заболевание требует особого внимания и индивидуализации в подходах к лечению. 🌟



3. Manalastas P.I.C., Belghith A., Weinreb R.N., et al. Automated beta zone parapapillary area measurement to differentiate between healthy and glaucoma eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2018; 191: 140–148.
4. Нестеров А.П., Бунин А.Я. О новой классификации первичной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 1977; 5: 38–42.
5. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Клинические особенности глаукоматозной атрофии зрительного нерва. *Вестник офтальмологии.* 1978; 1: 5–8.
6. Глаукома первичная открытоугольная. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2020.
7. Mwanza J.C., Tulenko S.E., Budenz D.L., et al. Incidence of glaucoma progression and rate of visual field deterioration in a cohort of urban Ghanaians. *J Glaucoma.* 2022; 31 (7): 503–510.
8. Yoshikawa K., Santo K., Hizaki H., et al. Long-term progression of visual field defects and related factors in medically treated normal tension glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 247–253.
9. Zahari M., Mukesh B.N., Rait J.L., et al. Progression of visual field loss in open angle glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 34 (1): 20–26.
10. Wilson M.R., Kosoko O., Cowan C.L.Jr., et al. Progression of visual field loss in untreated glaucoma patients and glaucoma suspects in St. Lucia, West Indies. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 134 (3): 399–405.
11. Foster P.J., Buhrmann R., Quigley H.A., et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86 (2): 238–242.
12. Ederer F., Gaasterland D.E., Sullivan E.K. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 1. Study design and methods and baseline characteristics of study patients. *Control Clin. Trials.* 1994; 15 (4): 299–325.
13. Musch D.C., Lichter P.R., Guire K.E., et al. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 1999; 106 (4): 653–662.
14. Blumenthal E.Z., Sample P.A., Zangwill L., et al. Comparison of long-term variability for standard and short-wavelength automated perimetry in stable glaucoma patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129 (3): 309–313.
15. Chen P.P., Park R.J. Visual field progression in patients with initially unilateral visual field loss from chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2000; 107 (9): 1688–1692.

Assessment of the Rate of Glaucoma Progression in Real Clinical Practice

A.S. Bredikhina, T.A. Portnova, I.A. Loskutov, PhD

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Igor A. Loskutov, loskoutigor@mail.ru

Purpose is to assess the rate of glaucoma progression in patients of the city polyclinic of the 2nd level by an ophthalmologist who does not specialize in helping patients with glaucoma.

Material and methods. The data of 200 patients (398 eyes) diagnosed with primary open-angle glaucoma (POAG) on the background of compensated intraocular pressure, who have been registered at the dispensary for more than three years, were retrospectively studied. The patients were divided into four groups depending on the stage of the POAG. The first group consisted of 59 patients (118 eyes) with stage I POAG, the second – 75 patients (150 eyes) with stage II, the third – 49 patients (98 eyes) with stage III, the fourth – 17 patients (32 eyes) with stage IV. The age distribution was as follows: 40–50 years – eight people, 51–60 years – 40, 61–70 years – 50, 71–80 years – 60, 81 and older – 42 patients. The age at the time of the start of the observation was in the range from 40 to 80 years or more, on average – 72.3 ± 5 years. Glaucoma was considered progressive if, during subsequent examination, a pathological change in excavation and/or a change in visual fields characteristic of the glaucomatous process was observed. All patients underwent a standard ophthalmological examination: visometry, keratometry, Maklakov tonometry (with a weight of 10 g), biomicroscopy, biomicrophthalmoscopy with a high-diopter lens 78 D (Volk, USA) in conditions of medical mydriasis, gonioscopy using a four-mirrored Van Boyningen lens. A special inspection provided for perimetry – PERITEST 300 (APZ-30/50/100-‘PERITEST’, Russia).

Results. Glaucoma progression was detected in 25% of patients over three years of follow-up. Stage I progressed to stage II in 15 (25.4%) patients (30 eyes), stage II to stage III in 30 (40%) patients (60 eyes), far advanced stage III to stage IV in 5 (10%) patients (10 eyes). The association of glaucoma progression with the older age of patients was established: 40–50 years – 0%, 51–60 years – 12.5%, 61–70 years – 24%, 71–80 years – 30%, 81 years and older – 46.3%.

Conclusions. The progression of POAG is almost inevitable for most patients, despite adequate therapy, which requires special attention to disease monitoring, regular examination and a personalized approach to treatment. A comprehensive approach to disease management is needed.

Keywords: primary open-angle glaucoma, disease progression, intraocular pressure



Предикторы возникновения макулярного отека после брахитерапии у пациентов с увеальной меланомой

В.А. Яровая, Е.О. Малакшинова, А.С. Алексеев, Д.П. Володин, А.А. Яровой

Адрес для переписки: Екатерина Олеговна Малакшинова, ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Для цитирования: Яровая В.А., Малакшинова Е.О., Алексеев А.С. и др. Предикторы возникновения макулярного отека после брахитерапии у пациентов с увеальной меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-26-30

Цель – установить на основании статистического анализа достоверные факторы риска (предикторы) развития макулярного отека (МО) у пациентов с увеальной меланомой (УМ) после брахитерапии (БТ).

Материал и методы. Проанализированы данные 292 пациентов (96 (33%) мужчин, 196 (67%) женщин; 292 глаза), пролеченных методом БТ в период 2018–2023 гг. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. Средний возраст пациентов составил 56 (25–89) лет. Максимальная высота УМ до проведения БТ варьировалась от 1,32 до 10,83 мм (средняя – 4,6 мм), протяженность – от 4,19 до 17,40 мм (средняя – 10,8 мм).

Результаты. При анализе предикторов развития МО методом Каплана – Мейера установлено следующее. Локализация УМ в верхнем и внутреннем сегментах ($p = 0,0249$), парамаккулярное расположение УМ ($p = 0,0378$), высота опухолевого очага более 3,5 мм ($p = 0,0003$), протяженность опухоли свыше 11,1 мм ($p = 0,0015$), доза облучения на склере более 527 Гр ($p < 0,0001$), активность офтальмоаппликатора более 812 сГр/ч ($p = 0,015$), диаметр офтальмоаппликатора более 15 мм ($p = 0,0004$) ассоциируются с высокой вероятностью развития МО после лучевой терапии у пациентов с УМ.

Заключение. Лучевая макулопатия является предсказуемым осложнением лучевой терапии УМ, негативно влияющим на исход зрительных функций. Выявлены не только достоверные факторы риска развития МО, но и их точные количественные параметры. Это позволит в дальнейшем разработать алгоритм ведения таких пациентов.

Ключевые слова: увеальная меланома, лучевая ретинопатия, макулярный отек, факторы риска развития макулярного отека, предикторы макулярного отека

Введение

Различия в выживаемости после энуклеации и применения органосохраняющего лечения у пациентов с увеальной меланомой (УМ) отсутствуют, что делает второй метод наиболее предпочтительным [1]. Основным органосохраняющим методом лечения УМ является лучевая терапия (ЛТ), включающая брахитерапию (БТ), протонотерапию и стереотаксическую радиохирургию — гамма-нож и кибер-нож [2].

Макулярный отек (МО) лучевого генеза считается наиболее частой причиной снижения зрения у пациентов с УМ. МО характеризуется эндотелиальными изменениями сосудов сетчатки, опосредованными ионизирующим излучением [3]. МО – закономерное осложнение лечения УМ после ЛТ, снижающее ка-

чество жизни пациентов [4]. Тем не менее МО возникает далеко не у всех пациентов, перенесших ЛТ. По данным зарубежных авторов, на развитие МО влияют различные факторы: пол, возраст, наличие соматической патологии, в частности сахарный диабет (СД), размеры и локализация опухоли, доза облучения на склере и вершину опухоли, дополнительное лечение УМ в виде транспупиллярной термотерапии (ТТТ) [5–7].

Необходимо отметить, что работы, посвященные определению предикторов возникновения МО у пациентов с УМ, в России отсутствуют.

Цель – установить на основании статистического анализа достоверные факторы риска (предикторы) развития МО у пациентов с УМ после БТ.



Материал и методы

Проанализированы данные 292 пациентов (96 (33%) мужчин, 196 (67%) женщин; 292 глаза), пролеченных методом БТ в период с 2018 по 2023 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. Средний возраст пациентов составил 56 (25–89) лет. Максимальная высота УМ до проведения БТ варьировалась от 1,32 до 10,83 мм (средняя – 4,6 мм), протяженность – от 4,19 до 17,4 мм (средняя – 10,8 мм). Вторичная отслойка сетчатки (ВОС) имела место в 178 (60%) случаях, а ее средняя высота до проведения БТ составляла 1,8 мм (0,1–7,2 мм). Юкстапапиллярная локализация опухоли наблюдалась в 29 (10%) случаях. В 204 (70%) случаях в процесс была вовлечена наружная полусфера глазного яблока. Распределение опухолей по локализации представлено на рис. 1. Основная характеристика используемых офтальмоаппликаторов (ОА) с Ru-106 приведена в табл. 1. Средняя поглощенная доза на склере при БТ составила 1076 Гр (281–1872 Гр), на вершину – 150 Гр (100–200 Гр). Средняя активность ОА – 1134 сГр/ч (535–2214 сГр/ч).

Средняя максимальная корригируемая острота зрения до лечения составляла 0,7 (0,002–1,2).

Основная характеристика пациентов и анализируемых факторов возникновения МО представлена в табл. 2.

Для дальнейшего статистического анализа были отобраны следующие факторы риска развития МО: пол и возраст пациентов (на момент лечения), высота и протяженность УМ, высота ВОС, локализация УМ по сегментам (верхний, наружный, нижний, внутренний), юкстапапиллярное и парамакулярное расположение опухоли, вовлечение в процесс цилиарного тела, доза облучения на склере и вершину, активность и диаметр ОА, проведение дополнительной ТТТ, наличие СД.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ MedCalc и Microsoft Office Excel. Однофакторный анализ включал ROC-анализ и анализ методом Каплана – Мейера, многофакторный – метод пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

После лечения МО развился в 148 (51%) случаях, в 144 (49%) случаях МО не диагностирован. Средний срок развития МО после ЛТ составил 13 месяцев (от одного до 104).

Для определения точки *cut-off* для количественных факторов (возраст пациентов, высота и протяженность УМ, высота ВОС, доза на склере и вершину, активность и диаметр ОА) был проведен ROC-анализ. По результатам ROC-анализа при оценке влияния факторов риска определены статистически значимые критерии: возраст пациентов менее 54 лет ($p < 0,001$; AUC 0,649), высота УМ более 3,5 мм ($p < 0,001$; AUC 0,645), протяженность опухоли более 11,1 мм ($p < 0,001$; AUC 0,651), ВОС более 0,7 мм ($p = 0,009$; AUC 0,609), доза на склере более 527 Гр ($p < 0,001$;

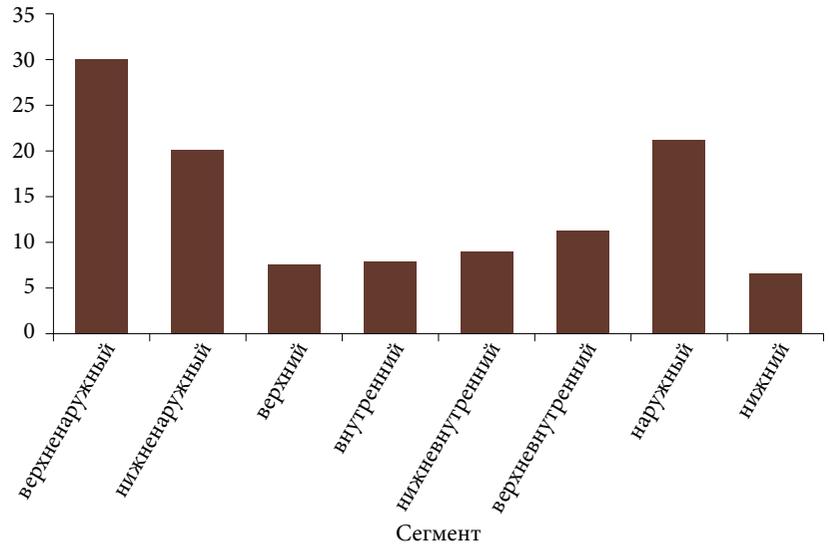


Рис. 1. Локализация увеальной меланомы

Таблица 1. Основная характеристика используемых офтальмоаппликаторов

Тип ОА	Диаметр ОА, мм	Диаметр активной зоны, мм
ССХ	11,5	10,0
ССА	15,5	14,0
ССВ	20,2	18,7
Р3	17,0	15,0
Р4	17,0	15,0
Р5	21,0	19,0
Р7	18,0	16,0

Таблица 2. Основная характеристика пациентов и анализируемых факторов возникновения макулярного отека

Фактор	Количество, абс. (%)
Возраст, лет	56 [25–89]
Пол:	
■ мужской	96 (33)
■ женский	196 (67)
Сахарный диабет	1 (0,3)
Размер УМ, мм:	
■ высота	4,6 [1,32–10,83]
■ протяженность	10,8 [4,19–17,4]
Локализация УМ по сегментам:	
■ верхний	18 (6)
■ внутренний	48 (16)
■ нижний	22 (8)
■ наружный	204 (70)
ВОС	1,78 [0,1–7,2]
Доза на склере, Гр	1076 [281–1872]
Доза на вершину, Гр	150 [100–200]
Дополнительная ТТТ	144 (49)
Средняя активность ОА, сГр/ч	1134 [535–2214]
Диаметр ОА, мм	15 [10–19]



■ Верхний сегмент ■ Наружный сегмент ■ Нижний сегмент ■ Внутренний сегмент

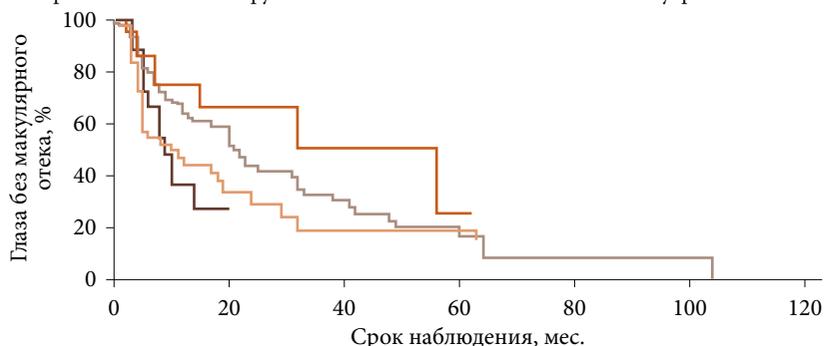


Рис. 2. Связь локализации увеальной меланомы по четырем сегментам с развитием макулярного отека лучевого генеза

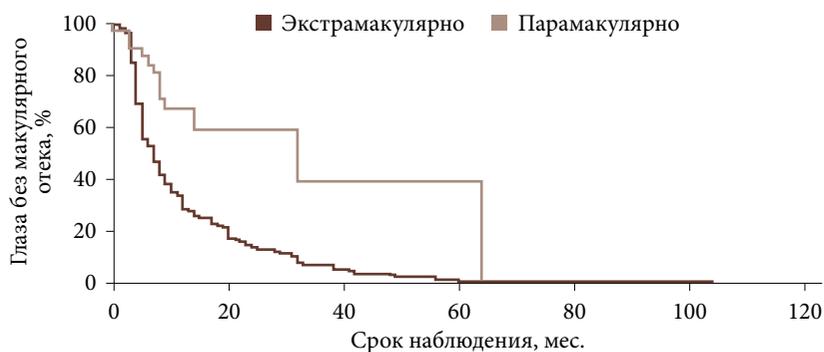


Рис. 3. Связь парамакулярного расположения увеальной меланомы с развитием макулярного отека лучевого генеза

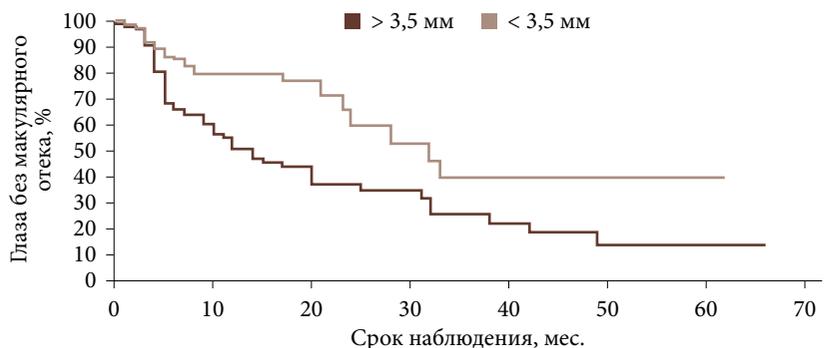


Рис. 4. Связь высоты увеальной меланомы с развитием макулярного отека лучевого генеза

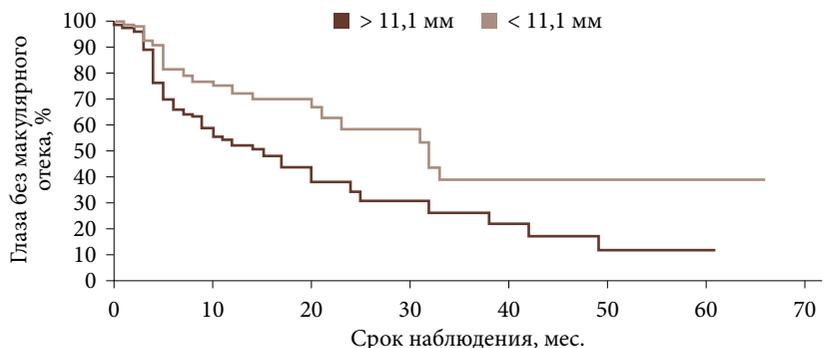


Рис. 5. Связь протяженности увеальной меланомы с развитием макулярного отека лучевого генеза

AUC 0,712), активность ОА более 812 сГр/ч ($p = 0,002$; AUC 0,585), диаметр ОА более 15 мм ($p < 0,001$; AUC 0,655). В то же время доза на вершину опухоли не оказывала достоверного влияния на развитие МО ($p = 0,386$; AUC 0,542).

При анализе предикторов развития МО методом Каплана – Мейера установлено следующее. Локализация УМ в верхнем и внутреннем сегментах ($p = 0,0249$) (рис. 2.), парамакулярное расположение УМ ($p = 0,0378$) (рис. 3), высота опухолевого очага более 3,5 мм ($p = 0,0003$) (рис. 4), протяженность опухоли более 11,1 мм ($p = 0,0015$) (рис. 5), доза на склеру более 527 Гр ($p < 0,0001$) (рис. 6), активность ОА более 812 сГр/ч ($p = 0,015$) (рис. 7), диаметр ОА более 15 мм ($p = 0,0004$) (рис. 8) с высокой степенью достоверности ассоциируются с развитием постлучевого МО. В то же время возраст пациентов ($p = 0,2519$), пол ($p = 0,068$), высота ВОС ($p = 0,2569$), вовлечение в процесс цилиарного тела ($p = 0,1561$), юкстапапиллярная локализация УМ ($p = 0,0877$), наличие СД ($p = 0,4325$) достоверно не влияют на развитие МО.

Согласно данным многофакторного анализа, проведенного методом пропорциональных рисков Кокса, единственным достоверным фактором риска развития лучевого МО является парамакулярная локализация УМ ($p = 0,0002$).

Однофакторный и многофакторный анализ предикторов развития МО представлен в табл. 3. Средний срок наблюдения – 15 месяцев (от одного до 104).

Обсуждение

Лучевая терапия зарекомендовала себя как высокоэффективный метод достижения локального контроля над опухолью. Тем не менее ионизирующее излучение сопряжено с развитием осложнений, которые могут не только снижать остроту зрения, но и приводить к вторичной энуклеации. В связи с этим изучение предикторов развития лучевых осложнений крайне актуально и может помочь в разработке новых методов профилактики и лечения осложнений после ЛТ УМ.

Показано, что риск развития лучевых осложнений и степень снижения остроты зрения после ЛТ связаны с возрастом пациентов, размером (высотой и протяженностью) опухоли, ее локализацией, расстоянием до макулы и диска зрительного нерва, дозой облучения и наличием различных общесоматических заболеваний [5–7].

По данным N. Horgan и соавт., развитие видимого при выполнении оптической когерентной томографии (ОКТ) достоверно связано с максимальной толщиной ($p = 0,0016$) и протяженностью опухоли ($p < 0,0001$), дозой облучения и мощностью дозы в основании очага ($p = 0,0315$ и $p = 0,0204$ соответственно) [7].

C.L. Shields и соавт. предложили нанограмму, согласно которой учитываются факторы, максимально влияющие на прогнозирование изменений остроты зрения после ЛТ УМ. Речь идет об изначальной



остроте зрения 0,6 или менее (100 баллов), диаметре основания опухоли более 11 мм (80 баллов), мощности дозы облучения на вершину опухоли более 164 Гр (78 баллов), высоте опухоли более 4 мм (76 баллов), инсулинозависимом диабете 2-го типа (75 баллов) и аномальном фовеолярном статусе на ОКТ (72 балла). При 56 баллах риск снижения остроты зрения через два и четыре года увеличивается с 6 до 14%, при 496 баллах – с 88 до 99% [8].

L. Tagliaferri и соавт. в исследовании, посвященном оценке номограммы для прогноза лучевой макулопатии у пациентов с УМ после проведения БТ Ru-106, выявили, что статистически достоверными факторами развития МО являются ВОС ($p = 0,01$), наличие СД ($p = 0,02$), высота УМ ($p = 0,03$), расстояние до фовеа ($p < 0,01$), доза облучения на фовеа ($p < 0,01$) и на зрительный нерв (ЗН) ($p < 0,01$), расстояние до ЗН ($p < 0,01$), расстояние до хрусталика ($p < 0,01$) [6]. Номограмма исследователей включала такие показатели, как объем опухоли, расстояние до фовеа, наличие СД. Шкала оценки предусматривала от 0 до 160 очков, где 50 очков соответствуют риску развития МО 0,1, а 130 очков – 0,9. Представленные факторы риска коррелируют с данными нашего исследования в отношении ВОС и высоты опухолевого очага. Расстояние до фовеа и ЗН, доза на ЗН в рамках нашего исследования не оценивались.

I. Seibel и соавт. определили факторы риска развития лучевой ретинопатии после протонотерапии [10]. Из 1127 участников исследования с УМ у 163 развилась МО лучевого генеза. При многофакторном анализе в качестве статистически достоверных факторов развития МО представлены локализация УМ по отношению к фовеа и доза на фовеа ($p = 0,02$ и $p = 0,05$ соответственно).

В исследовании L. Tarman и соавт. 143 пациента получили БТ [11]. У 55 (38,5%) из них выявлена макулопатия лучевого генеза. Достоверными факторами риска, влияющими на развитие МО, стали форма УМ ($p = 0,004$), высота УМ ($p = 0,037$), базальный диаметр УМ ($p = 0,049$), протяженность УМ до диска ($p = 0,005$) и до фовеа ($p = 0,002$), отслойка нейроэпителия до лечения ($p < 0,001$). Недостоверным фактором была острота зрения до проведения БТ ($p = 0,056$).

В представленных работах в качестве статистически достоверных факторов риска развития МО часто упоминаются высота и протяженность УМ, доза на основание, ВОС, а также локализация УМ и ее протяженность до критически важных структур. Эти данные схожи с результатами нашего исследования. Но в отличие от нашего исследования в других работах ROC-анализ для определения точки *cut-off* количественных критериев ранее не проводился. Это не позволяет точно прогнозировать возникновение МО в конкретном случае.

Заключение

Лучевая макулопатия – одно из самых частых осложнений ЛТ у пациентов с УМ, существенно влияющих

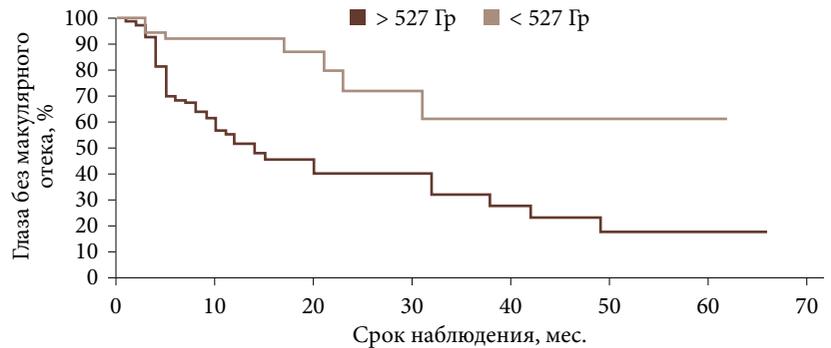


Рис. 6. Связь дозы облучения на склеру с развитием макулярного отека лучевого генеза

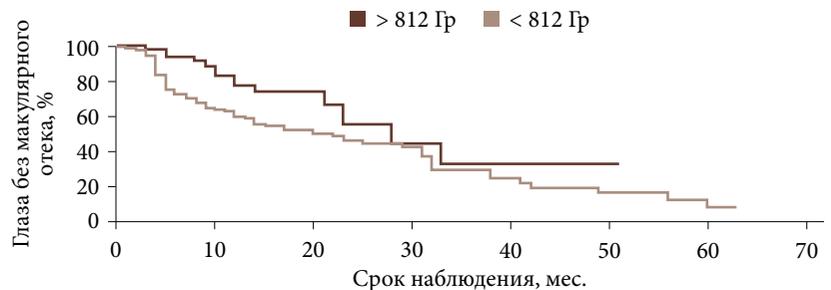


Рис. 7. Связь активности офтальмоаппликатора с развитием макулярного отека лучевого генеза

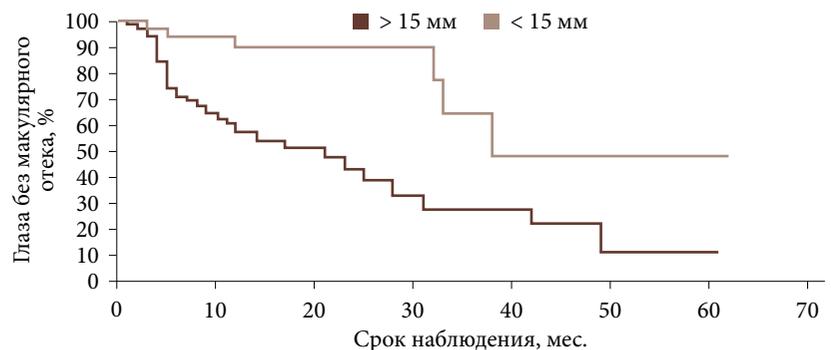


Рис. 8. Связь диаметра офтальмоаппликатора с развитием макулярного отека лучевого генеза

Таблица 3. Факторы риска развития макулярного отека

Показатель	Однофакторный анализ (p-value)	Многофакторный анализ (p-value)
Возраст	0,001	0,4555
Пол	0,068	–
Наличие сахарного диабета	0,4325	–
Локализация УМ по сегментам	0,0249	0,1147
Юкстапапиллярная локализация	0,0877	–
Парамакулярное расположение	0,0001	0,0002
Высота УМ	< 0,0001	0,7763
ВОС	0,264	–
Протяженность УМ	0,0077	0,6101
Вовлечение в процесс цилиарного тела	0,1561	–
Доза на вершину	0,386	–
Доза на склеру	< 0,0001	0,2829
Активность ОА	0,015	0,8887
Диаметр ОА	0,0004	0,0997
Проведение дополнительной ТТТ	0,6798	–



на качество зрения и жизни. Нами выявлены предикторы возникновения МО, дополненные точными количественными критериями. Локализация опухоли относительно макулы – ведущий фактор риска.

Но в целях прогнозирования развития МО, а также разработки новых методов его профилактики и купирования необходима комплексная оценка всех достоверных факторов риска. 🌐

Литература

1. Melia B.M., Abramson D.H., Albert D.M., et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001; 108 (2): 348–366.
2. Bianciotto C., Shields C.L., Pirondini C., et al. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2010; 117 (5): 1005–1012.
3. Filev F.S., Mirshahi A. Intravitreal therapy combining dexamethasone and bevacizumab in treating radiation retinopathy and opticopathy. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2020; 237 (3): 319–322.
4. Yang X., Dalvin L.A., Mazloumi M., et al. Impact of uveal melanoma thickness on post-plaque radiotherapy outcomes in the prophylactic anti-vascular endothelial growth factor era in 1131 patients. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020; 48 (5): 610–623.
5. Finger P.T., Chin K.J., Yu G.P.; Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 149 (4): 608–615.
6. Tagliaferri L., Pagliara M.M., Masciocchi C., et al. Nomogram for predicting radiation maculopathy in patients treated with Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2017; 9 (6): 540–547.
7. Horgan N., Shields C.L., Mashayekhi A., et al. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*. 2008; 28 (2): 263–273.
8. Shields C.L., Dalvin L.A., Chang M., et al. Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab (every 4 months for 2 years) for uveal melanoma: comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138 (2): 136–146.
9. Магарамов Д.А., Яровой А.А., Булгакова Е.С., Костина В.А. 12-летний опыт использования органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с Ru-106+Rh-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии. *Практическая медицина*. 2012; 4 (59).
10. Seibel I., Cordini D., Hager A., et al. Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 254 (9): 1787–1792.
11. Tarmann L., Wackernagel W., Ivastinovic D., et al. Tumor parameters predict the risk of side effects after ruthenium-106 plaque brachytherapy of uveal melanomas. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0183833.

Predictors for Radiation Maculopathy after Plaque Radiotherapy of Choroidal Melanoma

V.A. Yarovaya, Ye.O. Malakshinova, A.S. Alekseev, D.P. Volodin, A.A. Yarovoy

Interdisciplinary Scientific and Technical Complex 'Eye Microsurgery' named after Academician S.N. Fedorov

Contact person: Yekaterina O. Malakshinova, ekaterinamalakshinova@yandex.ru

Purpose to determine major predictors of radiation maculopathy after plaque radiotherapy of choroidal melanoma.

Material and methods. A retrospective study of 292 patients (292 eyes) that were treated by plaque radiotherapy was performed. Among them, 96 (33%) patients were men, 196 (67%) were women. The average age of patients was 51 ± 15 years (from 17 to 73 years). Tumor thickness varied from 1.32 to 10.83 mm (average – 4.6 mm), tumor basal diameter – from 4.19 to 17.4 mm (average – 10.8 mm).

Results. Multivariate analysis using Kaplan – Meier estimates showed that superior and nasal tumor localization ($p = 0.0249$), paramacular tumor localization ($p = 0.0378$), tumor thickness more than 3,5 mm ($p = 0.0003$), tumor basal diameter more than 11.1 mm ($p = 0.0015$), sclera dose more than 527 Gy ($p < 0.0001$), dose rate more than 812 sGy/h ($p = 0.015$), plaque diameter more than 15 mm ($p = 0.0004$) are associated with higher risk of radiation maculopathy development.

Conclusion. Radiation maculopathy is a predictable complication following plaque radiotherapy of choroidal melanoma, which has negative effects on vision of such patients. Our study has shown not only major predictors of radiation maculopathy, but also its quantitative indicators.

Keywords: uveal melanoma, radiation retinopathy, macular edema, risk factors of radiation maculopathy development, predictors of radiation maculopathy



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

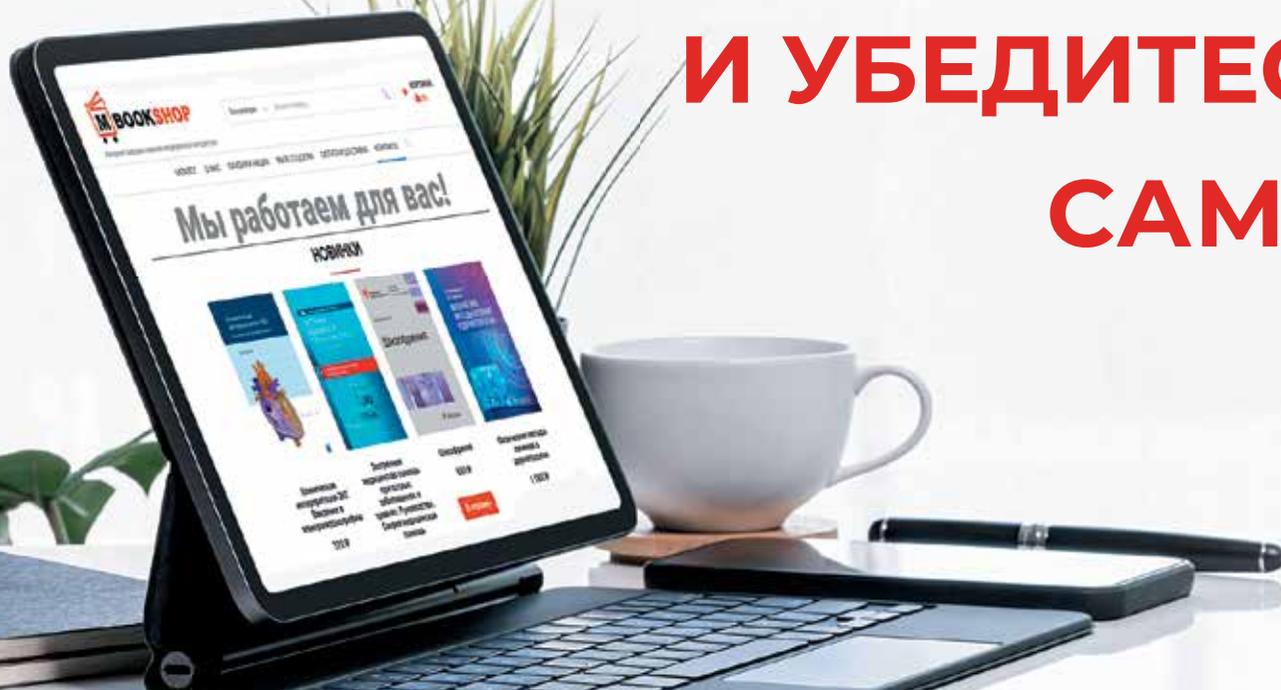
WWW.MBOOKSHOP.RU

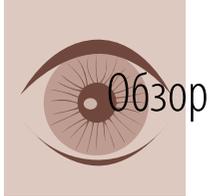


Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!**





Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М. Ф. Владимирского

Возрастные изменения хрусталика: диагностика и лечение

Ф.Г. Борисов, И.А. Лоскутов, д.м.н.

Адрес для переписки: Федор Григорьевич Борисов, oftborisov@gmail.com

Для цитирования: Борисов Ф.Г., Лоскутов И.А. Возрастные изменения хрусталика: диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 32–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-32-35

Пресбиопия и синдром дисфункции хрусталика в силу высокой распространенности в мире представляют важную медико-социальную проблему. С учетом прогрессирующего старения населения количество пациентов с такими состояниями будет постоянно увеличиваться. В связи с этим необходимы исследования патогенеза и коррекции данных патологий. Патогенез пресбиопии связан с комплексом изменений в структуре и функции хрусталика, в том числе снижением его эластичности, увеличением толщины и плотности, а на молекулярном уровне – накоплением дисульфидных связей между белками и увеличением содержания сорбитола. Увеличение количества пациентов с дисфункциональными изменениями хрусталика обуславливает необходимость стандартизации методов диагностики, таких как денситометрия и объективный индекс светорассеяния, которые могут повысить точность выявления и стадирования дисфункции хрусталика. Кроме субъективных способов измерения объема аккомодации, существуют и аппаратные методы, основанные на регистрации микрофлюктуаций аккомодации. Современные подходы к коррекции пресбиопии разнообразны: очковая и контактная коррекция, хирургическое лечение (включая имплантацию интраокулярных линз) и фармакологические методы. Среди последних – использование миотиков для получения эффекта диафрагмирования, а значит, увеличения глубины поля зрения, а также препаратов антиоксидантного действия для замедления молекулярных механизмов возрастных изменений в хрусталике, которые собственно и приводят к прогрессированию ригидности и помутнения хрусталика. Однако существующие методы не решают проблему комплексно или требуют дальнейших исследований. Необходима разработка новых, более эффективных и безопасных подходов, направленных на улучшение качества зрения и жизни пациентов.

Ключевые слова: возрастные изменения хрусталика, синдром дисфункции хрусталика, пресбиопия, катаракта, лечение пресбиопии

Введение

Пресбиопия – наиболее распространенная аномалия рефракции. По оценкам, в 2015 г. в мире пресбиопией страдали около 1,8 млрд человек. При этом неудовлетворенная потребность в коррекции пресбиопии в мире составляла 45% [1]. В условиях прогрессирующего старения населения некорригированная пресбиопия на фоне ухудшения зрения при помутнениях хрусталика может приводить к экономическим потерям из-за снижения производительности труда [2]. В настоящее время, несмотря на существование высокотехнологичных инструментов диагностики причин снижения зрения и методов коррекции, сохраняется сложность

в определении степени влияния возрастных изменений хрусталика на остроту зрения и снижение способности глаза фокусироваться на ближних объектах. Проявления этих изменений – уменьшение способности глаза к аккомодации из-за биохимических изменений хрусталика [3] и усиление светорассеяния рассматриваются как синдром дисфункции хрусталика (СДХ) [4]. Цель – проанализировать возможность оценки и коррекции возрастных изменений хрусталика.

Материал и методы

Поиск научных публикаций осуществлялся в базах данных, в том числе PubMed, ScienceDirect,

CyberLeninka, по ключевым словам: dysfunctional lens syndrome (синдром дисфункции хрусталика), correction of presbyopia (коррекция пресбиопии), cataracts (катаракта), age-related changes in the lens (возрастные изменения хрусталика).

Результаты и обсуждение

Аккомодация – процесс, благодаря которому глаз адаптируется к различным расстояниям фиксации, обеспечивая четкое изображение на сетчатке. В норме это осуществляется за счет напряжения цилиарной мышцы, что приводит к расслаблению волокон цинновой связки и изменению формы хрусталика. Сокращение цилиарной мышцы увеличивает толщину хрусталика, уменьшая его диаметр и увеличивая переднюю и заднюю кривизну, в результате чего возрастают оптическая сила и аккомодация [5]. С возрастом аккомодационная способность глаза значительно снижается. Заметное снижение объема аккомодации происходит в возрасте 35–39 лет с постепенным выходом на плато к 60 годам [6]. Увеличение толщины и плотности хрусталика, накопление сшивок между белками-кристаллинами [7] и снижение эластичности капсулы приводят к потере способности хрусталика изменять форму для обеспечения аккомодации.

Развитие возрастных изменений хрусталика также обусловлено нарастающими оптическими аберрациями, возникающими из-за неравномерности преломления света в хрусталике [4]. Такие изменения негативно сказываются на контрастной чувствительности, особенно в условиях низкого освещения, что проявляется бликами от ярких источников света и ухудшением качества зрения.

В офтальмологической практике, помимо возрастных изменений хрусталика, особое внимание уделяется не его функциональной способности к аккомодации, а степени помутнения. Основным инструментом для оценки помутнения служит щелевая лампа, с помощью которой можно оценить локализацию и степень помутнений, используя, например, классификацию LOCS III (Lens Opacities Classification System) [8]. Классификация включает оценку цвета ядра хрусталика, степени помутнения ядра, кортикальных слоев и задней капсулы. Однако следует отметить, что субъективность оценки и вариабельность настроек щелевой лампы могут приводить к различиям в интерпретации результатов [9]. При этом оценка только степени помутнения хрусталика не дает полной картины вклада изменений хрусталика в снижение остроты зрения и усиление зрительного дискомфорта на ранних стадиях пресбиопии и катаракты. Это подчеркивает необходимость разработки более ранних методов диагностики и стадирования СДХ.

Одним из перспективных подходов к объективной оценке дисфункции хрусталика является оптическая денситометрия с использованием Шаймпфлог-камеры. Несмотря на попытки стандартизировать денситометрию, единой классификации получаемых этим методом показателей не существует [10, 11].

Вычисляемые таким образом показатели дают лишь приблизительное понимание степени влияния хрусталика на искажение зрения, хотя оценка плотности хрусталика также может быть полезна для прогнозирования оптимальной энергии ультразвука при факкоэмульсификации. Это открывает новые горизонты для индивидуализации подходов к хирургическому лечению катаракты при эндотелиальной дисфункции роговицы.

Другим подходом для стадирования дисфункции хрусталика является количественная оценка светорассеяния в хрусталике с помощью объективного индекса светорассеяния (OSI). Методика основана на оценке отношения интенсивности света, направленного сквозь оптические среды в глаз, к интенсивности света, отраженного от сетчатки. Исследования показывают корреляцию между индексом OSI и клинической оценкой степени помутнения хрусталика на основании классификации LOCS III, что делает OSI полезным инструментом для объективной оценки состояния хрусталика [12].

Для оценки параметров аккомодации и определения ближайшей и дальнейшей точек ясного зрения применяют метод приближающегося текста и метод проксиметрии (отдаления текста). С помощью этих субъективных методов можно оценить объем аккомодации в условиях поликлинического приема как у детей [13], так и у взрослых [14]. В качестве объективного аналога используют способ аппаратной динамической аккомодометрии, основанный на регистрации низкочастотных и высокочастотных микрофлюктуаций аккомодации инфракрасным оптометром. Микрофлюктуации имеют тенденцию к усилению при повышении аккомодационного стимула (до 5,0 дптр), снижении контраста изображения [15]. При снижении аккомодационных возможностей глаза не происходит соответствующего увеличения микрофлюктуаций при повышении аккомодационного стимула.

Оценка и стадирование СДХ полезны для прогнозирования прогрессирования патологии и определения тактики лечения. На данный момент назрела необходимость в разработке единой классификации стадий дисфункции хрусталика, сочетающей в себе как субъективные, так и объективные методы оценки. Это позволит врачам более точно определять показания к хирургическому вмешательству, а пациентам повысить уровень осведомленности.

Сегодня наиболее распространенным методом коррекции пресбиопии является ношение очков и контактных линз. Очковая коррекция монофокальными, бифокальными и прогрессивными линзами временно решает проблему снижения объема аккомодации. Однако метод устраняет только один из аспектов дисфункции хрусталика и может быть эффективен исключительно на ранних ее стадиях.

Контактные линзы также могут использоваться для коррекции пресбиопии, но они имеют ограничения и недостатки, что может негативно отразиться на комфорте и удовлетворенности пациентов.

В связи с этим продолжается поиск новых решений, способных обеспечить более эффективную и комфортную коррекцию у пациентов с пресбиопией.

Наиболее эффективным методом лечения дисфункции хрусталика является его замена, рекомендуемая на второй стадии дисфункции (при снижении объема абсолютной аккомодации до нуля). Некоторые авторы также предлагают рассматривать этот вариант на первой стадии дисфункции (когда объем аккомодации снижен) у пациентов с высокой степенью дальнозоркости или близорукости, расширяя стандартные показания для замены хрусталика с рефракционной целью [16].

Существуют и другие хирургические методы, такие как имплантация факичных мультифокальных интраокулярных линз и роговичные рефракционные операции. Установка интрастромальных роговичных имплантов становится популярной, поскольку позволяет уменьшить aberrации и увеличить глубину резкости за счет диафрагмирования света. Однако эти методы целесообразно использовать лишь при условии, что помутнение хрусталика и изменение его светорассеяния не прогнозируется хотя бы в ближайшее время. Таким образом, выбор этих методов коррекции должен основываться на детальной оценке индивидуальных особенностей пациента и степени выраженности пресбиопии.

Фармакологическое лечение пресбиопии также находится в стадии активного исследования. Одним из наиболее перспективных направлений признано использование миотиков, увеличивающих глубину фокуса за счет уменьшения диаметра зрачка и эффекта малой диафрагмы [17].

В аспекте комплексного рассмотрения возрастных изменений хрусталика перспективным представляется вариант фармакологической профилактики прогрессирования дисфункции хрусталика, то есть замедление как уменьшения объема аккомодации, так и помутнения хрусталика. Формирование начальных изменений в хрусталике, связанных с развитием катаракты, нередко начинается задолго до появления субъективных жалоб на ухудшение зрения, обычно в возрасте 35–50 лет. В это же время наблюдается прогрессирующее снижение аккомодационных возможностей глаза. Комплексное воздействие на биохимические процессы, лежащие в основе подобных изменений, может быть достигнуто на фоне применения пиреноксина. Его действие направлено на замедление увеличения ригидности хрусталика, что может сохранить его аккомодационные способности.

Литература

1. Fricke T.R., Tahhan N., Resnikoff S., et al. Global prevalence of presbyopia and vision impairment from uncorrected presbyopia: systematic review, meta-analysis, and modelling. *Ophthalmology*. 2018; 125 (10): 1492–1499.
2. Donaldson K.E. The economic impact of presbyopia. *J. Refract. Surg.* 2021; 37 (S1): S17–S19.
3. Fisher R.F. Presbyopia and the changes with age in the human crystalline lens. *J. Physiol.* 1973; 228 (3): 765–779.

В эксперименте на животных показано, что пиреноксин может увеличивать коэффициент эластичности хрусталика и предотвращать ухудшение аккомодации [18]. Кроме того, пиреноксин может способствовать сохранению запаса аккомодации при регулярном применении в возрастной группе 35–50 лет [14]. Предполагаемый механизм действия при этом – уменьшение образования сорбитола из глюкозы за счет антиоксидантного эффекта (ингибирование окисления НАДФ-Н), предотвращение образования дисульфидных связей между кристаллинами за счет связывания пиреноксина с тиоловыми группами этих белков и других механизмов [19]. Пиреноксин также демонстрирует обнадеживающие результаты в исследованиях по замедлению прогрессирования катаракты. Как показали результаты клинического испытания, пиреноксин способен снижать оптическую плотность в слоях коры хрусталика и субкапсулярно [20].

Таким образом, применение пиреноксина (зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Каталин®) у пациентов в возрасте 35–50 лет для замедления развития как пресбиопии, так и катаракты представляется обоснованным.

Заключение

Несмотря на разнообразие доступных методов диагностики дисфункции хрусталика, необходимы новые, более объективные и воспроизводимые методы, такие как количественная оценка светорассеяния в хрусталике с использованием объективного индекса светорассеяния (OSI). Это позволит более точно оценивать качество изображения на сетчатке и динамику изменений хрусталика.

Современные подходы к лечению и коррекции пресбиопии разнообразны и включают как оптические, так и хирургические методы. Однако существует необходимость в разработке новых фармакологических средств, действие которых направлено на замедление прогрессирования пресбиопии и улучшение качества зрения у пациентов.

Исследования в области пресбиопии и дисфункции хрусталика открывают новые перспективы для разработки клинических рекомендаций и индивидуализированных подходов к лечению. Создание стандартов диагностики и терапии, а также образовательных программ для пациентов поможет повысить их осведомленность о проблемах аккомодации и доступных методах коррекции. ●

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: отсутствует.

4. Fernández J., Rodríguez-Vallejo M., Martínez J., et al. From presbyopia to cataracts: a critical review on dysfunctional lens syndrome. *J. Ophthalmol.* 2018; 2018: 4318405.
5. Wolffsohn J.S., Davies L.N. Presbyopia: effectiveness of correction strategies. *Prog. Retin. Eye Res.* 2019; 68: 124–143.
6. Anderson H.A., Stuebing K.K. Subjective versus objective accommodative amplitude: preschool to presbyopia. *Optom. Vis. Sci.* 2014; 91 (11): 1290–1301.
7. Nandi S.K., Nahomi R.B., Rankenberg J., et al. Glycation-mediated inter-protein cross-linking is promoted by chaperone-client complexes of α -crystallin: Implications for lens aging and presbyopia, *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (17): 5701–5716.
8. Chylack L.T.Jr., Wolfe J.K., Singer D.M., et al. The lens opacities classification system III. The longitudinal study of cataract study group. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111 (6): 831–836.
9. Kirwan J.F., Venter L., Stulting A.A., Murdoch I.E. LOCS III examination at the slit lamp, do settings matter? *Ophthalmic Epidemiol.* 2003; 10 (4): 259–266.
10. Domínguez-Vicent A., Birkeldh U., Laurell C.G., et al. Objective assessment of nuclear and cortical cataracts through Scheimpflug images: agreement with the LOCS III scale. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0149249.
11. Mirzaie M., Bahremani E., Taheri N., et al. Cataract grading in pure senile cataracts: pentacam versus LOCS III. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2022; 17 (3): 337–343.
12. Pan A.P., Wang Q.M., Huang F., et al. Correlation among lens opacities classification system III grading, visual function index-14, Pentacam nucleus staging, and objective scatter index for cataract assessment. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 159 (2): 241–247.e2.
13. Хватова Н.В., Слышалова Н.Н. Доступные методы исследования аккомодации в условиях амбулаторного офтальмологического приема. *The EYE ГЛАЗ.* 2019; 2: 59–68.
14. Фурсова А.Ж., Лоскутов И.А., Борисов Ф.Г. Дисфункциональные изменения хрусталика в реальной клинической практике. *Офтальмология.* 2024; 21 (3): 617–622.
15. Тарутта Е.П., Лужнов П.В., Тарасова Н.А. и др. Новый способ количественной оценки параметров аккомодации на основе объективной динамической аккомодометрии. *Российский офтальмологический журнал.* 2024; 17 (2): 38–46.
16. Durrie D.S. Developing a treatment algorithm for stage 1 dysfunctional lens syndrome. *Proceedings of the ASCRS Meeting.* Los Angeles, CA, USA, 2017.
17. Abdelkader A. Improved presbyopic vision with miotics. *Eye Contact Lens.* 2015; 41 (5): 323–327.
18. Tsuneyoshi Y., Higuchi A., Negishi K., Tsubota K. Suppression of presbyopia progression with pirenixine eye drops: experiments on rats and non-blinded, randomized clinical trial of efficacy. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 6819.
19. Uraphong P., Thonusin C., Choovuthayakorn J., et al. The possible positive mechanisms of pirenixine in cataract formation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (16): 9431.
20. Полунин Г.С., Макаров И.А., Бубнова И.А. Изучение терапевтической эффективности Каталина при возрастной катаракте (срок наблюдения 1 год). *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2012; 13 (3): 110–114.

Age-Related Changes In The Lens: Diagnosis And Treatment

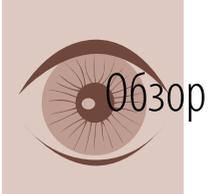
F.G. Borisov, I.A. Loskutov, PhD

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Fedor G. Borisov, oftborisov@gmail.com

Presbyopia and dysfunction lens syndrome are important problems affecting a significant amount of people worldwide. With the progressive aging of the population, the number of patients with these conditions will increase, and there is a demand for research in the field of their pathogenesis and correction. The pathogenesis of presbyopia is associated with a complex of changes in the structure and function of the lens, including a decrease in its elasticity, an increase in thickness and density, and, at the molecular level, an accumulation of disulfide bridges between proteins and an increase in sorbitol concentrations. The increase in patients with dysfunctional lens changes raises the need for standardization of diagnostic methods, such as densitometry and objective light-scattering index, which can improve the accuracy of detection and staging of lens dysfunction. In addition to subjective ways of measuring accommodation volume, there are also instrumental methods based on recording accommodation microfluctuations. Modern approaches to presbyopia correction are diverse: spectacle and contact correction, surgical treatment (including intraocular lens implantation) and pharmacological methods. The use of miotics to obtain the effect of diaphragmization increase the depth of the visual field, as well as the use of antioxidant drugs to slow down the molecular mechanisms of age-related changes in the crystalline lens actually leads to the progression of lens stiffness and clouding. However, the existing methods do not solve the problem comprehensively or require further research. The article emphasizes the need to develop new, more effective and safe approaches aimed at improving the quality of vision and life of patients.

Keywords: age-related lens changes, dysfunction lens syndrome, presbyopia, cataract, presbyopia treatment



Влияние витаминов и микроэлементов на орган зрения

Е.С. Беляева, Н.А. Саховская, к.м.н., М.А. Фролов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Беляева, belyaeva_es@pfur.ru

Для цитирования: Беляева Е.С., Саховская Н.А., Фролов М.А. Влияние витаминов и микроэлементов на орган зрения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 36–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-36-38

Нутритивный дефицит представляет глобальную проблему современности. Недостаток жизненно важных питательных веществ в организме человека обусловлен неправильным образом жизни, несбалансированным питанием, несоблюдением режима труда и отдыха. В статье рассмотрена биологическая роль витаминов и микроэлементов в поддержании нормального функционирования органа зрения. Для профилактики и лечения различных форм офтальмологической патологии рекомендуются курсы витаминотерапии и применение биологически активных добавок, позволяющих снизить проницаемость капилляров, укрепить сосудистую стенку и стабилизировать клеточные мембраны в тканях глаза.

Ключевые слова: витамин А, витамин С, витамин Е, витамин D, цинк, селен, медь, микроэлементы, каротиноиды

Важность витаминов и микроэлементов в поддержании нормального функционального состояния организма хорошо известна, однако их роли в регуляции сложной системы и функций органа зрения часто не придают особого значения. Будучи одним из самых сложных органов человека, глаз нуждается в правильном балансе питательных веществ для оптимального функционирования. Среди незаменимых питательных веществ – витамины и микроэлементы, играющие важную роль в укреплении здоровья глаза и профилактике офтальмологических заболеваний.

Нельзя недооценивать роль сбалансированного питания как ключевого элемента правильного образа жизни и фактора, приводящего к снижению риска развития хронических заболеваний. По мнению врачей-диетологов, пища не только утоляет голод и насыщает организм питательными веществами, но и служит источником компонентов, препятствующих развитию хронических заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), дегенеративные заболевания головного мозга, жировой гепатоз, можно замедлить с помощью витаминов С и Е, некоторых микроэлементов и др. Насыщение клеток и тканей организма человека данными веществами коррелирует с качеством и усвояемостью рациона. При необходимости его можно расширить за счет биологически активных добавок.

Мощными антиоксидантными свойствами обладают ряд витаминов и микроэлементов. Витамин С в сочетании с витамином Е предотвращает перекисное окисление

липидов, белков и нуклеиновых кислот в тканях глаза, обеспечивает защиту от перекисей и гидроперекисей липидов, окисленных белков и продуктов их распада, а также продуктов окислительного распада оснований ДНК и РНК, усиливая действие каротиноидов лютеина и зеаксантина.

Витамин С блокирует альдоредуктазу глаз – катализатор превращения глюкозы в спирт, сорбитол и тем самым препятствует развитию помутнения тканей хрусталика и сосудистых изменений тканей глаза [1–3]. В состав внутриглазной жидкости, питающей хрусталик, входит витамин С в концентрации, в 50 раз превышающей его содержание в плазме крови. Он действует как физиологический ультрафиолетовый барьер, усиливающий антиоксидантные свойства и защищающий хрусталик от окислительного повреждения, вызванного ультрафиолетовым излучением. Дефицит витамина С негативно сказывается на состоянии тканевых структур всего глаза [4]. Естественная антиоксидантная защита наиболее эффективно работает при условии совместного действия нескольких биологически активных веществ, усиливающих действие друг друга (ксантофиллов, витаминов Е и С, микроэлементов). В структуру ключевого фермента первой линии антиоксидантной защиты входят цинк в сочетании с медью – цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазой, нейтрализующей O_2 . Цинк также оказывает заживляющее действие на клетки тканей глаза и играет роль нейромодулятора в сетчатке [2]. Медь является важным микроэлементом, влияющим на синтез коллагена и формирование коллагеновой матрицы сосудистой стенки [5].

В ряде исследований установлена роль селена (наряду с цинком и медью) в препятствовании токсическому воздействию продуктов перекисного окисления липидов на клеточные мембраны и сохранении нормального состояния стенок хориокапилляров и сосудов сетчатки [1, 6–8]. В последние годы появилось большое количество публикаций об эффективности применения соединений селена при синдроме сухого глаза (ССГ). Состояние структур глазной поверхности зависит от окислительно-антиоксидантного равновесия, а в основе одного из звеньев патогенеза ССГ также лежит окислительный стресс. Селен благодаря антиоксидантной способности эффективен в лечении ССГ.

С 1992 по 2005 г. в США проводилось исследование эффективности применения высоких доз витаминов С и Е, микроэлементов цинка и меди, а также бета-каротина в снижении прогрессирования ВМД (AREDS – Age Related Eye Disease Study). В исследовании приняли участие 4757 пациентов в возрасте 55–80 лет. В результате применения пациентами формулы AREDS на протяжении десяти лет (витамин С 500 мг, витамин Е 400 МЕ, бета-каротин 15 мг, оксид цинка 80 мг, оксид меди 2 мг) отмечалось снижение частоты развития поздней стадии ВМД на 25%. Риск снижения остроты зрения на 3 и более строчек уменьшался на 19% [9]. Однако в ходе анализа полученных результатов зафиксирован рост риска развития рака легкого у курильщиков и бывших курильщиков и его связь с назначением бета-каротина в составе используемой формулы AREDS. Кроме того, цинк в дозе 80 мг приводил к увеличению частоты госпитализаций пациентов с заболеваниями мочеполовой системы в анамнезе.

В связи с изложенным с 2006 по 2012 г. был проведен второй этап исследования (AREDS2). Его цель – установить возможные преимущества замены бета-каротина каротиноидами (лютеин и зеаксантин) и уменьшения дозы цинка до 25 мг.

В исследовании приняли участие 4203 пациента с риском прогрессирования и развития поздней стадии ВМД. Прием каротиноидов (лютеина и зеаксантина) показал снижение риска развития поздних стадий ВМД на 10%, неоваскуляризации – на 11%. Применение каротиноидов (лютеина и зеаксантина) вместо бета-каротина уменьшило риск развития поздних стадий ВМД с 34 до 30%. Прием лютеина и зеаксантина в составе формулы AREDS2 снижал вероятность прогрессирования ВМД на 20% в группе пациентов с изначально низким содержанием в рационе лютеина и зеаксантина [10]. Усовершенствованная формула AREDS2 включала в себя витамин С 500 мг, витамин Е 400 МЕ (268 мг), лютеин 10 мг, зеаксантин 2 мг, оксид цинка 25 мг, оксид меди 2 мг.

Многокомпонентная система защиты клеток от фотоповреждения и окислительного стресса представлена комплексом антиоксидантной защиты, важными элементами которой являются ксантофиллы, витамины Е и С и ряд микроэлементов (цинк, медь, селен). Более того, присутствуя в тканях глаза, перечисленные биологически активные вещества способствуют уменьшению зрительного дискомфорта при интенсивном и длительном воздействии света, поглощению лучей синего спектра, формированию более четкого изображения на сетчатке, ускорению

передачи нервного импульса по зрительным путям, поддержанию нормального функционирования аккомодационного аппарата глаза и обеспечивают сохранение целостности стенок хориокапилляров и сосудов сетчатки.

Уменьшение уровня содержания любого из отмеченных питательных веществ либо полное отсутствие какого-либо компонента антиоксидантной защиты приводит к нарушению зрительных функций. Это крайне актуально, особенно с учетом того, что использование электронных устройств, увеличивающих нагрузку на глаза, стало неотъемлемой частью повседневной жизни современных людей.

На орган зрения влияет и витамин А (группа соединений, называемых ретиноидами). Продукты животного происхождения содержат ретинол, который преобразуется в физиологически активные формы витамина А – ретиноевую кислоту и ретиналь. Ретинол, содержащийся в продуктах животного происхождения, называется готовым или активным витамином А. Ретинол, циркулирующий в крови, поглощается клетками сетчатки, которые затем преобразуют его в ретиналь, используемый для формирования пигмента родопсина. Родопсин особенно важен для обеспечения сумеречного зрения [11]. Одним из ранних симптомов дефицита витамина А является развитие ночной слепоты. В более тяжелых случаях дефицит витамина А приводит к повреждению роговицы и сетчатки, вызывая их чрезмерную сухость, которая может стать причиной слепоты [12].

Многие водорастворимые витамины группы В и их соединения входят в состав комплекса витаминов группы В. Здоровый обмен веществ и эффективное высвобождение энергии клетками зависят от достаточного потребления витаминов группы В. Их дефицит может также патологически влиять на орган зрения [13]. Уровень гомоцистеина регулируется витаминами группы В (В₆, фолиевая кислота и В₁₂). Гипергомоцистеинемия может быть фактором риска развития ВМД. Содержание в клетках сетчатки витаминов группы В в достаточной концентрации способно предотвратить развитие ВМД [14].

Еще одним витамином, необходимым для здоровья глаз, является витамин D. Витамин D, вырабатываемый кожей под воздействием ультрафиолетовых лучей, помогает организму распределять необходимые питательные вещества и минералы. Известно, что витамин D активно участвует в процессах абсорбции кальция, роста и ремоделирования костной ткани. Витамин D подавляет воспаление, влияет на синтез сурфактантов и способность кальция связываться с белками. Включение витамина D в традиционную терапию ССГ положительно отражается на результатах лечения. Проведенные исследования показали, что применение витамина D у пациентов с ССГ повышает эффективность местной слезозаместительной терапии. Витамин D может быть рекомендован в качестве дополнительной терапии ССГ, рефрактерного к лечению слезозаместителями [15].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что уровень витамина D в сыворотке крови коррелирует с риском развития миопии. Длительное пребывание на свежем воздухе приводит к повышению уровня витамина D, что может служить модифицируемым защитным

фактором, замедляющим развитие миопии у детей и подростков [16]. Показано, что у детей, много времени проводящих на открытом воздухе и не имеющих дефицита витамина D, меньше скорость роста переднезаднего размера глаза и более низкий риск прогрессирования миопии. Подобная взаимосвязь обусловлена тем, что витамин D оказывает стимулирующее действие на выработку дофамина в сетчатке глаза, который в свою очередь тормозит осевой рост глазного яблока. Предполагается, что более низкий уровень витамина D в сыворотке крови

вызывает изменение внутриклеточного кальция, что нарушает регуляцию работы цилиарной мышцы и приводит к развитию миопии [17]. Существует гипотеза, согласно которой витамин D может участвовать в ретиносклеральном сигнальном пути. Ретиноевая кислота является фактором ретиносклерального сигнала для осевого увеличения глаза. Ретиноевая кислота может действовать после гетеродимеризации рецепторов ретиноевой кислоты и рецептора 25 (ОН) с рецепторами ретиноида X, что требует дальнейшего изучения [18].

Литература

1. Richer S., Park D.-W., Epstein R., et al. Macular re-pigmentation enhances driving vision in elderly adult males with macular degeneration. *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012; 3 (3): 217.
2. Schwarz K., Foltz C.M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. 1951. *Nutrition.* 1999; 15 (3): 255.
3. Ugarte M., Osborne N.N., Brown L.A., Bishop P.N. Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease. *Surv. Ophthalmol.* 2013; 58 (6): 585–609.
4. Lim J.C., Caballero Arredondo M., Braakhuis A.J., Donaldson P.J. Vitamin C and the lens: new insights into delaying the onset of cataract. *Nutrients.* 2020; 12 (10): 3142.
5. Monsen E.R. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J. Am. Diet. Assoc.* 2020; 100 (6): 637–640.
6. Huang Y.M., Dou H.L., Huang F.F., et al. Effect of supplemental lutein and zeaxanthin on serum, macular pigmentation, and visual performance in patients with early age-related macular degeneration. *Biomed Res. Int.* 2015; 2015: 564738.
7. Naismith R.T., Shepherd J.B., Wehl C.C., et al. Acute and bilateral blindness due to optic neuropathy associated with copper deficiency. *Arch. Neurol.* 2009; 66 (8): 1025e7.
8. Yao Y., Qiu Q.H., Wu X.W., et al. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition.* 2013; 29 (7–8): 958–964.
9. Lachapelle M.Y., Drouin G. Inactivation dates of the human and guinea pig vitamin C genes. *Genetica.* 2011; 139 (2): 199–207.
10. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119 (10): 1417–1436.
11. Callahan A., Powell T. Vitamins important for vision. *Nutrition Science and Everyday Application*, 2022.
12. Vitamin A deficiency. World Health Organization, World Health Organization, 2024.
13. D'silva S. Vitamin B complex: B group vitamins and their role in the body. *Nursing Times*, 2024.
14. Merle B.M.J., Barthes S., Féart C., et al. B vitamins and incidence of advanced age-related macular degeneration: the Alienor study. *Nutrients*, U.S. National Library of Medicine, 2022.
15. Hwang J.S., Lee Y.P., Shin Y.J. Vitamin D enhances the efficacy of topical artificial tears in patients with dry eye disease. *Cornea.* 2019; 38 (3): 304–310.
16. Yu C.Y., Dong L., Li Y.F., Wei W.B. Vitamin D and myopia: a review. *Int. Ophthalmol.* 2024; 44 (1): 95.
17. Guggenheim J.A., Williams C., Northstone K., et al. Does vitamin D mediate the protective effects of time outdoors on myopia? Findings from a prospective birth cohort. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55: 8550–8558.
18. Reins R.Y., McDermott A.M. Vitamin D: implications for ocular disease and therapeutic potential. *Exp. Eye Res.* 2015; 134: 101–110.

The Influence of Vitamins and Microelements on the Organ of Vision

Ye.S. Belyaeva, N.A. Sakhovskaya, PhD, M.A. Frolov, PhD, Prof.

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Yelena S. Belyaeva, belyaeva_es@pfur.ru

Nutritional deficiency is a global problem of our time. The lack of vital nutrients in the human body is caused by an improper lifestyle, an unbalanced diet, and non-compliance with work and rest regimes. The article examines the biological role of vitamins and trace elements in maintaining the normal functioning of the visual organ. For the prevention and treatment of various forms of ophthalmic pathology, courses of vitamin therapy and the use of biologically active additives are recommended, which reduce the permeability of capillaries, strengthen the vascular wall and stabilize cell membranes in the tissues of the eye.

Keywords: vitamin A, vitamin C, vitamin E, vitamin D, zinc, selenium, copper, trace elements, carotenoids

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents

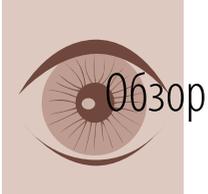


ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Современные подходы к антиангиогенной терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком

Р.Н. Амиркулиева, Е.Н. Хомякова, к.м.н., И.А. Лоскутов, д.м.н.,
М.Б. Агаммедов, к.м.н.

Адрес для переписки: Регина Нурединовна Амиркулиева, regina-amirkulieva@yandex.ru

Для цитирования: Амиркулиева Р.Н., Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Агаммедов М.Б. Современные подходы к антиангиогенной терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-40-46

В обзоре представлены современные данные литературы, касающиеся антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, ангиогенез, антиангиогенная терапия, анти-VEGF-терапия, афлиберцепт, ранибизумаб, фарицимаб, неоваскуляризация

Введение

Сахарный диабет – опасное хроническое заболевание, негативно влияющее на все структуры глаза. Офтальмологические осложнения сахарного диабета разнообразны и включают в себя повышенный риск возникновения катаракты, гемофтальма, тракционную отслойку сетчатки, неоваскулярную глаукому, диабетическую ретинопатию (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО). Серьезную опасность представляют ДР и ДМО, поскольку являются ведущей причиной потери зрения у трудоспособного населения в мире [1].

Под ДМО понимают утолщение макулярной области сетчатки вследствие накопления жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия в результате разрушения гематоретинального барьера и несоответствия между транссудацией жидкости и ее способностью к реабсорбции [2]. Патофизиология ДМО включает множество биологических путей и механизмов [3]. ДМО возможен на любой стадии ДР.

К основным механизмам ДМО относят:

- ✓ нарушение целостности гематоретинального барьера;
- ✓ снижение дренажной функции Мюллеровых клеток и ретинального пигментного эпителия. Данные процессы стимулируются факторами воспаления [4].

При развитии ДР у пациентов повышается уровень VEGF в сетчатке и стекловидном теле [5]. VEGF вырабатывается уже на ранней стадии ДР. Доказано, что гипоксия вызывает усиленную выработку VEGF [6].

Определение роли VEGF в патогенезе ДР и ДМО послужило толчком к изучению ангиогенного звена патогенеза диабетического поражения сетчатки [5]. Применяемые в настоящее время в офтальмологии анти-VEGF-препараты по-прежнему не соответствуют всем поставленным целям лечения ДМО, а именно: 1) большинство пациентов нуждаются в повторных и частых интравитреальных инъекциях; 2) ряд пациентов имеют резистентный ДМО; 3) далеко не все пациенты отвечают на лечение (неэффективность лечения); 4) затраты здравоохранения весьма значительны из-за часто проводимых инъекций.

Эти нерешенные задачи требуют увеличения доз препаратов, разработки новых лекарственных средств и путей их доставки, изучения других способов лечения [7].

Одной из основных проблем антиангиогенной терапии является нарушение комплаентности, а следовательно, отсутствие эффекта от лечения. Пациенты могут нерегулярно получать интравитреальные инъекции по ряду причин, не всегда полностью контролируемых. Например, у пациентов с сахарным диабетом нарушение режима может возникнуть в результате обострения других сопутствующих заболеваний. Соответственно, таким пациентам необходим препарат, который можно вводить с большим интервалом.

Терапией первой линии при ДМО являются антиангиогенные препараты [7].

Установление роли VEGF в патогенезе ДМО и разработка анти-VEGF-препаратов стали прорывом

в офтальмологии, поскольку существующие методы лечения, в частности лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) и витректомиа, не способствовали улучшению остроты зрения, а лишь останавливали прогрессирование процесса, закрепляя остроту зрения на сниженном уровне. Антиангиогенная терапия улучшает анатомические и функциональные показатели [8].

В ряде исследований продемонстрировано, что результаты анти-VEGF-терапии в реальной клинической практике не соответствуют данным третьей фазы клинических испытаний препаратов [9–14]. Это связано с нерегулярно проводимыми инъекциями.

В настоящее время в России зарегистрированы и применяются следующие антиангиогенные препараты: ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб, фарицимаб. Сравнительная характеристика применяемых в офтальмологии анти-VEGF-препаратов при ДМО представлена в табл. 1.

В 2004 г. был одобрен первый анти-VEGF-препарат для применения в офтальмологии – пегаптаниб [8]. Он селективно блокирует VEGF165. Препарат показал некоторую способность поддерживать, но не улучшать остроту зрения, и его вытеснили более эффективные анти-VEGF-препараты.

Анти-VEGF-препараты

Бевацизумаб

Бевацизумаб (Авастин) представляет собой гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с VEGF и нейтрализует его. Бевацизумаб ингибирует связывание VEGF с его рецепторами 1-го и 2-го типа на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации [15]. Бевацизумаб не был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и не зарегистрирован для офтальмологического применения.

Таблица 1. Сравнительная характеристика применяемых для лечения ДМО анти-VEGF-препаратов

Характеристика	Препарат			
	ранибизумаб	афлиберцепт	бролуцизумаб	фарицимаб
Торговое название	Луцентис	Эйлеа	Визью	Вабисмо
Молекулярный вес, кДа	48	115	26	150
Клиническая доза, мг	0,5	2,0	6,0	6,0
Строение, специфичность связывания	Фрагмент рекомбинантных гуманизированных антител к VEGF-A. Связывает изоформы VEGF-A, VEGF110, VEGF121, VEGF165	Рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF1 (VEGFR-1) и 2 (VEGFR-2), соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G (IgG1). Связывает VEGF-A и PlGF	Одноцепочечный Fv (scFv) фрагмент гуманизированного моноклонального антитела. С высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF110, VEGF121 и VEGF165), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2	Fab-фрагмент и модифицированный фрагмент, кристаллизующийся участок (область Fc). Одновременно связывается как с VEGF-A, так и с Ang-2
Показания к применению	нВМД, ДМО, ПДР, ОЦВС, ОБЦВС, мХНВ, ХНВ, РН	нВМД, ДМО, ОЦВС, ОБЦВС, мХНВ у лиц старше 18 лет	нВМД и ДМО у взрослых пациентов старше 18 лет	нВМД и ДМО у взрослых пациентов старше 18 лет
Доза/режим лечения при ДМО	0,5 мг (0,05 мл) три загрузочные дозы, далее либо в режиме «лечить и увеличивать интервал», либо в режиме PRN «по потребности»	2 мг пять загрузочных доз ежемесячно, далее один раз в два месяца. Через 12 месяцев возможен переход на режим «лечить и увеличивать интервал»	6 мг (0,05 мл раствора); первые пять загрузочных доз вводят в виде интравитреальной инъекции с шестинедельным интервалом, далее 8 или 12 недель (в зависимости от активности заболевания) в режиме «лечить и увеличивать интервал»	6 мг (0,05 мл раствора) интравитреально каждые четыре недели для первых четырех доз. После загрузочной фазы может быть использован индивидуальный интервал терапии в режиме «лечить и увеличивать интервал». Решения принимаются на основе изменений ТЦЗС и МКОЗ
Исследования при лечении ДМО	RESOLVE, RESTORE, RISE, RIDE, READ-2, DRCLnet	VIVID, VISTA	KITE и KESTREL	YOSEMITE, RHINE

Примечание. нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация. ДМО – диабетический макулярный отек. ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия. ОЦВС – окклюзия центральной вены сетчатки. ОБЦВС – окклюзия ветвей центральной вены сетчатки. мХНВ – миопическая хориоидальная неоваскуляризация. ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация. РН – ретинопатия недоношенных. ТЦЗС – толщина центральной зоны сетчатки. МКОЗ – максимально корригированная острота зрения.

Ранибизумаб

Это первый анти-VEGF-препарат, зарегистрированный для лечения ДМО. Он был специально создан для интравитреального применения в офтальмологии. В 2006 г. одобрен для лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, а в 2012 г. – для лечения пациентов с ДМО. В Российской Федерации препарат был сертифицирован в 2008 г. [16].

Ранибизумаб является фрагментом гуманизованного моноклонального антитела к VEGF-A, избирательно связывается с VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165), предотвращая его взаимодействие с рецептором на поверхности клеток эндотелия (VEGFR-1 и VEGFR-2), приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток [17].

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании RESOLVE оценивали эффективность и безопасность ранибизумаба у 151 пациента с ДМО. В исследовании были сформированы три группы – ранибизумаб 0,3 мг, ранибизумаб 0,5 мг и плацебо-инъекции. Пациенты получили три инъекции с месячным интервалом, затем при необходимости предусматривалось выполнение ЛКС. Эффективность оценивали по динамике максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и толщине центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) по данным оптической когерентной томографии. В результате в группе ранибизумаба МКОЗ увеличилась на 10,3 буквы в среднем, ТЦЗС уменьшилась на 194 мкм. В группе плацебо-инъекций МКОЗ составила 1,4 буквы, ТЦЗС уменьшилась на 48 мкм [5]. Основные исследования эффективности и безопасности ранибизумаба представлены в табл. 2.

Таблица 2. Исследования эффективности и безопасности ранибизумаба

Показатель	Исследование					
	RESOLVE	RESTORE	RISE/RIDE		DRCR.net	
Количество пациентов	151	345	377/382		691 пациент (854 глаза)	
Длительность исследования, мес.	12	12	24		24	
Группы пациентов, частота введения препарата	1. Ранибизумаб 0,3 мг 2. Ранибизумаб 0,5 мг 3. Плацебо-инъекции. Первые три месяца инъекции один раз в месяц, через месяц дозу ранибизумаба можно было увеличить до 0,6 или 1 мг	1. Ранибизумаб и имитация ЛКС 2. Ранибизумб и ЛКС 3. Имитация инъекции ранибизумаба и ЛКС. Инъекцию ранибизумаба/плацебо выполняли один раз в месяц в течение трех месяцев с последующими ежемесячными инъекциями на протяжении всего периода исследования	1. Ранибизумаб 0,3 мг каждые четыре недели 2. Ранибизумаб 0,5 мг каждые четыре недели 3. Плацебо-инъекции каждые четыре недели		1. Плацебо-инъекции + срочная ЛКС (через три-четыре недели после инъекции) 2. Ранибизумб 0,5 мг + срочная ЛКС 3. Ранибизумаб 0,5 мг + отсроченная на 24 недели или более ЛКС 4. Триамцинолон 4 мг + срочная ЛКС. Ранибизумаб вводили один раз в месяц, триамцинолон – один раз в 16 недель	
Результаты исследования	В группе ранибизумаба увеличение МКОЗ на 10,3 буквы, в группе плацебо уменьшение – на 1,4 буквы. ТЦЗС в группе ранибизумаба уменьшилась на 194 мкм, в группе плацебо – на 48 мкм	Увеличение МКОЗ: ■ в первой группе +6,1 буквы ■ во второй +5,9 буквы ■ в третьей +0,8 буквы (значимо не изменилось)	Средняя прибавка букв к 24-му месяцу		Через 12 месяцев в группе ранибизумаба +9 букв, в группе плацебо и триамцинолона +3 буквы. Через 24 месяца в группе ранибизумаба и срочной ЛКС +7 букв, в группе ранибизумаба и отсроченной ЛКС +10 букв	
			RISE	RIDE		
			В группе плацебо +2,6 буквы	Ранибизумаб 0,3 мг +12,5 буквы, ранибизумаб 0,5 мг +11,9 буквы	В группе плацебо +2,3 буквы	Ранибизумаб 0,3 мг +10,9 буквы, ранибизумаб 0,5 мг +12 букв

Примечание. ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки.

При ДМО ранибизумаб применяется у взрослых пациентов в дозе 0,05 мл в виде интравитреальной инъекции, первые три загрузочные дозы вводят ежемесячно, далее в режиме «лечить и увеличивать интервал» либо в режиме PRN «по потребности».

Афлиберцепт

Афлиберцепт – анти-VEGF-препарат, представляющий собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF1 (VEGFR-1) и 2 (VEGFR-2), соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G (IgG1) [18]. Препарат, действуя как растворимый рецептор-ловушка, связывает VEGF-A и PlGF (плацентарный фактор роста) с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы, и тем самым ингибирует связывание и активацию этих VEGF-рецепторов.

В исследованиях VIVID и VISTA сравнивали эффективность и безопасность интравитреального введения афлиберцепта в разных режимах и ЛКС у пациентов с ДМО на протяжении 148 недель. В группах афлиберцепта проводили пять загрузочных (ежемесячных) инъекций, далее пациенты подгруппы 2q4 получали афлиберцепт в дозе 2 мг каждые четыре недели, пациенты подгруппы 2q8 – каждые восемь недель. В группе ЛКС процедура выполнялась при наличии показаний, но не чаще одного раза в 12 недель [5]. В исследовании VIVID участвовало 404 пациента, в исследовании VISTA – 461 пациент. У каждого пациента исследовался один глаз. В исследовании VISTA значительно больше глаз ранее получали терапию анти-VEGF при ДМО по сравнению с исследованием VIVID – 42,9 против 8,9% соответственно. В целом 82,6% глаз в VISTA и 81,3% глаз в VIVID завершили исследование к 100-й неделе [19].

В исследовании VIVID (аналогичные результаты получены в исследовании VISTA) к концу 148-й недели лечения среднее изменение МКОЗ составило +11,7 буквы в подгруппе афлиберцепта 2q8, +10,3 буквы – в подгруппе афлиберцепта 2q4 и +1,6 буквы – в группе ЛКС ($p < 0,0001$). Показано, что ЛКС значительно уступает афлиберцепту в динамике функциональных и анатомических показателей, а также в воздействии на степень ДР. Кроме того, анти-VEGF-терапия улучшает зрение пациентов с последующим поддержанием достигнутого эффекта (в отличие от ЛКС) [5].

При ДМО рекомендованная доза афлиберцепта составляет 2 мг. Лечение начинают с пяти ежемесячных интравитреальных инъекций, далее инъекции проводят каждые два месяца. Через 12 месяцев возможны увеличение интервала между инъекциями на основании анатомических и функциональных показателей, а также переход на режим «лечить и увеличивать интервал». В случае активности заболевания интервал между инъекциями сокращается.

Бролуцизумаб

Бролуцизумаб является одним из новых антиангиогенных препаратов в офтальмологии. Он представляет собой одноцепочечный фрагмент гуманизованного антитела (ScFv, single-chain variable fragment). Уникальность бролуцизумаба заключается в его строении: молекулярная масса – 26 кДа, благодаря низкой молекулярной массе при одной интравитреальной инъекции можно ввести 6 мг бролуцизумаба в 0,05 мл раствора [20].

В рандомизированных контролируемых двойных слепых исследованиях KESTREL и KITE бролуцизумаб продемонстрировал эффективность и безопасность у пациентов с ДМО [20]. В эти исследования были включены пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом ДМО, препаратом сравнения был афлиберцепт. В исследовании KESTREL все пациенты в соотношении 1:1:1 были рандомизированы на три группы:

- 1) бролуцизумаб 3 мг ($n = 190$);
- 2) бролуцизумаб 6 мг ($n = 189$);
- 3) афлиберцепт 2 мг ($n = 187$).

Всего было 566 пациентов, из них завершили исследование на 100-й неделе 464 (82%).

В KITE пациенты были разделены на две группы:

- 1) бролуцизумаб 6 мг ($n = 179$);
- 2) афлиберцепт 2 мг ($n = 181$).

Всего было 360 пациентов, из них 299 (83,1%) завершили исследование на 100-й неделе.

В исследовании KESTREL пациенты группы бролуцизумаба получили пять загрузочных доз с шестинедельным интервалом, затем в качестве поддерживающей терапии – по одной дозе с 12-недельным интервалом до 96-й недели исследования с возможностью перехода на восьминедельный интервал, если на контрольном осмотре обнаруживалась активность заболевания (например, снижение остроты зрения, повышение ТЦЗС). Однако в исследовании KESTREL действовало одно ограничение: пациенты, перешедшие на восьминедельный интервал, уже не могли продлить лечение и оставались на таком интервале до конца исследования [21].

В исследовании KITE пациенты группы бролуцизумаба получили пять загрузочных доз с шестинедельным интервалом, далее на этапе поддерживающей терапии предусматривался переход на 12-недельный интервал с возможностью уменьшения интервала до восьми недель при наличии активности заболевания. Но в исследовании KITE разрешалось продлить интервал на втором году, то есть если на 72-й неделе пациенты показывали хорошие результаты переносимости и эффективности препарата, введение препарата могло быть увеличено на четыре недели, например с восьми до 12 недель или с 12 до 16 недель. Если обнаруживалась активность ДМО, интервал уменьшался с 16 или 12 недель до восьми.

В обоих исследованиях афлиберцепт вводили в дозе 2 мг. Пациенты получили пять загрузочных доз

с четырехнедельным интервалом, за которым следовали фиксированные инъекции каждые восемь недель.

Среднее количество интравитреальных инъекций к 100-й неделе составило:

- в исследовании KESTREL 10,6 в группе бролуцизумаба 3 мг, 10,6 в группе бролуцизумаба 6 мг, 13 в группе афлиберцепта;
- в исследовании KITE 10,3 в группе бролуцизумаба 6 мг и 13,2 в группе афлиберцепта.

Первичной конечной точкой в исследованиях служило среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным на 52-й неделе исследования, вторичной конечной точкой – изменение показателей по сравнению с исходными на 100-й неделе.

На 52-й неделе в обоих исследованиях среднее изменение МКОЗ на фоне применения бролуцизумаба 6 мг не уступало таковому при использовании афлиберцепта. С 88-й по 100-ю неделю в исследовании KESTREL среднее изменение МКОЗ составило + 8,6 буквы в группе бролуцизумаба 6 мг и +10,6 буквы в группе афлиберцепта, а в исследовании KITE – +10,8 и +8,7 буквы соответственно.

На 100-й неделе в исследовании KESTREL показателя ТЦЗС < 280 мкм достигли 57,9% пациентов группы бролуцизумаба 3 мг, 63,5% – группы бролуцизумаба 6 мг и 51,9% – группы афлиберцепта. В исследовании KITE ТЦЗС < 280 мкм в группе бролуцизумаба 6 мг достигли 62% пациентов, в группе афлиберцепта – 47%.

Общий профиль безопасности бролуцизумаба оставался неизменным в течение второго года исследования. Васкулит сетчатки и окклюзия сосудов сетчатки стали грозными осложнениями на фоне применения препарата бролуцизумаба. В исследовании KESTREL васкулит сетчатки зафиксирован на первом году исследования у 3 (1,6%) пациентов группы бролуцизумаба 3 мг, у 1 (0,5%) – группы бролуцизумаба 6 мг. На втором году исследования не зафиксировано ни одного случая этого осложнения. В исследовании KITE за два года не отмечалось ни одного случая васкулита сетчатки, однако в течение первого года исследования сообщалось об окклюзии сосудов сетчатки у 1 (0,6%) пациента группы бролуцизумаба 6 мг. За второй год исследования не зафиксировано ни одного случая данного осложнения. В исследовании KESTREL на 100-й неделе сообщалось о 3 (1,6%) случаях окклюзии сосудов сетчатки в группе бролуцизумаба 3 мг, 3 (1,6%) – в группе бролуцизумаба 6 мг и 1 (0,6%) – в группе афлиберцепта. Васкулит сетчатки и окклюзия сосудов сетчатки, возникающие при использовании бролуцизумаба, считаются иммуноопосредованными побочными реакциями.

Исследования 3-й фазы KESTREL и KITE – единственные на сегодняшний день исследования, в которых на протяжении 100 недель оценивалась серия нагрузочных инъекций с шестинедельным интервалом у пациентов с ДМО. Бролуцизумаб 6 мг на 100-й неделе (16-недельный интервал)

продemonстрировал увеличение МКОЗ по сравнению с афлиберцептом. О возможности сохранить увеличенный интервал между инъекциями говорят следующие результаты. В исследовании KESTREL 32,9% пациентов группы бролуцизумаба 6 мг смогли сохранить 12-недельный интервал между инъекциями до 100-й недели после нагрузочной дозы. В исследовании KITE 47,5% пациентов группы бролуцизумаба 6 мг на 100-й неделе сохраняли интервал между инъекциями \geq 12 недель, причем у 24,8% пациентов интервал между инъекциями составлял 16 недель.

Препарат бролуцизумаб применяется при лечении ДМО в дозе 0,05 мл раствора (6 мг), первые пять недель (загрузочная доза) вводят с интервалом шесть недель между дозами, далее офтальмолог подбирает индивидуальные режимы для каждого пациента. В отсутствие признаков активности ДМО препарат рекомендуется вводить каждые 12 недель. При активности заболевания интервал между инъекциями сокращается до восьми недель [20].

Фарицимаб

Фарицимаб – новое гуманизованное биспецифическое моноклональное антитело, которое независимо связывает и нейтрализует как Ang-2 (ангиопоэтин 2), так и VEGF-A. Фарицимаб относится к IgG и предназначен для внутривитреального применения с помощью интравитреальных инъекций [22]. Согласно результатам современных исследований, ангиотензиновый путь играет важную роль в модуляции течения воспалительных процессов и наряду с VEGF-путем участвует в ангиогенезе. Ang-1 (ангиопоэтин 1) и Ang-2, будучи факторами роста, связываются с рецептором Tie-2 с одинаковым родством, конкурируя друг с другом и оказывая различное влияние на путь Ang – Tie-2 [23]. Ang-1 – сильный агонист рецептора сигнального пути Tie-2, а Ang-2, напротив, действует как антагонист, ингибируя Tie-2. Двойное ингибирование путей Ang-2 и VEGF-A является преимуществом фарицимаба. Согласно доклиническим данным, нейтрализация Ang-2 и VEGF-A восстанавливает барьерную функцию эндотелия. Ang-2 опосредует повышение связывания VEGF с эндотелиальными рецепторами, что приводит к усилению проницаемости капилляров и трансудации. Двойное ингибирование Ang-2/VEGF-A синергически снижает трансмиграцию лейкоцитов. Доклинические данные показали, что двойное ингибирование Ang-2 и VEGF-A синергически снижает воспалительную инфильтрацию сетчатки макрофагами. Двойное ингибирование VEGF-A и Ang-2 значительно снижает ликедж из сосудов по сравнению с ингибированием только Ang-2 или только VEGF [24].

В декабре 2023 г. были опубликованы данные рандомизированных многоцентровых двухлетних исследований YOSEMITE и RHINE о сравнительной эффективности и безопасности фарицимаба

и афлиберцепта [3]. В исследованиях участвовал 1891 пациент (940 в YOSEMITE и 951 в RHINE) старше 18 лет с установленным диагнозом ДМО. 78% пациентов ранее не получали анти-VEGF, 22% получали лечение другими анти-VEGF-препаратами.

Пациенты в соотношении 1:1:1 были разделены на три группы:

- 1) фарицимаб 6,0 мг каждые восемь недель;
- 2) фарицимаб 6,0 мг в режиме «лечить и увеличивать интервал»;
- 3) афлиберцепт 2,0 мг каждые восемь недель.

В исследовании YOSEMITE были зарегистрированы следующие осложнения: в группе фарицимаба 6 мг каждые восемь недель – один случай тяжелого витреита, в группе фарицимаба 6 мг в режиме «лечить и увеличивать интервал» – три случая тяжелого увеита.

Согласно объединенным результатам исследований YOSEMITE и RHINE, в среднем за два года прирост МКОЗ составил:

- в группе фарицимаба 6 мг каждые восемь недель – 10,8 буквы ETDRS;
- группе фарицимаба 6 мг в режиме «лечить и увеличивать интервал» – 10,4 буквы ETDRS;
- группе афлиберцепта 2 мг каждые восемь недель – 0,5 буквы ETDRS.

Среднее снижение ТЦЗС в течение двух лет составило в группах фарицимаба 6 мг каждые восемь недель 209,4 мкм, фарицимаба 6 мг в режиме «лечить и увеличивать интервал» – 201,0 мкм, афлиберцепта 2 мг каждые восемь недель – 190,9 мкм.

К 100-й неделе исследования пациентов без ДМО в группе фарицимаба 6 мг каждые восемь недель насчитывалось 88–92%, в группе фарицимаба в режиме «лечить и увеличивать интервал» – 81–86%, в группе афлиберцепта 2 мг каждые восемь недель – 79–83%. Важным результатом двухлетних исследований стало отсутствие интравитреальной жидкости у пациентов, получавших фарицимаб, по сравнению с группой афлиберцепта.

Среднее количество интравитреальных инъекций за период исследования составило:

- в группе фарицимаба каждые восемь недель – 13,6 в исследовании YOSEMITE и 13,5 – в исследовании RHINE;
- группе фарицимаба в режиме «лечить и увеличивать интервал» – 10 и 11 соответственно;
- группе афлиберцепта каждые восемь недель – 13,3 и 13,4 соответственно.

В группах афлиберцепта не зафиксировано ни одного случая внутриглазного воспаления ни в одном из исследований. В целом на протяжении двухлетнего периода переносимость препарата пациентами была хорошей, сопоставимой с таковой афлиберцепта. Не зарегистрировано ни одного случая васкулита сетчатки и окклюзии сосудов сетчатки [3].

Согласно данным исследований, фарицимаб 6 мг в режиме «лечить и увеличивать интервал» показал хорошие анатомические и функциональные

результаты: в течение двух лет сохранялся устойчивый прирост МКОЗ, улучшались анатомические результаты, а также стало возможно увеличение интервала между интравитреальными инъекциями без потери эффективности.

Первые четыре загрузочные дозы вводят интравитреально один раз в четыре недели. Доза препарата для однократного введения – 0,05 мл (6 мг). По завершении загрузочной фазы можно использовать режим «лечить и увеличивать интервал» (treat and extend). Интервал между введениями может меняться с четырех до 16 недель с шагом в четыре недели. При выявлении активности заболевания (увеличение ТЦЗС > 20%) интервал между введениями препарата сокращается на четыре или восемь недель. До достижения ТЦЗС < 325 мкм интравитреальное введение препарата происходит один раз в четыре недели [25].

Применение препарата с двойным ингибированием, безусловно, является значимым достижением в лечении ДМО. Тем не менее открытыми остаются вопросы: каким пациентам назначать анти-VEGF в качестве терапии первой линии, а каким – сразу биспецифическое антитело? возможно ли переключение с анти-VEGF на биспецифическое антитело?

Ожидается, что в результате дальнейших исследований ответы на эти вопросы будут получены.

Заключение

VEGF – ключевой медиатор в патогенезе ДМО. Появление анти-VEGF-терапии стало прорывом в лечении множества заболеваний сетчатки, в том числе ДМО. Интравитреальный способ введения анти-VEGF-препаратов обеспечивает оптимальную биодоступность лекарственного вещества в ткани-мишени для достижения максимального терапевтического эффекта при минимизации потенциальных побочных эффектов анти-VEGF-терапии.

В Российской Федерации зарегистрировано много анти-VEGF-препаратов. Они различаются молекулярным строением, относительным количеством молекул на инъекцию, клинической дозировкой, кратностью введения. Поводом для совершенствования указанных лекарственных молекул становится отсутствие достижения целей применения, таких как повышение остроты зрения, снижение количества интравитреальных инъекций, сохранение большого количества резистентных макулярных отеков.

В настоящее время наряду с широко и давно известными, хорошо зарекомендовавшими себя препаратами, например ранибизумабом и афлиберцептом, в лечении пациентов с ДМО применяют новые анти-VEGF-агенты – бролуцизумаб и фарицимаб. ●

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

Конфликт интересов: отсутствует.

Литература

1. Lazzaro D.R., McFarlane S.I. Diabetes: current and future developments / *Diabetes and the eye: latest concepts and practices*, 2021; 4–5.
2. Behsharse J.C., B. Dean. The retina and its disorders. 2011; 426, 929.
3. Wong T.Y., Haskova Z., Asik K., et al. Faricimab treat-and-extend for diabetic macular edema: 2-year results from the randomized phase 3 YOSEMITE and RHINE trials. *Ophthalmology*. 2024; 131 (6): 708–723.
4. Юсеф Н.Ю., Будзинская М.В. Базовые принципы антиангиогенной терапии заболеваний глазного дна. Учебное пособие. Казань: Логос-Пресс, 2023.
5. Лоскутов И.А., Хомякова Е.Н. Диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек – как достичь регресса. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
6. Pożarowska D., Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016; 41 (3): 311–316.
7. Li W., Zhang J. Therapeutic targets for diabetic retinopathy. a translational approach. 2024.
8. Adamis A.P., Brittain C.J., Dandekar A., Hopkins J.J. Building on the success of anti-vascular endothelial growth factor therapy: a vision for the next decade. *Eye (Lond.)*. 2020; 34 (11): 1966–1972.
9. Ciulla T.A., Bracha P., Pollack J., Williams D.F. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema in the United States. *Ophthalmol. Retina*. 2018; 2 (12): 1179–1187.
10. Ciulla T.A., Pollack J.S., Williams D.F. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br. J. Ophthalmol.* 2021; 105 (2): 216–221.
11. Massin P., Creuzot-Garcher C., Kodjikian L., et al. Real-world outcomes after 36-month treatment with ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (BOREAL-DME). *Ophthalmic Res.* 2021; 64 (4): 577–586.
12. Shimura M., Kitano S., Muramatsu D., et al. Real-world management of treatment-naïve diabetic macular oedema in Japan: two-year visual outcomes with and without anti-VEGF therapy in the STREAT-DME study. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104 (9): 1209–1215.
13. Sugimoto M., Handa C., Hirano K., et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema in real-world clinical practice in Japan: 24-month outcomes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2022; 260 (11): 3489–3498.
14. Van Aken E., Favreau M., Ramboer E., et al. Real-world outcomes in patients with diabetic macular edema treated long term with ranibizumab (VISION study). *Clin. Ophthalmol.* 2020; 14: 4173–4185.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Авастин // assets.roche.com/f/189111/x/b7d4047b51/avastin.pdf.
16. Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний. *Клиническая офтальмология*. 2015; 16 (4): 196–200.
17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис // www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2021-04-02_Lucentis_NPI%20v1-full.pdf.
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа // pharma.bayer.ru/products/eylea.
19. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V., et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015; 122 (10): 2044–2052.
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визкью // www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-04-29-visiqq-npIv0-full.pdf.
21. Wykoff C.C., Garweg J.G., Regillo C., et al. KESTREL and KITE phase 3 studies: 100-week results with brolocizumab in patients with diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2023; 260: 70–83.
22. Cheung C.M.G., Fawzi A., Teo K.Y., et al. Diabetic macular ischaemia- a new therapeutic target? *Prog. Retin. Eye Res.* 2022; 89: 101033.
23. Liberski S., Wichrowska M., Kocięcki J. Aflibercept versus faricimab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (16): 9424.
24. Regula J.T., Lundh von Leithner P., Foxton R., et al. EMBO Mol/ Med. 2019; 11 (5): e10666.
25. Общая характеристика лекарственного препарата для медицинских специалистов от 13.01.2023 // www.roche.ru/ru/produkty/katalog/vabysmo.html; www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/Vabysmo_OHLP.pdf.

Modern Approaches to Antiangiogenic Therapy of Patients with Diabetic Macular Edema

R.N. Amirkulieva, Ye.N. Khomyakova, PhD, I.A. Loskutov, PhD, M.B. Agammedov, PhD

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Regina N. Amirkulieva, regina-amirkulieva@yandex.ru

This review presents current literature data on antiangiogenic therapy of diabetic macular edema.

Keywords: *diabetic retinopathy, diabetic macular edema, angiogenesis, antiangiogenic therapy, anti-VEGF therapy, aflibercept, ranibizumab, brolocizumab, faricimab, neovascularization*

Нанопоровое секвенирование – новый подход к диагностике и лечению эндофтальмита: обзор современных исследований

Е.Н. Кузнецов, С.А. Абакаров, И.А. Лоскутов, д.м.н.

Адрес для переписки: Сапиюлла Анварович Абакаров, Boss@limesmedia.ru

Для цитирования: Кузнецов Е.Н., Абакаров С.А., Лоскутов И.А. Нанопоровое секвенирование – новый подход к диагностике и лечению эндофтальмита: обзор современных исследований. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 47–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-47-53

Эндофтальмит – это острое офтальмологическое состояние, требующее своевременной и точной диагностики и лечения. На сегодняшний день микробиологические методы, такие как микроскопия с окрашиванием по Граму и культивирование, считаются золотым стандартом выявления возбудителей. Однако в ряде случаев возбудитель остается невыявленным, что может быть связано с неинфекционной природой воспаления, невозможностью идентификации нового микроорганизма или с тем, что патоген не культивируется после предварительного лечения антибиотиками. В статье рассматриваются микробиологические особенности эндофтальмита, существующие методы диагностики микроорганизмов, а также современные молекулярные технологии, в частности нанопоровое секвенирование нового поколения. Этот инновационный подход повышает точность диагностики и эффективность лечения инфекционных заболеваний, открывая новые возможности для более активного выявления микроорганизмов при эндофтальмите.

Ключевые слова: нанопоровое секвенирование, эндофтальмит, диагностика эндофтальмита

В ближайшие годы стремительное развитие молекулярных технологий может значительно изменить подходы к диагностике в клинической микробиологии. Сегодня особое внимание уделяется клинической метагеномике с использованием секвенирования нового поколения (СНП), которая позволяет глубоко секвенировать нуклеиновые кислоты из сложных биологических образцов. Преимущества этого непредвзятого метода выявления патогенов состоят в его исключительном потенциале для изучения резистентности к противомикробным препаратам, проведения молекулярной эпидемиологии, типирования штаммов и отслеживания вспышек заболеваний, причем в рамках одного анализа. Перед офтальмологами, занимающимися лечением глазных инфекций, особенно остро стоит вопрос разработки более

чувствительных и быстрых диагностических тестов, что крайне важно при эндофтальмите, поскольку традиционные методы культивирования и окрашивания часто не выявляют его возбудителей [1]. Тем не менее внедрение нанопорового секвенирования в клиническую практику потребует подготовки врачей, микробиологов и специалистов по биоинформатике. Будет необходима обработка огромного объема сложных данных, генерируемых в процессе исследований. Этот вызов, ранее описанный как «мальтузианская ловушка секвенирования», заключается в возможных трудностях с обработкой и интерпретацией больших массивов данных [2].

Эндофтальмит (от греч. *endo* – внутри и *ophthalmos* – глаз) – воспалительный процесс внутренних оболочек глаза, приводящий к образованию

гнойного выпота в стекловидном теле [3]. Энд офтальмит представляет собой серьезное осложнение, требующее немедленного вмешательства со стороны офтальмологов.

Современные стандарты диагностики энд офтальмита

Одна из главных проблем в борьбе с энд офтальмитом – недостаток инновационных методов диагностики. За последние 50 лет стандарты определения возбудителей почти не изменились. Современные исследования показывают, что эти инфекции часто представляют серьезную диагностическую сложность, поскольку клинический осмотр сам по себе не предоставляет точной информации о микробной природе энд офтальмита. Сказанное прежде всего касается бактериальных и грибковых энд офтальмитов, которые в продромальном периоде не всегда сопровождаются явными признаками и требуют забора образцов стекловидного тела и внутриглазной жидкости для анализа. Однако в офтальмологии сбор тканей или внутриглазной жидкости весьма проблематичен из-за малого количества доступного материала.

Основным методом диагностики энд офтальмита остается забор нескольких образцов из зоны инфицирования. Обычно это делается с помощью стерильного скальпеля, шпателя или специальных тампонов, затем образцы наносятся на предметные стекла для микроскопии или помещаются в питательные среды [4]. Однако метод требует значительных финансовых, временных и трудовых затрат, а также имеет невысокую чувствительность – менее 50% [1]. Как следствие, в половине случаев своевременное назначение противомикробной терапии невозможно. Кроме того, процесс инкубации для получения результатов может занимать свыше 30 дней, что существенно отсрочивает постановку диагноза и начало лечения.

Ключевым остается вопрос: содержат ли образцы биопсийного материала, не дающие роста в культуре, живые микроорганизмы [5]? Например, при энд офтальмите молекулярные методы часто не выявляют бактериальную ДНК в культурах с отрицательным ростом. Вместе с тем в крупном исследовании, проведенном в Южной Индии, где преобладают как грибковые, так и бактериальные патогены, с помощью направленной ПЦР 16S или 18S [6] удалось обнаружить потенциальных возбудителей более чем в 95% образцов, хотя только в 50% случаев посев дал положительный результат. Это указывает на то, что низкий процент положительных результатов скорее всего связан с недостаточной чувствительностью методов посева, а не с отсутствием патогенов в стекловидном теле. Таким образом, необходимо совершенствовать диагностические технологии.

В клинической практике основная трудность для врача заключается в том, что, если эмпирическое лечение антибиотиками неэффективно,

ухудшение зрения у пациента может стать необратимым. Результаты посева, которые обычно доступны лишь через несколько дней, не всегда дают информацию, позволяющую скорректировать алгоритм лечения.

Пределы традиционной микробиологии

Традиционные методы диагностики в микробиологии ограничены и до сих пор зависят от фенотипических подходов. Процессы, базирующиеся на способности выращивать жизнеспособные микроорганизмы в культуре и дополнительно анализировать их на основе морфологии (например, с помощью окрашивания) и биохимических характеристик (в частности, тесты на антигены и серология), относятся к биотехнологии [7]. Хотя в последние годы методы диагностики расширились и теперь включают ПЦР и автоматизацию лабораторных процессов с использованием масс-спектрометрии MALDI-TOF [8] для быстрого определения патогенов, существуют значительные ограничения. Одним из главных недостатков является зависимость от культивирования микроорганизмов, что делает процесс длительным и дорогостоящим для медленно растущих или привередливых возбудителей [9].

Некоторые клинически значимые патогены, если они не растут на выбранных питательных средах (явление, известное как «аномалия чашки Петри») или их рост подавляется предварительным применением противомикробных препаратов, можно вообще не обнаружить [10]. И даже если патоген удалось вырастить, это только первый этап диагностики. В условиях возрастающей резистентности к антибиотикам важно также проводить анализ чувствительности к противомикробным препаратам – обязательное условие эффективного лечения. В случаях с патогенами, представляющими угрозу для общественного здоровья, может потребоваться дальнейшая типизация методом мультислокового секвенирования, с помощью гель-электрофореза ДНК в импульсном поле и микрочипов [11].

В силу ограничений современных подходов к диагностике энд офтальмита возрос интерес к объединению существующих тестов в общий анализ, который мог бы предоставить более быстрые и клинически значимые результаты, а также расширить понимание эпидемиологии глазных инфекций.

Перспективы секвенирования в клинической микробиологии

Термин «секвенирование нового поколения» охватывает разнообразные, постоянно развивающиеся технологии высокопроизводительного секвенирования, которые позволяют одновременно и массово определять нуклеотидные последовательности в образцах [12, 13]. В отличие от более старого метода секвенирования по Сэнгеру, разработанного в 1970-х гг. и основанного на медленном процес-

се обнаружения отдельных цепей ДНК [14], СНП обеспечивает гораздо более высокую производительность, точность и экономичность. С внедрением таких технологий, как пиросеквенирование, появилась возможность одновременно секвенировать миллионы коротких фрагментов ДНК, что ускорило исследования в области геномики и микробиологии.

Несмотря на то что секвенирование по Сэнгеру по-прежнему используется для проверки данных или изучения труднодоступных участков генома, СНП вытеснило его в большинстве научных и клинических областей благодаря снижению затрат и улучшению автоматизации. Сегодня существует несколько коммерческих доступных платформ для СНП, каждая из которых предлагает уникальные химические реактивы и отличается длиной считывания, частотой ошибок и вычислительной поддержкой, что позволяет адаптировать технологию для разных целей и задач [15].

СНП включает в себя два ключевых подхода – целевое секвенирование ампликонов и метагеномное секвенирование. Целевое секвенирование фокусируется на конкретных участках генома, таких как 16S рРНК [16, 17] у бактерий, позволяет детально изучить микроорганизмы, но метод ограничен возможностью обнаружения только выбранных патогенов. Этот подход был успешно применен в исследованиях вспышек вирусных заболеваний, таких как лихорадка Зика [18, 19] и Эбола [20], но он не всегда подходит для изучения комплексных микробных сообществ. Метагеномное секвенирование более универсальное, поскольку позволяет одновременно исследовать все нуклеиновые кислоты в образце, а не ограничиваться конкретными патогенами. Этот метод особенно полезен при диагностике сложных инфекций, когда традиционные методы неэффективны.

Метагеномика становится ключевым инструментом в ситуациях, когда другие методы диагностики не позволяют точно определить возбудителя, например при тяжелых системных инфекциях. Данный подход помогает не только выявлять новые патогены, но и отслеживать распространение и эволюцию заболеваний, что делает его незаменимым в молекулярной эпидемиологии.

Современные технологии секвенирования также развиваются в направлении изучения экспрессии генов и открывают новые возможности в диагностике и мониторинге инфекций на основе динамики транскрипции. Анализ РНК-секвенирования позволяет различать активные и неактивные микроорганизмы, что может существенно улучшить диагностику и лечение пациентов [21–24].

Процесс секвенирования включает два этапа – «мокрый» и «сухой» [25–29]. На первом, «мокрое», этапе из образца выделяют нуклеиновые кислоты, фрагментируют их и подготавливают к секвенированию. Затем полученные данные обрабатываются на «сухом» этапе, включающем сложный анализ,

сборку и интерпретацию данных. Этот этап считается узким местом, поскольку требует мощных вычислительных ресурсов и строгого контроля качества на каждой стадии во избежание ошибок и ложных результатов.

С учетом расширения базы данных секвенированных патогенов будущее диагностики с использованием СНП представляется все более автоматизированным и точным, что позволит эффективнее выявлять патогены и бороться с устойчивостью к противомикробным препаратам.

Нанопоровое секвенирование

В последние годы технология секвенирования с помощью нанопор, известная как технология секвенирования четвертого поколения, стала настоящим прорывом в области секвенирования генома. Благодаря появлению нанопорового секвенатора MinION с длительным считыванием, разработанного компанией Oxford Nanopore Technologies, а затем секвенатора PromethION с улучшенной производительностью, можно быстро выявлять патогены, несмотря на высокий процент ошибок на базовом уровне, необходимость повторных тестов, оптимизированное соотношение сигнала и шума, большее количество считывающих головок и т.д. [30–32]. Кроме того, применение технологии длинных считываний позволило интерпретировать сложные геномы и получать метагеномные сборки, что очень удобно для изучения микробных сообществ [33].

Технология секвенирования с помощью нанопор дает возможность одноцепочечной ДНК или РНК проходить через наноразмерные отверстия в искусственно созданных мембранах и преобразовывать биологические сигналы оснований в электрические, которые затем интерпретируются алгоритмами и могут быть сопоставлены с метагеномом [34]. В последнее время секвенатор Oxford Nanopore MinION пользуется большой популярностью благодаря портативности, скорости и возможности считывать полноразмерную 16S рРНК при чтении данных. Открываются широкие перспективы для его применения. С помощью технологии секвенирования Oxford Nanopore ген 16S рРНК бактерий был напрямую амплифицирован с помощью ПЦР, что позволило быстро идентифицировать бактерии [35]. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали возможности нанопоровых секвенаторов в области метагеномики бактерий, особенно при бактериальных инфекциях [36, 37]. С помощью нанопоровых платформ для глубокого секвенирования с длинными считываниями было проведено сравнительное исследование [38]. Полученные результаты продемонстрировали потенциал нанопорового секвенирования для экономически эффективной идентификации возбудителей эндофтальмита в режиме реального времени. Более того, метод можно использовать

для изучения свойств генома бактерий, связанных с вирулентностью и устойчивостью к антибиотикам [39].

Диагностические пороги секвенирования

В клинической метагеномике возможности секвенирования определяются так называемым пределом обнаружения (ПО), который можно рассматривать как необходимую массу извлеченной ДНК/РНК, требуемую для последующего обнаружения [40]. ПО должен быть определен для ряда патогенов, предположительно участвующих в развитии заболевания. Определение ПО для анализов методом секвенирования – трудоемкий и длительный процесс. Но без этого этапа невозможно с уверенностью утверждать, что патоген отсутствует, поскольку сигнал не обнаружен [41]. Одна из трудностей, связанных с этим процессом, заключается в меньшем размере геномов микроорганизмов по сравнению с геномами людей. Кроме того, если ПО для определенного патогена выше ожидаемого для конкретного анализа, то это может привести к нежелательной доле ложноотрицательных результатов. В таких случаях необходимо оптимизировать процесс секвенирования, чтобы снизить ПО и повысить чувствительность теста для обнаружения прочтений, полученных от рассматриваемого патогена.

Как и в случае с любым диагностическим тестом, для определения истинно положительных результатов требуются точные пороговые значения. Очевидно, для уверенной идентификации положительных результатов требуется определенное количество или процент прочтений, специфичных для организма, но установить подтвержденные диагностические пороговые значения можно только путем проведения множества контролируемых экспериментов по секвенированию с использованием стандартизированных протоколов сбора образцов и секвенирования. Предпочтительным методом создания положительного контроля является использование имитаторов микробных сообществ, содержащих известные концентрации геномного материала из нескольких таксонов, для которых были составлены тщательно подобранные справочные базы данных [42]. Отрицательный контроль может включать в себя секвенирование пустых образцов, а также образцов, полученных из незараженных участков (например, здоровый глаз) для определения исходного микробного консорциума пациента. Сравнивая предполагаемый эталонный стандарт со значениями, полученными в результате анализов, проведенных на образцах пациентов, можно эмпирически оценить вероятность положительного (или отрицательного) результата теста. Добавление внутреннего контроля также может помочь в калибровке порогов чувствительности и специфичности, [43] особенно если ожидается, что количество микроорганизмов в образце пациента будет низким [44].

Загрязнение микробиома при секвенировании

Очевидно, что реагенты и устройства для сбора образцов, используемые при экстракции, амплификации и/или подготовке библиотеки, служат источником загрязняющих нуклеиновых кислот, которые обычно происходят от повсеместно распространенных микробов, обитающих в воде и почве [45–47]. В образцах с низким содержанием микробов количество прочтений, полученных из этих загрязняющих веществ, может превышать количество прочтений, полученных из интересующего патогена, искажая пропорцию популяций микробов, представленных в образце [48]. Характерными признаками загрязнения при секвенировании являются наличие распространенных загрязняющих организмов [49], эффекты, связанные с партиями образцов [50], низкая воспроизводимость внутри и между сериями, а также результаты, противоречащие общепринятому пониманию микробной экологии [45]. Прежде чем делать какие-либо выводы относительно наблюдаемого таксономического распределения, необходимо оценить вероятность загрязнения.

Определение чувствительности к противомикробным препаратам

Возникает закономерный вопрос: смогут ли врачи-клиницисты и микробиологи точно интерпретировать значимость обнаруженных генов устойчивости к противомикробным препаратам, зная, что их полный спектр и важность еще предстоит выяснить? Ситуация осложняется тем, что значимость этих маркеров может зависеть от заранее установленных пороговых значений и определения количества связанных с ними считываний, которые могут указывать на фенотипическую устойчивость. Справочные базы данных потребуют регулярного обновления, чтобы точно отражать динамичный характер приобретения устойчивости к противомикробным препаратам клинически значимыми патогенами. Пока эти проблемы не будут решены, придется использовать другие методы определения чувствительности к противомикробным препаратам (например, автоматизированный MALDI-TOF [51, 52]), которые сами по себе ограничены, поскольку зависят от культуры.

Затраты на секвенирование

Несмотря на то что стоимость секвенирования на одну базу и на один запуск продолжает снижаться, большинство анализов в области метагеномики по-прежнему непомерно дороги для многих областей применения. Большинство исследовательских проектов проводятся в условиях финансовых ограничений. Не случайно наиболее распространенным подходом к секвенированию долгое время оставалось объединение образцов в партии и отправка их в удаленные

центры секвенирования. Однако потребность в быстром проведении диагностических тестов на инфекционные заболевания означает, что клиническим микробиологическим лабораториям вскоре придется задуматься о создании собственных дорогостоящих центров секвенирования. Помимо затрат, связанных с процедурами в лабораторных условиях, необходимо вложить значительные средства в покупку и постоянное обновление вычислительной инфраструктуры и программного обеспечения, способных обрабатывать огромные объемы данных секвенирования [53], или использовать масштабируемые облачные платформы для биоинформатики [54, 55], которые обычно более доступны по цене. Кроме того, поскольку современные диагностические парадигмы в клинической микробиологии основаны на недорогих и массовых тестах, предложения о внедрении молекулярных тестов в клиническую практику почти наверняка будут подвергнуты анализу методами управления с использованием ресурсов [56, 57]. Возможно, секвенирование никогда не будет таким же недорогим, как обычные микробиологические тесты, но исследования экономической эффективности способны показать, можно ли компенсировать затраты на секвенирование его способностью быстро и точно ставить диагнозы, что в свою очередь предотвратит дорогостоящие осложнения у пациентов. В случае с эндофтальмитом экономическая целесообразность может быть определена на основе практической демонстрации того, что более быстрая диагностика инфекционных заболеваний приводит к меньшему количеству случаев, угрожающих зрению, наиболее тяжелые из которых способны привести к полной потере зрения и/или необходимости пожизненного наблюдения. Даже в этом случае скорее всего между научными учреждениями, больницами и компаниями медицинского страхования будут возникать бюрократические споры по поводу политики возмещения расходов, которая по-прежнему в значительной степени ориентирована на тестирование, основанное на гипотезах.

Будущее клинической метагеномики эндофтальмитов

По мере того как клиническая метагеномика становится реальностью, можно с уверенностью сказать, что в скором времени будут предприняты попытки внедрить секвенирование для диагностики целого ряда инфекций. Наше внимание неизбежно будет приковано к применению этой технологии для определения инфекций, в отношении которых существующие тесты неэффективны. При эндофтальмите рабочие процессы секвенирования должны решать проблемы, связанные с небольшим количеством образцов, склонных к загрязнению, и прогнозировать, как эти факторы повлияют на процесс валидации диагностики и интерпретацию результатов. Помимо технических вопросов клиницисты и микробиологи могут быть впечатлены объемом данных, предоставляемых секвенированием, проблемой, которая может быть распространена на другие инфекционные заболевания глаз и инфекции в целом. Это будет иметь значение в следующем десятилетии, поскольку мы создаем опытную базу для валидации новой технологии. Мы должны убедиться, что готовы обрабатывать эти данные в целях эффективного лечения пациентов, а также в соответствии с новыми этическими и правовыми стандартами, касающимися раскрытия информации о случайных находках и безопасного обмена данными. Однако в будущем можно представить день, когда быстро растущие базы данных секвенирования станут настолько актуальными и полными, что для высокоточного определения соответствующего патогена и его фенотипа потребуется лишь небольшое количество новых данных о последовательности. Теперь задача состоит в том, чтобы коллективно создать эту базу данных, а также получить подтвержденный клинический опыт, который будет использоваться для расчета, позволяющего быстро и просто определять патогены в будущем. Решив проблемы, связанные с интерпретацией и внедрением, желательно с помощью консорциума, мы сможем реализовать наш коллективный мандат по сохранению зрения у пациентов с этой распространенной и нередко разрушительной инфекцией. ●

Литература

1. Ung L., Bispo P.J.M., Shanbhag S.S., et al. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv. Ophthalmol.* 2019; 64 (3): 255–271.
2. Loman N., Pallen M. XDR-TB genome sequencing: a glimpse of the microbiology of the future. *Future Microbiol.* 2008; 3 (2): 111–113.
3. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение. *Офтальмологические ведомости.* 2008; 1 (1): 35–45.
4. Jones D.B., Liesegang T.J., Robinson N.M., Washington J.A. *Laboratory diagnosis of ocular infections.* Washington DC: American Society for Microbiology; 1981.
5. Lee A.Y., Akileswaran L., Tibbetts M.D., et al. Identification of torque teno virus in culture-negative endophthalmitis by representational deep DNA sequencing. *Ophthalmology.* 2015; 122 (3): 524–530.
6. Kim E., Chidambaram J.D., Srinivasan M., et al. Prospective comparison of microbial culture and polymerase chain reaction in the diagnosis of corneal ulcer. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146 (5): 714–723, 723e.

7. Fournier P.-E., Drancourt M., Colson P., et al. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11 (8): 574.
8. Bertelli C., Greub G. Rapid bacterial genome sequencing: methods and applications in clinical microbiology. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19 (9): 803–813.
9. Nakamura S., Maeda N., Miron I.M., et al. Metagenomic diagnosis of bacterial infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (11): 1784.
10. Staley J.T, Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu. Rev. Microbiol.* 1985; 39: 321–346.
11. Deurenberg R.H., Bathoorn E., Chlebowicz M.A., et al. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *J. Biotechnol.* 2017; 243: 16–24.
12. Goldberg B., Sichtig H., Geyer C., et al. Making the leap from research laboratory to clinic: challenges and opportunities for next-generation sequencing in infectious disease diagnostics. *MBio.* 2015; 6 (6): e01888–01815.
13. Gu W., Miller S., Chiu C.Y. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection. *Annu. Rev. Pathol.* 2019; 14: 319–338.
14. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1977; 74 (12): 5463–5467.
15. Mardis E.R. Next-generation sequencing platforms. *Ann. Rev. Anal. Chem. (Palo Alto Calif).* 2013; 6: 287–303.
16. Fadrosch D.W., Ma B., Gajer P., et al. An improved dual-indexing approach for multiplexed 16S rRNA gene sequencing on the Illumina MiSeq platform. *Microbiome.* 2014; 2 (1): 6.
17. Janda J.M., Abbott S.L. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45 (9): 2761–2764.
18. Faria N.R., Quick J., Claro I., et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. *Nature.* 2017; 546 (7658): 406.
19. Thézé J., Li T., du Plessis L., et al. Genomic epidemiology reconstructs the introduction and spread of Zika virus in Central America and Mexico. *Cell Host Microbe.* 2018; 23 (6): 855–864.e857.
20. Quick J., Loman N.J., Duraffour S., et al. Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. *Nature.* 2016; 530 (7589): 228.
21. Westermann A.J., Förstner K.U., Amman F., et al. Dual RNA-seq unveils noncoding RNA functions in host–pathogen interactions. *Nature.* 2016; 529 (7587): 496.
22. Westermann A.J., Gorski S.A., Vogel J. Dual RNA-seq of pathogen and host. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10 (9): 618.
23. Wang Z., Gerstein M., Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat. Rev. Genet.* 2009; 10 (1): 57.
24. Zaas A.K., Chen M., Varkey J., et al. Gene expression signatures diagnose influenza and other symptomatic respiratory viral infections in humans. *Cell Host Microbe.* 2009; 6 (3): 207–217.
25. Besser J., Carleton H.A., Gerner-Smidt P., et al. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24 (4): 335–341.
26. Buermans H., Den Dunnen J. Next generation sequencing technology: advances and applications. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842 (10): 1932–1941.
27. Goodwin S., McPherson J.D., McCombie W.R. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics.* 2016; 17 (6): 333.
28. Loman N.J., Constantinidou C., Chan J.Z., et al. High-throughput bacterial genome sequencing: an embarrassment of choice, a world of opportunity. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10 (9): 599.
29. Pollard M.O., Gurdasani D., Mentzer A.J., et al. Long reads: their purpose and place. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27 (R2): R234–R241.
30. Lu H.Y., Giordano F., Ning Z.M. Oxford nanopore MinION sequencing and genome assembly. *Genom. Proteom. Bioinform.* 2016; 14 (5): 265–279.
31. Lin B., Hui J.N., Mao H.J. Nanopore technology and its applications in gene sequencing. *Biosensors.* 2021; 11 (7): 214.
32. Karawdeniya B.I., Bandara Y.M.N.D.Y., Nichols J.W., et al. Challenging nanopores with analyte scope and environment. *J. Anal. Test.* 2019; 3 (1): 61–79.
33. Ciuffreda L., Rodríguez-Pérez H., Flores C. Nanopore sequencing and its application to the study of microbial communities. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021; 19: 1497–1511.
34. Van Gelder R.N. Molecular diagnostics for ocular infectious diseases: LXXVIII Edward Jackson memorial lecture. *Am. J. Ophthalmol.* 2022; 235: 300–312.
35. Kai S., Matsuo Y., Nakagawa S., et al. Rapid bacterial identification by direct PCR amplification of 16S rRNA genes using the MinION™ nanopore sequencer. *FEBS Open Bio.* 2019; 9 (3): 548–557.
36. Charalampous T., Kay G.L., Richardson H., et al. Nanopore metagenomics enables rapid clinical diagnosis of bacterial lower respiratory infection. *Nat. Biotechnol.* 2019; 37 (7): 783–792.
37. Tyler A.D., Mataseje L., Urfano C.J., et al. Evaluation of Oxford nanopore's MinION sequencing device for microbial whole genome sequencing applications. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 10931.
38. Low L., Nakamichi K., Akileswaran L., et al. Deep metagenomic sequencing for endophthalmitis pathogen detection using a nanopore platform. *Am. J. Ophthalmol.* 2022; 242: 243–251.

39. Subedi D., Kohli G.S., Vijay A.K., et al. Accessory genome of the multi-drug resistant ocular isolate of *Pseudomonas aeruginosa* PA34. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215038.
40. Pochon X., Bott N.J., Smith K.F., Wood S.A. Evaluating detection limits of next-generation sequencing for the surveillance and monitoring of international marine pests. *PloS One*. 2013; 8 (9): e73935.
41. Frey K.G., Herrera-Galeano J.E., Redden C.L., et al. Comparison of three next-generation sequencing platforms for metagenomic sequencing and identification of pathogens in blood. *BMC Genomics*. 2014; 15 (1): 96.
42. Hardwick S.A., Deveson I.W., Mercer T.R. Reference standards for next-generation sequencing. *Nat. Rev. Genet*. 2017; 18 (8): 473.
43. Hasan M.R., Rawat A., Tang P., et al. Depletion of human DNA in spiked clinical specimens for improvement of sensitivity of pathogen detection by next-generation sequencing. *J. Clin. Microbiol*. 2016; 54 (4): 919–927.
44. Schlaberg R., Chiu C.Y., Miller S., et al. Validation of metagenomic next-generation sequencing tests for universal pathogen detection. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2017; 141 (6): 776–786.
45. De Goffau M.C., Lager S., Salter S.J., et al. Recognizing the reagent microbiome. *Nat. Microbiol*. 2018; 3 (8): 851–853.
46. Eisenhofer R., Minich J.J., Marotz C., et al. Contamination in low microbial biomass microbiome studies: issues and recommendations. *Trends Microbiol*. 2019; 27 (2): 105–117.
47. Kim D., Hofstaedter C.E., Zhao C., et al. Optimizing methods and dodging pitfalls in microbiome research. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 52.
48. Dekker J.P. Metagenomics for clinical infectious disease diagnostics steps closer to reality. *J. Clin. Microbiol*. 2018; 56(9): e00850–e00818.
49. Salter S.J., Cox M.J., Turek E.M., et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol*. 2014; 12 (1): 87.
50. Miller R.R., Uyaguari-Diaz M., McCabe M.N., et al. Metagenomic investigation of plasma in individuals with ME/CFS highlights the importance of technical controls to elucidate contamination and batch effects. *PloS One*. 2016; 11 (11): e0165691.
51. Perez K.K., Olsen R.J., Musick W.L., et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Archiv. Pathol. Lab. Med*. 2012; 137 (9): 1247–1254.
52. Huang A.M., Newton D., Kunapuli A., et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin. Infect. Dis*. 2013; 57 (9): 1237–1245.
53. Kwong J.C., McCallum N., Sintchenko V., Howden B.P. Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology*. 2015; 47 (3): 199–210.
54. Wall D.P., Kudtarkar P., Fusaro V.A., et al. Cloud computing for comparative genomics. *BMC Bioinformatics*. 2010; 11: 259.
55. Schatz M.C., Langmead B., Salzberg S.L. Cloud computing and the DNA data race. *Nat. Biotechnol*. 2010; 28 (7): 691–693.
56. Greninger A.L. The challenge of diagnostic metagenomics. *Exp. Rev. Mol. Diagn*. 2018; 18 (7): 605–615.
57. Ramanan P., Bryson A.L., Binnicker M.J., et al. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. *Clin. Microbiol. Rev*. 2018; 31 (1): e00024–e00017.

Nanopore Sequencing – a New Approach in the Diagnosis and Treatment of Endophthalmitis: a Review of Current Research

Ye.N. Kuznetsov, S.A. Abakarov, I.A. Loskutov, PhD

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Sapiyulla A. Abakarov, Boss@limesmedia.ru

Endophthalmitis is an acute ophthalmological condition that requires timely and accurate diagnosis and treatment. To date, microbiological methods such as Gram staining microscopy and cultivation are considered the gold standard for the detection of pathogens. However, in a significant number of cases, the pathogen remains undetected, which may be due to the non-infectious nature of inflammation, the inability to identify a new microorganism, or the fact that the pathogen is not cultivated after preliminary antibiotic treatment. The article discusses the microbiological features of endophthalmitis, existing methods for diagnosing microorganisms, as well as modern molecular technologies such as next-generation on-board sequencing. This innovative approach improves the accuracy of diagnosis and the effectiveness of treatment of infectious diseases, opening up new opportunities for more effective detection of microorganisms in endophthalmitis.

Keywords: nanopore sequencing, endophthalmitis, diagnosis of endophthalmitis



¹ Майкопский государственный технологический университет

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского, Краснодар

³ Клиника заботы о зрении «3Z», Краснодар

⁴ Детская краевая клиническая больница, Краснодар

⁵ Адыгейская республиканская клиническая больница

Впервые выявленная вторичная глаукома на фоне врожденной патологии органа зрения у пациентки в возрасте 50 лет

А.В. Малышев, д.м.н., проф.^{1, 2}, А.С. Апостолова, к.м.н.^{1, 3},
А.А. Сергиенко, к.м.н.^{1, 4}, А.Ф. Тешев^{1, 5}, Г.Ю. Карапетов, к.м.н.^{1, 2},
М.К. Ашхамахова^{1, 5}, Б.Н. Хацукова^{1, 5}

Адрес для переписки: Анастасия Станиславовна Апостолова, apostolovan@mail.ru

Для цитирования: Малышев А.В., Апостолова А.С., Сергиенко А.А. и др. Впервые выявленная вторичная глаукома на фоне врожденной патологии органа зрения у пациентки в возрасте 50 лет. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 54–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-54-59

Представлен клинический случай диагностики впервые выявленной вторичной глаукомы на фоне врожденной патологии органа зрения у пациентки пятидесятилетнего возраста. Данный случай интересен тем, что, несмотря на структурные дефекты переднего отрезка глаза, врожденное заболевание выявлено в зрелом возрасте. Пациентка в возрасте 50 лет впервые обратилась к офтальмологу после выявления у нее во время профилактического осмотра повышенного уровня внутриглазного давления (ВГД). Из анамнеза выяснено, что зрение снижено с детства, коррекцией не пользовалась, у офтальмолога не наблюдалась. В данном случае имели место сложности интерпретации результатов тонометрии, поскольку у пациентки наблюдалась «толстая» центральная толщина роговицы. Для оценки офтальмотонуса была использована технология Oculus CorVis ST, позволяющая установить биомеханически скорректированный уровень ВГД. На основании результатов обследования у пациентки диагностированы врожденная патология органа зрения, колобома радужной оболочки, вторичная некомпенсированная глаукома, колобома сосудистой оболочки, гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм, субклинический кератоконус обоих глаз, периферический ретиношизис правого глаза.

Ключевые слова: вторичная глаукома, колобома радужной оболочки, колобома сосудистой оболочки, биомеханически скорректированный уровень ВГД, фиксированная комбинация бримонидина 0,2% и тимолола 0,5%

Введение

Вторичная глаукома представляет одну из важных проблем современной офтальмологии. По данным разных авторов, распространенность патологии колеблется в пределах 6–22%. Ее развитию могут способствовать многочисленные патологические состояния органа зрения, приводящие к изменениям дренажной системы глаза. Обычно это состояние возникает на фоне травмы, воспалительного заболевания увеального тракта, ишемического процесса в сетчатке глаза, а также в постоперационном периоде. В единичных случаях глаукома развивается у пациентов с врожденной патологией органа зрения с аномалиями развития дренажной системы глаза. Нередко, как в случае иридокорнеального эндотелиального синдрома, имеет место тяжелое течение глаукомы, которая попадает в категорию рефрактерной [1]. Тем не менее в некоторых случаях вторичная

глаукома при врожденной патологии органа зрения может иметь благоприятное течение.

Рассмотрим клинические особенности впервые выявленной вторичной глаукомы на фоне врожденной патологии органа зрения, проявлениями которой стала колобома сосудистой оболочки и колобома радужной оболочки. Проанализируем погрешности тонометрии при наличии «толстой» центральной толщины роговицы (ЦТР), а также эффективность медикаментозного лечения.

Клинический случай

Впервые на прием в 2024 г. обратилась пациентка 50 лет с жалобами на сниженное зрение. Ранее на профилактическом осмотре выявлен повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД), назначен дорзоламид 2% (без эффекта). Из анамнеза: зрение снижено с детского



возраста, к офтальмологу не обращалась, коррекцией не пользовалась, деформация зрачков с рождения.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, по поводу которой получает медикаментозную терапию, аденоидэктомия.

Диагностическое обследование включало визометрию, тонометрию, пахиметрию, гониоскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) (Cirrus HD-OCT 5000, CarlZeiss), стандартную автоматизированную периметрию на периметре Tomey AP-1000 по программе скрининга глаукомы. Биометрические параметры глаза исследовались на приборе Zeiss IOL Master 700. Эндотелиальная микроскопия проводилась на приборе SP-3000P (Topcon), стандартная бесконтактная тонометрия – на приборе Reichert 7 CR с возможностью получения роговично-компенсированного давления. Томографию роговицы и биомеханические параметры измеряли с помощью аппаратов Pentacam (Oculus) и CorVis ST соответственно. Диагностическое обследование включало также осмотр лазерного хирурга. Оценивали следующие биомеханические параметры:

- 1) показатель DA Ratio, определяемый как амплитуда деформации центральной вершины роговицы, разделенная на среднюю деформацию двух точек, расположенных на расстоянии 2 мм по обе стороны от вершины (назально и темпорально). Этот показатель позволяет судить о степени жесткости роговицы. Чем жестче роговица, то есть более устойчива к деформациям, тем меньше разброс значений в центре и двухмиллиметровой зоне и показатель DA;
- 2) Integr. Radius (R) – радиус роговицы, вписанный в вогнутую поверхность, или обратное значение вписанного радиуса кривизны роговицы. Во время вогнутой фазы деформации рассчитывается центральный радиус кривизны роговицы, затем – обратный радиус (1/R) и площадь под ним. Далее определяется кривая зависимости радиуса от времени. Эта область называется интегрированным радиусом. Чем меньше вдавливание («жесткая» роговица), тем больше радиус вдавливания, а значит, обратное значение этого радиуса меньше. Иными словами, чем выше жесткость роговицы, тем этот показатель ниже;
- 3) SP-A1 – параметр жесткости для количественной оценки сопротивления роговицы деформации, определяемый как отношение нагрузки давления на роговицу к смещению между вершиной недеформированной роговицы и отклонению при первой аппланации, который измеряется в мм рт. ст./мм. Этот параметр описывается как смещение между вершиной роговицы в недеформированном состоянии и смещением роговицы при первой аппланации и является полезным индикатором устойчивости роговицы к деформации. Данный показатель, отражающий жесткость роговицы и внутреннюю биомеханику, зависит от уровня ВГД и ЦТР [2]. Считается, что более высокая жесткость роговицы отражает более высокую перипапиллярную жесткость склеры, а следовательно, большую уязвимость головки зрительного нерва [3].

В протоколе исследования помимо числовых значений трех биомеханических показателей (DA Ratio, Integr. Radius и SP-A1) представлено стандартное отклонение

(SD) от средних значений нормативной базы. Если SD стремится к нулю, это говорит о среднем значении жесткости и косвенно свидетельствует о толерантном ВГД. Если SD отклоняется в сторону отрицательных значений, речь идет об увеличении жесткости ткани, и наоборот; Stress Strain Index (SSI) – индекс напряжения и деформации, характеризующий жесткость роговицы. Этот фактор принят за 1,0 для среднего экспериментального поведения, полученного для ткани роговицы пациента в возрасте 50 лет. Более высокие значения SSI в этом случае свидетельствуют о более высокой жесткости ткани, и наоборот. SSI – скорректированный биомеханический индекс, который не зависит от ВГД и ЦТР, базируется на входных и выходных параметрах численного моделирования ЦТР, биомеханически скорректированного ВГД и SP (параметра жесткости) при максимальной вогнутости роговицы. Используется для оценки внутренней жесткости материала (ткани роговицы) [4].

BGF – биомеханический глаукомный фактор, характеризующий риск развития глаукомы при низких значениях ВГД. Его определение можно считать скринингом на глаукому низкого давления. Полученные значения BGF корректны только при нормальном офтальмотонусе (при высоком ВГД показатель минимальный). Согласно представленной шкале, значения до 0,25 указывают на отсутствие риска развития глаукомы, 0,25–0,5 – на минимальный риск развития глаукомы, более 0,5 – на высокий риск развития глаукомы при низком ВГД.

При осмотре острота зрения правого глаза – 0,3 с коррекцией sph +1,0 дптр, cyl-2,5 дптр ax71 = 0,6; левого глаза – 0,3 с коррекцией sph +1,0 дптр, cyl-2,0 дптр ax110 = 0,6. Переднезадняя ось правого глаза – 24,01 мм, левого – 23,86 мм. Толщина роговицы в центральной зоне выше средних значений – 638 мкм в правом глазу, 641 мкм – в левом. Уровень ВГД, определенный методом стандартной бесконтактной пневмотонометрии, в правом глазу – 34 мм рт. ст., в левом – 38 мм рт. ст. Биомеханически скорректированный уровень ВГД, полученный с использованием технологии Oculus CorVis ST, значительно ниже (рис. 1).

Отмечается значительное снижение показателей жесткости роговицы – DA Ratio до 3,0 (SD – 2,92) и Integr. Radius (IR) до 4,8 (SD – 2,87), а также возрастание жесткости фиброзной капсулы глаза – SP-A1 до 174,7 (SD – 2,92). Эти параметры коррелируют с ЦТР и уровнем ВГД. В данном случае имеет место физиологическая причина аномальных значений, связанная с толстой ЦТР, и патологическая, обусловленная повышенным офтальмотонусом. Индекс SSI составил 1,22 для обоих глаз, что существенно не отличается от средних значений.

При исследовании светочувствительности сетчатки (рис. 2) выявлены сливные абсолютные парацентральные скотомы верхнетемпорально от точки фиксации.

По результатам В-сканирования обнаружены обширная колобома в центральном полюсе в обоих глазах и периферический ретиношизис в правом глазу (рис. 3).

При осмотре оба глаза спокойные, роговица прозрачная, передняя камера умеренной глубины, влага прозрачная, радужка спокойная, зрачок каплевидной формы, подтянут к 6 часам (рис. 4). Хрусталики склерозированы, пигментные отложения на передней капсуле в левом глазу.



При осмотре глазного дна диск зрительного нерва монотонный, малого размера, умеренно проминирует в стекловидное тело, границы визуализируются в верхнем отделе, в нижнем отделе ступешаны, ход сосудистого пучка центральный. Перипапиллярно от нижней границы диска зрительного нерва обширная глубокая чашеобразная колобома сосудистой

оболочки и склеры. В макулярной зоне рефлексы сглажены, видимая периферия сетчатки без очаговых изменений. Сосуды в ходе и диаметре не изменены.

При гониоскопии угол передней камеры открыт, среднеширокий, пигментация эндогенная слабой интенсивности.

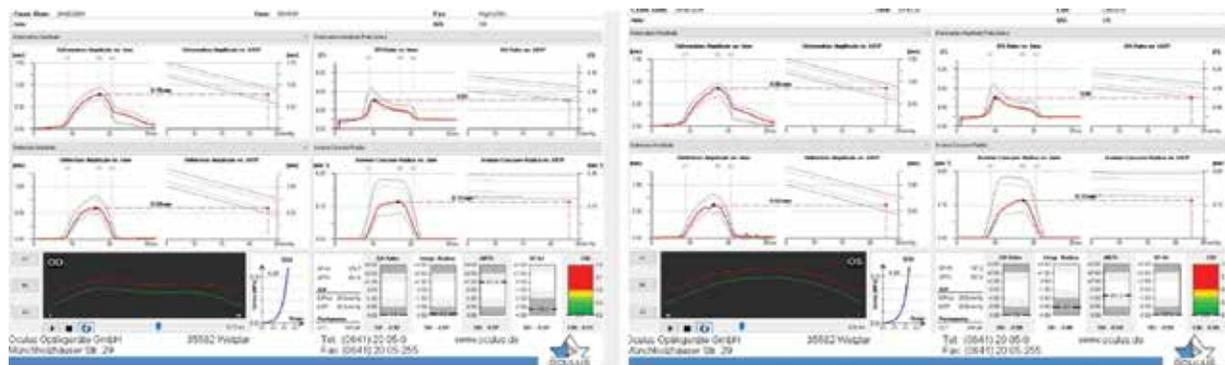


Рис. 1. Протокол исследования вИОР (биомеханически скорректированное ВГД) и биомеханические показатели

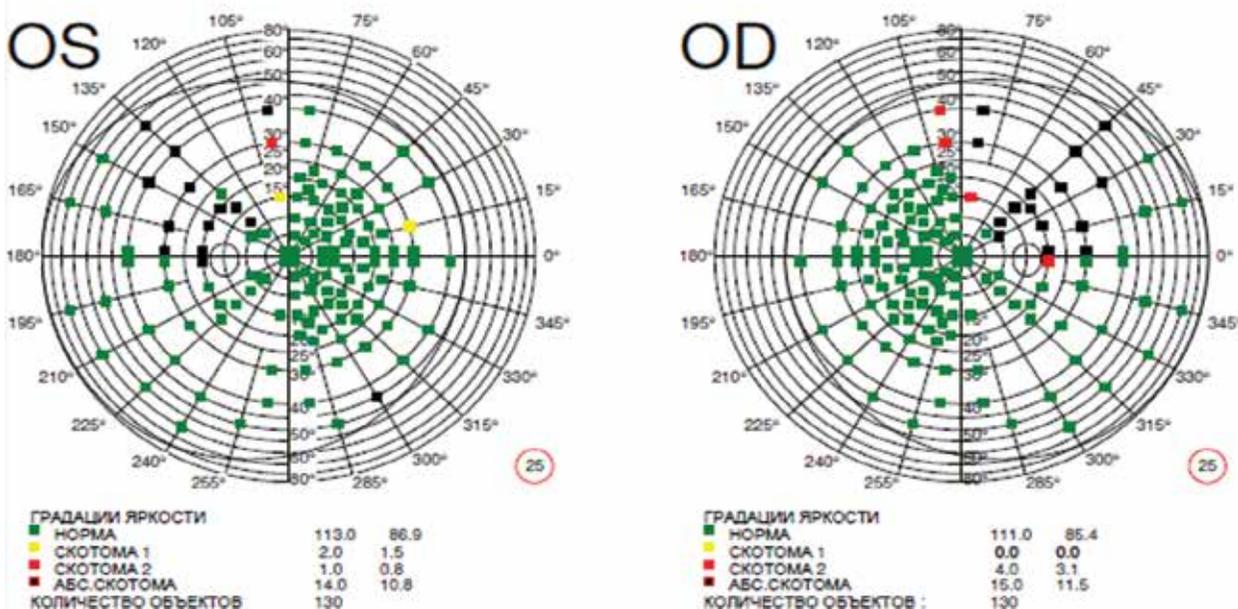


Рис. 2. Исследование светочувствительности сетчатки

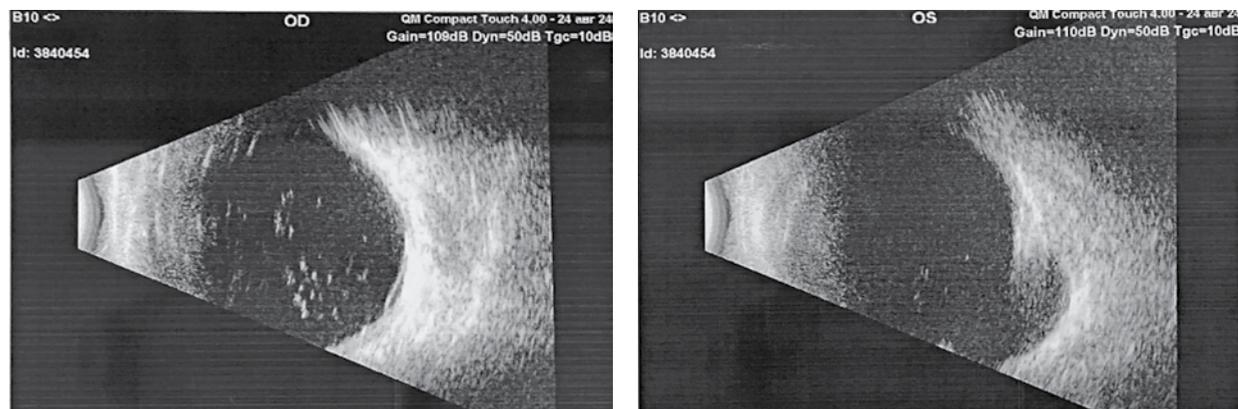


Рис. 3. Результат исследования, полученный методом В-сканирования



Результаты ОКТ: макулярная зона без структурных изменений, ганглионарный клеточный комплекс в норме. ОКТ-признаки обширной колобомы сосудистой оболочки в нижнеапональном секторе от края диска зрительного нерва. Параметры диска зрительного нерва искажены, визуально экскавация сглажена, физиологическая (рис. 5). Данные, полученные при выполнении кератотопографии, представлены на рис. 6.

В правом глазу отмечаются слабая степень астигматизма в 1,1D и изменение топографии задней поверхности роговицы. В левом глазу астигматизм составил 0,9 D, наблюдаются изменения передней и задней поверхности роговицы. С учетом результатов тонометрии пациентке на диагностическом приеме с гипотензивной целью была инстиллирована фиксированная комбинация бримонидина 0,2% и тимолола 0,5%. Через 30 минут уровень ВГД, установленный методом стандартной бесконтактной тонометрии, составил 27 мм рт. ст. в правом глазу (20,5% от исходного) и 28 мм рт. ст. – в левом (26,3% от исходного).

На основании результатов обследования пациентке был выставлен диагноз: врожденная патология органа зрения, колобома радужной оболочки, вторичная некомпенсированная глаукома, колобома сосудистой оболочки, гиперметропия слабой степени, сложный

гиперметропический астигматизм, субклинический кератоконус обоих глаз, периферический ретиношизис правого глаза.

В качестве медикаментозной терапии выбрана фиксированная комбинация бримонидина 0,2% и тимолола 0,5% по одной капле два раза в сутки в оба глаза. Рекомендован контроль офтальмотонуса через семь дней для оценки гипотензивного эффекта.

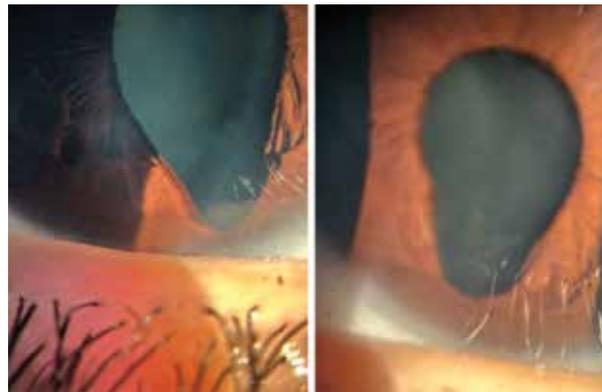


Рис. 4. Состояние переднего отрезка глаза

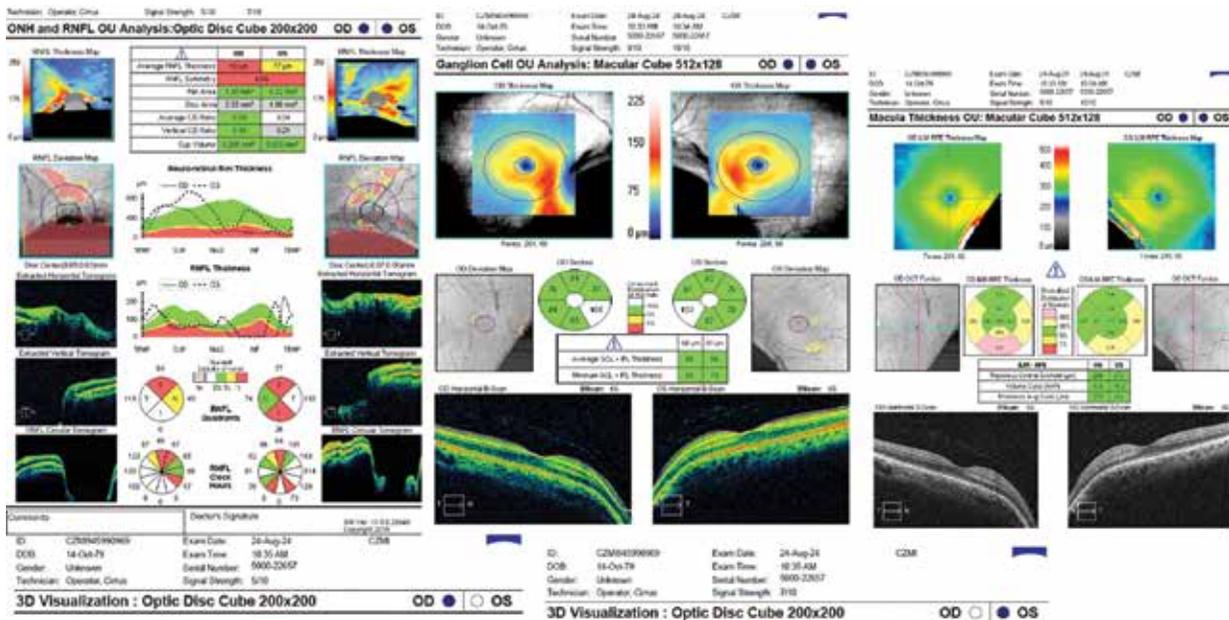


Рис. 5. Протоколы выполнения оптической когерентной томографии

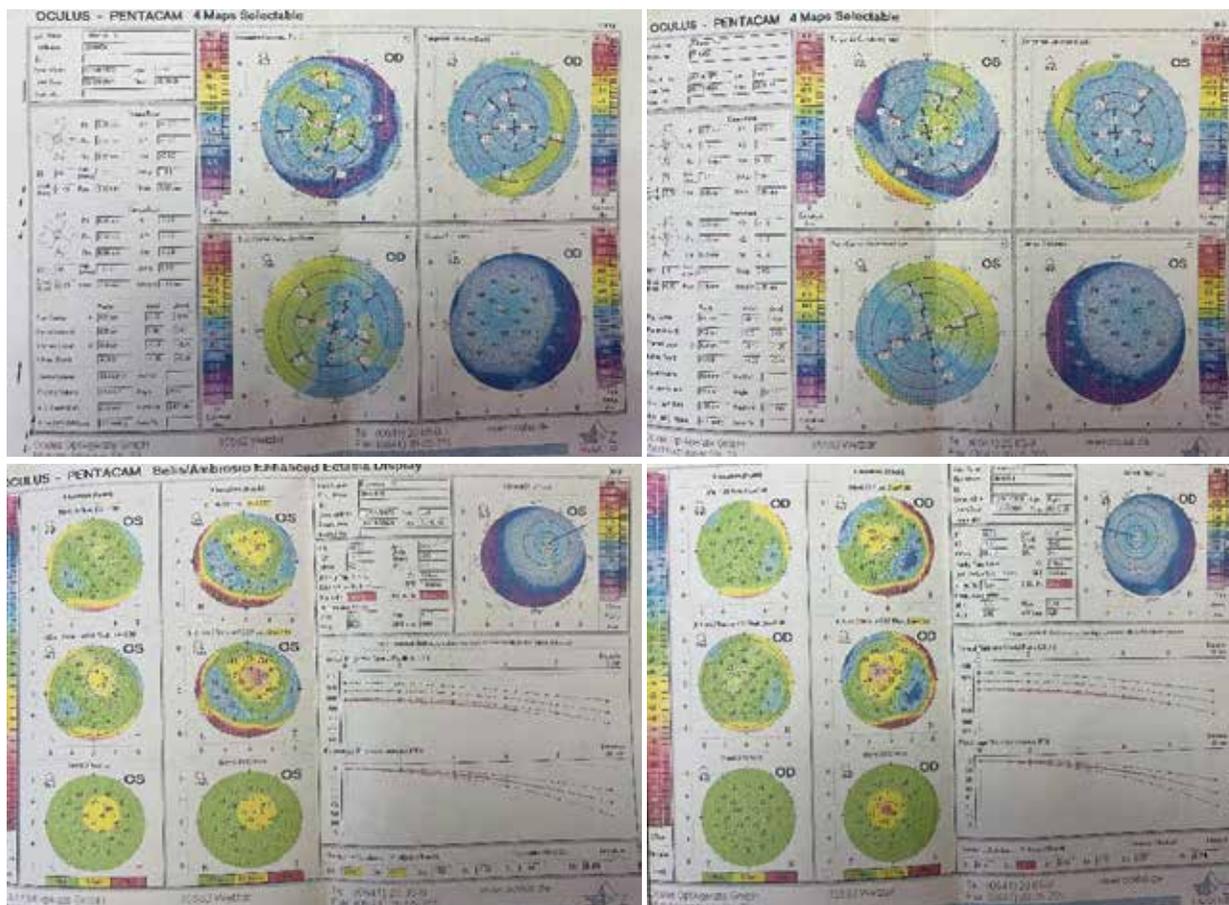


Рис. 6. Протокол проведения кератотопографии, выполненной с помощью высокоскоростной шаймпфлюг-камеры

Обсуждение

Данный клинический случай интересен тем, что верификация врожденной патологии органа зрения описана лишь в возрасте 50 лет. Это демонстрирует низкую мотивацию пациентов к диагностике и лечению. Данная проблема достаточно изучена и описана в зарубежных и отечественных работах [5, 6]. Авторы среди многих причин выделяют низкий уровень информированности о заболевании (51,9%). Предложены модели терапевтического обучения, в частности проведение школ глаукомного пациента и санитарно-просветительская работа [7]. Согласно нашим данным, пациенты даже с установленным диагнозом глаукомы (48%) нерегулярно посещают офтальмолога [8].

ВГД можно отнести к единственному контролируемому фактору риска развития и прогрессирования глаукомы, но вопрос точности тонометрических методик остается дискуссионным. Известен ряд факторов, влияющих на тонометрическое значение, в частности ЦТР и биомеханические свойства фиброзной оболочки [9]. В представленном случае обращает на себя внимание сложность интерпретации данных тонометрии из-за «толстой» ЦТР. Трудности проведения стандартных методик тонометрии определяют в таких случаях использование методики Corvis ST для получения более точных результатов уровня ВГД с учетом погрешностей, вносимых ЦТР.

Кроме того, важно отметить роль ОКТ в раннем выявлении и контроле прогрессирования первичной глаукомы. Как показали проведенные ранее отечественные исследования, применение только статической автоматической периметрии не позволяет выявить прогрессирование глаукомной оптической нейропатии, а сочетание ОКТ и периметрии повышает вероятность выявления прогрессии в полтора раза по сравнению с изолированным применением ОКТ [10]. Выбор терапии обоснован тем, что бримонидин доказал свою эффективность как в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии [11]. Эффективность бримонидина и его фиксированных комбинаций показана при различных формах глаукомы, в том числе вторичных [12]. Помимо снижения офтальмотонуса доказано влияние на стабилизацию светочувствительности сетчатки [13], венозную гемодинамику [14]. Известно также о нейропротекторном эффекте комбинации, доказанном в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Фиксированная комбинация бримонидина и тимолола эффективна в качестве стартовой терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [15] и офтальмогипертензией с невысоким исходным уровнем ВГД [16].

Прозрачность финансовой деятельности:
исследование выполнено при поддержке гранта
Минобрнауки России ФГБОУ ВО «МГТУ»,
приказ от 07.02.2014 № 66 (№ НП123-2024).
Конфликт интересов: отсутствует.



Литература

1. Чупров А.Д., Попова Л.И., Лапочкин В.И. и др. Особенности течения и лечения вторичной рефрактерной глаукомы у пациентки с прогрессирующей мезодермальной атрофией радужки. Офтальмология. 2016; 13 (4): 290–295.
2. Liu Q, Pang C., Liu C., et al. Correlations among corneal biomechanical parameters, stiffness, and thickness measured using CorVis ST and Pentacam in patients with ocular hypertension. J. Ophthalmol. 2022; 2022: 7387581.
3. Qassim A., Mullany S., Abedi F., et al. Corneal stiffness parameters are predictive of structural and functional progression in glaucoma suspect eyes. Ophthalmology. 2021; 128 (7): 993–1004.
4. Eliasy A., Chen K.J., Vinciguerra R., et al. Determination of corneal biomechanical behavior in-vivo for healthy eyes using CorVis ST tonometry: stress-strain index. Front. Bioeng. Biotechnol. 2019; 7: 105.
5. Нероев В.В., Елисеева Е.К., Кричевская Г.И. и др. Инфекционный статус больных с оптическим невритом воспалительной и демиелинизирующей этиологии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 54–59.
6. Диордийчук С.В., Куроедов А.В., Фомин Н.Е. и др. Своевременная диагностика и влияние приверженности лечению на прогноз и прогрессирование глаукомной оптической нейропатии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2021; 21 (1): 34–39.
7. Макогон С.И., Онищенко А.Л., Макогон А.С. Приверженность лечению у лиц пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал «Глаукома». 2019; 18 (4): 3–13.
8. Малышев А.В., Апостолова А.С., Сергиенко А.А. и др. Влияние некоторых факторов на приверженность к лечению у пациентов с глаукомой в условиях клинической практики. Офтальмологические ведомости. 2023; 16 (2): 39–48.
9. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. Бюллетень СОРАМН. 2009; 138 (4): 30–33.
10. Курышева Н.И., Лепешкина Л.В. Оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы. Офтальмология. 2021; 18 (4): 857–865.
11. Дугина А.Е. Селективные агонисты α_2 -адренорецепторов в лечении глаукомы. Национальный журнал «Глаукома». 2014; 13 (3): 95–100.
12. Seymenoglu G., Baser E.F., Öztürk B., Gülhan C. Comparison of dorzolamide/timolol versus brimonidine/timolol fixed combination therapy in the management of steroid-induced ocular hypertension. J. Glaucoma. 2015; 24 (2): 111–116.
13. Yokoyama Y., Kawasaki R., Takahashi H., et al. Effects of brimonidine and timolol on the progression of visual field defects in open-angle glaucoma: a single-center randomized trial. J. Glaucoma. 2019; 28 (7): 575–583.
14. Лоскутов И.А., Беляева А.В. Венозный кровоток на фоне гипотензивной терапии альфа-адреномиметиками у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал «Глаукома». 2012; 2: 25–28.
15. Yüksel N., Gök M., Altıntaş O., Çağlar Y. Diurnal intraocular pressure efficacy of the timolol-brimonidine fixed combination and the timolol-dorzolamide fixed combination as a first choice therapy in patients with pseudoexfoliation glaucoma. Curr. Eye Res. 2011; 36 (9): 804–808.
16. Arcieri E.S., Arcieri R.S., Pereira A.C., et al. Comparing the fixed combination brimonidine-timolol versus fixed combination dorzolamide-timolol in patients with elevated intraocular pressure. Curr. Med. Res. Opin. 2007; 23 (4): 683–689.

Secondary Glaucoma Diagnosed for the First Time Against the Background of Congenital Pathology of the Organ of Vision in a Patient Aged 50 Years

A.V. Malyshev, PhD. Prof.^{1,2}, A.S. Apostolova, PhD^{1,3}, A.A. Sergienko, PhD^{1,4}, A.F. Teshev^{1,5}, G.Yu. Karapetov, PhD^{1,2}, M.K. Ashkhamakhova^{1,5}, B.N. Khatsukova^{1,5}

¹ Maykop State Technological University

² Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital № 1, Krasnodar

³ Vision Care Clinic '3Z', Krasnodar

⁴ Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar

⁵ Adygean Republican Clinical Hospital

Contact person: Anastasia S. Apostolova, apostolovan@mail.ru

A clinical case of diagnosis of newly diagnosed secondary glaucoma against the background of congenital pathology of the organ of vision in a patient aged 50 years is presented. This case is interesting because, despite the structural defects of the anterior segment of the eye, the congenital disease was detected at the age of 50 years. The patient at the age of 50 turned to an ophthalmologist for the first time after detecting an increased level of intraocular pressure (IOP) during a preventive examination. It was found out from the anamnesis that vision has been reduced since childhood, she did not use correction, she was not observed by an ophthalmologist. In this case, there were difficulties in interpreting the results of tonometry, since the patient had a 'thick' central thickness of the cornea. Oculus CorVis ST technology was used to assess ophthalmotonus, which allows to establish a biomechanically adjusted IOP level. Based on the results of the examination, the patient was diagnosed with congenital pathology of the visual organ, iris coloboma, secondary uncompensated glaucoma, vascular coloboma, mild hypermetropia, complex hypermetropic astigmatism, subclinical keratoconus of both eyes, peripheral retinoschisis of the right eye.

Keywords: secondary glaucoma, iris coloboma, choroidal coloboma, biomechanically corrected IOP level, fixed combination of brimonidine 0.2% and timolol 0.5%



Ведение беременных с диабетической ретинопатией, осложненной диабетическим макулярным отеком

Е.Н. Хомякова, к.м.н., А.А. Афанасьева

Адрес для переписки: Анна Александровна Афанасьева, anna_amor@mail.ru

Для цитирования: Хомякова Е.Н., Афанасьева А.А. Ведение беременных с диабетической ретинопатией, осложненной диабетическим макулярным отеком. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 60–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-60-68

Лабильное течение сахарного диабета (СД) при беременности характеризуется повышенной склонностью к кетоацидозу и гипогликемии, что негативно влияет на беременность, роды и развитие плода. У беременных с СД развивается феномен «ускоренного голодания» из-за неуклонного роста уровня базального и постпрандиального инсулина. Такая патологическая вариабельность гипер- и гипогликемии инициирует развитие окислительного стресса и сосудистых осложнений СД. Именно поэтому беременность рассматривают как фактор риска манифестации и/или прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) на фоне СД. Совокупный показатель прогрессирования у беременных с ДР значительно выше, чем у женщин без ДР, на ранних сроках гестации. У 5–25% беременных с СД 1-го типа и 4–12% беременных с СД 2-го типа развивается диабетический макулярный отек (ДМО). По мнению большинства исследователей, ДМО может либо прогрессировать до значительного уровня, требующего вмешательства, либо спонтанно регрессировать после родов. Не все стандарты ведения и лечения ДР и ДМО можно применить у беременных с СД. Прежде всего необходимо тщательно оценивать риск и пользу как для матери, так и для плода. В статье представлены два клинических случая, демонстрирующих индивидуальный подход к ведению беременных с ДР, осложненной ДМО.

Ключевые слова: беременность, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек

Введение

Сахарный диабет (СД) относится к группе метаболических заболеваний, сопровождающихся гипергликемией, в результате чего нарушается действие и/или секреция инсулина [1]. Лабильное течение СД при беременности характеризуется повышенной склонностью к кетоацидозу и гипогликемии, что негативно отражается на беременности, родах и развитии плода [2]. Перестройка гормонального фона во время беременности влечет за собой изменения сосудистой и микрососудистой регуляции [3], а волнообразный характер гликемии

способствует прогрессированию микрососудистых осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия и полинейропатия. Как следствие, в 75,5% случаев возникает диабетическая фетопатия у беременных с СД 1-го типа [4].

У беременных с СД в результате рециклинга глюкозы плодом, заключающемся в более быстрой (в два-три раза) ее утилизации, чем во взрослом организме [5], развивается феномен «ускоренного голодания» из-за неуклонного роста уровня базального и постпрандиального инсулина. Такая патологическая вариабельность гипер- и гипогликемии



инициирует развитие окислительного стресса и сосудистых осложнений СД. Именно поэтому беременность рассматривают как фактор риска манифестации и/или прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) [6].

Одни авторы отмечают, что у 30–33% беременных с СД 1-го типа усиливается тяжесть ДР и нефропатии [7, 8] или офтальмоскопируются первичные проявления ДР, которые диагностируются у 9,7% беременных [6]. Другие авторы, напротив, указывают на отсутствие прогрессирования ДР [9] и ее регресс в послеродовом периоде [9, 10]. Однако имеются данные [11], что прогрессирование ДР во время беременности иногда протекает агрессивно и в отсутствие своевременного лечения приводит к критическим морфофункциональным изменениям.

Различные стадии ДР статистически чаще диагностируются во время беременности, чем в популяции небеременных с СД, – в 57,8 и 52,3% случаев соответственно [12]. Тем не менее частота пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) в первом триместре беременности составляет 6,1%, практически соответствуя показателю у небеременных – 6,81%, и прогрессивно увеличивается к третьему триместру, достигая после родов 8,2% [12]. Совокупный показатель прогрессирования значительно выше у беременных с ДР, чем у беременных без ДР, на ранних сроках гестации [9]. В относительно небольшом проценте случаев риск развития ДР во время беременности выше у женщин с СД 1-го типа, чем у женщин с другими типами СД. Тем не менее если у женщины уже есть ДР, то вероятность прогрессирования ДР во время беременности одинакова [9]. В исследовании отмечалось увеличение риска ухудшения состояния глазного дна во время беременности в 1,63 раза по сравнению со статусом до беременности и в 2,48 раза по сравнению с небеременными [10].

У 5–25% беременных с СД 1-го типа и 4% беременных с СД 2-го типа развивается диабетический макулярный отек (ДМО). Макулярный отек, определяемый как утолщение сетчатки, возникает при накоплении жидкости в межклеточном пространстве нейрозпителя вследствие нарушения гематоретинальных барьеров и несоответствия между транссудацией жидкости и ее способностью к реабсорбции клетками пигментного эпителия. Макулярный отек, способный развиваться на любой стадии ДР, ассоциируется с высоким риском потери зрительных функций. К сожалению, данные о частоте развития ДМО во время беременности скудны и противоречивы – 5–25 и 4–12% пациенток с СД 1-го и 2-го типов соответственно [13]. У 33–80% больных имеет место билатеральный характер поражения [14, 15]. Нарушение зрения, вызванное ДМО и ДР, приводит к выраженному снижению качества жизни, в том числе затруднению ведения домашнего хозяйства, досрочному

прекращению профессиональной деятельности [16].

Стандартом лечения беременных с клинически значимым ДМО остается лазерная коагуляция макулы [17]. В последнее время стандартная пороговая лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) в заднем полюсе применяется гораздо реже, поскольку после данной процедуры на макуле остаются рубцы, которые постепенно увеличиваются в размере и могут привести к вторичному снижению зрения [18].

Большинство исследований СД у беременных сосредоточены исключительно на компенсации СД 1-го типа и демонстрируют, что ДМО может либо прогрессировать до значительного уровня, требующего вмешательства, либо спонтанно регрессировать после родов [19].

На современном этапе ведения пациентов с ДМО препаратами первой линии считаются анти-VEGF-препараты. Но во время беременности их применение ограничено в силу тератогенного эффекта и развития пороков развития. Речь идет о гастрошизисе, диафрагмальной и пупочной грыжах, пороках развития центральной нервной системы, неполном окостенении, сверххронических ребрах и эктродактилии [20]. Врачам следует принять меры предосторожности, если беременной рекомендовано подобное лечение. Прежде всего необходимо провести тщательную оценку риска и пользы. Имеются сообщения о потере беременности при приеме этих препаратов на ранних сроках гестации [21].

Согласно Резолюции экспертов по профилю «Офтальмология. Витреоретинальная хирургия», принятой на рабочем совещании «Биомаркеры воспаления. Новые возможности дифференцированного подхода к терапии диабетического макулярного отека», в случае ДМО безопасной альтернативой является интравитреальное применение глюкокортикостероидов со второго триместра беременности [22]. Однако необходимо учитывать местные побочные эффекты таких препаратов, поскольку на фоне их применения не исключено развитие катаракты и стероидной глаукомы [23].

В настоящее время у пациентов с СД в качестве предикторов прогрессирования ДР активно изучаются изменения сосудистой оболочки глаза. Дополнительное исследование изменений сосудистой оболочки у беременных с СД 1-го и 2-го типов способствует выявлению критериев манифестации и прогрессирования диабетической микроангиопатии. У пациенток при увеличении толщины сосудистого слоя цилиарного тела (ССЦТ) на 10% и более в одной и более точках наблюдаются признаки прогрессирования ДР при последующих плановых осмотрах по сравнению с результатами исследования, проведенного в первом триместре беременности. Количественный анализ ССЦТ определяет дополнительно переход в следующую стадию ДР, когда метод фоторегистрации глазного



дна еще не выявляет явных признаков трансформации в другую стадию заболевания [24].

Представляем два клинических случая, демонстрирующих индивидуальный подход к ведению беременных с ДР, осложненной ДМО. Исследование проводилось на основании подписанного пациентами информированного добровольного согласия, одобрено независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (выписка из протокола заседания от 29.06.2023 № 11).

Клинический случай 1

Пациентка К., 34 года, с СД 1-го типа наблюдалась в отделении офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с девятой недели беременности. Длительность СД 1-го типа – 22 года. В течение девяти лет – ПДР, диабетическая нейропатия, дистальный тип, сенсорная форма, в течение пяти лет – артериальная гипертензия 2-й степени. В анамнезе в 2013 г. выполнены панретиальная лазерная коагуляция сетчатки (ПРЛКС) обоих глаз, интравитреальное введение (ИВВ) Луцентиса в оба глаза по две инъекции. До беременности постоянно получала гипотензивную терапию – индапамид 2,5 мг и бисопролол 5 мг в сутки. Акушерский анамнез отягощен: год назад у пациентки произошел самопроизвольный выкидыш на сроке семь недель на фоне декомпенсированного СД. Текущая беременность незапланированная, наступила на фоне гипергликемии. Целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — менее 7,0%. До девятой недели беременности применялись аналоги инсулина: Деглудек длительного действия один раз в сутки и Аспарт ультракороткого действия перед основными приемами пищи. На шестой неделе беременности отмечалось появление «черного пятна» перед правым глазом, к офтальмологу до девятой недели не обращалась. Для контроля артериальной гипертензии после наступления беременности была переведена на альфа-метилдопу 250 мг/сут с неудовлетворительным контролем артериального давления. У пациентки имело место ожирение 2-й степени (индекс массы тела – 36,7 кг/м²). СД был декомпенсированным: HbA1c на сроке девять недель – 9,1%. На девятой неделе беременности пациентку перевели на Детемир 37 Ед/сут, доза инсулина Аспарт увеличена (перед завтраком из расчета на 1 ХЕ 3 Ед инсулина, перед обедом и ужином на 1 ХЕ 2,5 Ед инсулина). При обследовании выявлены диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации в пробе Реберга – 94,05 мл/мин, суточная протеинурия – 0,92 г).

Офтальмологический осмотр на девятой неделе беременности:

- OD (правый глаз) = 0,1 sph (-1,25 D) = 0,3;
- OS (левый глаз) = 0,1 sph (-3,0 D) = 0,2;
- P₀ OD – 20 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 22 мм рт. ст.

Биомикроскопия обоих глаз выявила начальные помутнения в кортикальных слоях хрусталика. Офтальмоскопически на обоих глазах обнаружена ретиальная сосудистая пролиферация на средней периферии по ходу нижнетемпоральной аркады, занимающая 2 dДЗН с локальным фиксированным гемофтальмом в нижнем отделе. Проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) SPECTRALIS HRA + OCT (HEIDELBERG ENGINEERING GmbH, Германия).

Данные ОКТ: на правом глазу определялся диффузно-кистозный макулярный отек, центральная толщина сетчатки (ЦТС) – 470 мкм, объем – 10,43 мм³, скопление гиперрефлективных очажков (ГПО) во внутренних слоях сетчатки. На левом глазу определялось формирование парафовеаларного локального «губкообразного» отека, ЦТС – 310 мкм, объем – 8,39 мм³, скопление ГПО во внутренних слоях сетчатки.

До инстилляций мидриатиков проводили ОКТ (Swept Source ОКТ с мультимодальной визуализацией глазного дна DRI OCT Triton) с использованием специальной насадки (Anterior Segment Attachment Kit AA-1) для исследования переднего отрезка глаза, режим сканирования line. Оценивали толщину ССЦТ [24]. ОКТ осуществляли с направлением сканирующего луча перпендикулярно в 3 мм от лимба. Исследование выполнялось на 3 и 9 часах: 3 часа на правом глазу соответствуют внутреннему отделу ССЦТ, 9 часов – наружному отделу, на левом глазу – наружному и внутреннему отделам ССЦТ соответственно. OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 36 мкм, в наружном – 35 мкм, OS: 34 и 35 мкм соответственно.

Проведена дополнительная ПРЛКС обоих глаз в условиях офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на 13-й неделе беременности.

Во время повторного осмотра через месяц после ПРЛКС на 17-й неделе беременности выявлено снижение остроты зрения обоих глаз:

- OD = 0,09 sph (-1,5 D) = 0,1;
- OS = 0,08 sph (-2,5 D) = 0,1;
- P₀ OD – 18 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 20 мм рт. ст.

Офтальмоскопически определялись рассасывание гемофтальма и частичный регресс ретиальной неоваскуляризации. Несмотря на уменьшение сосудистой пролиферации до 1/2 dДЗН, ДМО увеличился на обоих глазах.

По данным ОКТ, на обоих глазах персистировал кистозный субфовеальный отек: OD – ЦТС – 774 мкм, объем – 12,99 мм³, OS – ЦТС – 554 мкм, объем – 10,84 мм³, увеличились размер и количество кист, а также количество ГПО как во внутренних, так и в наружных слоях сетчатки.

OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 33 мкм, в наружном – 32 мкм, OS: 32 и 32 мкм соответственно.



Во втором триместре беременности проведена инъекция имплантата дексаметазона 0,7 мг в витреальную полость правого глаза после предварительного согласования с лечащим врачом-гинекологом и эндокринологом.

При осмотре на 24-й неделе беременности выявлено повышение остроты зрения обоих глаз:

- OD = 0,2 sph (-2,0 D) = 0,6;
- OS = 0,1 sph (-2,25 D) = 0,3;
- P₀ OD – 18 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 20 мм рт. ст.

По данным ОКТ отмечалась положительная динамика количественных характеристик правого глаза (ЦТС – 343 мкм, объем – 9,42 мм³) и левого глаза (ЦТС – 351 мкм, объем – 9,78 мм³), уменьшился размер кист на уровне нейросенсорной части сетчатки фовеолярной локализации, однако количество ГРО во внутренних слоях сетчатки не изменилось. OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 29 мкм, в наружном – 30 мкм, OS: 29 и 28 мкм соответственно.

На 30-й неделе беременности пациентка была госпитализирована в МОНИИАГ в связи с неконтролируемой артериальной гипертензией (230/110 мм рт. ст.). Во время госпитализации показатели гликемии сохранялись в пределах целевого уровня, HbA1c – 6,0%. Белок в суточной моче не определялся. Маркеры преэклампсии sFlt-1/PlGF – 37,4 (высокий риск развития преэклампсии). Проводились инсулинотерапия (Детемир 51 Ед/сут, Аспарт перед едой в зависимости от количества углеводов), антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 150 мг/сут), антианемическая терапия (сульфат железа 100 мг три раза в сутки), антигипертензивная терапия (альфа-метилдопа 1500 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, MgSO₄ через инфузomat 1 г/ч по 1 г/сут № 5), терапия, направленная на улучшение функции фетоплацентарного комплекса (инфузия пираретама № 3). Во время терапии ухудшились зрительные функции на правом глазу.

Офтальмологический осмотр на 34-й неделе беременности выявил снижение зрительных функций правого глаза:

- OD = 0,1 sph (-1,5 D) = 0,3;
- OS = 0,09 sph (-2,0 D) = 0,3;
- P₀ OD – 21 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 19 мм рт. ст.

При офтальмоскопии обнаружена полная резорбция имплантата в витреальной полости правого глаза, на глазном дне визуализировалось усиление геморрагической активности, более 20 кровоизлияний по типу «точка – пятно» в каждом квадранте без признаков неоваскуляризации на обоих глазах. По данным ОКТ, на правом глазу персистировал кистозный субфовеальный отек: ЦТС – 640 мкм, объем – 11,32 мм³, левый глаз – ЦТС – 335 мкм, объем – 9,65 мм³, увеличился размер и количество кист, а также количество ГРО как во внутренних, так и в наружных слоях сетчатки правого глаза. Количественные характеристики

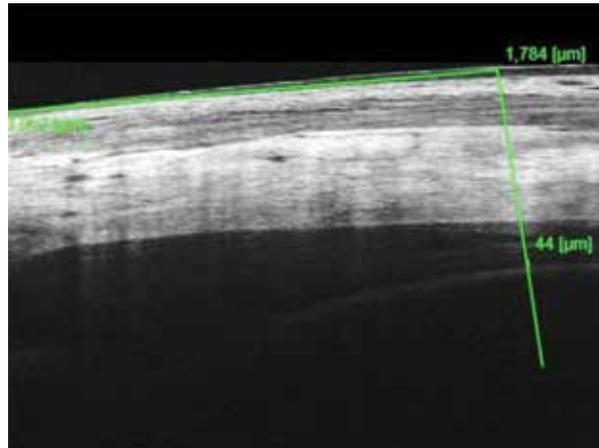


Рис. 1. Пациентка К.: толщина сосудистого слоя цилиарного тела правого глаза во внутреннем отделе на 3 часа на 35-й неделе беременности

левого глаза существенно не изменились, однако при морфологической оценке наблюдалось прогрессивное увеличение ГРО во внутренних слоях сетчатки. OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 39 мкм, в наружном – 38 мкм, OS: 37 и 36 мкм соответственно.

Учитывая отрицательную динамику зрительных функций, морфологические данные и количественную оценку полученных сканов ОКТ, а также четырехмесячный интервал после введения лекарственного вещества, совместно с акушером-гинекологом мы приняли решение об ИВВ имплантата дексаметазона 0,7 мг в левый глаз.

При осмотре на 35-й неделе беременности увеличилась максимальная корригирующая острота зрения (МКОЗ) обоих глаз:

- OD = 0,1 sph (-1,5 D) = 0,4;
- OS = 0,09 sph (-2,0 D) = 0,5;
- P₀ OD – 21 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 19 мм рт. ст.

Данные ОКТ спустя неделю после ИВВ показали частичную резорбцию макулярного отека на обоих глазах. OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 44 мкм (рис. 1), в наружном – 42 мкм, OS: 39 и 40 мкм соответственно.

На 36-й неделе беременности пациентка была госпитализирована в МОНИИАГ. После обследования был сделан вывод, что в связи с декомпенсацией фетоплацентарной недостаточности, прогрессированием гемодинамических нарушений в системе фетоплацентарного комплекса, нарастающим риском острой гипоксии плода, развитием преэклампсии длительное пролонгирование беременности противопоказано. Во время госпитализации показатели гликемии сохранялись в пределах целевого уровня, HbA1c – 6,0%. На 36-й неделе беременности была выполнена операция кесарева сечения. В послеоперационном периоде пациентка получала утеротоническую, антибактериальную, антианемическую, антигипертензивную терапию,

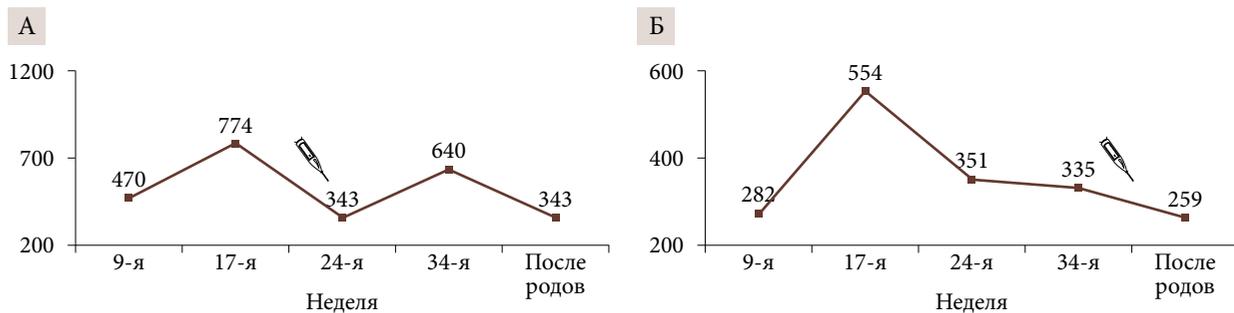


Рис. 2. Пациентка К.: динамика центральной толщины сетчатки по неделям беременности (А – правый глаз; Б – левый глаз)

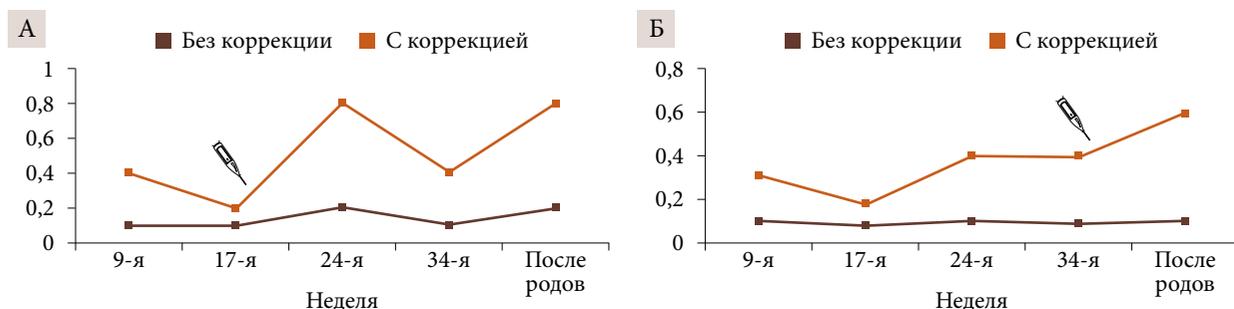


Рис. 3. Пациентка К.: динамика остроты зрения по неделям беременности (А – правый глаз; Б – левый глаз)

а также инсулинотерапию. Проводилась профилактика тромбозомболических осложнений.

Анализ полученных данных офтальмологического осмотра через месяц после родоразрешения продемонстрировал увеличение МКОЗ обоих глаз:

- OD = 0,2 sph (-1,5 D) = 0,6;
- OS = 0,1 sph (-2,0 D) = 0,5;
- P₀ OD – 20 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 20 мм рт. ст.

Данные ОКТ показали частичный регресс макулярного отека на правом глазу (ЦТС – 340 мкм, объем – 9,39 мм³) и полный на левом глазу (ЦТС – 259 мкм, объем – 8,59 мм³).

В данном случае мы наблюдали положительную динамику в ответ на проведенное лечение. OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 27 мкм, в наружном – 26 мкм, OS: 27 и 26 мкм соответственно. Динамика ЦТС по неделям беременности представлена на рис. 2, остроты зрения – на рис. 3.

Клинический случай 2

Пациентка С., 24 года, с СД 1-го типа наблюдалась в отделении офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на 11-й неделе беременности. Длительность СД 1-го типа – 18 лет. В течение двух лет – диабетическая полинейропатия, сенсорная форма, дистальный тип. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения, псориаз. Данная беременность первая, незапланированная. С 2016 г. в связи с декомпенсацией углеводного обмена эндокринологом скорректирована интенсифицированная инсулинотерапия, установлен углеводный коэффициент

перед завтраком, обедом 1 ХЕ: 1,7 Ед, перед ужином 1 ХЕ: 1,8 Ед, инсулин Левемир 22 Ед на ночь. HbA1c на этом фоне – до 10 ммоль/л. В последующие годы дозы инсулина титровались. По словам пациентки, HbA1c до беременности – 10%, после наступления беременности не проверяла. По назначению гинеколога принимала гидрогестерон 20 мг в обед и на ночь, колекальциферол 2000 МЕ/сут, витаминный комплекс для беременных. На 11-й неделе СД был декомпенсированным: HbA1c – 8,2%. Целевой уровень HbA1c – менее 7,0%. На 11-й неделе беременности пациентка была переведена на инсулин Лизпро из расчета перед завтраком 1 ХЕ: 1,5 Ед, перед обедом и ужином 1 ХЕ: 1 Ед за 20 минут до еды, инсулин Детемир 6 Ед в 09.00 и 4 Ед в 21.00.

Офтальмологический осмотр на 11-й неделе беременности:

- OD = 0,7 sph (-1,5 D) = 1,0;
- OS = 0,7 sph (-1,5 D) = 1,0;
- P₀ OD – 24 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 23 мм рт. ст.

Биомикроскопия показала начальные помутнения в кортикальных слоях хрусталика.

Офтальмоскопически на правом глазу определялись твердые эксудаты в парафовеолярной области, множественные микроаневризмы, мягкие эксудаты на средней периферии в верхнетемпоральном отделе. На средней периферии в каждом квадранте – единичные перистые геморрагии, не больше трех в каждом квадранте.

На левом глазу множественные макроаневризмы в парафовеолярной области, на средней периферии – макро- и микроаневризмы.



В нейрозпителии парафовеолярно визуализировались кистозные полости и ГРО (ЦТС – 384 мкм, объем – 10,03 мм³), на левом глазу архитектура слоев сетчатки не изменена (ЦТС – 360 мкм, объем – 9,61 мм³).

OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе 26 мкм, в наружном – 25 мкм, OS: 25 и 24 мкм соответственно.

На 17-й неделе беременности проходила обследование в МОНИИАГ: HbA1c – 5,8%, маркеры преэклампсии sFlt-1/PlGF – 16,24.

При повторном осмотре на 22-й неделе беременности выявлено снижение остроты зрения обоих глаз:

- OD = 0,5 sph (-1,75 D) = 0,6;
- OS = 0,6 sph (-1,75 D) = 0,9;
- P₀ OD – 25 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 24 мм рт. ст.

Офтальмоскопически определялись твердые экссудаты в парафовеолярной области, множественные микроаневризмы, мягкие экссудаты на средней периферии в верхнетемпоральном отделе. На средней периферии – единичные микроаневризмы, свежие интратетинальные геморрагии по типу «точка – пятно» не больше пяти в каждом квадранте на правом глазу и множественные макроаневризмы в парафовеолярной области, на средней периферии – макро- и микроаневризмы, свежие интратетинальные геморрагии по типу «точка – пятно» не больше трех в каждом квадранте на левом глазу. По данным ОКТ на правом глазу отмечались увеличение кистозных полостей в области ГРО (ЦТС – 449 мкм, объем – 10,13 мм³) и появление единичных кистозных полостей на левом глазу (ЦТС – 366 мкм, объем – 9,74 мм³). OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 30 мкм, в наружном – 30 мкм, OS: 30 и 29 мкм соответственно.

На 25-й неделе беременности при обследовании в условиях МОНИИАГ HbA1c – 5,6%, маркеры преэклампсии sFlt-1/PlGF – 10,34 (риск развития преэклампсии низкий).

Осмотр на 31-й неделе беременности выявил дополнительное снижение остроты зрения обоих глаз:

- OD = 0,2 sph (-1,75 D) = 0,5;
- OS = 0,4 sph (-1,75 D) = 0,6;
- P₀ OD – 23 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 23 мм рт. ст.

Офтальмоскопически на правом глазу определялись твердые экссудаты в парафовеолярной области, множественные микроаневризмы, мягкие экссудаты на средней периферии в верхнетемпоральном отделе. Выявлена ретинальная сосудистая пролиферация по ходу верхнетемпоральной аркады 1 дДЗН, свежие интратетинальные геморрагии по типу «точка – пятно» больше 20 в каждом квадранте, четкость вен. На левом глазу множественные макроаневризмы в парафовеолярной области, на средней периферии – макро- и микроаневризмы, множественные свежие интратетинальные геморрагии по типу «точка – пятно» больше 30 в каждом квадранте, интратетинальные

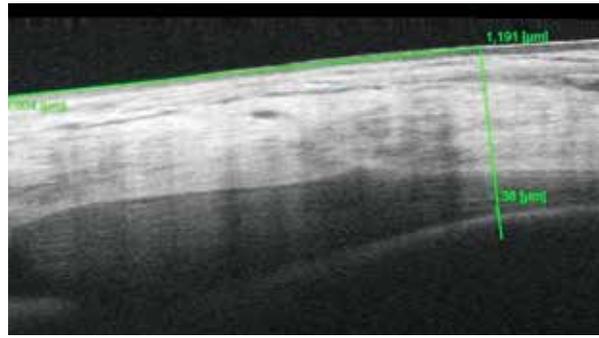


Рис. 4. Пациентка С.: толщина сосудистого слоя цилиарного тела левого глаза в наружном отделе на 3 часах на 31-й неделе беременности

микрососудистые аномалии во всех квадрантах, четкообразность вен и сосудистая пролиферация по ходу нижнетемпоральной аркады 1/2 дДЗН. По данным ОКТ определялось увеличение количества и размера кистозных полостей на правом глазу (ЦТС – 499 мкм, объем – 10,37 мм³) и увеличение количества кистозных полостей на левом глазу (ЦТС – 377 мкм, объем – 9,89 мм³). OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 37 мкм, в наружном – 38 мкм, OS: 38 (рис. 4) и 38 мкм соответственно.

Проведена ПРЛКС на обоих глазах на 32-й неделе беременности в условиях офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Осмотр на 35-й неделе беременности:

- OD = 0,2 sph (-1,75 D) = 0,5;
- OS = 0,4 sph (-1,75 D) = 0,6;
- P₀ OD – 20 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 20 мм рт. ст.

Офтальмоскопически выявлен частичный регресс неоваскуляризации. По данным ОКТ, на обоих глазах персистировал кистозный субфовеальный отек: OD – ЦТС – 516 мкм, объем – 10,44 мм³, OS – 467 мкм и 10,24 мм³ соответственно. OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 32 мкм, в наружном – 31 мкм, OS: 30 и 29 мкм соответственно.

При осмотре на 37-й неделе беременности выявлено дополнительное снижение остроты зрения:

- OD = 0,09 sph (-2,0 D) = 0,2;
- OS = 0,1 sph (-2,0 D) = 0,4;
- P₀ OD – 20 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 20 мм рт. ст.

Офтальмоскопически определялся полный регресс неоваскуляризации, однако, по данным ОКТ, персистировал кистозный субфовеальный отек на правом (ЦТС – 561 мкм, объем – 10,59 мм³) и левом (552 мкм и 10,56 мм³ соответственно) глазу. OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 29 мкм, в наружном – 29 мкм, OS: 29 и 28 мкм соответственно.

Мы приняли решение вести выжидательную тактику, хотя и наблюдали увеличение отека сетчатки. Было решено провести ИВВ имплантата

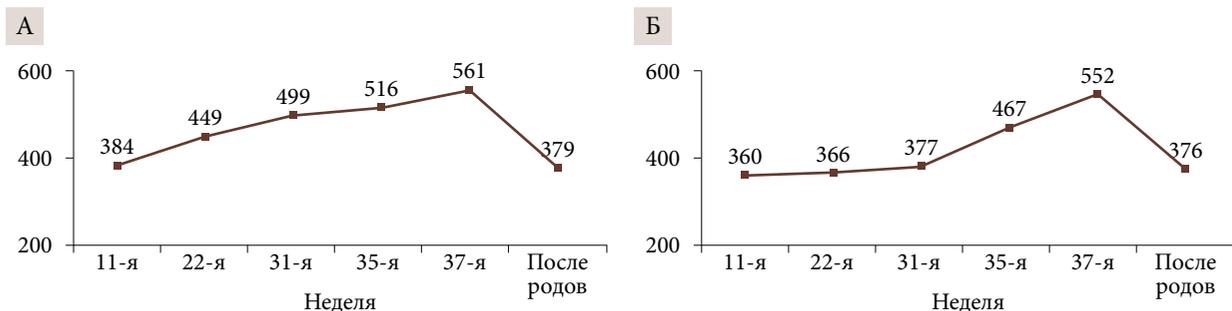


Рис. 5. Пациентка С.: динамика центральной толщины сетчатки по неделям беременности (А – правый глаз; Б – левый глаз)

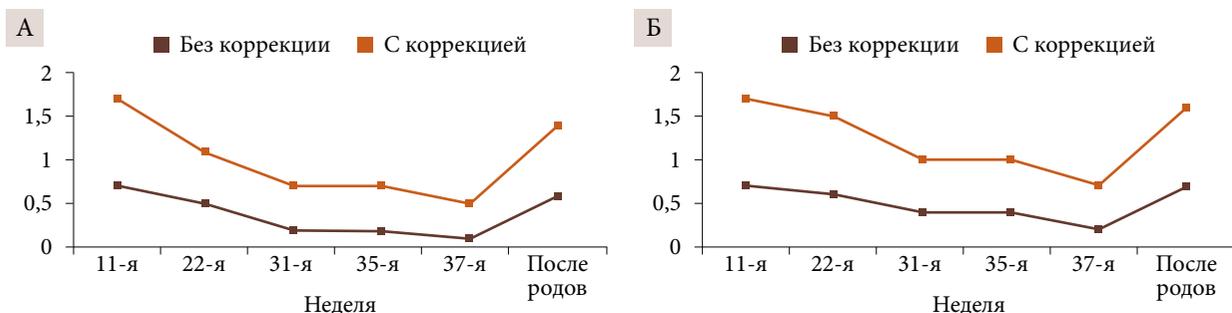


Рис. 6. Пациентка С.: динамика остроты зрения по неделям беременности (А – правый глаз; Б – левый глаз)

дексаметазона 0,7 мг после родов при условии сохранения макулярного отека. Рекомендовано родоразрешение с помощью операции кесарева сечения. На 38-й неделе беременности произошло абдоминальное родоразрешение в условиях МОНИИАГ в плановом порядке. В послеоперационном периоде пациентка получала утеротоническую, антибактериальную, антианемическую терапию, а также инсулинотерапию. Проводилась профилактика тромboэмболических осложнений.

Анализ полученных данных офтальмологического осмотра через месяц после родоразрешения продемонстрировал увеличение МКОЗ обоих глаз:

- OD = 0,6 sph (-1,25 D) = 0,9;
- OS = 0,7 sph (-1,25 D) = 0,9;
- P₀ OD – 22 мм рт. ст.;
- P₀ OS – 21 мм рт. ст.

Офтальмоскопически визуализировались пигментированные лазеркоагуляты в панретинальном объеме. Геморрагических явлений и признаков пролиферации на обоих глазах не выявлено.

Данные ОКТ: полная резорбция интравитреального отека на обоих глазах. Правый глаз (ЦТС – 379 мкм, объем – 9,81 мм³), левый глаз (376 мкм и 9,87 мм³ соответственно). OD: толщина ССЦТ во внутреннем отделе – 23 мкм, в наружном – 22 мкм, OS: 22 и 23 мкм соответственно.

Показаний к интравитреальной инъекции имплантата дексаметазона 0,7 мг на момент осмотра не было. Динамика ЦТС по неделям беременности представлена на рис. 5, остроты зрения – на рис. 6.

Обсуждение

Представленные случаи демонстрируют, что патогенез прогрессирования ДР и ДМО могут отличаться. Каждый случай требует индивидуального подхода. У пациентки К. имелось несколько факторов риска прогрессирования ДР: декомпенсированный СД 1-го типа на момент наступления беременности, ПДР в анамнезе, неконтролируемая артериальная гипертензия, развившаяся преэклампсия, повторная беременность. Необходимо отметить, что проведенная ПРЛКС с достижением многолетней регрессии ретинопатии в прегестационном периоде не может сохранить зрительные функции и предотвратить развитие ретиальной пролиферации на протяжении беременности. Быстрая компенсация гликемии и сопутствующая артериальная гипертензия привели к лавинообразному прогрессированию неоваскуляризации и расширению зон неперфузии с формированием макулярного отека. Выполненная в ускоренном режиме дополнительная ЛКС в панретинальном объеме не привела к регрессу ретинопатии, макулярного отека и уменьшению толщины ССЦТ, хотя и способствовала изменению количественных данных пролиферативного процесса сетчатки и ССЦТ. Показатель ССЦТ после ПРЛКС уменьшился на 14% по сравнению с исходным, возникший неконтролируемый подъем артериального давления на фоне гипотензивной терапии привел к мысли о формировании преэклампсии. Своевременное направление в МОНИИАГ предотвратило развитие преэклампсии, что было подтверждено увеличением объективных маркеров преэклампсии (sFlt-1/PlGF – 37,4).



ДМО потребовал дополнительного ИВВ имплантата дексаметазона 0,7 мг. Динамически мониторированное увеличение толщины ССЦТ, несмотря на регресс неоваскуляризации после проведенной ПРЛКС, нами расценено как ответ на эпизод неконтролируемой артериальной гипертензии и развитие преэклампсии.

Во втором случае, у пациентки С., главным фактором риска прогрессирования ДР стал декомпенсированный СД на момент наступления беременности. Компенсация гликемии в периоде гестации привела к развитию неоваскуляризации в третьем триместре беременности. Своевременно проведенная ПРЛКС помогла достичь регресса ретиальной сосудистой пролиферации, а в послеродовом периоде произошел регресс ДМО. У пациентки наблюдалось постепенное увеличение толщины ССЦТ на фоне прогрессирования ДР с его последующим уменьшением более чем на 26% по сравнению с исходным на фоне полного регресса неоваскуляризации после проведенной ПРЛКС, что соответствует выводам, сделанным во время исследования динамических изменений толщины ССЦТ в периоде гестации [24].

Выводы

У данных пациенток отмечалась вариабельность клинического течения ДР в различные триместры беременности. У обеих пациенток одним из ведущих факторов риска было улучшение компенсации СД – снижение HbA1c на 3,1% у пациентки К. и на 2,4% у пациентки С. в первом триместре беременности. Этому способствовали не только физиологические процессы на фоне беременности, но и повышение комплаентности. У пациентки К. более агрессивное прогрессирование ДМО, вероятно, было обусловлено высоким уровнем HbA1c, неконтролируемой артериальной гипертензией и развитием преэклампсии. Влияние этих факторов рисков можно было уменьшить или предотвратить в случае планирования беременности. В данной

Беременные с диабетической ретинопатией должны наблюдаться в специализированных офтальмологических клиниках с высокотехнологичным оборудованием с минимальной частотой один раз в триместр. Но при наличии пролиферативной диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека частота наблюдения зависит от конкретной клинической ситуации

ситуации в планировании беременности должны принимать участие акушер-гинеколог, эндокринолог, офтальмолог, терапевт/кардиолог, поскольку эффективность лечения ДР зависит от компенсации сопутствующей патологии. Беременные с ДР должны наблюдаться в специализированных офтальмологических клиниках с высокотехнологичным оборудованием (фундус-фотографирование, ОКТ переднего и заднего отрезков, ОКТ-ангиография) с минимальной частотой один раз в триместр. Но при наличии ПДР и ДМО частота наблюдения зависит от конкретной клинической ситуации.

Отсутствие прегравидарной подготовки и декомпенсация СД у женщины до беременности/в первом триместре повышает риск развития ДР. К концу второго триместра наблюдаются наиболее выраженные патологические состояния, характеризующиеся различными типами течения. Сочетание СД и артериальной гипертензии увеличивает вероятность агрессивного развития ДР и ДМО, что обуславливает мониторингирование данных пациенток с применением мультимодальной диагностики и своевременной комбинированной терапии. ☺

Финансирование: авторы не получили конкретный грант на данное исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и репродуктивная система. М.: Медицинское информационное агентство, 2016.
2. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Журнал акушерства и женских болезней. 2006; LV (1): 86–90.
3. Chanwimol K., Balasubramanian S., Nassisi M., et al. Retinal vascular changes during pregnancy detected with optical coherence tomography angiography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (7): 2726–2732.
4. Захарова Т.Г., Петрова М.М., Лака Г.П. Сахарный диабет и беременность: учебное пособие для студентов старших курсов лечебного факультета. Красноярск: Издательские линии, 2006.
5. Тиселько А.В., Волгина О.Ю. Круглосуточное мониторирование глюкозы и помповая инсулинотерапия у больных сахарным диабетом во время беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; LX (3): 141–147.
6. Egan A.M., McVicker L., Heerey A., et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. J. Diabetes Res. 2015; 2015: 310239.
7. Biesenbach G., Stoger H., Zazgornik J. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type 1 diabetic patients with impaired renal function. J. Nephrol. Dial. Transplant. 1992; 7: 105–109.



8. Kolb-Bachofen V., Kuhn A., Suschek C.V. The role of nitric oxide. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (3): 17–19.
9. Arun C., Taylor R. Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51 (6): 1041–1045.
10. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The diabetes control and complications trial research group. *Diabetes*. 1997; 46 (11): 1829–1839.
11. Hwang T.S., Gao S.S., Liu L., et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134 (4): 367–373.
12. Temple R.C., Aldridge V.A., Sampson M.J., et al. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001; 18 (7): 573–577.
13. Lee R., Wong T.Y., Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis*. 2015; 2: 17.
14. Elaraoud I., Attawan A., Quhill F. Case series investigating the efficacy and safety of bilateral fluocinolone acetonide (IluvienR) in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmol. Ther*. 2016; 5 (1): 95–104.
15. Giocanti-Auregan A., Tadayoni R., Grenet T., et al. Estimation of the need for bilateral intravitreal anti-VEGF injections in clinical practice. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16: 142.
16. Cavan D., Makaroff L., da Rocha Fernandes J., et al. The diabetic retinopathy barometer study: global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2017; 129: 16–24.
17. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103 (12): 1796–1806.
18. Maeshima K., Utsugi-Sutoh N., Otani T., et al. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina*. 2004; 24 (4): 507–511.
19. Cheng Y., Kuo H., Huang H. Retinal outcomes in proliferative diabetic retinopathy presenting during and after pregnancy. *Chang Chung Med. J*. 2004; 27 (9): 678–684.
20. Treolar M., Roybal C., Niles P., Russell S. Progression of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *EyeRounds.org*. 2015.
21. Mallika P., Tan A., Aziz S., et al. Diabetic retinopathy and the effect of pregnancy. *Malays Fam. Physician*. 2010; 5 (1): 2–5.
22. Резолюция экспертов по профилю «Офтальмология. Витреоретинальная хирургия», принятая на рабочем совещании «Биомаркеры воспаления. Новые возможности дифференцированного подхода к терапии диабетического макулярного отека». *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (2): 190–191.
23. Maturi R., Walker J., Chambers R. Diabetic retinopathy for the comprehensive ophthalmologist, 2. Fort Wayne (Indiana, USA): Deluma Medical Publishers; 2016. Proliferating While Proliferating: Diabetic Retinopathy During Pregnancy; 294–300.
24. Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Афанасьева А.А., Сергушев С.Г. Способ прогнозирования риска прогрессии диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом. Патент РФ на изобретение № 2809639 С1.

Management of Pregnant Women with Diabetic Retinopathy Complicated by Diabetic Macular Edema

Ye.N. Khomyakova, PhD, A.A. Afanasyeva

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Anna A. Afanasyeva, anna_amor@mail.ru

The labile course of diabetes mellitus in pregnancy is characterized by an increased propensity to ketoacidosis and hypoglycemia, which adversely affects the course of pregnancy, delivery and fetal development. Pregnant women with diabetes mellitus develop the phenomenon of 'accelerated starvation' due to a steady increase in basal and postprandial insulin levels, such pathological variability of hyper- and hypoglycemia initiates the occurrence of oxidative stress and the development of vascular complications of diabetes mellitus, so pregnancy is considered as a risk factor for the manifestation and/or progression of diabetic retinopathy in pregnant women with diabetes mellitus. The cumulative rate of progression, is significantly higher in pregnant women with existing diabetic retinopathy than in women without diabetic retinopathy in early gestation. Between 5–25% of pregnant women with type 1 diabetes mellitus and 4–12% of pregnant women with type 2 diabetes mellitus develop diabetic macular edema. Most investigators have concluded that diabetic macular edema can either progress to a significant level requiring intervention or spontaneously regress after delivery. Standards of treatment for this pathology vary, physicians should take precautions if treatment is recommended for a pregnant woman. First of all, a careful assessment of risk and benefit for both mother and fetus should be made. Two clinical cases will be presented below to demonstrate an individualized approach to the management of pregnant women with diabetic retinopathy complicated by diabetic macular edema.

Keywords: pregnancy, diabetic retinopathy, diabetic macular edema



Внедрение новых
медицинских технологий,
методик лечения
и профилактики заболеваний
в практическое здравоохранение



XIV

Межрегиональная конференция

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

18–19 декабря

2024

г. Москва,
Раменский бульвар, д. 1,
кластер «Ломоносов»,
ИНТЦ МГУ «Воробьевы горы»



Новый способ хирургического лечения птоза верхнего века у детей

К.И. Тараскова, В.Ю. Кокорев, к.м.н., И.А. Лоскутов, д.м.н.

Адрес для переписки: Ксения Игоревна Тараскова, kstaraskova@mail.ru

Для цитирования: Тараскова К.И., Кокорев В.Ю., Лоскутов И.А. Новый способ хирургического лечения птоза верхнего века у детей. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 70–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-70-72

Существует шесть различных способов хирургического лечения птоза у детей, но каждый из них имеет клинически значимые послеоперационные недостатки. Среди основных осложнений, с которыми сталкивается хирург, – послеоперационный лагофтальм, опущение век при взгляде вниз, алотравматичная резекция хряща, дополнительное рубцевание на коже верхнего века, массивное операционное кровотечение, нарушение трофики тканей. Подобные осложнения сопровождаются недостаточным послеоперационным косметическим и функциональным результатом. Таким образом, необходим новый способ хирургического лечения птоза верхнего века, лишенный указанных недостатков.

Ключевые слова: врожденный птоз, складка леватора, лагофтальм

Введение

Врожденный птоз – редкое заболевание, характеризующееся опущением верхнего века, которое присутствует с рождения и является клиническим состоянием, сохраняющимся в отсутствие лечения [1]. Его проявление варьируется: односторонний или двусторонний, прогрессирующий или не прогрессирующий, изолированный или комплексный, возникающий в сочетании с другими симптомами, врожденный или приобретенный (часто сопутствующий нервно-мышечным расстройствам), осложненный и неосложненный [2]. Блефароптоз запускает каскад офтальмопатологий, которые нарушают зрительные функции и приводят к необратимым последствиям и потере зрения. Речь идет о нарушении рефракционных функций глаза, аномалии поверхности роговицы и ее формы, которые могут привести к нарушению формирования бинокулярного зрения и развитию амблиопии у детей, а следовательно, косоглазия. Кроме того, птоз является значительным косметическим дефектом лица, вызывает дискомфорт у пациента и может повлечь за собой нарушение осанки и неправильное положение головы [3].

Патогенез

Причины врожденного птоза связаны как с аномалиями развития глазодвигательных мышц, так и с нарушением иннервации. Мышечная причина птоза связана с замещением фиброзной и жировой тканью мышцы-леватора и апоневротических тканей [4].

Врожденный фиброз экстраокулярных мышц – это группа заболеваний, для которых характерны общие признаки: паралитический страбизм или другие ограниченные движения глаз, офтальмоплегия и птоз. Несмотря на то что у пациентов наблюдается гетерогенный фенотип, все они страдают птозом и офтальмоплегией. К распространенным симптомам также относятся когнитивные нарушения, дисморфизм лица и аномалии пальцев [5]. В эту группу заболеваний могут входить синдром Дуэйна и синдром подмигивающей челюсти Маркуса Ганна.

Врожденный птоз может быть результатом неврологических дисфункций или нарушения нервно-мышечного соединения мышцы, поднимающей верхнее веко [6].

Еще одной из причин птоза является дисфункция симпатической нервной системы, например при синдроме Горнера или других формах косоглазия, включая врожденную эзотропию или экзотропию [1].

Послеоперационный приобретенный птоз может наблюдаться у пациентов, перенесших орбитотомию.

Хирургическое лечение

Для хирургического лечения птоза верхнего века в основном используются методики, основанные на функции леватора [7]:

- подвешивание верхнего века к лобной мышце;
- объединение верхней прямой мышцы с верхним веком;
- резекция леватора верхнего века;
- резекция хряща верхнего века;



- максимальная резекция леватора с резекцией хряща верхнего века;
- поднятие ресничного края верхнего века.

Одним из хирургических подходов к лечению пациентов с врожденным птозом и сниженной функцией леватора является традиционная фронтальная перемычка [8]. К недостаткам способа относятся риск развития лагофтальма и опущения век при взгляде вниз. Часто в целях хирургического лечения птоза верхнего века для коррекции птоза у пациентов с функцией леватора более 5 мм используются резекция и продвижение апоневроза леватора [9]. Недостатки подхода с небольшим разрезом связаны с ограниченным обзором операционного поля.

Устранение птоза верхнего века также проводят методом дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века [10]. Однако малотравматичный хирургический метод резекции хряща при серьезном опущении верхнего века далеко не всегда приводит к удовлетворительному косметическому результату.

В практике стробологов существует альтернатива резекции леватора верхнего века – создание его складки. Был представлен новый способ хирургического лечения птоза верхнего века, включающий иссечение полулунного лоскута кожи верхнего века по намеченному контуру, формирование складки леватора с ее прикреплением к хрящу верхнего века. У данного способа также имеются недостатки. В частности, формирование пальпебральной складки в конечном итоге приводит к дополнительному рубцеванию на коже верхнего века, что сопровождается недостаточным косметическим и функциональным результатом.

Таким образом, существует потребность в новом способе хирургического лечения птоза верхнего века, лишенном указанных недостатков, позволяющем максимально бережно воздействовать на леватор верхнего века и добиваться стойкого косметического эффекта без нарушения функции.

Для достижения технического результата при хирургическом лечении птоза верхнего века, включающем формирование трансконъюнктивального доступа с отслойкой пальпебральной и бульбарной конъюнктивы века с помощью инъекции анестетика, формирование складки леватора с прикреплением ее к хрящу верхнего века, разрез конъюнктивы у внутреннего края хряща, выделение леватора верхнего

века во фронтальной плоскости тупым способом, прошивание леватора тремя П-образными швами, когда свободные края нитей от швов проводят между хрящом и кожей века на ресничный край и завязывают нити узловыми швами на прокладки для предупреждения прорезывания швов, предлагается выделять леватор глубиной 15–20 мм от места его прикрепления к внутреннему краю хряща верхнего века. П-образные швы накладывают на глубине 15–20 мм от места прикрепления леватора, делая отступ от центрального П-образного шва на 2 мм вправо и влево, регулируют натяжение складки леватора через наложенные П-образные швы с оценкой положения ресничного края по отношению к верхнему краю зрачка до расстояния 0–1 мм между ними, оставляют свободные концы нитей от узловых швов на ресничном крае длиной 2–5 мм [11].

Техническими результатами предлагаемого способа являются:

- ✓ повышение эффективности лечения птоза верхнего века за счет отсутствия основного разреза на коже верхнего века, что минимизирует риск объемного кровотечения и делает операцию малоинвазивной;
- ✓ значительное сокращение времени проведения операции и нахождения пациента в состоянии наркоза;
- ✓ отсутствие травматизации леватора верхнего века;
- ✓ техническая возможность проведения докоррекции;
- ✓ снижение вероятности послеоперационных осложнений.

Способ прост, малотравматичен и может быть использован у пациентов любого возраста в отсутствие противопоказаний к вмешательству.

Клинический случай 1

Пациентка О., 8 лет.

Диагноз: врожденный полный блефароптоз на левом глазу (рис. 1А).

Диагностика: расширение глазной щели: взгляд прямо – на 3,5 мм, взгляд вверх – на 1,5 мм, взгляд вниз – на 3,0 мм.

Ребенок был прооперирован новым способом.

Результат через две недели после оперативного вмешательства данным способом: быстрый, стойкий косметический эффект, структура и трофика верхнего века не нарушены (рис. 1Б).



Рис. 1. Ребенок О. 8 лет с диагнозом врожденного полного блефароптоза на левом глазу: А – состояние перед хирургическим лечением; Б – через две недели после применения нового хирургического способа лечения птоза у детей

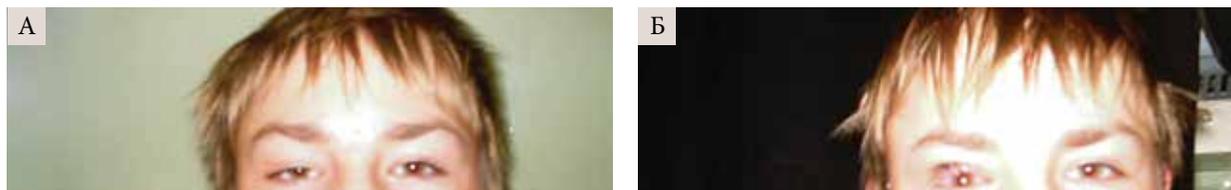


Рис. 2. Ребенок Н. 12 лет с диагнозом врожденного осложненного блефароптоза на правом глазу: А – состояние до хирургического лечения; Б – через две недели после применения нового хирургического способа лечения птоза у детей

Клинический случай 2

Пациент Н., 12 лет.

Диагноз: врожденный осложненный блефароптоз на правом глазу (рис. 2А).

Диагностика: расширение глазной щели: взгляд прямо – на 3,5 мм, взгляд вверх – на 1,5 мм, взгляд

книзу – на 3,0 мм. Ребенок был прооперирован новым способом.

Результат через две недели после оперативного вмешательства: быстрый, стойкий косметический эффект, структура и трофика верхнего века не нарушены (рис. 2Б). ☺

Литература

1. Marengo M., Macchi I., Macchi I., et al. Clinical presentation and management of congenital ptosis. *Clin. Ophthalmol.* 2017; 11: 453–463.
2. Pavone P., Cho S.Y., Praticò A.D., et al. Ptosis in childhood: a clinical sign of several disorders: case series reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (36): e12124.
3. Sakol P.J., Mannor G., Massaro B.M. Congenital and acquired blepharoptosis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1999; 10 (5): 335–339.
4. Hoşal B.M., Ayer N.G., Zilelioğlu G., Elhan A.H. Ultrasound biomicroscopy of the levator aponeurosis in congenital and aponeurotic blepharoptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr. Surg.* 2004; 20 (4): 308–311.
5. Mackey D.A., Chan W.M., Chan C., et al. Congenital fibrosis of the vertically acting extraocular muscles maps to the FEOM3 locus. *Hum. Genet.* 2002; 110 (5): 510–512.
6. Traboulsi E.I. Congenital abnormalities of cranial nerve development: overview, molecular mechanisms, and further evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movements. *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* 2004; 102: 373–389.
7. Кокорев В.Ю., Рябцева А.А. Новое в диагностике и лечении врожденного блефароптоза. *Клиническая медицина.* 2009; 10 (2): 76–78.
8. Ben Simon G.J., Macedo A.A., Schwarcz R.M., et al. Frontalis suspension for upper eyelid ptosis: evaluation of different surgical designs and suture material. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140 (5): 877–885.
9. Hatt M., Anderson R.L. Ptosis surgery: anterior approach for levator aponeurosis shortening. *Ophthalmologica.* 1979; 179 (2): 94–98.
10. Бикбов М.М., Ишбулатов Р.Ш., Лукьянова Е.Э. Результаты хирургического лечения птоза верхнего века методом дозированной мышечно-конъюнктивальной резекции хряща верхнего века. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023; 8 (1): 134–139.
11. Кокорев В.Ю., Тараскова К.И. Способ хирургического лечения птоза верхнего века. Патент № 2828586.

A New Method of Surgical Treatment of Upper Eyelid Ptosis in Children

K.I. Taraskova, V.Yu. Kokarev, PhD, I.A. Loskutov, PhD

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Institute

Contact person: Kseniya I. Taraskova, kstaraskova@mail.ru

There are six different methods of surgical treatment of ptosis in children, but each of them has clinically significant postoperative disadvantages. Among the main complications faced by the surgeon are postoperative lagophthalmos, drooping eyelids when looking down, atraumatic cartilage resection, additional scarring on the skin of the upper eyelid, massive surgical bleeding, tissue trophic disorder. Such complications are accompanied by insufficient postoperative cosmetic and functional results. Thus, a new method of surgical treatment of upper eyelid ptosis is needed, devoid of these disadvantages.

Keywords: congenital ptosis, levator fold, lagophthalmos



Кератопластика у пациентов на фоне системных заболеваний

Р.Р. Ибрагимова^{1,2}, И.А. Лоскутов, д.м.н.², А.А. Коврижкина², А.Ю. Андреев^{1,3}

Адрес для переписки: Раиса Рафиговна Ибрагимова, Rafael669@yandex.ru

Для цитирования: Ибрагимова Р.Р., Лоскутов И.А., Коврижкина А.А., Андреев А.Ю. Кератопластика у пациентов на фоне системных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (47): 73–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-47-73-75

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

³ Научно-исследовательский институт глазных болезней

Изменения со стороны органа зрения встречаются при сосудистых, врожденных, нейроэндокринных, аутоиммунных процессах. Нередко дебют заболевания приходится на осмотр врача-офтальмолога. При вовлечении роговицы с образованием помутнений либо критическим истончением, особенно у пациентов трудоспособного возраста, проводятся кератопластические операции с целью повышения и скорейшего восстановления зрительных функций.

Представлены два клинических случая хирургического лечения роговичных осложнений сопутствующей патологии, ревматоидного полиартрита и герпетической инфекции. Для диагностики использовались общепринятые офтальмологические методы обследования пациентов, в частности биомикроскопия, визометрия, тонометрия, ультразвуковые методы. После проведенного лечения у обоих пациентов зафиксировано стойкое повышение остроты зрения.

Ключевые слова: кератопластика, ревматоидный полиартрит, герпетический кератит, сквозная кератопластика

Введение

В случае системной патологии глаза являются органом визуализации висцеральных поражений. Различные опухоли, генетические аномалии, заболевания желудочно-кишечного тракта, крови находят то или иное проявление на структурах глаз. Своевременное офтальмологическое обследование позволяет на ранних стадиях верифицировать патологию, вовремя начать адекватную терапию, при необходимости выполнить оперативное вмешательство для восстановления зрительных функций.

Бельмо (лейкома) – рубцовое помутнение части фиброзной оболочки глаза вследствие ее повреждения или воспаления. Патологический процесс в оптической зоне может приводить к выраженному снижению остроты зрения вплоть до слепоты. В подавляющем большинстве случаев развития бельма роговицы выделяют проникающие ранения роговицы, химические или термические ожоги глаз, инфекционные заболевания вирусной и бактериальной природы, язвы роговицы вследствие некомпенсированного ревматоидного полиартрита, птеригиумы и др.

Кератопластика – хирургический способ лечения, направленный на восстановление оптических

и структурно-функциональных свойств измененной преломляющей оболочки глаза. Частыми показаниями к проведению кератопластики являются описанное ранее бельмо, врожденные дистрофии роговицы, кератоконус, вторичная эндотелиальная дистрофия или псевдофакичная буллезная кератопатия, возникающая после хирургических вмешательств. Роговица является иммунологически привилегированной структурой глаза. По данным литературы, частота реакции отторжения трансплантата колеблется от 2,3 до 65% в зависимости от факторов риска у реципиента и этиологии заболевания. Так, кератопластика практически неэффективна при тяжелых ожоговых бельмах, частота помутнений трансплантата после пересадки варьируется от 53 до 82%, вероятность неблагоприятного исхода при инфекционных, воспалительных процессах составляет около 70%, приживаемость при кератоконусе в среднем равна 90% [1–5].

Клинический случай 1

Пациент М., 25 лет, впервые обратился к специалисту в марте 2022 г. с жалобами на низкое зрение правого глаза. Предварительный диагноз: OD – бельмо

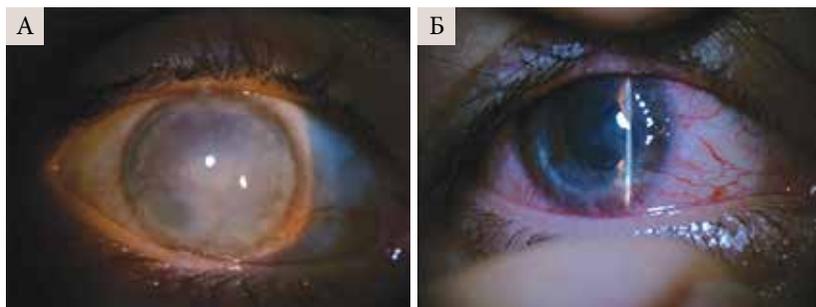


Рис. 1. Пациент М. А – состояние до операции: тотальное помутнение всех слоев роговицы, неоваскуляризация по всей периферии; Б – через сутки после сквозной кератопластики: глаз умеренно раздражен, трансплантат прозрачный, адаптирован, швы чистые, состоятельные; В – через год после сквозной кератопластики: глаз спокоен, трансплантат прозрачный, адаптирован, швы чистые, состоятельные

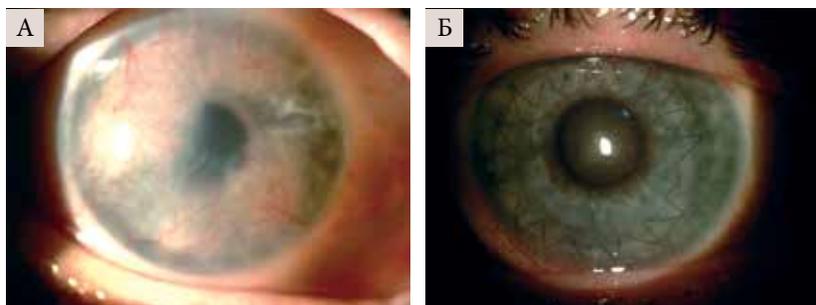


Рис. 2. Пациентка Т. А – состояние до операции: помутнение роговицы с неоваскуляризацией по периферии; Б – через год: окружающие ткани глаза не изменены, глаз спокоен, сквозной трансплантат прозрачный, адаптирован по всей окружности, обвивной шов чистый, состоятельный, эпителизация полная, передняя камера глубокая, влага прозрачна, радужная оболочка структурна, зрачок круглый, реакция на свет ослаблена, заднекамерная интраокулярная линза в правильном положении, центрирована, глазное дно без очаговой патологии

роговицы. Гиперметропия слабой степени. Пациенту выполнено комплексное офтальмологическое обследование, по результатам которого максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) правого глаза рr.l. certae н/к, левого глаза – 1,0, внутриглазное давление OU Tralp N. OD – придаточный аппарат без патологии, конъюнктив бледно-розовая, тотальное помутнение всех слоев роговицы с неоваскуляризацией по всей периферии. Глублежащие структуры глаза не визуализируются, OS – без патологии (рис. 1А). По данным В-сканирования, на правом глазу оболочки глаза прилежат. По данным электрофизиологического исследования, функции зрительного нерва сохранены. Из анамнеза в 2021 г.: покраснение правого глаза, при обращении к офтальмологу по месту жительства выявлена герпетическая инфекция, проведено

консервативное лечение со слабоположительным эффектом, последний раз воспаление глаза отмечалось год назад, после чего пациент получил лечение у иммунолога с положительным эффектом. Принято решение о проведении сквозной кератопластики с ленсэктомией. В послеоперационном периоде применяли антибактериальную, противовоспалительную, иммуносупрессивную, профилактическую противовирусную терапию.

Результаты оценивали через сутки и в течение года после оперативного вмешательства. Биомикроскопическая картина правого глаза пациента М. через сутки после операции: окружающие ткани глаза не изменены, глаз умеренно раздражен, сквозной трансплантат прозрачный со складками десцеметовой мембраны, адаптирован по всей окружности, обвивной шов чистый, состоятельный, эпителизация неполная, передняя камера глубокая, влага прозрачна, радужная оболочка субатрофична, зрачок деформирован, реакция на свет ослаблена, заднекамерная интраокулярная линза в правильном положении, центрирована. Глазное дно не офтальмоскопируется. Острота зрения – 0,1 (рис. 1Б), через год после операции – 0,7 с коррекцией 0,8. Тонометрия сохранилась в пределах нормы. При биомикроскопии OD: окружающие ткани глаза не изменены, глаз спокоен, сквозной трансплантат прозрачный, адаптирован по всей окружности, обвивной шов чистый, состоятельный, эпителизация полная, передняя камера глубокая, влага прозрачна, радужная оболочка субатрофична, зрачок деформирован, реакция на свет ослаблена, заднекамерная интраокулярная линза в правильном положении, центрирована. Глазное дно без очаговой патологии (рис. 1В).

Клинический случай 2

Пациентка Т., 54 года, обратилась к специалисту в начале 2022 г. с жалобами на низкое зрение правого глаза. Выполнено комплексное офтальмологическое обследование: МКОЗ правого глаза – 0,05, левого – 0,6, с коррекцией 0,8. OD – придаточный аппарат без патологии, конъюнктив бледно-розовая, помутнение роговицы с неоваскуляризацией по периферии, передняя камера средней глубины, влага прозрачна, радужка субатрофична, помутнение хрусталика. Глублежащие структуры глаза не визуализируются, OS – придаточный аппарат без патологии, конъюнктив бледно-розовая, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачна, радужка структурна, зрачок круглый, 3 мм, реакция на свет сохранена, помутнение хрусталика, глазное дно без видимой очаговой патологии (рис. 2А). По данным В-сканирования, оболочки глаз прилежат. По данным электрофизиологического исследования, функции зрительного нерва умеренно снижены. В анамнезе пациентки ревматоидный полиартрит, в 2021 г. получала лечение по поводу язвы роговицы с перфорацией правого глаза с исходом в бельмо роговицы. Проведена корректировка терапии



ревматологом. Принято решение о проведении сквозной кератопластики с факоэмульсификацией катаракты и имплантацией интраокулярной линзы. В послеоперационном периоде применяли антибактериальную, противовоспалительную, иммуносупрессивную терапию.

Биомикроскопическая картина правого глаза через сутки после операции: окружающие ткани глаза не изменены, глаз умеренно раздражен, сквозной трансплантат прозрачный со складками десцеметовой мембраны, адаптирован по всей окружности, обвивной шов чистый, состоятельный, эпителизация неполная, передняя камера глубокая с пузырьком воздуха, влага прозрачна, радужная оболочка субатрофична, зрачок круглый, реакция на свет ослаблена, заднекамерная интраокулярная линза в правильном положении, центрирована. Глазное дно не офтальмоскопируется. Острота зрения – 0,05. Эпителизация трансплантата в данном клиническом случае проходила медленнее. Острота зрения через год после операции – 0,5 с коррекцией 0,8. Тонометрия сохранялась в пределах нормы. При биомикроскопии ОД через год: окружающие ткани глаза не изменены, глаз спокоен, сквозной трансплантат прозрачный, адаптирован по всей окружности, обвивной шов чистый, состоятельный, эпителизация полная, передняя

камера глубокая, влага прозрачна, радужная оболочка структурна, зрачок круглый, реакция на свет ослаблена, заднекамерная интраокулярная линза в правильном положении, центрирована. Глазное дно без очаговой патологии (рис. 2Б).

Обсуждение

У обоих пациентов были достигнуты высокие функциональные результаты. Острота зрения сохранялась без регресса на протяжении всего периода наблюдения. Показатели гидродинамики также оставались в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения. Отторжения трансплантата не зафиксировано.

Заключение

В представленных клинических случаях с помощью хирургического лечения удалось достичь улучшения зрительных функций, которые оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. Сквозная кератопластика после стабилизации соматического статуса является эффективным методом лечения, позволяющим пациентам трудоспособного возраста вернуться к полноценной жизни. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2006; 125–132.
2. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А. и др. Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы. Офтальмология. 2017; 14 (3): 180–187.
3. Niederkorn J.Y. High-risk corneal allografts and why they lose their immune privilege. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2010; 10: 493–497.
4. Андреев А.Ю. Укрепление ожоговых бельм роговицы с использованием фактора роста rhbmp-2 (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020.
5. Каспаров А.А., Аладинская И.В. О возможностях иммуносупрессивной терапии при реконструктивной кератопластике. Вестник офтальмологии. 2002; 118 (4): 16.

Keratoplasty in Patients with Systemic Diseases

R.R. Ibragimova^{1,2}, I.A. Loskutov, PhD², A.A. Kovrizhkina², A.Yu. Andreev^{1,3}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Institute

³ Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Raisa R. Ibragimova, Rafael669@yandex.ru

Changes in the visual organ are found in vascular, congenital, neuroendocrine, autoimmune processes. Often the debut of the disease falls on the examination of an ophthalmologist. In case of corneal involvement with opacity formation or critical thinning, especially in patients of working age, keratoplasty surgeries are performed in order to improve visual functions and early recovery.

Two clinical cases of surgical treatment of corneal complications of comorbid pathology, rheumatoid polyarthritis and herpetic infection, are presented. Common ophthalmologic methods of patient examination were used for diagnostics: biomicroscopy, visometry, tonometry, ultrasound methods and others. After the treatment all patients showed a steady increase of visual acuity.

Keywords: keratoplasty, rheumatoid polyarthritis, herpetic keratitis, penetrating keratoplasty



Терапевтическая офтальмология: взгляд пяти экспертов из четырех столиц

На симпозиуме, состоявшемся в рамках XVII Российского общенационального офтальмологического форума (Москва, 25 сентября 2024 г.) под председательством директора НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, главного внештатного специалиста-офтальмолога Минздрава России, заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, д.м.н., профессора Владимира Владимировича НЕРОЕВА, ведущие российские эксперты рассмотрели современные направления терапии инфекционных осложнений на этапах реконструктивной хирургии, синдрома сухого глаза, сочетанной патологии глазного дна.

Лечение и профилактика инфекционных осложнений на различных этапах реконструктивной хирургии

Воспалительные заболевания глаз считаются одной из важнейших проблем отечественной офтальмологии. По данным, представленным руководителем отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца», д.м.н., профессором Ириной Анатольевной ФИЛАТОВОЙ, в России ежегодно регистрируется 12 млн случаев с конъюнктивитом, более 52% из них вызваны бактериальной флорой¹⁻⁴. В отсутствие профилактической санации конъюнктивальной полости возбудители инфекции обнаруживаются в ней в 47–78% случаев⁵. При этом возрастающая

антибиотикорезистентность приводит к развитию осложнений бактериального конъюнктивита, частота которых может достигать 74%³.

При бактериальных поражениях глаз с помощью посева с конъюнктивы выявляют различную флору: стафилококки (60%), стрептококки (до 15%), гемофильную (5,6%) и синегнойную (4,3%) палочки и др. На долю анаэробных возбудителей приходится 3–44%⁶. В практике врача-офтальмолога встречаются пациенты с нарушениями в комплексе «веки – глаз», вызывающими значительный дискомфорт и требующими выполнения сложных реконструктивных вмешательств. В отсутствие лечения или при неадекватном

лечении могут развиваться тяжелые инфекционные осложнения глаз и его придаточного аппарата.

Безусловно, профилактика – наилучший способ предупредить развитие осложнений. В офтальмохирургии для профилактики инфекционных осложнений используют антибактериальные, антисептические и противогрибковые препараты. Однако появление устойчивых форм бактериальной флоры к антимикробной терапии затрудняет ее применение.

Значительный рост антибиотикорезистентности микрофлоры конъюнктивы (до 30%) отмечается ко многим современным препаратам (тобрамицин, гентамицин, левомицетин, цiproфлоксацин, офлоксацин). При этом самый низкий уровень антибиотикорезистентности зарегистрирован у моксифлоксацина (до 10%)⁷.

¹ Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 8–12.

² Клинические рекомендации Ассоциации врачей-офтальмологов и Общества офтальмологов России. М., 2020.

³ Бикбов М.М., Мальханов В.Б., Бабушкин А.Э. Конъюнктивиты: дифференциальная диагностика и лечение. М.: Апрель, 2015.

⁴ Azari A.A., Barney N.P. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. JAMA. 2013; 310 (16): 1721–1729.

⁵ Stebnev S.D. Experience in the use of the drug Okomistin in pre- and postoperative in patients with cataract. Ophthalmology. 2013; 10 (1): 67–70.

⁶ Самуйло Е.К. Резистентность к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 15 (2): 106–114.

⁷ Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловацкая Е.С., Хромова Е.С. Влияние периоперационной антибактериальной профилактики с помощью глазных капель на основе фторхинолонов на микрофлору конъюнктивы у пациентов до и после факоемульсификации. Офтальмология. 2020; 17 (1): 111–116.



XVII Российский общенациональный офтальмологический форум

Моксифлоксацин, относящийся к фторхинолонам четвертого поколения, характеризуется широким спектром действия против большинства инфекционных агентов, в том числе анаэробов.

Моксифлоксацин – действующее вещество глазных капель Моксифлоксацин-Оптик. Препарат Моксифлоксацин-Оптик показан к применению при бактериальном конъюнктивите, вызванном чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами, по одной капле три раза в день. Улучшение состояния наступает уже на пятый день применения, однако лечение необходимо продолжить еще в течение двух-трех дней. При использовании препарата у детей с одного года коррекция режима дозирования не требуется.

В качестве дополнительного способа преодоления антибиотикорезистентности применяют комбинацию антибактериального препарата и антисептика, который усиливает эффективность первого⁸. Антисептик взаимодействует с липидами клеточных мембран, повышает проницаемость бактериальной стенки и разрушает ее, оказывая бактерицидное действие. Антибиотик воздействует на ДНК бактериальной клетки, нарушая ее деление и демонстрируя бактерицидные свойства. Эффективность антибиотика увеличивается в два-три раза при его комбинированном назначении с антисептиком бензилдиметил-миристоиламино-пропиламонием за счет повышения проницаемости клеточной стенки бактерий⁹.

Действующее вещество глазных капель Митрасептин-ОфтальмоЛОР – бензилдиметил-миристоиламино-пропиламоний хлорида моногидрат 0,1 мг/мл. Митрасептин-ОфтальмоЛОР

применяется в комплексном лечении инфекционных процессов переднего отдела глаза у взрослых (кератоувеита, кератита, блефарита, конъюнктивита), лечении травм и ожогов (термических, химических), лечении и профилактике гнойно-воспалительных поражений глаз в предоперационном и послеоперационном периодах по одной-две капли до 4–6 раз в сутки до клинического выздоровления. Возможно применение в офтальмологической практике у детей с рождения при бактериальных конъюнктивитах по одной капле до шести раз в сутки в течение 7–10 дней с целью профилактики офтальмии новорожденных, в том числе гонококковой и хламидийной — по одной капле препарата в каждый глаз два раза с интервалом две-три минуты.

На базе отдела пластической хирургии и глазного протезирования НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца проведена наблюдательная программа по сравнительному изучению эффективности и безопасности монотерапии и комбинированной терапии препаратами Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР для профилактики и лечения инфекционных осложнений после реконструктивных операций на придаточном аппарате глаза по поводу врожденной, посттравматической и сенильной патологии век. В программу было включено 90 пациентов с птозами верхнего века различной этиологии, заворотом, выворотом и ранами век. Пациенты были рандомизированы на три группы: 1) группу монотерапии препаратом Моксифлоксацин-Оптик по одной капле три раза в день до 14 дней после операции;

2) группу последовательной терапии по схеме: Митрасептин-ОфтальмоЛОР по две капли три раза в день в течение трех дней до операции и Моксифлоксацин-Оптик по одной капле три раза в день до 14 дней после операции;

3) группу комбинированной терапии: Митрасептин-ОфтальмоЛОР по две капли три раза в день в течение трех дней до операции, после операции Митрасептин-ОфтальмоЛОР по две капли три раза в день в сочетании с Моксифлоксацин-Оптик по одной капле три раза в день до 14 дней.

Во время скрининга, по результатам микробиологического исследования конъюнктивы, у 34% пациентов были выявлены признаки бактериального конъюнктивита на дооперационном этапе. Чаще обнаруживались *Staphylococcus epidermidis* (48,4%), *Diphtheroids* (20,3%), *Streptococcus pneumoniae* (15,6%), *S. aureus* (9,4%), реже – *Escherichia coli* (4,7%) и *Pseudomonas aeruginosa* (1,6%). У 23% обследованных микрофлора была представлена ассоциацией микроорганизмов.

За месяц до включения в наблюдательную программу пациентам назначалась противомикробная терапия в течение семи дней. Половина исследуемых инстилливала Моксифлоксацин-Оптик, другая половина – комбинированную терапию препаратами Митрасептин-ОфтальмоЛОР и Моксифлоксацин-Оптик. Во всех группах терапии регистрировалась положительная динамика с устойчивой тенденцией к снижению воспаления. Комбинированная терапия препаратами Митрасептин-ОфтальмоЛОР и Моксифлоксацин-Оптик продемонстрировала

⁸ Маркелова Н.Н., Семенова В.Ф. Возможные пути преодоления антибиотикорезистентности внутрибольничных возбудителей *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63 (11–12): 45–54.

⁹ Дунаевский А.М., Кириченко И.М. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы. Поликлиника. 2014; 1: 66–69.



XVII Российский общенациональный офтальмологический форум

100%-ную эрадикацию микроорганизмов по сравнению с 94%-ной в группе монотерапии. После включения пациентов в исследовательскую программу и проведения терапевтического и хирургического лечения наблюдалась положительная динамика по признаку выраженности гиперемии конъюнктивы на 3, 7 и 14-й дни послеоперационного наблюдения во всех группах, при этом комбинация препаратов Митрасептин-ОфтальмоЛОР и Моксифлоксацин-Оптик показала лучшую клиническую эффективность.

Профессор И.А. Филатова продемонстрировала эффективность схем лечения на клинических примерах пациентов с выворотом нижнего века, птозом правого верхнего века средней степени, двусторонним птозом тяжелой степени на фоне миастении.

Во всех случаях применения препаратов Моксифлоксацин-Оптик, Митрасептин-ОфтальмоЛОР и их комбинации отмечались хорошая субъективная переносимость и высокая приверженность пациентов лечению.

В послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика клинического выздоровления на фоне назначенной терапии. Однако в группе монотерапии длительность клинического выздоровления составила 11,9 дня, в группе последовательной терапии – 10,5 дня. В группе комбинированной терапии препаратами Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР длительность лечения сократилась на 36% по сравнению с монотерапией, составив 7,6 дня.

Моксифлоксацин-Оптик и Митрасептин-ОфтальмоЛОР показали благоприятный профиль безопасности. Осложнений

или нежелательных явлений ни в одном случае применения препаратов или их комбинации не выявлено.

В заключение профессор И.А. Филатова сформулировала несколько важных выводов:

- монотерапия препаратом Моксифлоксацин-Оптик характеризуется высокой бактериологической эффективностью (94%);
- бактериологическая эффективность комбинированной терапии антибиотиком Моксифлоксацин-Оптик и антисептиком Митрасептин-ОфтальмоЛОР достигает 100%;
- комбинация антисептика Митрасептин-ОфтальмоЛОР и антибиотика Моксифлоксацин-Оптик сокращает длительность терапии на 36%;
- препараты Митрасептин-ОфтальмоЛОР и Моксифлоксацин-Оптик обладают благоприятным профилем безопасности.

Современные направления слезозаместительной терапии для лечения пациентов с синдромом сухого глаза

Совместное выступление заведующего кафедрой офтальмологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессора Владимира Всеволодовича БРЖЕСКОГО, доцента кафедры офтальмологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Сергея Юрьевича ГОЛУБЕВА и заведующей кафедрой офтальмологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессора Елены Александровны ДРОЗДОВОЙ было сфокусировано на преимуществах использования современного изделия медицинского назначения Окостилл Ультралонг для слезозаместительной

терапии пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ).

ССГ приобретает все большую практическую значимость для офтальмологов многих стран мира, что подтверждается тенденцией к увеличению затрат на лечение роговично-конъюнктивального ксероза. Согласно прогнозу, озвученному С.Ю. Голубевым, среднегодовой темп роста рынка затрат на ССГ с 2023 по 2032 г. составит 5,9%. Результаты исследований, проводимых с 2019 г. в Великобритании, Испании, Германии, Италии, США, Франции и Японии, демонстрируют увеличение частоты рецидивирующих эпителиальных дефектов различной этиологии. «Следовательно, нужно протезировать слезную пленку максимально эффективно, а это непременная задача», – констатировал эксперт.

По словам профессора В.В. Бржеского, в настоящее время базовым лечебным мероприятием у пациентов с ССГ остается слезозаместительная терапия. В нашей стране насчитывается 51 состав искусственной слезы, отличающийся вязкостью и компонентами. Полимерные основы слезозаместительной терапии могут быть представлены эфирами целлюлозы, поливиниловым спиртом, поливинилпирролидоном, природными полисахаридами, карбомером¹⁰. Большая часть препаратов искусственной слезы базируется на мукомиметических свойствах природных полисахаридов в виде гиалуроновой кислоты (ГК).

ГК присутствует практически во всех тканях позвоночных животных, структурно близка муциновому слою прероговичной слезной пленки, хорошо удерживает влагу. По оценкам, 1 г ГК способен удерживать до 6 кг воды. Кроме того, ГК обладает

¹⁰ Jones L., Downie L.E., Korb D., et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. Ocul. Surf. 2017; 15 (3): 575–628.



XVII Российский общенациональный офтальмологический форум

репаративными свойствами, обусловленными стимуляцией клеточной пролиферации и миграции, активацией CD44 и RHAMM рецепторов, повышением секреции матричных металлопротеиназ (ММП-2), ускоряющих репаративные процессы¹¹.

Эксперт обозначил три основные позиции, которые выделяют ГК среди других основных компонентов искусственной слезы: хорошая переносимость пациентом, высокая способность связывать молекулы воды, мукоиметичность, способствующая протезированию муцинового слоя слезной пленки.

Эффективность и продолжительность увлажнения во многом определяют вязкость полимерного соединения в составе искусственной слезы. Вязкость ГК определяется ее концентрацией в водном растворе и молекулярной массой. Так, двукратное увеличение концентрации или молекулярной массы ГК ведет к десятикратному увеличению вязкости нулевого сдвига.

Таким образом, интенсивность и длительность увлажняющего эффекта определяются вязкостью ГК: чем выше вязкость, тем более выраженный увлажняющий эффект. Увеличение концентрации ГК способствует повышению вязкости слезозаместителя и увеличивает время его пребывания в прероговичной слезной пленке, но может вызвать у пациента чувство дискомфорта из-за ощущения склеивания ресниц и затуманивания зрения. Увеличение молекулярной массы

линейной ГК позволяет повысить длительность и интенсивность увлажнения без дискомфорта. В целях совершенствования препаратов искусственной слезы разработан метод перекрестного связывания молекул ГК для повышения ее гигроскопичности¹²⁻¹⁴.

Перекрестно-связанная ГК обладает большей вязкостью по сравнению с линейной ГК за счет сшивания ее цепочек, что определяет длительное удержание ГК на эпителии роговицы, интенсивное увлажнение глазной поверхности и уменьшение частоты инстилляций препарата. Для перекрестно-связанной ГК характерны повышенная стабильность, увеличение резистентности к биодеградации в стрессовых условиях и устойчивость к ферментативной деградации при воздействии гиалуронидазы на поверхности глаза¹². С.Ю. Голубев в свою очередь отметил, что сшивающим агентом ГК, входящим в состав увлажняющих капель Окостилл Ультралонг, является 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир (BDDE). BDDE менее токсичен по сравнению с другими сшивающими веществами, является биоразлагаемым, подвергается гидролизу за счет цитохрома P450 с образованием глицерола и 1,4-бутандиола, которые считаются нетоксичными и немутагенными¹⁵.

В экспериментальном исследовании на моделях животных (крысы) сравнивали эффективность сшитой ГК и обычной ГК при повреждении роговицы

(щелочной ожог). Результаты показали, что сшитая ГК способствует более быстрой регенерации роговицы после ожога по сравнению с обычной ГК и группой контроля после одного дня применения.

Основными компонентами новых увлажняющих капель Окостилл Ультралонг являются сшитый гиалуронат натрия 0,1%, фосфолипиды, пропиленгликоль. Благодаря уникальному составу использование слезозаместителя Окостилл Ультралонг способствует стабилизации липидного, водного и муцинового слоев слезной пленки. Комбинация сшитой ГК и фосфолипидов является единственной в РФ.

В перекрестном клиническом исследовании у 28 пациентов с ССГ оценивали динамику выраженности симптомов по опроснику Symptom Assessment iN Dry Eye (SANDE) и скорость разрыва слезной пленки по Норну после инстилляций липидсодержащих и нелипидсодержащих слезозаместителей. Согласно полученным данным, липидсодержащие капли снижают выраженность симптомов ССГ на 10% эффективнее и способствуют лучшей стабилизации слезной пленки, чем нелипидсодержащие аналоги¹⁶.

С.Ю. Голубев констатировал, что преимущества слезозаместительных капель Окостилл Ультралонг обусловлены уникальным трехкомпонентным составом: сшитая ГК обладает улучшенными механическими и реологическими свойствами по сравнению

¹¹ Gomes J.A., Amankwah R., Powell-Richards A., Dua H.S. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (6): 821–825.

¹² Бржеский В.В., Бобрышев В.А., Ким Г.Г. Эволюция препаратов «искусственной слезы» на основе гиалуроновой кислоты. *Медицинский совет.* 2023; 17 (23): 303–309.

¹³ Tiffany J.M. The viscosity of human tears. *Int. Ophthalmol.* 1991; 15 (6): 371–376.

¹⁴ Бржеский В. В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. *Клиническая офтальмология.* 2018; 18 (1): 13–19.

¹⁵ Andrade Del Olmo J., Pérez-Álvarez L., Sáez Martínez V., et al. Drug delivery from hyaluronic acid-BDDE injectable hydrogels for antibacterial and anti-inflammatory applications. *Gels.* 2022; 8 (4): 223.

¹⁶ Muntz A., Marasini S., Wang M.T.M., Craig J.P. Prophylactic action of lipid and non-lipid tear supplements in adverse environmental conditions: a randomised crossover trial. *Ocul. Surf.* 2020; 18 (4): 920–925.



XVII Российский общенациональный офтальмологический форум

с обычной ГК, что обеспечивает более продолжительное нахождение на поверхности глаза; фосфолипиды восстанавливают липидный слой слезной пленки и предотвращают избыточное испарение слезной жидкости; пропиленгликоль обеспечивает комплексное увлажнение всех слоев слезной пленки. На фоне комбинированного применения шитой ГК, фосфолипидов и пропиленгликоля отмечаются стабилизация слезной пленки и восстановление всех ее слоев – липидного, водного и муцинового.

Применение увлажняющих капель Окостилл Ультралонг способствует:

- ✓ длительному увлажнению и защите глазной поверхности;
- ✓ снижению симптомов сухости и раздражения, чувства жжения и дискомфорта глаз;
- ✓ стабилизации слезной пленки;
- ✓ уменьшению утомляемости глаз при зрительной нагрузке.

Окостилл Ультралонг применяют: для дополнительного увлажнения передней поверхности глаз при ощущении сухости, раздражении, жжении в глазах; обеспечения комфортного состояния глаз и устранения дискомфорта при ношении контактных линз; при пониженной секреции слезной жидкости; в комплексной терапии заболеваний глаз, сопровождающихся нарушением стабильности слезной пленки. Слезозаместитель инстиллируют по одной капле 1–3 раза в день, частоту и длительность применения устанавливают индивидуально. Окостилл Ультралонг не имеет возрастных ограничений.

Как отметил профессор В.В. Бржецкий, специальная наблюдательная программа с участием центров из Санкт-Петербурга и Челябинска посвящена изучению эффективности и безопасности изделия медицинского назначения Окостилл Ультралонг у пациентов с ССГ. Основные

задачи исследования включают сравнительный анализ влияния Окостилл Ультралонг и Гилан Комфорт на динамику симптомов ССГ, эффектов терапии этими увлажняющими каплями в отношении ССГ при однократном и курсовом применении, а также оценку безопасности применения препарата Окостилл Ультралонг.

Всего в исследовании принимают участие 80 пациентов с диагнозом ССГ, которые разделены на две группы в случайном порядке: 40 пациентов (80 глаз) основной группы терапии Окостилл Ультралонг, инстиллирующие по одной капле три раза в день, и 40 пациентов (80 глаз) группы сравнения – с терапией слезозаместителем Гилан Комфорт по одной капле три раза в день. Эффективность и безопасность терапии оценивают во время первого визита – через 40 минут после первой инстилляции и во время второго визита – через 30 дней терапии.

Профессор Е.А. Дроздова в свою очередь ознакомила коллег с промежуточными результатами наблюдательной программы, проводимой в офтальмологическом центре Челябинска.

Методы исследования включают оценку с помощью опросника Индекс патологии глазной поверхности (Ocular Surface Disease Index, OSDI), оценку субъективных ощущений пациента по Визуальной аналоговой шкале, стабильности прероговичной слезной пленки по Норну, профилю слезного мениска с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ).

На момент промежуточных результатов в исследование включены 40 пациентов (80 глаз), из них 33 женщины, в возрасте 35–45 лет с ССГ легкой и средней степени тяжести. Пациенты разделены на группу терапии Окостилл Ультралонг ($n = 19$) и группу Гилан Комфорт ($n = 21$). В группе Окостилл Ультралонг

до начала лечения средний балл OSDI составлял $32,8 \pm 2,6$, в группе Гилан Комфорт – $34,4 \pm 2,6$.

У всех пациентов оценивали динамику стабильности слезной пленки по Норну до и через 40 минут после закапывания слезозаместителей. У пациентов, инстиллирующих Окостилл Ультралонг, увеличилось время разрыва слезной пленки на 48,6%, а в группе терапии Гилан Комфорт – на 37,6%, что свидетельствует о более выраженном увлажняющем эффекте Окостилл Ультралонг. Оценка динамики симптомов ССГ по OSDI до и через 40 минут после закапывания показала, что Окостилл Ультралонг в отличие от Гилан Комфорт уменьшает выраженность ССГ на 15,7%.

Профессор Е.А. Дроздова привела два клинических примера эффективности увлажняющих капель Окостилл Ультралонг при ССГ.

Пациент П., 26 лет, с ССГ легкой степени тяжести. OSDI – 25 баллов. Проба Норна: OD = 6 секунд, OS = 7 секунд. ОКТ-менискометрия до инстилляции: OD = 672 мкм, OS = 479 мкм. Назначена терапия увлажняющими каплями Окостилл Ультралонг. Уже через 40 минут после инстилляции наблюдалось улучшение стабильности слезной пленки по Норну: OD = 9 секунд, OS = 10 секунд. Комфортность лечения составила 7 из 10 баллов, переносимость хорошая (3 из 3 баллов), нежелательные явления отсутствовали.

Пациентка Б., 42 года, с ССГ средней степени тяжести. OSDI – 23,2 балла. Проба Норна: OD = 3 секунды, OS = 4 секунды. ОКТ-менискометрия: OD = 211 мкм, OS = 292 мкм. Применение слезозаместителя Окостилл Ультралонг способствовало значимому повышению стабильности слезной пленки по Норну: через 40 минут после инстилляции OD = 6 секунд,



XVII Российский общенациональный офтальмологический форум

OS = 8 секунд. Комфортность лечения составила 8 из 10 баллов, переносимость – 3 из 3 баллов, нежелательные явления отсутствовали.

Исследование продолжается. В первые две недели терапии ни в одной из групп не было зарегистрировано нежелательных

явлений. Окостил Ультралонг продемонстрировал хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности.

Профессор В.В. Бржеский отметил, что современные технологии фарминдустрии позволяют протезировать основные структурные элементы прерогович-

ной слезной пленки у пациентов с ССГ. Комбинированные составы для слезозаместительной терапии, содержащие фосфолипиды, хорошо переносятся пациентами и перспективно более эффективны при ССГ, чем увлажняющие препараты с одним действующим веществом.

Возможности антиоксидантной терапии в клинической практике

Окислительный стресс считается важным компонентом патогенеза заболеваний глаз. По словам заведующего лабораторией трансплантационной хирургии переднего отрезка глаза Уфимского НИИ глазных болезней Эмиля Логмановича УСУБОВА, реакции биологического окисления сопровождаются образованием свободных радикалов, в частности активных форм кислорода (АФК). Основным источником АФК в организме являются комплексы митохондриальной электрон-транспортной цепи, через которые происходит периодическая спонтанная утечка электронов, в дальнейшем акцептируемых молекулярным кислородом. В число ферментов, участвующих в генерации АФК, входят NADPH-оксидаза (никотинамид-р-адениндинуклеотидфосфат) и ксантиноксидаза¹⁷.

В норме соблюдается баланс между процессами окисления и восстановления. На фоне окислительного стресса повреждаются клетки и ткани, он является важным звеном патогенеза

большинства офтальмологических заболеваний, в частности поражения хрусталика (катаракта), передней камеры глаза (глаукома), роговицы (кератоконус, травмы), поверхности глаза (птеригиум, ССГ), сетчатки (увекты, ретинопатии) и зрительного нерва (нейропатии, глаукома)^{18–20}.

Гиперпродукция супероксидного радикала посредством субстратного механизма активирует супероксиддисмутазу и каталазу, что сопровождается накоплением пероксида водорода и образующимся впоследствии гидроксильных и углеводородных радикалов. Это усугубляет окислительное повреждение биомолекул²¹.

Возникающий дефицит функционально активных ферментов и других факторов антиоксидантной системы приводит к ее дальнейшему угнетению, что способствует цикличности патологических процессов. Истощение внутриклеточного резерва метаболитов и ферментов дополнительно усиливается за счет повышения проницаемости митохондриальной и клеточной мембран¹⁷.

К основным антиоксидантам, применяемым в офтальмологии, относится метилэтилпиридинол (Эмоксипин) – синтетическое амфифильное производное 3-оксипиридина. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина обусловлены взаимодействием с ионами двухвалентного железа, направленным на уменьшение эффективной концентрации катализатора свободнорадикальных процессов за счет либо окисления ионов железа двухвалентного в трехвалентное, либо хелатирования ионов двухвалентного железа, а также взаимодействием с водорастворимыми радикалами, в частности с супероксид-анион-радикалом.

В настоящее время антиоксидантная терапия включена в клинические рекомендации по лечению миопии, возрастной макулярной дегенерации (ВМД), первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

При сравнительном исследовании антиоксидантной активности препарата Эмоксипин 1% и препарата Вексипин 1% результаты показали, что степень ингибирования перекисного окисления липидов Эмоксипином на 74% выше, а общая антиоксидантная активность –

¹⁷ Приходько В.А., Оковитый С.В. Возможности и перспективы антиоксидантной терапии в лечении заболеваний глаз. Медицинский совет. 2022; 16 (23): 263–273.

¹⁸ Pinazo-Durán M.D., Gallego-Pinazo R., García-Medina J.J., et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. Clin. Interv. Aging. 2014; 9: 637–652.

¹⁹ Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. Eur. J. Med. Chem. 2015; 97: 55–74.

²⁰ Hsueh Y.J., Chen Y.N., Tsao Y.T., et al. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23 (3): 1255.

²¹ Poprac P., Jomova K., Simunkova M., et al. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. Trends Pharmacol. Sci. 2017; 38 (7): 592–607.



XVII Российский общенациональный офтальмологический форум

на 56% выше по сравнению с Вексипином²². Высокой фармацевтической активности Эмоксипина способствуют технология производства по стандартам Good manufacturing practice (GMP) и использование высококачественного сырья. Оптимальный состав вспомогательных веществ обеспечивает надежную фармакологическую активность.

Максимально высокие концентрации Эмоксипина в сетчатке глаза достигаются через 40–48 минут после инстилляции препарата, при этом парабульбарное введение Эмоксипина не имеет существенных преимуществ перед инстилляционным применением²³.

Специалистами НИИ глазных болезней проводится клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Эмоксипин в комплексной терапии пациентов с диабетической ретинопатией в сочетании с ПОУГ или ВМД. Все пациенты получают базовую терапию в комплексе с терапией Эмоксипином по две капли три раза в день, длительность терапии – шесть месяцев. Задачи исследования включают оценку динамики морфологического и функционального состояния сетчатки с помощью субъективных и объективных методов исследования (визометрия, компьютерная периметрия, электроретинография, ОКТ макулярной зоны и диска зрительного нерва) на фоне применения препарата Эмоксипин, а также оценку частоты и характера нежелательных явлений и переносимости терапии препаратом Эмоксипин.

В исследование включены 24 пациента (48 глаз), из них 20 женщин и 4 мужчины в возрасте

57–83 лет. Пациенты разделены на две группы: в первой 13 пациентов (средний возраст – 69 лет) с ПОУГ I–II стадий, во второй 11 пациентов (средний возраст – 72 года) с «сухой» формой ВМД. Дизайн исследования предусматривает проведение скрининга и оценку эффективности и безопасности терапии во время трех визитов – через месяц, три и шесть месяцев.

Э.Л. Усубов представил предварительные результаты наблюдательной программы по препарату Эмоксипин на основании данных визометрии и компьютерной периметрии через три месяца после начала терапии.

Большое значение для повышения приверженности лечению имеют субъективные ощущения пациентов от проводимой терапии. В группе пациентов с ПОУГ при инстилляции Эмоксипина на первом визите отсутствие болевых ощущений отметили 61,5% пациентов, на втором визите – 90%. Аналогичная тенденция прослеживалась и в группе пациентов с ВМД: на первом визите отсутствие болевых ощущений отмечали 72% пациентов, на втором – 81,8%.

Схожая ситуация наблюдалась при оценке ощущений покраснения и сухости глаз в обеих группах больных, получавших Эмоксипин. На первом визите после закапывания препарата отсутствие покраснения отмечали 46,2%, сухости – 23,1% пациентов с ПОУГ, на втором визите – 73% не ощутили этих симптомов. В группе пациентов с ВМД на отсутствие покраснения и сухости на первом визите указывали 63,6% больных, на втором визите – 73,2 и 73% соответственно.

На фоне терапии препаратом Эмоксипин не зарегистрировано нежелательных явлений. Таким

образом, Эмоксипин обладает благоприятным профилем безопасности, что позволяет назначать его на длительный период терапии.

Эмоксипин – антиоксидант, обладающий антигипоксической, ангиопротекторной, антиагрегационной активностью. Применяется для лечения и профилактики воспалений и ожогов роговицы, кровоизлияний в переднюю камеру глаза, кровоизлияний в склеру у лиц пожилого возраста, тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, осложнений при близорукости, диабетической ретинопатии, а также защиты роговицы от влияния контактных линз. Эмоксипин инстиллируют по две-три капли три раза в день в течение 30 дней. При необходимости и хорошей переносимости курс лечения может быть продлен до шести месяцев и повторяться два-три раза в год.

Таким образом, применение адъювантной антиоксидантной терапии при различных офтальмопатологиях является обоснованным терапевтическим подходом в условиях окислительного стресса. Предварительные результаты исследования показывают, что на фоне комбинированной терапии у пациентов с ПОУГ и ВМД в некоторых клинических случаях наблюдается тенденция к улучшению остроты зрения и функциональных показателей компьютерной периметрии. При длительном использовании Эмоксипина отмечается снижение выраженности субъективных нежелательных явлений. С учетом благоприятного профиля безопасности и хорошей переносимости Эмоксипина курс лечения может быть увеличен с целью повышения его клинической эффективности. ●

²² Шохин И.Е., Богданова Д.С., Колганова М.А. Сравнительная оценка фармацевтической эквивалентности препаратов «Эмоксипин», глазные капли 1% и «Вексипин», глазные капли 1%. Практическая медицина. 2018; 16 (5): 206–209.

²³ Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.

Единственная в РФ комбинация
сшитой гиалуроновой кислоты,
фосфолипидов и пропиленгликоля*

ОКО
СТИЛЛ
УЛЬТРАЛОНГ



ОКАЗЫВАЕТ КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВСЕ СЛОИ СЛЕЗНОЙ ПЛЕНКИ

при симптомах сухости и дискомфорта в глазах

*ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. [ЭЛЕКТРОННЫЙ РЕСУРС] ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ОРГАНИЗАЦИЙ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ПРОИЗВОДСТВО. ОКОСТИЛЛ. [HTTPS://ROSDRAVNADZOR.GOV.RU/SERVICES/MISEARCH](https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch) 14.05.2024

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

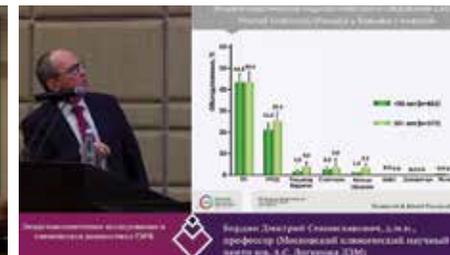


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





КАТАЛИН / ПИРЕНОКСИН

НЕ СТАРЕЕМ ГЛАЗАМИ

- + Оригинальный японский препарат для медикаментозного лечения катаракты
- + Поддерживает функцию хрусталика у пациентов 40+
- + Одобрен в 17 странах*

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ: Торговое название препарата: КАТАЛИН®/CATALIN®. Лекарственная форма: таблетки для приготовления глазных капель 0,75 мг в комплекте с растворителем. МНН или группировочное название: пиреноксин. Фармакотерапевтическая группа: катаракты средство лечения. Показания к применению: начальные этапы старческой катаракты. Способ применения и дозы: применять только путем закапывания. Непосредственно перед использованием растворить одну таблетку в 15 мл растворителя и закапывать в конъюнктивальный мешок по 1–2 капли раствора 3–5 раз в день.

* <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-857-863>, журнал "Офтальмология", том 19, №4, с. 857

Производитель: СЭНДЗЮ ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД. Завод Карацу 4228-1, Аза Кадота, Ишиши, Карацу-ши, Сага-кен, Япония.

Представительство в России / Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Экс севен Клиникалс энд Фармасьютикалс ресеч» 194156, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Светлановское, пр-кт Энгельса, д. 27, литера Т, помещ. 41Н. Тел.: +7-800-777-31-57.

НАКВАН / БРОМФЕНАК

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЯПОНСКИЙ НПВП

- + Купирует миоз, боль и воспаление
- + Подходит для длительного применения

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ: Регистрационный номер: ЛП-004224-100222. Торговое наименование: НАКВАН® МНН: бромфенак. Лекарственная форма: капли глазные. Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) Код АТХ: S01BC11. Показания к применению: симптоматическое лечение неинфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза, в том числе воспаления после офтальмологических операций. Способ применения и дозы: По 1–2 капли препарата НАКВАН® в конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки. Курс лечения определяется лечащим врачом. Условия отпуска: по рецепту.

SENJU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

 <https://vk.com/vk.medforum>

 <https://www.youtube.com/umedportal>