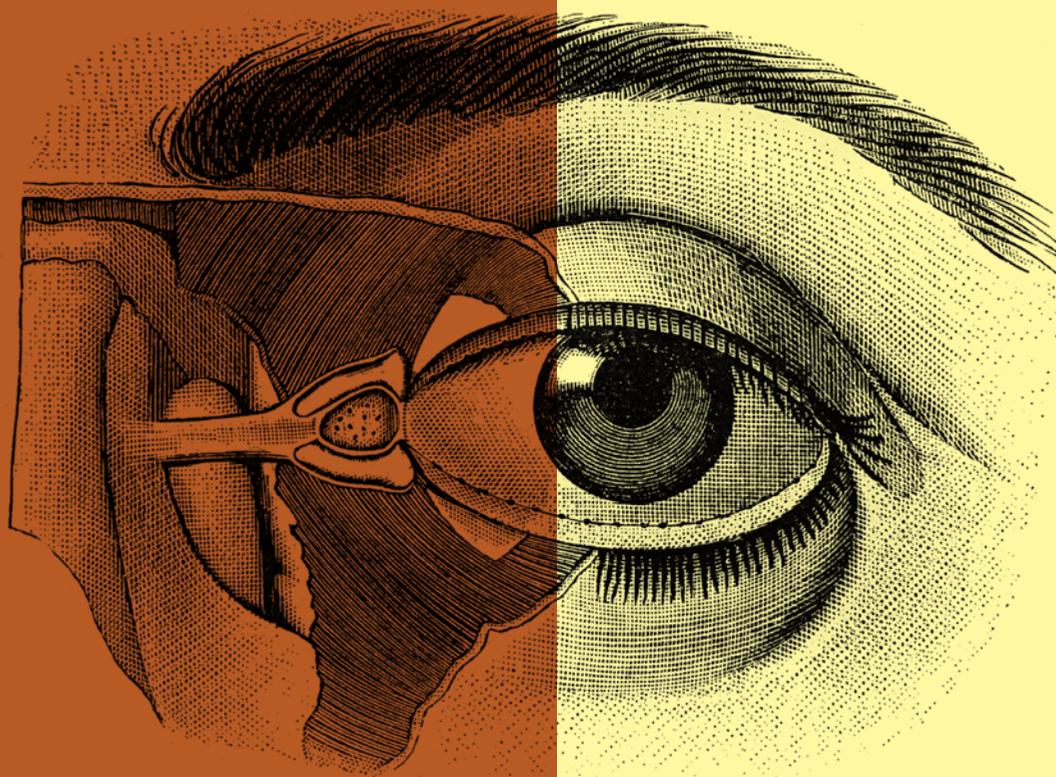


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **11** ТОМ 19
2023



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ №1

Эффективность
гипотензивной терапии
у пациентов
с неоваскулярной
глаукомой

6

Возможности
антиангиогенной терапии
при диабетическом
макулярном отеке

24

Рациональные подходы
к лечению
пациентов с глаукомой

62



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 11.
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)*
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, *член-корр. 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)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, 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)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 11.
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)*
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)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., 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)*
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)
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, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
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.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

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)
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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
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.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

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. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, 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. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, 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. 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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, 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

Е.Н. ХОМЯКОВА, К.И. ТАРАСКОВА, И.А. ЛОСКУТОВ
Оценка эффективности гипотензивной терапии
фиксированной комбинацией латанопроста/тимолола
у пациентов с неоваскулярной глаукомой 6

С.В. ЯНЧЕНКО, А.В. МАЛЫШЕВ, С.Н. САХНОВ,
А.Р. ЦЕЕВА, Г.Р. ОДИЛОВА
Коррекция состояния глазной поверхности у пациентов
с синдромом сухого глаза перед факоэмульсификацией катаракты 12

А.В. МАЛЫШЕВ, А.С. АПОСТОЛОВА, И.В. ГРИЩЕНКО,
З.Ж. АЛЬ-РАШИД, Т.Г. КАТХАНОВ, А.Ф. ТЕШЕВ,
З.А. БЕСЛАНГУРОВА
Непосредственные результаты сквозной кератопластики
с использованием различных стимуляторов репарации 18

Клиническая эффективность

Р.Н. АМИРКУЛИЕВА, Е.Н. ХОМЯКОВА, И.А. ЛОСКУТОВ
Современные возможности антиангиогенной терапии
диабетического макулярного отека 24

Обзор

Б.А. КАСЫГУЛОВА, Н.А. ГАВРИЛОВА, В.В. КАДЫШЕВ,
О.Ю. КОМОВА, П.В. ЯКУШЕВ
Фармакогенетические особенности эффективности
применения антиангиогенной терапии
при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации 28

Н.И. КУРЫШЕВА, С.Г. КАПКОВА, В.И. НАУМОВА,
О.А. ЕВДОКИМОВА
Молчание неоваскулярные мембраны. Обзор литературы 38

Лекции для врачей

У.С. ПЛЯСКИНА, М.А. ФРОЛОВ, И.В. ВОРОБЬЕВА,
А.М. ФРОЛОВ, В.В. БИРЮКОВ, С. ШАЛЛАХ
COVID-19 и офтальмология. Обзор литературы 46

С.В. СААКЯН, Е.Б. МЯКОШИНА, Д.Д. ГАРРИ,
Г.Ю. ТАРАСОВ, И.Ю. МЯКОШИН
Компьютерная (электронная) модель витального прогноза
у пациентов с начальной меланомой хориоидеи 52

Н.В. РЫКУН, И.А. ЛОСКУТОВ, Е.Н. ХОМЯКОВА,
А.В. КОВАЛЬЦОВА
Необходимость развития оптометрии как специальности
в текущей мировой реальности 58

Медицинский форум

Глаукома: современные вызовы и точки опоры 62

Contents

Clinical Studies

Ye.N. KHOMYAKOVA, K.I. TARASKOVA, I.A. LOSKUTOV
Evaluation of the Effectiveness of Antihypertensive Therapy
of a Fixed Combination of Latanoprost/Timolol in Patients
with Neovascular Glaucoma

S.V. YANCHENKO, A.V. MALYSHEV, S.N. SAKHNOV,
A.R. CEEVA, G.R. ODILOVA
The Ocular Surface State Correction
in Dry Eye Patients Before Cataract Phacoemulsification

A.V. MALYSHEV, A.S. APOSTOLOVA, I.V. GRISHCHENKO,
Z.Zh. AL-RASHID, T.G. KATKHANDOV, A.F. TESHEV,
Z.A. BESLANGUROVA
Direct Results of Through Keratoplasty Using Various Repair
Stimulants

Clinical Efficacy

R.N. AMIRKULIEVA, Ye.N. KHOMYAKOVA, I.A. LOSKUTOV
Modern Possibilities of Antiangiogenic Therapy of Diabetic
Macular Edema

Review

B.A. KASYGULOVA, N.A. GAVRILOVA, V.V. KADYSHEV,
O.Yu. KOMOVA, P.V. YAKUSHEV
Pharmacogenetic Features of the Efficacy
of Antiangiogenic Therapy in Neovascular Age-Related Macular
Degeneration

N.I. KURYSHEVA, S.G. KAPKOVA, V.I. NAUMOVA,
O.A. YEVDOKIMOVA
Nonexudative Macular Neovascularization. Literature Review

Clinical Lectures

U.S. PLYASKINA, M.A. FROLOV, I.V. VOROBYOVA,
A.M. FROLOV, V.V. BIRYUKOV, S. SHALLAKH
COVID-19 and Ophthalmology. Literature Review

S.V. SAAKYAN, Ye.B. MYAKOSHINA, D.D. GARRY,
G.Yu. TARASOV, I.Yu. MYAKOSHIN
Computer (Electronic) Model of Vital Prognosis in Patients
with Small Choroidal Melanoma

N.V. RYKUN, I.A. LOSKUTOV, Ye.N. KHOMYAKOVA,
A.V. KOVALTZOVA
The Need to Develop Optometry As a Specialty
in the Current World Reality

Medical Forum

Glaucoma: Modern Challenges and Support Points



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

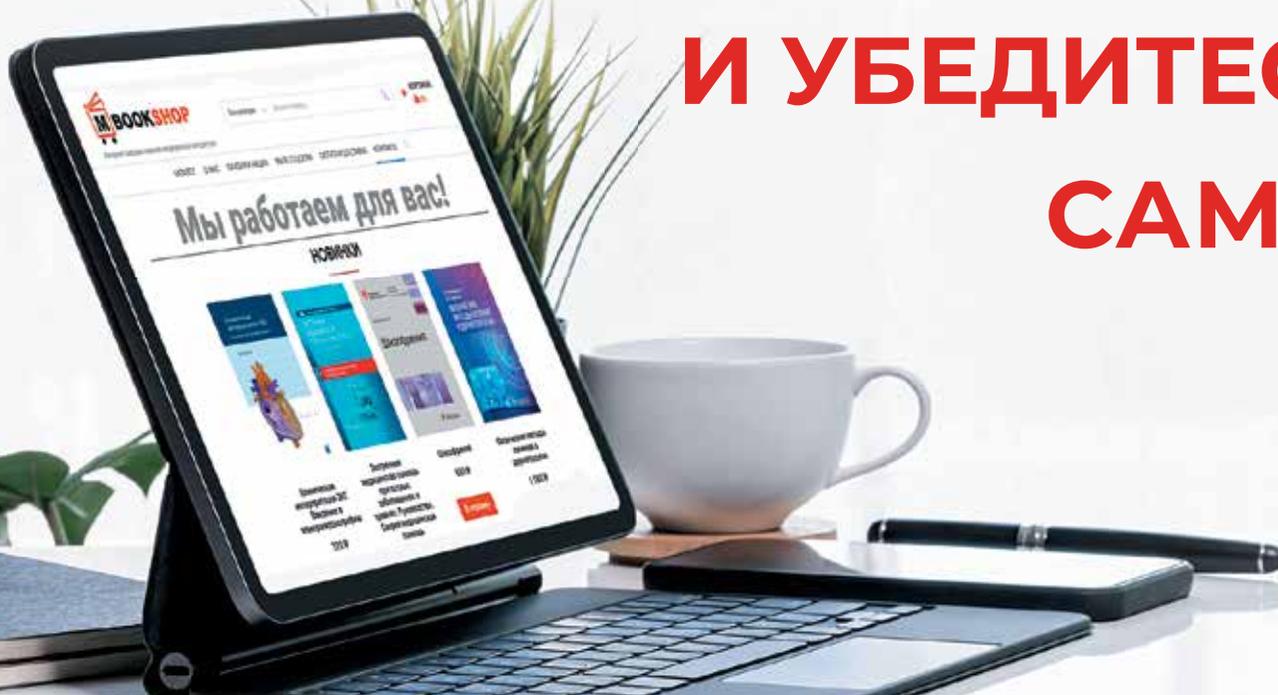
WWW.MBOOKSHOP.RU



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!**





Оценка эффективности гипотензивной терапии фиксированной комбинацией латанопроста/тимолола у пациентов с неоваскулярной глаукомой

Е.Н. Хомякова, к.м.н., К.И. Тараскова, И.А. Лоскутов, д.м.н.

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

Для цитирования: Хомякова Е.Н., Тараскова К.И., Лоскутов И.А. Оценка эффективности гипотензивной терапии фиксированной комбинацией латанопроста/тимолола у пациентов с неоваскулярной глаукомой. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 6–11. DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-6-11

Цель – количественная оценка гипотензивной терапии фиксированной комбинацией латанопроста 0,005% и тимолола 0,5% (Ксалаком) у пациентов с сахарным диабетом (СД) и некомпенсированной неоваскулярной глаукомой (НГ).

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование было включено 48 пациентов (33 (68,7%) мужчины, 15 (31,3%) женщин; 48 глаз) с СД 1-го и 2-го типов, поступивших в стационар для проведения панретинальной лазерной коагуляции сетчатки с симптомами вторичной некомпенсированной НГ. Средний возраст обследуемых составил 45,5 (35–53) года. В исследование включались пациенты с длительностью заболевания СД 15 (6/21) лет, средним уровнем гликированного гемоглобина 8,4% (7,5/10). Пациентов условно разделили на две группы по биомикроскопическим и гониоскопическим признакам. Оценивали снижение внутриглазного давления (ВГД), контроль толщины центральной зоны сетчатки перед началом лечения и через шесть и 12 месяцев, а также изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки.

Результаты. Ксалаком показал стойкое снижение ВГД на протяжении всего периода наблюдения. Уровень ВГД, по данным бесконтактной тонометрии у пациентов первой группы, снизился в течение трех недель более чем на 50% по сравнению с исходным и составил $22,7 \pm 1,7$ мм рт. ст. с последующим нарастанием эффекта к шестому месяцу. Обе группы продемонстрировали статистически значимое уменьшение центральной толщины сетчатки до 288 (227/391) мкм ($p < 0,001$) и увеличение максимально корригируемой остроты зрения к концу наблюдения, что было связано с полным регрессом новообразованных сосудов и частичным регрессом диабетического макулярного отека. Прогрессирующее изменение структурных параметров диска зрительного нерва у пациентов с НГ зафиксировано в конце срока наблюдения – $104,0 \pm 22,65$ и $92,57 \pm 12,4$ мкм соответственно.

Вывод. Стойкое снижение ВГД в течение первого месяца применения препарата Ксалаком и его стабильное сохранение на достигнутом уровне на протяжении периода наблюдения подтверждают его эффективность при НГ, развившейся на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии. Контроль толщины центральной зоны сетчатки показал ее статистически значимое уменьшение от исходного уровня ($p < 0,001$) через 12 месяцев, что было обусловлено регрессом диабетического макулярного отека. Прогрессирования неоваскуляризации у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией не отмечалось.

Ключевые слова: латанопрост, неоваскулярная глаукома, пролиферативная диабетическая ретинопатия



Введение

Актуальной проблемой современного здравоохранения остается борьба с хроническими осложнениями сахарного диабета (СД), в большинстве своем связанными с состоянием сосудов. К сожалению, эти осложнения приводят к длительной нетрудоспособности и/или летальному исходу. Распространенность диабета в мире возросла с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 г. [1].

Диабетическая ретинопатия считается ведущей причиной слепоты среди трудоспособного населения развитых стран [2].

Одним из тяжелых осложнений пролиферативной диабетической ретинопатии признается неоваскулярная глаукома (НГ). Увеличение популяции пациентов с СД приводит к быстрому росту распространенности НГ [3].

Причинами возникновения НГ могут быть также первичное поражение артерий (синдром дуги аорты, окклюзия сонной и центральной артерии сетчатки и др.), венозные нарушения (каротидно-кавернозная фистула, тромбоз вен сетчатки, болезнь Илза), пролиферативные сосудистые заболевания (хориоидальная гемангиома, болезнь Коатса, васкулит сосудов сетчатки, милиарные микроаневризмы Лебера, телеангиэктазия Риза), ретиношизис, ретинопатия недоношенных, а также новообразования, воспаления и травмы (меланома хориоидеи, ретинобластома, синдром Марфана, увеиты, эндофтальмиты, отслойка сетчатки, терминальная глаукома, опухоли и дистрофические процессы в радужной оболочке) [4].

Неоваскулярная глаукома характеризуется фиброваскулярной пролиферацией в переднем отрезке глаза, что препятствует оттоку внутриглазной жидкости через основные пути оттока. Стойкое и неконтролируемое повышение внутриглазного давления (ВГД) приводит к быстрому прогрессированию, выраженному болевому синдрому и снижению зрительных функций вплоть до их полной утраты [5]. Данные процессы могут долгое время протекать почти бессимптомно и незаметно для пациента [6].

Прогрессирование патологического процесса – от формирования новообразованных сосудов на радужной оболочке до развития НГ происходит в течение года в отсутствие лечения и, по данным некоторых авторов, достигает 41,4% [7].

Основным определяющим звеном патогенеза является развитие у пациентов с СД нарушений микрососудистой и сосудистой ауторегуляции, что сопровождается уменьшением кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва [6]. Гипоксия и ишемия сетчатки усугубляются утолщением базальной мембраны сосудов, увеличением продукции индуцированного гипоксией фактора 1, что приводит к нарушению нутритивной поддержки аксонов ганглиозных клеток (ГК) сетчатки, потере ГК сетчатки, а также истончению слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) [8].

Ткань сетчатки в процессе саногенеза продуцирует гепарин-связывающие факторы роста для ревааскуляризации ишемизированных зон: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов, фактор некроза опухоли, инсулиновый фактор роста и тромбоцитарный фактор роста. Наиболее значимый из них – VEGF присутствует в конъюнктиве, сетчатке и хориоиде. Он секретируется эндотелиальными клетками сосудов, астроцитами, клетками пигментного эпителия сетчатки и ГК. В норме участвует в поддержании жизнеспособности сетчатки, обладает прямым антиапоптотическим действием на фоторецепторы, клетки Мюллера и ГК сетчатки [9]. VEGF представляет собой гомодимерный гликопротеин, который запускает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, протеолиз и ремоделирование внеклеточного матрикса, образование капиллярной трубки. VEGF обеспечивает выживание и структурную целостность ретинального пигментного эпителия [10], оказывает антинейродегенеративный эффект и препятствует апоптозу ретинальных клеток в условиях ишемии-реперфузии [11]. Считается, что вазопротективный фактор активен лишь тогда, когда его количество достигает определенной критической величины, что приводит к дисбалансу между проангиогенным фактором VEGF и антиангиогенным фактором PEDF (фактор пигментного эпителия), обладающим сильным ингибирующим ангиогенез эффектом. Диффундируя в передний отрезок глаза, VEGF концентрируется во влаге передней камеры, достигая значения $1095,99 \pm 52,71$ пг/мл [12], запускает процесс патологической неоваскуляризации радужной оболочки и угла передней камеры (УПК) [9].

В настоящее время выделяют четыре стадии процесса развития НГ.

Первую стадию – прерубеотическую (бессимптомную) можно легко заподозрить при проведении флуоресцентной ангиографии. Первым признаком возникновения НГ является просачивание контраста из сосудов по краю зрачка, даже при абсолютно нормальной на первый взгляд радужке при биомикроскопии [13]. Одновременно происходят отграниченная ишемия зон сетчатки и неоваскуляризация диска зрительного нерва (ДЗН).

На второй стадии – преглаукомы, или рубеоза радужки, при биомикроскопии можно наблюдать ход тонких пучков сосудов по зрачковому краю, а иногда более крупные расширенные капилляры, прорастающие радиально в направлении УПК. По мере прорастания сосудов они продвигаются от основания радужки, постепенно разрастаясь на склеральную шпору и трабекулярную зону, занимая всю площадь радужной оболочки. Зрачок может вяло реагировать на свет. На этой стадии возможно повышение ВГД.

Третья стадия – стадия вторичной открытоугольной глаукомы характеризуется выраженным рубе-



озом радужки и УПК. Новообразованные сосуды разрастаются и занимают все большую площадь радужки. Из-за разрастания фиброваскулярной ткани и механического препятствия оттоку внутриглазной жидкости повышается ВГД, хотя при гониоскопии угол визуально остается открытым [14].

На заключительной, четвертой стадии – закрытоугольной глаукомы при биомикроскопии обнаруживаются застойная инъекция глазного яблока, диффузный отек роговицы, эктропион зрачка с ригидной реакцией на свет, рубец радужки, в передней камере возможны гифема и белковые фракции. Происходит сократительный процесс фиброваскулярной ткани вдоль ведущего сосуда от основания радужки к трабекулярной сети. Как следствие – закрытие УПК, окончательное изменение формы зрачка. Не исключен выворот листка пигментного эпителия радужки. ВГД колеблется от 40 мм рт. ст. и выше, пациенты жалуются на выраженный болевой синдром и снижение остроты зрения. При гониоскопии УПК может быть частично или полностью закрыт, иногда отек роговицы способен помешать адекватной визуализации и оценке состояния УПК.

Для пациентов с НГ, развившейся на фоне СД, панретинальная лазерная коагуляция сетчатки (ПРЛКС) считается золотым стандартом лечения, регресс неоваскуляризации после успешного выполнения лазерного воздействия может достигать 67–77%, компенсации уровня ВГД в пределах нормы с уменьшением количества гипотензивных капель удается добиться в 42% случаев [15]. Если выполнение ПРЛКС затруднено, можно применить криопексию сетчатки или транссклеральную циклофотокоагуляцию [16, 17]. Однако в настоящее время указанные оперативные вмешательства применяются достаточно редко из-за сложностей с подбором дозирования, выраженного повреждающего действия склеры и послеоперационного воспаления [18]. Вместе с тем после проведения ПРЛКС возникает частичный/полный регресс фиброваскулярной пролиферации переднего отрезка, но вопрос о стойком повышении ВГД остается открытым.

Современный алгоритм ведения пациентов с глаукомой регламентирует прежде всего снижение уровня ВГД в целях предотвращения развития или замедления прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. Предлагается использовать местную гипотензивную терапию с учетом факторов, влияющих на приверженность проводимой терапии [19].

Эффективность монотерапии ставится под сомнение с учетом быстрого и агрессивного характера течения заболевания. Наиболее оптимальными средствами, обеспечивающими стойкий гипотензивный эффект, считаются комбинированные препараты [20]. Применение таких средств позволяет избежать или отсрочить хирургическое вмешательство

у 60–75% пациентов, а также существенно снизить болевой синдром [21].

Согласно данным нескольких метаанализов, аналоги простагландинов не повышают риск макулярно-го отека после факоэмульсификации катаракты [22], а также характеризуются выраженным гипотензивным эффектом, особенно в виде фиксированных комбинаций (ФК) с тимололом [23]. Учитывая это, было принято решение провести анализ применения ФК латанопроста и тимолола.

Цель работы – количественная оценка гипотензивной терапии ФК латанопроста 0,005% и тимолола 0,5% (Ксалаком) у пациентов с СД и некомпенсированной НГ.

Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное исследование проведено в офтальмологическом отделении Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. В исследовании участвовали 48 пациентов (33 (68,7%) женщины, 15 (31,3%) мужчин; 48 глаз) – 32 пациента с СД 1-го типа и 16 пациентов с СД 2-го типа с симптомами вторичной некомпенсированной НГ, поступивших в стационар для проведения ПРЛКС. Длительность заболевания СД – 15 (6/21) лет, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 8,4% (7,5/10), средний возраст – 45,5 (35/53) года.

Проведен полный комплекс необходимого офтальмологического исследования, включавший визиометрию стандартным методом с использованием проектора оптометров и набора корректирующих стекол с подбором максимальной коррекции, пахиметрию, биомикроофтальмоскопию, бесконтактную тонометрию, гониоскопию, периметрию, оптическую когерентную томографию для оценки состояния макулярной зоны сетчатки и ДЗН на аппарате SPECTRALIS HRA+OCT (HEIDELBERG ENGINEERING GmbH, Германия). Средний уровень ВГД, по данным бесконтактной тонометрии, составил $41,3 \pm 4,6$ мм рт. ст., 23 пациента не применяли гипотензивных препаратов, у 25 медикаментозный режим был неэффективен. Всем пациентам назначали комбинированный препарат Ксалаком по одной капле в конъюнктивальный мешок однократно вечером.

Критериями невключения в исследование были наличие в анамнезе травм глаза, кераторефракционных хирургических операций, инфекционных и воспалительных заболеваний глаз в течение последних трех месяцев; выраженный синдром сухого глаза; отягощенный аллергологический анамнез. Выраженность нежелательных реакций оценивалась по пятибалльной шкале, где максимальной степени соответствовало 5 баллов.

Пациентов условно разделили на две группы по биомикроскопическим и гониоскопическим признакам. В первую вошли пациенты, у которых при биомикроскопии можно было увидеть ход тонких



пучков сосудов по зрачковому краю, в УПК они разрастались до склеральной шпоры (31 (64,5% глаз), во вторую – пациенты, у которых при биомикроскопии сосуды занимали почти всю площадь радужной оболочки, в УПК – нижнюю треть трабекулярной зоны (17 (35,5%) глаз).

При обработке результатов клинического исследования использовали методы непараметрической статистики. Рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (25-й/75-й процентиль) для характеристики рассеяния в выборке. Парные исследования при наличии трех независимых групп проводили после их проверки на статистически значимые различия ($p < 0,05$) с помощью теста Краскела – Уоллиса. Обработку данных осуществляли с использованием пакета StatPlus.mac OS10.0.

Результаты

По таким характеристикам, как продолжительность заболевания СД, уровень HbA1c, ВГД, острота зрения, центральная толщина роговицы, пациенты исследуемых групп статистически значимо не различались (табл. 1).

У всех пациентов (48 (100%) глаз) после начала использования препарата наблюдалось уменьшение ВГД. Его уровень, по данным бесконтактной тонометрии у пациентов первой группы, снизился в течение трех недель более чем на 50% по сравнению

с исходным и составил $22,7 \pm 1,7$ мм рт. ст. с последующим нарастанием эффекта к шестому месяцу (табл. 2). Во второй группе (17 пациентов, 17 глаз) уровень ВГД также значительно снизился (табл. 2), но не достиг целевого значения в первые три недели применения. Примечательно, что гипотензивный эффект сохранял тенденцию к нарастанию в течение года.

Анализ количества нежелательных явлений при использовании Ксалакома показал, что полученные нами данные существенно не отличались от таковых у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Зарегистрированы такие класс-специфические нежелательные реакции, как слезотечение – $1,2 \pm 0,3$ балла, ощущение загуманного зрения – $1,6 \pm 0,3$ балла, ощущение инородного тела в глазу – $1,3 \pm 0,5$ балла. Нежелательных реакций, потребовавших изменения или отмены лечения, не зафиксировано.

Допуская опасность развития макулярного отека на фоне лечения аналогами простагландинов [25], проводили контроль толщины центральной зоны сетчатки (ЦТС) перед началом лечения, через шесть и 12 месяцев (табл. 1).

Обе группы показали статистически значимое уменьшение ЦТС до 288 (227/391) мкм ($p < 0,001$) и увеличение максимально корригируемой остроты зрения к концу наблюдения, что было связано

Таблица 1. Основные показатели пациентов исследуемых групп

| Показатель | Первая группа | Вторая группа |
|---------------------------|--------------------|--------------------|
| Количество глаз | 31 | 17 |
| HbA1c, % | 8 (6,8/8,4) | 8,9 (6,6/10) |
| ВГД, мм рт. ст. | 12 (11–14) | 13 (10–16) |
| ЦТС до лечения, мкм | 310 (247/424) | 300 (270/420) |
| ЦТС через 6 месяцев, мкм | 269 (227/310)* | 316 (255/371)* |
| ЦТС через 12 месяцев, мкм | 250 (227/360)* | 326 (255/391)* |
| МКОЗ | 0,6 (0,4/0,7) | 0,5 (0,2/0,6) |
| ЦТР, мкм | $550,0 \pm 28,9^*$ | $548,0 \pm 14,3^*$ |

* Достоверно по сравнению со значением до лечения, $p < 0,05$.

Примечание. ЦТС – центральная толщина сетчатки. МКОЗ – максимально корригируемая острота зрения. ЦТР – центральная толщина роговицы.

Таблица 2. Средний уровень ВГД на фоне терапии Ксалакомом

| Показатели | При поступлении для проведения ПРЛКС | | Через 3 недели | | Через 3 месяца | | Через 6 месяцев | | Через год | |
|-----------------|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа |
| ВГД, мм рт. ст. | $38,8 \pm 4,6$ | $43,9 \pm 2,6$ | $22,7 \pm 1,7$ | $25,7 \pm 2,7$ | $19,7 \pm 1,8$ | $24,7 \pm 1,8$ | $18,4 \pm 2,2$ | $24,4 \pm 2,1$ | $18,7 \pm 1,8$ | $22,7 \pm 1,8$ |
| Количество глаз | 31 | 17 | 31 | 17 | 31 | 17 | 31 | 17 | 31 | 17 |



Аналоги простагландинов не повышают риск макулярного отека после факоэмульсификации катаракты, а также характеризуются выраженным гипотензивным эффектом, особенно в виде фиксированных комбинаций с тимололом. На стадии открытоугольной глаукомы при вторичной некомпенсированной неоваскулярной глаукоме комбинированный гипотензивный препарат Ксалаком эффективно снижает ВГД и может быть использован у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Выраженное снижение ВГД отмечается в течение первого месяца применения препарата

с полным регрессом новообразованных сосудов и частичным диабетическим макулярным отеком. Изменение толщины СНВС – один из важнейших маркеров прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. Прогрессирующее изменение структурных параметров ДЗН у пациентов с НГ отмечалось в конце срока наблюдения. Исходно в первой и второй группах показатель составлял $104,0 \pm 22,65$ и $92,57 \pm 12,4$ мкм соответственно. Скорость уменьшения толщины ретинального слоя нервных волокон в первой группе составила $2,13$ мкм/г (-2,0%), во второй – $2,56$ мкм/г (-2,78%) в первый год исследования.

Заключение

На стадии открытоугольной глаукомы при вторичной некомпенсированной НГ комбинированный гипотензивный препарат Ксалаком эффективно снижает ВГД и может быть использован у пациентов

с пролиферативной диабетической ретинопатией. Выраженное снижение ВГД отмечалось в течение первого месяца применения препарата, уровень ВГД оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения.

Различий в профиле безопасности и переносимости терапии не установлено. Выраженность основных нежелательных реакций на фоне применения ФК у пациентов с НГ не превышала 1,6 балла по пятибалльной шкале.

Контроль ЦТС показал ее статистически значимое уменьшение от исходного уровня ($p < 0,001$) через 12 месяцев, что было связано с регрессом диабетического макулярного отека.

Возникшее прогрессирующее изменение структурных параметров толщины СНВС может быть обусловлено лазерной коагуляцией сетчатки [24].

Прогрессирования неоваскуляризации у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией не наблюдалось. Возможно, это связано с нейропротекторным эффектом простагландинов: в результате снижения накопления лактата в сетчатке и активности ксантинооксидазы уменьшается количество апоптотических клеток во всех слоях сетчатки. Кроме того, простагландины способны влиять на активность циклооксигеназы и синтазы оксида азота, препятствуя нейротоксическим процессам, вызванным ишемией, а также на увеличение жизнеспособности ГК сетчатки, стимулируя их рост и дифференцировку [19].

Таким образом, связь патогенетических механизмов развития СД и НГ, особенности их коморбидного течения представляют особый междисциплинарный исследовательский интерес и являются предметом дискуссий. В патогенезе и глаукомы, и СД много общих механизмов. Важными характеристиками структурными признаками являются апоптоз ГК сетчатки и истончение слоя ретинальных волокон. Своевременное применение патогенетически оправданной терапии с использованием ПРЛКС и гипотензивных ФК с нейропротекторным эффектом позволяет добиваться более длительного сохранения зрительных функций. ●

Литература

1. Глобальный доклад по диабету. Всемирная организация здравоохранения, 2018. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Бальжинимаев Э.Б., Жигаев Г.Ф., Рябов М.П., Скорик О.С. Диабетическая ретинопатия (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 6: 130–134.
3. Tang Y., Shi Y., Fan Z. The mechanism and therapeutic strategies for neovascular glaucoma secondary to diabetic retinopathy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1102361.
4. Sirisha S., Tanuj D., Taraprasad D., et al. Neovascular glaucoma – a review. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 3: 525–534.
5. Егоров Е.В., Ботабекова Т.К., Веселовская З.Ф. и др. Межнациональное руководство по глаукоме. Т. 2. Клиника глаукомы. М.: Офтальмология, 2016.
6. Исахова А.Г., Золотарев А.В., Викторов Д.А. и др. Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (2): 62–69.
7. Fernández-Vigo J., Castro J., Macarro A. Diabetic iris neovascularization. Natural history and treatment. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2009; 75 (1): 89–93.
8. Caldwell R.B., Bartoli M., Behzadian M.A., et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003; 19 (6): 442–455.



9. Barac I.R., Pop M.D., Gheorghe A.I., Taban C. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. Rom. J. Ophthalmol. 2015; 59 (1): 24–28.
10. Конеинов В.И., Климонтов В.В., Черных В.В., Тянь Н.В. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы антиVEGF-терапии (обзор литературы). Офтальмохирургия. 2013; 4: 111–115.
11. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr. Rev. 2004; 25: 581–611.
12. Li Y., Hu D., Lv P., et al. Expression of platelet-derived growth factor-C in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma and its correlation with vascular endothelial growth factor. Eur. J. Ophthalmol. 2020; 30 (3): 500–505.
13. Havens S.J., Gulati V. Neovascular glaucoma. Dev. Ophthalmol. 2016; 55: 196–204.
14. Yang H., Yu X., Sun X. Neovascular glaucoma: handling in the future. Taiwan J. Ophthalmol. 2018; 8 (2): 60–66.
15. Lipatov D.V., Smirnova N.B., Aleksandrova V.K. Modern algorithm for laser retinal coagulation in diabetic retinopathy. Diabetes mellitus. 2007; 10 (3): 45. (In Russ.).
16. Юрьева Т.Н., Кузьмин С.В., Бурый В.В. Лазерная и криохирургия неоваскулярной глаукомы. Вестник ТГУ. 2015; 20 (3): 723–727.
17. Шуко А.Г., Бронский Д.И., Зайка В.А., Злобин И.В. Оценка эффективности комбинированной криохирургии сетчатки и цилиарного тела у пациентов с неоваскулярной глаукомой. Практическая медицина. 2013; 1–3 (70): 36–38.
18. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C., Sodre S.L. Neovascular glaucoma: a review. Int. J. Retina Vitreous. 2016; 2: 26.
19. Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б. Гипотензивная и нейропротективная терапия глаукомы: реалии и перспективы. Клиническая офтальмология. 2019; 19 (3): 128–135.
20. Kashiwagi K., Chono E., Koesters S., et al. Persistence and treatment patterns of fixed combination drugs for glaucoma: a retrospective claims database study in Japan. BMC Ophthalmology. 2020; 20 (1): 223.
21. Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г. Гипотензивная эффективность комбинированной терапии в лечении вторичной неоваскулярной глаукомы. Глаукома. 2010; 4: 29–31.
22. Hernstadt D.J., Husain R. Effect of prostaglandin analogue use on the development of cystoid macular edema after phacoemulsification using STROBE statement methodology. J. Cataract. Refract. 2017; 43 (4): 564–569.
23. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., et al. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012; 7 (9): e45079.
24. Yang H.S., Kim J.G., Cha J.B., et al. Quantitative analysis of neural tissues around the optic disc after panretinal photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. PLoS One. 2017; 12 (10): e0186229.

Evaluation of the Effectiveness of Antihypertensive Therapy of a Fixed Combination of Latanoprost/Timolol in Patients with Neovascular Glaucoma

Ye.N. Khomyakova, PhD, K.I. Taraskova, I.A. Loskutov, PhD

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

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

The aim was to quantify the hypotensive therapy of a fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% (Xalacom) in patients with diabetes mellitus (DM) and uncomensated neovascular glaucoma (NG).

Material and methods. A single-center retrospective study included 48 patients (33 (68.7%) men, 15 (31.3%) women; 48 eyes) with type 1 and type 2 DM admitted to the hospital for panretinal laser retinal coagulation with symptoms of secondary uncomensated NG. The average age of the subjects was 45.5 (35–53) years. The study did not include patients with a duration of DM disease of 15 (6/21) years, an average level of glycated hemoglobin of 8.4% (7.5/10). Patients were conditionally divided into two groups according to biomicroscopic and gonioscopic signs. A decrease in intraocular pressure (IOP), control of the thickness of the central retinal zone before the start of treatment and after six and 12 months, as well as changes in the thickness of the retinal nerve fiber layer were evaluated.

Results. Xalacom showed a persistent decrease in IOP throughout the entire examination period. The level of IOP, according to non-contact tonometry in patients of the first group, decreased by more than 50% within three weeks compared to the baseline and amounted to 22.7 ± 1.7 mm Hg with a subsequent increase in the effect by the sixth month. Both groups demonstrated a statistically significant decrease in the central retinal thickness to 288 (227/391) microns ($p < 0.001$) and an increase in maximally corrected visual acuity by the end of observation, which was associated with complete regression of newly formed vessels and partial diabetic macular edema. Progressive changes in the structural parameters of the optic nerve disc in patients with NG were recorded at the end of the follow-up period – 104.0 ± 22.65 and 92.57 ± 12.4 micron, respectively.

Conclusion. A persistent decrease in IOP during the first month of drug use and its stable maintenance at the achieved level during the observation period confirm the effectiveness of Xalacom in proliferative diabetic retinopathy complicated by NG. The control of the thickness of the central retinal zone showed its statistically significant decrease from the baseline level ($p < 0.001$) after 12 months, which was due to the regression of diabetic macular edema. There was no progress in neovascularization in patients with proliferative diabetic retinopathy.

Key words: latanoprost, neovascular glaucoma, proliferative diabetic retinopathy



¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет

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

³ Бухарский
государственный
медицинский
институт

Коррекция состояния глазной поверхности у пациентов с синдромом сухого глаза перед факоэмульсификацией катаракты

С.В. Янченко, д.м.н., проф.^{1,2}, А.В. Малышев, д.м.н., проф.^{1,2},
С.Н. Сахнов, д.м.н.¹, А.Р. Цеева², Г.Р. Одилова, к.м.н.³

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Янченко, eye2105sv@gmail.com

Для цитирования: Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. и др. Коррекция состояния глазной поверхности у пациентов с синдромом сухого глаза перед факоэмульсификацией катаракты. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 12–16.
DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-12-16

Цель – сравнительная оценка эффективности различных подходов к слезозаместительной терапии у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) перед факоэмульсификацией катаракты (ФЭК).

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов с ССГ легкой степени и катарактой, которым до выполнения ФЭК проводили коррекцию состояния глазной поверхности: инстилляцию увлажняющего офтальмологического раствора (три раза в сутки в течение месяца). Пациенты первой группы ($n = 20$) получали инстилляцию эмульсии типа «жир – вода», пациенты второй – инстилляцию 0,24%-ной гиалуроновой кислоты (ГК; Артелак Всплеск). Критериями эффективности служили показатель OSDI, время разрыва слезной пленки (ВРСП, тест Нурна), показатель ксероза (ПК) по Bijsterveld (балл). Контрольные точки – включение в исследование, спустя месяц терапии. Статистическая обработка включала расчет среднего и его стандартного отклонения ($M \pm s$), оценку эффективности терапии в пределах каждой группы (t -критерий Уилкоксона), сравнительную оценку эффективности терапии между группами наблюдения (U -критерий Манна – Уитни).

Результаты. Статистически значимое снижение OSDI и повышение ВРСП отмечались в обеих группах, положительная динамика указанных показателей была достоверно более выраженной у больных второй группы. Достоверное снижение ПК зафиксировано у пациентов второй группы. Положительная тенденция к снижению ПК у пациентов первой группы в указанные сроки наблюдения оказалась статистически незначимой.

Заключение. У пациентов с ССГ легкой степени обе лечебные тактики – инстилляцией эмульсии типа «жир – вода» и инстилляцией ГК 0,24% продемонстрировали эффективность в коррекции состояния глазной поверхности перед ФЭК. Вместе с тем положительная динамика OSDI и ВРСП в результате терапии была достоверно более выраженной после инстилляций ГК 0,24%, что скорее всего обусловлено достоверным снижением ПК. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, слезозамещение, гиалуроновая кислота

Факоэмульсификация катаракты (ФЭК) является наиболее частым хирургическим вмешательством у лиц старшей возрастной группы (пациенты пожилого и старческого возраста) и в настоящее время характеризуется хорошим профилем безопасности [1, 2]. Тем не менее нередким осложнением ФЭК считается синдром сухого глаза (ССГ), который у части пациентов приводит к снижению их удовлетворенности результатами хирургии как за счет возникновения субъективного дискомфорта (ощущение жжения, зри-

тельные флуктуации, снижение скорости чтения из-за увеличения времени распознавания текстовых фрагментов, непереносимость длительной работы с мониторами), так и за счет отклонений от прогнозируемой целевой рефракции [3–6].

Вместе с тем фоновые возрастные изменения глазной поверхности по типу ССГ выявляются у значительного числа пациентов уже на этапе планирования ФЭК [4, 7, 8]. Так, по данным ранее проведенных нами исследований, гиперсекреторный ССГ легкой степени (в соответствии



с классификацией В.В. Бржеского и соавт., 2003; 2016) диагностируется у 25,5% пациентов с катарактой до ФЭК, а ССГ средней степени – у 27,7% больных [8]. При этом среди пациентов с ССГ легкой степени наиболее часто выявляется его клиничко-патогенетический вариант, обусловленный липидодефицитом, ассоциированным с дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ) [8]. С учетом того, что в ряде случаев ФЭК существенно отягощает фоновые изменения глазной поверхности и, как следствие, приводит к клинической манифестации ССГ (так называемый ятрогенный сухой глаз в терминологии TFOS DEWS II), актуальной задачей современной офтальмологии остается дальнейшая оптимизация подходов к своевременной диагностике и терапии ССГ у пациентов с катарактой на этапе планирования ее хирургического лечения [4, 7, 9]. В ходе настоящего исследования мы решили оценить эффективность различных подходов к предоперационной коррекции состояния глазной поверхности у пациентов с катарактой и ССГ легкой степени в условиях липидодефицита до выполнения ФЭК. По данным литературы, больным с гиперсекреторным ССГ легкой степени на фоне липидодефицита обычно рекомендуют применение инстилляций эмульсий типа «жир – вода» (механизм лечебного воздействия – «протезирование» липидного слоя слезной пленки) [9, 10]. Другая лечебная тактика включает инстилляции жидких увлажняющих растворов без консерванта низкой или средней вязкости (механизм воздействия – связывание избыточного водного компонента нативной слезной пленки в условиях гиперсекреторного ССГ) [9–11].

Основой многих увлажняющих средств служит гиалуроновая кислота (ГК), что обусловлено ее участием в стабилизации слезной пленки и увлажнением поверхности глаза. Речь идет об увеличении времени разрыва слезной пленки (ВРСП) у пациентов с ССГ легкой степени за счет удержания водного компонента нативной слезной пленки (СП), увеличении ВРСП у больных с ССГ средней, тяжелой и особо тяжелой степени путем «протезирования» водно-муцинового слоя СП и связывания остаточного объема нативной СП, репаративном воздействии на эпителиальную выстилку конъюнктивы и роговицы (что в свою очередь способствует дальнейшей стабилизации СП) [9, 10–15]. Описана также способность ГК при местном применении увеличивать продукцию водного и муцинового компонентов СП, уменьшать выраженность воспаления глазной поверхности и соответственно купировать субъективные симптомы и объективные признаки ССГ [16]. Кроме того, результаты метаанализа свидетельствуют о том, что инстилляции ГК позволяют уменьшить явления эвапорации, снизить осмолярность СП, риск повреждения глазной поверхности и улучшить состояние бокаловидных клеток, эпителиоцитов и мейбомиевых желез [17].

Таким образом, проведение инстилляций ГК может быть рекомендовано в целях терапии как ССГ, связанного с повышенной испаряемостью СП (гиперсекреторный ССГ легкой степени), так и ССГ, обусловленного водододефицитом (ССГ средней, тяжелой и особо тяжелой степени в соответствии с классификацией В.В. Бржеского) [10, 17].

Ряд авторов рекомендуют применение инстилляций ГК в силу репаративных свойств в качестве дополнительного сопровождения после офтальмохирургических вмешательств [18]. С нашей точки зрения, увлажняющие средства на основе ГК также могут быть препаратом выбора для проведения предоперационной или периоперационной коррекции состояния глазной поверхности у пациентов с катарактой (до и после ФЭК) [19].

Приведенные факты определили актуальность и цель настоящего исследования, в рамках которого выполнена сравнительная оценка двух подходов к предоперационной коррекции состояния глазной поверхности у пациентов с ССГ легкой степени: на основе инстилляций эмульсий типа «жир – вода»; на основе инстилляций офтальмологического раствора ГК 0,24% без консерванта (Артелак Всплеск). Данное увлажняющее средство (Артелак Всплеск) было выбрано в силу не только перечисленных эффектов ГК, но и отсутствия в нем консерванта. Другим моментом, обусловившим выбор, стала концентрация активного компонента препарата. Согласно данным научной литературы, эффективность офтальмологических растворов ГК возрастает с увеличением ее концентрации [20]. Вместе с тем указанное увлажняющее средство не является гелем, что определяет возможность его применения у пациентов с ССГ легкой степени [10].

Цель – провести сравнительную оценку эффективности различных подходов к слезозаместительной терапии у пациентов с ССГ перед ФЭК.

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов (40 глаз; 18 мужчин, 22 женщины; средний возраст – 66,8 ± 3,3 года) с сенильной катарактой и ССГ легкой степени (по В.В. Бржескому и соавт., 2016) до выполнения ФЭК [10]. Помимо стандартного офтальмологического обследования у всех пациентов определяли показатель OSDI (балл по 100-балльной шкале), ВРСП (тест Норна, с), оценивали объем суммарной слезопродукции с помощью теста Ширмера-1 (ТШ-1, мм), рассчитывали показатель ксероза (ПК) по Bijsterveld при окрашивании лиссаминовым зеленым (балл по девятибалльной шкале), анализировали состоятельность липидного слоя СП (полуколичественный цветовой тест на липидинтерференцию по М.С. Норн в модификации J.S. Lopez Garsia, 2003) и функции мейбомиевых желез (компрессионный тест по М.С. Норн в модификации D.R. Korb, 2002) [4, 9, 21–26]. Липидный слой СП считали состоятельным при появлении типичной интерференционной картины в условиях прикрывания глазной щели приблизительно на 50% [24]. В отсутствие интерференционной картины в указанных условиях (что свидетельствовало об уменьшении толщины липидного слоя СП менее 65 нм) диагностировали липидодефицит [24]. Отсутствие дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) определяли, если при проведении компрессионного теста (по М.С. Норн в модификации D.R. Korb) прозрачный секрет выделялся не менее чем из 75% выводных протоков мейбомиевых желез [22, 26]. О ДМЖ легкой степени говорили в том случае, если прозрачный или «молочный» секрет



выделялся не менее чем из 50% протоколов желез. ДМЖ средней степени диагностировали при выделении густого секрета менее чем из 50% протоколов, тяжелой степени – при выделении густого секрета менее чем из 25% протоколов мейбомиевых желез [22, 26]. Критерием наличия водodefицита считали величину суммарной слезопродукции, по данным ТШ-1, менее 15 мм [4, 9].

Критерии включения: начальная, незрелая, зрелая сенильная катаракта; ССГ легкой степени (отсутствие водodefицита); OSDI > 15 баллов; липидodefицит; ДМЖ. Критерии исключения: осложненная катаракта; перезрелая катаракта; ССГ средней, тяжелой и особо тяжелой степени; глаукома; отслойка сетчатки; сахарный диабет. Согласно дизайну, это было проспективное открытое рандомизированное исследование. Его участники были рандомизированы в две группы (блоковая рандомизация) в зависимости от вида предоперационной коррекции состояния глазной поверхности (инстиляция различных увлажняющих средств три-четыре раза в сутки в течение месяца). Пациенты первой группы (n = 20; 20 глаз) получали инстиляции эмульсии типа «жир – вода», пациенты второй – инстиляции офтальмологического раствора ГК 0,24% без консерванта (Артелак Всплеск). Контрольные точки: осмотр при включении в исследование; осмотр после месяца предоперационной подготовки. Критерием эффективности коррекции состояния глазной поверхности служили динамика OSDI, ВРСР и ПК по Bijsterveld в результате слезозаместительной терапии.

Статистическая обработка включала расчет среднего (M) и его стандартного квадратического отклонения (s), оценку эффективности терапии в пределах каждой группы (t-критерий Уилкоксона), сравнительную оценку эффективности терапии между группами (U-критерий Манна – Уитни) [27]. Различия считались достоверными при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты терапии в группах сравнения представлены в таблице. Как видно из таблицы, на момент включения в исследование после рандомизации между пациентами обеих групп статистически значимые различия в величине показателей, характеризующих состояние глазной поверхности (OSDI, ВРСР, ТШ-1, ПК, ДМЖ), отсутствовали. Необходимо отметить, что, по результатам

цветового полуколичественного теста на липидинтерференцию, у всех участников исследования определялся липидodefицит (снижение толщины липидного слоя СП менее 65 нм) и диагностировалась ДМЖ (у подавляющего числа пациентов – средней степени тяжести в соответствии с критериями D.R. Korb) [22]. Водodefицит у всех обследованных отсутствовал. Таким образом, в исследование были включены пациенты с ССГ легкой степени в условиях липидodefицита, вероятной причиной которого была ДМЖ.

У пациентов обеих групп зафиксировано статистически значимое увеличение ВРСР как после лечебного воздействия, основанного на «протезировании» липидного слоя СП (первая группа: инстиляции эмульсии типа «жир – вода»), так и после применения лечебной тактики, предусматривавшей «связывание» избыточного водного компонента нативной СП. Это соотносится с данными ряда авторов, а также результатами исследований, проведенных нами ранее [9, 10, 19]. Достоверное увеличение ВРСР привело к достоверному снижению выраженности субъективных симптомов ССГ в обеих группах наблюдения (результаты оценки показателя OSDI). У большинства пациентов указанный показатель достиг значений, характеризующих состояние нормы (OSDI < 15 баллов). У части пациентов ВРСР не достигло нормальных значений, что свидетельствовало о необходимости дальнейшего проведения терапии, поскольку максимальная предоперационная коррекция состояния глазной поверхности позволяет улучшить профиль безопасности ФЭК (минимизировать риск ошибок в достижении целевой рефракции, обеспечить высокую субъективную удовлетворенность пациентов результатами хирургии, минимизировать риск развития клинически значимого послеоперационного ССГ) [3–5].

Динамика величины суммарной слезопродукции, по данным ТШ-1, в указанные сроки наблюдения оказалась статистически незначимой у всех пациентов. Оценка функциональной активности мейбомиевых желез на фоне слезозаместительной терапии ожидаемо показала легкую, но статистически незначимую тенденцию к снижению тяжести ДМЖ в обеих группах, что соотносится с данными ранее проведенных нами исследований [28]. С нашей точки зрения, у этой категории пациентов дальнейшая нормализация состояния глазной поверхности

Динамика состояния глазной поверхности в результате терапии, M ± SD

| Оцениваемые показатели | Пациенты с ССГ легкой степени в условиях липидodefицита | | | |
|---------------------------------|---|-------------------------|---|---------------------------|
| | 1-я группа: инстиляции эмульсии «жир – вода» | | 2-я группа: инстиляции 0,24%-ной гиалуроновой кислоты | |
| | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии |
| OSDI, балл | 25,5 ± 2,1 ¹ | 17,8 ± 1,6 ² | 26,5 ± 1,9 | 13,1 ± 1,8 ^{2,3} |
| Время разрыва слезной пленки, с | 6,6 ± 0,7 ¹ | 7,5 ± 0,8 ² | 6,5 ± 0,6 | 8,1 ± 0,8 ^{2,3} |
| Тест Ширмера-1, мм | 18,75 ± 2,1 ¹ | 18,3 ± 2,2 ¹ | 18,25 ± 2,6 | 18,15 ± 2,7 |
| Ксероз, балл | 2,1 ± 0,3 ¹ | 1,8 ± 0,4 | 2,2 ± 0,2 | 1,1 ± 0,3 ^{2,3} |
| ДМЖ, балл | 2,3 ± 0,47 ¹ | 2,2 ± 0,3 ¹ | 2,2 ± 0,41 | 2,05 ± 0,2 |

¹ Различия между первой и второй группами достоверны (U-критерий Манна – Уитни; p > 0,05).

² Различия достоверны относительно состояния до терапии в пределах группы (t-критерий Уилкоксона; p < 0,05).

³ Различия между первой и второй группами достоверны (U-критерий Манна – Уитни; p < 0,05).

Примечание. OSDI – ocular surface discomfort index. ДМЖ – дисфункция мейбомиевых желез.



может быть связана с проведением так называемой терапевтической гигиены век – патогенетически ориентированного лечебного воздействия, направленного на восстановление функциональной активности мейбомиевых желез в условиях ДМЖ и частичную компенсацию липидодефицита, что дает возможность дополнительно стабилизировать состояние СП [28].

ПК по Bijsterveld при окрашивании лиссаминовым зеленым в обеих группах продемонстрировал тенденцию к снижению на фоне слезозаместительной терапии. Такая положительная тенденция в первой группе в указанные сроки наблюдения оказалась статистически незначимой. Напротив, во второй группе (инстилляцией ГК 0,24%) снижение показателя ксероза было статистически достоверным. По-видимому, подобные результаты можно объяснить репаративным воздействием ГК на эпителиальную выстилку роговицы и конъюнктивы [14, 16, 17]. С учетом этого применение увлажняющих средств на основе ГК может быть рекомендовано не только в целях предоперационной коррекции состояния глазной поверхности, но и для послеоперационного фармакологического сопровождения ФЭК, что соотносится с данными нескольких ранее проведенных исследований [13, 18]. В то же время достоверное снижение ПК во второй группе может быть связано с высокой концентрацией офтальмологического раствора ГК (0,24%), который мы выбрали для проведения настоящего исследования. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в указанные сроки наблюдения у пациентов с ССГ легкой степени на фоне липидодефицита эффективность в отношении влияния на ВРСП и OSDI продемонстрировали обе тактики: подход к слезозамещению, основанный на применении эмульсии типа «жир – вода» (увеличение ВРСП за счет «протезирования» липидного слоя СП), и подход, предусматривающий инстилляцию офтальмологического раствора ГК 0,24% (увеличение ВРСП путем удержания водного компонента нативной СП). Однако у пациентов второй группы (инстилляцией офтальмологического раствора ГК 0,24%) положительная динамика ВРСП и OSDI оказалась более выраженной, чем у больных первой группы

(инстилляцией эмульсии типа «жир – вода»). Указанные различия были статистически значимыми (см. таблицу). С нашей точки зрения, этот результат может быть связан с достоверным снижением ПК у пациентов второй группы вследствие репаративного воздействия ГК.

Полученные нами результаты, безусловно, требуют дальнейшего изучения и оценки (увеличение числа наблюдений, оценка эффективности офтальмологических растворов ГК различной концентрации, прецизионная оценка состояния эпителиальной выстилки конъюнктивы и роговицы с помощью импрессионной цитологии). Еще раз подчеркнем, что, по нашему мнению, у пациентов с ССГ в условиях липидодефицита, ассоциированного с ДМЖ, перспективны нормализации состояния глазной поверхности могут быть связаны с проведением терапевтической гигиены век, направленной на улучшение функции мейбомиевых желез.

Заключение

У пациентов с ССГ легкой степени в условиях липидодефицита эффективность коррекции состояния глазной поверхности перед ФЭК (по влиянию на положительную динамику ВРСП и OSDI) продемонстрировали обе оцениваемые лечебные тактики: инстилляцией эмульсии типа «жир – вода» («протезирование» липидного слоя СП) и инстилляцией ГК 0,24% (удержание водного компонента нативной СП). Вместе с тем положительная динамика OSDI и ВРСП на фоне терапии была достоверно более выраженной после инстилляций офтальмологического раствора ГК 0,24% (Артелак Всплеск), что скорее всего обусловлено достоверным снижением ПК у данной категории пациентов. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении. ●

Исследование проведено при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства образования, науки и молодежной политики Краснодарского края № 19-415-230007 р_а.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бауш Хелс». Позиция авторов статьи может отличаться от позиции компании ООО «Бауш Хелс».

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Berk T.A., Schlenker M.B., Campos-Moller X., et al. Visual and refractive outcomes in manual versus femtosecond laser-assisted cataract surgery: a single-centre retrospective cohort analysis of 1838 eyes. *Ophthalmology*. 2018; 125 (8): 1172–1180.
2. Day A.C., Gore D.M., Bunce C., et al. Laser-assisted cataract surgery versus standard ultrasound phacoemulsification cataract surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 7: CD010735.
3. Cho Y.K., Kim M.S. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J. Ophthalmol.* 2009; 23 (2): 65–73.
4. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul. Surf.* 2017; 15 (4): 802–812.
5. Lu Q., Lu Y., Zhu X. Dry Eye and phacoemulsification cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med.* 2021; 8: 649030.
6. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Изменения глазной поверхности после фактоэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (6): 55–60.
7. Stapleton F., Optom M.C., Alves M., et al. TFOS DEWS II epidemiology report the ocular surface. *Ocul. Surf.* 2017; 15: 334–365.
8. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у пациентов перед хирургией катаракты. *Офтальмология*. 2020; 17 (2): 281–289.



- Jones L., Downie L.E., Korb D., et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul. Surf.* 2017; 15: 575–628.
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С., Бржеский В.В. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М., 2011.
- Lee H.S., Ji Y.S., Yoon K.C. Efficacy of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eye drops in patients with dry eye disease. *Cornea.* 2014; 33: 946–951.
- Duan Z.H., Tang Y.F. The clinical effects of sodium hyaluronate, polyethylene glycol, and dextran-70 eye drops in relieving dry eye after phacoemulsification. *Medicine.* 2021; 100 (25): e26358.
- Aragona P., Papa V., Micali A., et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 181–184.
- Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. Выбор слезозаместительной терапии при синдроме «сухого глаза» в зависимости от состояния глазной поверхности. *Офтальмология.* 2021; 18 (2): 346–354.
- Yang Y.J., Lee W.Y., Kim Y., et al. A meta-analysis of the efficacy of hyaluronic acid eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18: 2383.
- Hunnlekv L., Magno M., Vernhardsdottir R.R., et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol.* 2022; 100: 844–860.
- Wen Y., Zhang X., Chen M., Han D. Sodium hyaluronate in the treatment of dry eye after cataract surgery: a meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.* 2020; 9 (3): 927–939.
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Оптимизация подходов к слезозамещению у пациентов с синдромом сухого глаза и катарактой. *Российский офтальмологический журнал.* 2023; 16 (1): 65–70.
- You I.C., Li Y., Jin R., et al. Comparison of 0.1%, 0.18%, and 0.3% hyaluronic acid eye drops in the treatment of experimental dry eye. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2018; 34 (8): 557–564.
- Bijsterveld O.P. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1969; 82: 10–14.
- Korb D.R. The tear film – its role today and in future. In *The Tear Film, structure, function and examination.* Butterworth – Heimann, 2002.
- Korb D.R., Herman J.P., Greiner J.V., et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens.* 2005; 31: 2–8.
- Lopez Garsia J.S., Garsia Lozano I., Martinez Garchitorena J. Measure of the fatty layer thickness of precorneal tear film by interference colours in different types of dry eye. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2003; 78 (5): 257–264.
- Nichols K.N., Foulks G.N., Bron A.J., et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (4): 1922–1929.
- Norn M. Expressibility of meibomian secretion. Relation to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. *Acta Ophthalmol.* 1987; 65: 137–142.
- Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. *Офтальмохирургия.* 2016; 1: 73–77.
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Терапевтическая гигиена век при синдроме сухого глаза перед проведением факэмульсификации катаракты. *Вестник офтальмологии.* 2023; 139 (1): 46–54.

The Ocular Surface State Correction in Dry Eye Patients Before Cataract Phacoemulsification

S.V. Yanchenko, PhD, Prof.^{1,2}, A.V. Malyshev, PhD, Prof.^{1,2}, S.N. Sakhnov, PhD¹, A.R. Ceeva², G.R. Odilova, PhD³

¹ Kuban State Medical University

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

³ Bukhara State Medical Institute

Contact person: Sergey V. Yanchenko, eye2105sv@gmail.com

Purpose. Comparative evaluation of the various approaches effectiveness to tear substitution in dry eye (DE) patients before cataract phacoemulsification (CPE).

Material and methods. 40 mild DE and cataract patients were examined before CHE. All of them underwent ocular surface state correction: tear substitute instillation (3 times a day, 1 month). Patients of the group 1 received 'fat – water' type emulsion instillations (FW), patients of the group 2 – 0.24% sodium hyaluronate (SH) instillations. Efficiency criteria: OSDI, tear film break up time (TBUT, s), Bijsterveld's xerosis index (XI, points). Control points: at inclusion in the study; after 1 month of therapy. Statistics: $M \pm s$; Wilcoxon t-test, Mann Whitney U-test.

Results. The statistically significant decrease in OSDI and increase in TBUT were noted in both groups. The positive dynamics of these indicators was significantly more pronounced in patients of the group 2. A significant decrease in XI was recorded in patients of the group 2. The positive trend towards a decrease in XI in patients of the group 1 was not statistically significant.

Conclusion. In mild DE patients, the effectiveness of the ocular surface correcting before CPE was demonstrated by both treatment tactics: FW emulsion instillations and 0.24% HA instillations. At the same time, the OSDI and TBUT positive dynamics as a result of therapy was significantly more pronounced after 0.24% HA instillations, which, apparently, was associated with a significant decrease in XI. The results obtained require further study and evaluation.

Key words: dry eye, tear replacement therapy, sodium hyaluronate



Травиолан®

Взгляд в светлое
будущее



Лекарственное средство. Рег. уд. №ЛП-006629 от 07.12.2020.

Реклама



Травиолан® — травопрост 0,04 мг/мл в мультидозовом флаконе для терапии глаукомы

Специальное устройство многодозового контейнера Травиолана позволяет отказаться от консервантов в составе



Обеспечивает дозирование препарата при соблюдении стерильности



Поддерживает постоянный размер капель в течение всего курса применения, что улучшает комплаентность



Сохраняет привычный метод использования глазных капель

RUS-OPH-TRA-TRA-12-2021-3317

Полную информацию вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; <http://bauschhealth.ru/>.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



¹ Майкопский
государственный
технологический
университет

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

³ ООО «Три-3»

Непосредственные результаты сквозной кератопластики с использованием различных стимуляторов репарации

А.В. Малышев, д.м.н., проф.^{1,2}, А.С. Апостолова, к.м.н.³,
И.В. Грищенко², З.Ж. Аль-Рашид², Т.Г. Катханов², А.Ф. Тешев¹,
З.А. Беслангурова, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Малышев А.В., Апостолова А.С., Грищенко И.В. и др. Непосредственные результаты сквозной кератопластики с использованием различных стимуляторов репарации. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-18-22

Цель – оценить непосредственные результаты сквозной кератопластики с использованием различных стимуляторов репарации.

Материал и методы. Проведено исследование времени заживления ткани роговицы после сквозной кератопластики с использованием механического трепана и различных репаративов. Исследовано 90 глаз (48 мужчин и 42 женщины в возрасте от 20 до 82 лет). У 51 пациента имела место язва роговицы, у 18 пациентов – кератоконус, у 21 пациента – буллезная кератопатия. Пациенты были распределены на три группы по 30 глаз. В первой группе помимо стандартной терапии назначали декспантенол 5% глазной гель, во второй – солкосерил 20% глазной гель, в третьей – СФЕРО®око глазной гель. Для оценки сроков эпителизации проводились пробы с окрашиванием флуоресцеином, изучались субъективные ощущения пациентов по визуальной аналоговой шкале (0 баллов – жалоб нет, 10 баллов – максимальная выраженность роговичного синдрома).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 16.0 for Windows. Приводимые параметры с нормальным распределением представлены в формате $M \pm m$ (M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего).

Результаты. Средняя продолжительность эпителизации в группах достоверно не различалась. В первой группе она составила $5,46 \pm 0,88$ дня, во второй – $6,1 \pm 0,91$, в третьей – $5,10 \pm 0,85$ дня. Выраженность роговичного синдрома на вторые сутки после операции в группах не различалась, после шести суток лечения роговичный синдром был достоверно меньше в третьей группе.

Ключевые слова: сквозная кератопластика, декспантенол 5% глазной гель, солкосерил 20% глазной гель, СФЕРО око глазной гель

Введение

Роговица человека – уникальный прозрачный элемент глаза, имеющий решающее значение для нормального зрения. Нарушения функции роговицы вследствие заболевания и повреждения от механических, термических и химических факторов, микробных инфекций часто приводят к слепоте.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире насчитывалось 43,3 млн слепых (общая распространенность – 5,49 [4,76–6,13] на 1000), в частности 23,9 млн (55%) женщин. Общая распространенность слепоты колебалась от 1,94 случая на 1000 в странах с высоким уровнем доходов в Северной Америке до 8,75 случая на 1000 в Юго-Восточной Азии [1].



В настоящее время кератопластика признана золотым клиническим стандартом лечения роговичной слепоты. В США проводится 120–150 тыс. операций кератопластики в год, в России – 2–4 тыс. [2]. Для восстановления эпителия роговицы в том числе в послеоперационном периоде компанией «БИОМИР сервис» (Россия) разработан биомиметик внеклеточного матрикса (ВКМ) – протектор эпителия роговицы гелевый (ПЭРГ) СФЕРО^ооко, в состав которого входят как основные компоненты ВКМ (биополимерный микрогетерогенный коллагеносодержащий гидрогель), так и другие биологически активные вещества. Многокомпонентность состава СФЕРО^ооко обеспечивает необходимое для клеток тканей глаза микроокружение, способствующее ускорению репаративной регенерации поврежденных в результате травмы или воспалительного процесса тканей. Кроме того, СФЕРО^ооко оказывает противовоспалительное, противоотечное, слезозамещающее действие, способствует снижению неоваскуляризации роговицы.

Цель исследования – оценить непосредственные результаты сквозной кератопластики с использованием различных стимуляторов репарации.

Материал и методы

На базе кафедры глазных болезней Кубанского государственного медицинского университета и Научно-исследовательского института – Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского проведено сравнительное исследование времени заживления ткани роговицы после сквозной кератопластики при воздействии популярных репаративных местного применения декспантенола 5%, солкосерил 20% и ПЭРГ СФЕРО^ооко.

В исследовании приняли участие 90 пациентов (90 глаз) – 48 мужчин и 42 женщины в возрасте от 20 до 82 лет. У 51 пациента причиной сквозной кератопластики стала язва роговицы различной этиологии, у 18 пациентов – кератоконус, у 21 пациента – буллезная кератопатия различной этиологии.

Всем пациентам проведена сквозная кератопластика с использованием механического трепана по стандартной технологии.

Пациенты в послеоперационном периоде получали комплексную фармакотерапию, включавшую стероидные противовоспалительные препараты (дексаметазон 0,1%), антибактериальные препараты группы фторхинолонов с заменой через четыре дня на группу аминогликозидов, слезозаместительную терапию. Пациенты были распределены на три сопоставимые группы. В первой группе (30 глаз) помимо стандартной терапии назначали декспантенол 5% глазной гель (четырежды в день на протяжении месяца), во второй (30 глаз) – помимо стандартной терапии солкосерил 20% глазной гель (четырежды в день на протяжении месяца), в третьей (30 глаз) – препарат СФЕРО^ооко глазной гель (четырежды в день на протяжении месяца).

Для оценки сроков эпителизации (до полного закрытия эрозии на поверхности трансплантата) проводились пробы с окрашиванием флуоресцеином, а также исследовались субъективные ощущения пациентов по визуальной аналоговой шкале (0 баллов – жалобы отсутствуют, 10 баллов – максимальная выраженность роговичного синдрома).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 16.0 for Windows. Параметры с нормальным распределением были представлены в формате $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность эпителизации в первой группе (с использованием декспантенола) составила $5,46 \pm 0,88$ дня, во второй (солкосерил) – $6,1 \pm 0,91$ дня, в третьей (СФЕРО^ооко) – $5,10 \pm 0,85$ дня. Разница в сроках эпителизации в трех группах была статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Результаты оценки выраженности роговичного синдрома в послеоперационном периоде, исследованного по десятибалльной визуальной аналоговой шкале, представлены в таблице. Как видно из таблицы, на вторые сутки после операции выраженность роговичного синдрома у всех больных была одинаково высокой. На четвертые сутки выраженность роговичного синдрома была меньшей в группе СФЕРО^ооко, однако разница недостоверна ($p > 0,05$). После шестых суток лечения достоверно наименее выраженным оказался роговичный синдром у пациентов третьей группы ($p < 0,05$) (рис. 1).

Результаты оценки выраженности роговичного синдрома по десятибалльной визуальной аналоговой шкале, балл

| Группа | 2-е сутки | 4-е сутки | 6-е сутки |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Первая (декспантенол) | $7,2 \pm 1,23$ | $5,37 \pm 1,05$ | $4,03 \pm 1,19$ |
| Вторая (солкосерил) | $7,31 \pm 1,31$ | $5,32 \pm 1,23$ | $4,71 \pm 1,24$ |
| Третья (СФЕРО ^о око) | $7,2 \pm 1,68$ | $4,57 \pm 1,54$ | $3,13 \pm 1,28$ |

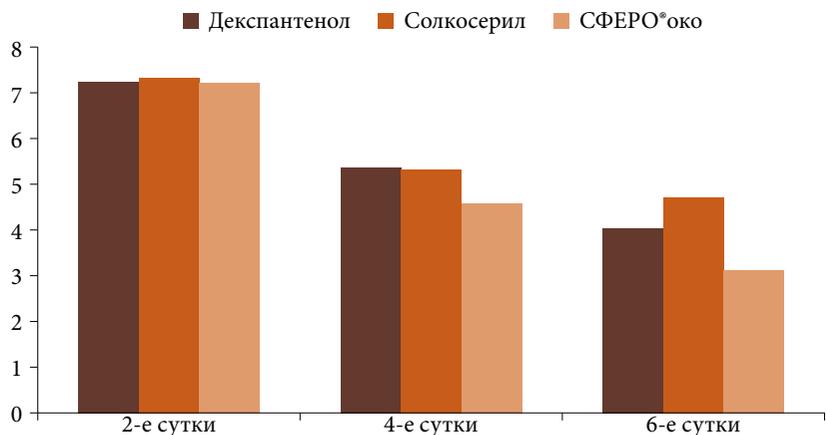


Рис. 1. Динамика выраженности роговичного синдрома после операции



Рис. 2. Процесс эпителизации роговицы после сквозной кератопластики с применением СФЕРО®око (А – эпителизация на вторые сутки; Б – эрозия в нижних отделах роговицы на четвертые сутки; В – спустя шесть месяцев после кератопластики – трансплантат прозрачный)

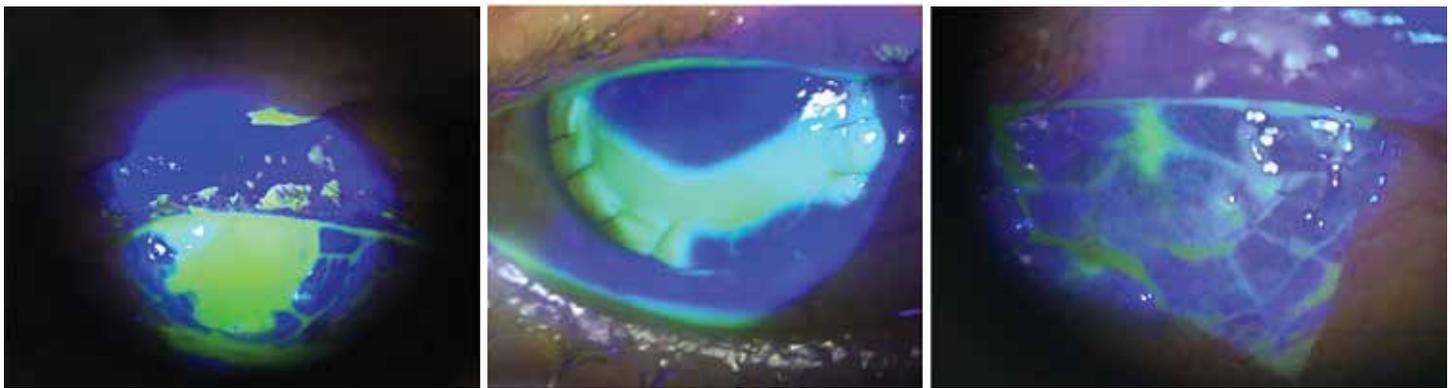


Рис. 3. Состояние пациента третьей группы после сквозной кератопластики при окрашивании флуоресцеином (А – субтотальная эрозия на вторые сутки; Б – эрозия в нижних отделах роговицы на четвертые сутки после операции; В – почти полная эпителизация роговицы на шестые сутки)

На рисунках 2 и 3 проиллюстрирован процесс регенерации роговицы после сквозной кератопластики у пациентов, у которых в качестве репаранта использовали СФЕРО®око.

Заживление ран роговицы в периоде после кератопластики – важный физиологический процесс, состоящий из нескольких фаз, способствующих регенерации тканей после травмы [3].

Сразу после травмы наступает первая, латентная, или лаг-фаза – клеточное ремоделирование и экспрессия матриксных металлопротеиназ и фибронектина. Более глубокие стромальные кератоциты подвергаются фибробластическим изменениям с помощью трансформирующего фактора роста бета и фактора роста тромбоцитов.

Фаза миграции – отложение материалов ВКМ и реорганизация временного матрикса. Временные соединения формируются через фокальные адгезии клеток и ВКМ. Фаза пролиферации – пролиферация эпителиальных клеток с продолжающейся секрецией ВКМ и тракцией для закрытия раны.

Фаза созревания – восстановление базальной мембраны эпителия, снижение клеточной активности и апоптоз.

Процесс заживления поврежденных роговицы не только занимает длительное время (один год и более), он сложен и зависит от скоординированного присутствия нескольких типов клеток, факторов роста и цитокинов, регулирующих многие клеточные процессы, включая рост, миграцию, дифференцировку, выживание, гомеостаз и морфогенез. Важнейшую структурную роль в этом процессе играет ВКМ, нормализация структуры и функции которого существенно влияет на процессы заживления роговицы после кератопластики [4].

Доказано, что ВКМ участвует в регенерации поврежденной ткани за счет образования микроокружения для клеток, регуляции процессов их дифференцировки, пролиферации, адгезии [5].

Гель СФЕРО®око по своей микроструктуре схож с ВКМ и практически полностью повторяет состав естественного ВКМ, включая как основные компоненты ВКМ (коллаген, протеогликаны и гликопротеины), так и множество других биологически активных веществ (пептиды, аминокислоты, уоновые кислоты, моносахариды, факторы роста и др.). Благодаря этому СФЕРО®око имитирует химические и физические свойства ВКМ, способствующие пролифе-

ПРОТЕКТОР ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ СФЕРО®око

БИОМИМЕТИК ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГИИ



ИННОВАЦИОННОЕ СРЕДСТВО С КОМПЛЕКСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ:

ПРОТЕКТОР



Защищает

РЕПАРАНТ



Восстанавливает

РЕГИДРАНТ



Увлажняет

СТИМУЛИРУЕТ РЕГЕНЕРАЦИЮ НА КЛЕТОЧНОМ И МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

СВОЙСТВА И ПРЕИМУЩЕСТВА:

- Уникальный, не имеющий аналогов по составу и действию
- Ярко выраженный регенерирующий эффект
- Гипоаллергенный
- Стерильный (радиационная стерилизация)
- Удобная упаковка в стрип-мондозах
- Не содержит консервантов

СФЕРО® ОКО

протектор эпителия роговицы
гелевый



Россия, 143090, Московская обл.
г. Краснознаменск, ул. Строителей, д. 10, корп. 1
Тел.: +7 499 252-36-09, +7 495 111-64-95

www.biomir.biz





рации и дифференцировке клеток поврежденных тканей с сохранением ими ростовых, цитогенетических и иммунофенотипических характеристик [6, 7].

Заключение

Проведенное исследование показало, что применение различных стимуляторов репарации после сквозной кератопластики способствует ликвидации эрозий и регенерации роговицы у пациентов всех групп. При этом продолжительность процесса эпителизации статистически не различается. При оценке роговичного синдрома выявлено снижение его проявлений к моменту окончательной эпителизации во всех группах пациентов, однако более выраженная динамика зафиксирована в третьей группе пациентов (СФЕРО®око).

Анализируя вероятные механизмы действия примененных стимуляторов репарации, можно предпо-

ложить, что благодаря уникальному составу ПЭРГ СФЕРО®око не только способствует регенерации роговицы, но и значительно снижает болевой синдром за счет создания близкого к нативному ВКМ микроокружения и поддержания локального гомеостаза.

Вывод

Применение ПЭРГ СФЕРО®око в составе комплексной терапии после сквозной кератопластики продемонстрировало не меньшую эффективность стимуляции регенерации роговицы, чем стандартная терапия препаратами декспантенол 5% и солкосерил 20%. При этом на фоне применения ПЭРГ СФЕРО®око отмечалась значительно более выраженная динамика снижения роговичного синдрома, что способствовало улучшению качества жизни пациентов в послеоперационном периоде. ●

Литература

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob. Health.* 2021; 9 (2): e130–e143.
2. Liu Y., Zhang C., Kong Y., et al. Modification of collagen film via surface grafting of taurine molecular to promote corneal nerve repair and epithelization process. *J. Funct. Biomater.* 2022; 13 (3): 98.
3. Pagano L., Shah H., Al Ibrahim O., et al. Update on suture techniques in corneal transplantation: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 1078.
4. Pouw A.E., Greiner M.A., Coussa R.G., et al. Cell-matrix interactions in the eye: from cornea to choroid. *Cells.* 2021; 10 (3): 687.
5. Eckes B., Nischt R., Krieg T. Cell-matrix interactions in dermal repair and scarring. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2010; 3: 4.
6. Порунова Ю.В., Перова Н.В., Урьяш В.Ф. и др. Биодegradуемый коллагенсодержащий матрикс Сферогель для биоискусственных органов и тканей. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2003; 4: 46–49.
7. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Басок Ю.Б., Немец Е.А. Биомиметики внеклеточного матрикса в тканевой инженерии и регенеративной медицине для травматологии и ортопедии. *Opinion Leader.* 2020; 6 (35): 36–46.

Direct Results of Through Keratoplasty Using Various Repair Stimulants

A.V. Malyshev, PhD, Prof.^{1,2}, A.S. Apostolova, PhD³, I.V. Grishchenko², Z.Zh. Al-Rashid², T.G. Katkhanov², A.F. Teshev¹, Z.A. Beslangurova, PhD¹

¹ Maikop State Technological University

² Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar

³ LLC 'Tri-Z'

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

The aim is to evaluate the immediate results of end-to-end keratoplasty with the use of various repair stimulants.

Material and methods. A study of the healing time of corneal tissue after through keratoplasty using a mechanical trepan and various reparants was carried out. 90 eyes (48 men and 42 women aged 20 to 82 years) were examined. Corneal ulcer occurred in 51 patients, keratoconus in 18 patients, and bullous keratopathy in 21 patients. The patients were divided into three groups of 30 eyes. In the first group, in addition to standard therapy, dexpanthenol 5% eye gel was prescribed, in the second – solcoseryl 20% eye gel, in the third – SPHERO®oko eye gel. To assess the timing of epithelialization, samples with fluorescein staining were carried out, subjective feelings of patients were studied on a visual analog scale (0 points – no complaints, 10 points – the maximum severity of corneal syndrome). Statistical processing of the obtained results was carried out using the standard statistical analysis software package SPSS 16.0 for Windows. The given parameters with a normal distribution are presented in the format $M \pm m$ (M is the average value, m is the standard error of the average).

Results. The average duration of epithelialization in the groups did not significantly differ. In the first group, it was 5.46 ± 0.88 days, in the second – 6.1 ± 0.91 , in the third – 5.10 ± 0.85 days. The severity of the corneal syndrome on the second day after surgery did not differ in the groups, after six days of treatment, the corneal syndrome was significantly less in the third group.

Key words: through keratoplasty, dexpanthenol 5% eye gel, solcoseryl 20% eye gel, SPHERO oko eye gel

XXIX Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи» –



БЕЛЫЕ НОЧИ

Международный офтальмологический конгресс

XIX Конгресс Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей – офтальмологов»

29 мая – 2 июня 2023 г., Санкт-Петербург

Конгресс будет проходить в очном формате



Ежегодный международный офтальмологический конгресс «Белые ночи» посвящен новейшим достижениям в области диагностики и лечения глаукомы, хирургического лечения катаракты, нейроофтальмологии, лечения воспалительных и дистрофических заболеваний роговицы и конъюнктивы, медикаментозного и хирургического лечения заболеваний сетчатки, лечения патологии орбиты, рефракции, рефракционной хирургии и другим актуальным вопросам современной офтальмологии. Ежегодно конгресс привлекает около трех тысяч специалистов в области офтальмологии из регионов России, стран СНГ и всего мира.

В рамках конгресса пройдет выставка с участием ведущих отечественных и мировых производителей фармацевтических препаратов и медицинского оборудования.

Приказом Минздрава России 29-й конгресс «Белые ночи» включен в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2023 г. (№ 46 в списке мероприятий).

Участие во всех мероприятиях конгресса для врачей бесплатное.

Онлайн-регистрация и более подробная информация на сайте конгресса

www.ocwn.org



Современные возможности антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека

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

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

Для цитирования: Амиркулиева Р.Н., Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А. Современные возможности антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 24–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-24-27

Количество пациентов с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком в мире ежегодно увеличивается. В связи с этим актуальным остается поиск анти-VEGF-препаратов с более продолжительным периодом действия и менее частыми инъекциями. В статье проанализированы эффективность и безопасность применения бролуцизумаба и фарициумаба у пациентов с диабетическим макулярным отеком.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, антиангиогенная терапия, бролуцизумаб, фарициумаб, неоваскуляризация

Введение

В настоящее время остаются актуальными вопросы лечения заболеваний макулы, в частности диабетического макулярного отека (ДМО). Несмотря на достигнутые успехи в лечении данной патологии, продолжается поиск более эффективной терапии. Ежегодно распространенность сахарного диабета в мире растет, а диабетическая ретинопатия является одной из ведущих причин потери зрения у лиц трудоспособного возраста [1]. Профилактика и ранняя диагностика диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом – одна из важных составляющих успешного лечения. Нередко симптомы диабетической ретинопатии возникают на поздних стадиях, когда изменения на глазном дне уже достаточно выражены и лечение неэффективно.

ДМО – одна из основных причин снижения зрения у больных сахарным диабетом. В современной офтальмологии достаточно хорошо изучен патогенез ДМО. Патологический ангиогенез (образование кровеносных сосудов из существующих сосудов) считается значимым звеном формирования диабетической ретинопатии с ДМО [2]. Стимулировать ангиогенез могут регуляторные пептиды, такие как фактор роста фибробластов (FGFb), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиопоэтин 1 (Ang-1) и 2 (Ang-2), а также еще около двух десятков факторов. Основным среди стимуляторов ангиогенеза считается сосудистый

эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [2]. VEGF вырабатывается на ранней стадии диабетической ретинопатии. Возникающие в результате хронической гипергликемии гипоксия и ишемия сетчатки индуцируют усиление выработки VEGF, что в свою очередь приводит к разрыву плотных межклеточных соединений в ретинальных сосудах с последующим лейкостазом и снижением капиллярной перфузии [1]. Рецепторы VEGF присутствуют в слое клеток Мюллера, астроцитах, пигментном эпителии сетчатки, эндотелиальных и ганглиозных клетках. Это объясняет участие всех слоев сетчатки в развитии диабетической ретинопатии. Избыточная продукция фактора роста сосудистого эндотелия не только индуцирует повышенную сосудистую проницаемость, но и формирует макулярный отек, провоцирует неоваскуляризацию [1]. Формирование диабетической ретинопатии и ДМО представлено на схеме. Успешное изучение молекулы VEGF и патогенеза ДМО позволило понять, что неоваскуляризация и ее осложнения являются ключевыми причинами снижения зрительных функций при диабетической ретинопатии. Не случайно антиангиогенная терапия признана терапией первого выбора при ДМО.

Анти-VEGF-препараты активно используются в офтальмологии на протяжении многих лет, но для достижения стабильного эффекта необходимы частые и регулярные интравитреальные инъекции, что



увеличивает частоту посещений пациентом лечебного учреждения, а также нагрузку на врача. Пациенты с сахарным диабетом нередко имеют множество сопутствующих соматических заболеваний, что затрудняет своевременное проведение инъекций. Кроме того, интравитреальные инъекции относятся к хирургическим вмешательствам, и не исключены послеоперационные осложнения, частота которых возрастает с увеличением количества операций. В настоящее время ведется поиск новых антиангиогенных препаратов с большей продолжительностью действия и меньшей кратностью введения. В 2022 и 2023 гг. прошли регистрацию и были одобрены для лечения ДМО новые антиангиогенные препараты бролуцизумаб и фарицимаб. Сравнительная характеристика препаратов представлена в таблице.

Бролуцизумаб

Одним из новых антиангиогенных препаратов в офтальмологии является бролуцизумаб – одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела (Single-chain Fragment variable, ScFv) молекулярной массой 26 кДа, который считается наименьшей функциональной единицей антитела. Для сравнения: молекулярная масса других применяемых антиангиогенных препаратов, таких как афлиберцепт и ранибизумаб, 97–115 и ~ 48 кДа соответственно. Следовательно, при использовании бролуцизумаба в одной дозе вводится большее количество препарата. Его продолжительность действия и пенетрация в ткани выше, чем у ранее применявшихся анти-VEGF-препаратов. Бролуцизумаб с высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF-110, VEGF-121 и VEGF-165), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2 [3].

Безопасность и эффективность бролуцизумаба в дозе 6 мг у пациентов с ДМО оценивали в двух рандомизированных многоцентровых двойных слепых иссле-



Формирование диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека [1]

дованиях III фазы с активным контролем (KESTREL и KITE). В исследованиях приняли участие в общей сложности 926 пациентов, которые в течение года получали лечение ДМО (бролуцизумаб 6 мг принимали 558 пациентов, афлиберцепт 2 мг – 368). В обоих исследованиях после первых пяти доз бролуцизумаба каждые шесть недель (на 0, 6, 12, 18 и 24-й неделях) пациентов переводили на лечение с введением инъекций каждые 12 недель. Предусматривалась возможность сокращения интервала между инъекциями до восьми недель в зависимости от активности заболевания. Последнюю оценивал лечащий врач в течение первого 12-недельного интервала (на 32-й и 36-й неделях) и на каждом последующем запланированном визите с проведением инъекции. Пациентам, у кото-

Сравнительная характеристика бролуцизумаба и фарицимаба

| Показатели | Бролуцизумаб | Фарицимаб |
|------------------------------------|---|--|
| Торговое название | Визкью | Вабисмо |
| Разработчик | Новартис (Novartis) | Роше (Roche) |
| Строение, специфичность связывания | 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 и ДМО у пациентов старше 18 лет | нВМД и ДМО у пациентов старше 18 лет |
| Дозировки, кратность введения | При нВМД: 6 мг (0,05 мл раствора); первые три дозы вводят в виде интравитреальной инъекции с четырехнедельным интервалом (ежемесячно). При ДМО: 6 мг (0,05 мл раствора); первые пять доз вводят в виде интравитреальной инъекции с шестинедельным интервалом | При нВМД: 6 мг (0,05 мл раствора) интравитреально каждые четыре недели для первых четырех доз. При ДМО: 6 мг (0,05 мл раствора) интравитреально каждые четыре недели для первых четырех доз |

Примечание. нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация. ДМО – диабетический макулярный отек.



рых отмечалась активность заболевания (например, снижение остроты зрения, повышение толщины центральной зоны сетчатки) на любом из таких визитов, препарат назначали каждые восемь недель. Препарат сравнения афлиберцепт применяли каждые восемь недель после первых пяти ежемесячных доз.

В обоих исследованиях бролуцизумаб (при использовании каждые 12 или восемь недель) продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с афлиберцептом 2 мг (в случае применения каждые восемь недель) [4]. В исследованиях KESTREL и KITE при оценке до 52-й недели отмечался общий благоприятный профиль безопасности бролуцизумаба. В исследовании KESTREL в группе бролуцизумаба 6 мг у одного пациента выявлены ретинальный васкулит и ретинальная сосудистая окклюзия. Оба явления разрешились без лечения, а максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) на 52-й неделе увеличилась на 14 букв по сравнению с исходным уровнем. В конечном итоге профиль безопасности препарата бролуцизумаб 6 мг оставался неизменным. В исследовании KITE не зарегистрировано ни одного случая ретинального васкулита. В течение второго года в исследовании KESTREL новых случаев ретинального васкулита не зафиксировано. В течение второго года исследования KESTREL в группе бролуцизумаба 6 мг возникло три случая окклюзии сосудов сетчатки, но они не были связаны с внутриглазным воспалением или ретинальным васкулитом [5].

В феврале 2022 г. для препарата бролуцизумаб зарегистрировано показание – лечение нарушения зрения, связанного с ДМО, на основании регистрационных исследований KITE и KESTREL [5]. В феврале 2023 г. препарат был внесен в новые клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». Бролуцизумаб вошел в перечень препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с ДМО [3].

Фарицимаб

Фарицимаб является гуманизированным биспецифическим антителом, относится к классу иммуноглобулинов G1, действует посредством ингибирования двух различных путей, нейтрализуя как Ang-2, так и VEGF-A [6]. Ang-2, усиливая эффекты VEGF, приводит к ослаблению контактов между эндотелиальными клетками и перицитами. Как следствие – миграция эндотелиальных клеток, повышение проницаемости гематоретинального барьера, развитие патологического ангиогенеза и в конечном итоге усиление трансудации и воспаления. Ang-1 является антагонистом Ang-2 и способствует усилению контактов между перицитами и клетками эндотелия, снижает проницаемость сосудов, обладает противовоспалительной активностью [7]. У пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией и ДМО в стекловидном теле концентрируется проангиогенного Ang-2 в два раза превышает концентрацию Ang-1. Наиболее высокие уровни VEGF и Ang-2 наблюдаются у пациентов с препролиферативной и пролиферативной диабетической ре-

тинопатией [8]. Ang-2 также повышает чувствительность кровеносных сосудов к активности VEGF-A, что приводит к их дальнейшей дестабилизации. Ang-2 и VEGF-A отличаются синергизмом действия в отношении увеличения проницаемости сосудов и стимуляции неоваскуляризации.

Фарицимаб осуществляет двойное ингибирование Ang-2 и VEGF-A, что снижает проницаемость сосудов и воспаление, подавляет патологический ангиогенез и восстанавливает стабильность сосудов [6].

Фарицимаб изучали у пациентов с ДМО в исследованиях YOSEMITE и RHINE – двух рандомизированных многоцентровых двухлетних исследованиях с двойной маской и активным препаратом сравнения. В исследованиях участвовал 1891 пациент. 1887 пациентов получали по крайней мере одну дозу до 56-й недели [6]. В исследования были включены пациенты, ранее не получавшие анти-VEGF-препараты (78%), и пациенты, которые ранее принимали другие ингибиторы VEGF (22%). В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения:

- 1) фарицимаб 6 мг один раз в восемь недель после введения первых шести ежемесячных доз;
- 2) фарицимаб 6 мг до одного раза в 16 недель; корректируемая доза, вводимая с четырех-, восьми-, 12- или 16-недельным интервалом после введения первых четырех ежемесячных доз;
- 3) афлиберцепт 2 мг один раз в восемь недель после введения первых пяти ежемесячных доз.

В обоих исследованиях отмечалась эффективность в отношении первичной конечной точки, определяемой как изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем через год (среднее значение на 48, 52 и 56-й неделях), измеренное с помощью схемы ETDRS. У пациентов, получавших фарицимаб до одного раза в шесть недель, наблюдалось сопоставимое среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем, как и у пациентов, использовавших афлиберцепт один раз в восемь недель [6]. Кроме того, в обоих исследованиях имели место значительное снижение толщины центральной зоны сетчатки и рассасывание интратретинальной жидкости на фоне применения фарицимаба с интервалом до четырех месяцев по сравнению с афлиберцептом. Фарицимаб хорошо переносился пациентами и показал благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq 3\%$ случаев) были кровоизлияние в конъюнктиву, плавающие помутнения в стекловидном теле и повышение внутриглазного давления [9].

Министерство здравоохранения Российской Федерации 13 января 2023 г. одобрило препарат фарицимаб (Вабисмо) для лечения неоваскулярной или «влажной» возрастной макулярной дегенерации и нарушений зрения вследствие ДМО.

На сегодняшний день фарицимаб является единственным одобренным в России инъекционным офтальмологическим препаратом, который в ходе исследований III фазы при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и ДМО использовали с интервалом до четырех месяцев между инъекциями [10, 11].



Заключение

Количество пациентов с диабетической ретинопатией и ДМО в мире ежегодно увеличивается. В Российской Федерации на 11 января 2022 г., по данным Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, общая численность пациентов с сахарным диабетом составила 4 872 636 (3,38% населения России) [12]. Россия входит в пятерку стран мира, где зарегистрированы самые высокие показатели заболеваемости сахарным диабетом [13]. Успешное активное внедрение антиангиогенной терапии позволяет восстанавливать зрение и улучшать качество жизни пациентов. Тем не менее в совре-

менной офтальмологии продолжается поиск анти-VEGF-препаратов с большей продолжительностью действия и меньшей частотой введения.

В Российской Федерации появились новые препараты бролуцизумаб и фарицимаб. В клинических исследованиях подтверждены эффективность и безопасность указанных препаратов при ДМО. Дальнейший практический опыт применения новых антиангиогенных препаратов скорее всего покажет, какого эффекта можно достичь на фоне лечения. ●

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lumbroso V., Rispoli M., Savastano M.C. Диабетическая ретинопатия / под ред. В.В. Нероева; науч. ред. О.В. Зайцевой. Пер. с англ. А.Е. Дугиной. М.: Апрель, 2016; 2–3, 6–9, 19–20.
2. Лихванцева В.Г., Белоус О.В., Арутюнян Е.В. VEGF-зависимая антиангиогенная терапия в офтальмологии. Офтальмохирургия. 2011; 1: 82–88.
3. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» (возрастная категория: взрослые; ID 115). М., 2023 // cr.minzdrav.gov.ru/schema/115_2?ysclid=lfyg7q94j7526511611.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визкью // www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-04-29-visiqq-npIv0-full.pdf.
5. Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F., et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolocizumab for diabetic macular edema. Am. J. Ophthalmol. 2022; 238: 157–172.
6. 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.
7. International Council of Ophthalmology, Guidelines for Diabetic Eye Care, 2017.
8. Khan M., Aziz A.A., Shafi N.A., et al. Targeting angiopoietin in retinal vascular diseases: a literature review and summary of clinical trials involving faricimab. Cells. 2020; 9 (8): 1869.
9. FDA. Highlights of prescribing information, Vabysmo. 2022.
10. Wykoff C.C., Abreu F., Adamis A.P., et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. Lancet. 2022; 399 (10326): 741–755.
11. Heier J.S., Khanani A.M., Quezada Ruiz C., et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2022; 399 (10326): 729–740.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–159.
13. Эккерт Н.В., Водолагин М.В. Изучение уровня информированности населения об основных причинах возникновения сахарного. Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 155-летию образования Общества врачей Восточной Сибири (1863–2018). 2018; 2: 306–309.

Modern Possibilities of Antiangiogenic Therapy of Diabetic Macular Edema

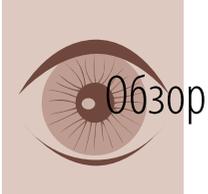
R.N. Amirkulieva, Ye.N. Khomyakova, PhD, I.A. Loskutov, PhD

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

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

The number of patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema in the world is increasing annually. In this regard, the search for anti-VEGF drugs with a longer period of action and less frequent injections remains relevant. The article analyzes the efficacy and safety of brolocizumab and faricimab in patients with diabetic macular edema.

Key words: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, antiangiogenic therapy, brolocizumab, faricimab, neovascularization



¹ Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова

Фармакогенетические особенности эффективности применения антиангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

Б.А. Касыгулова¹, Н.А. Гаврилова^{1,2}, В.В. Кадышев³, О.Ю. Комова², П.В. Якушев¹

Адрес для переписки: Бегимай Азимбаевна Касыгулова, kasygulovab@gmail.com

Для цитирования: Касыгулова Б.А., Гаврилова Н.А., Кадышев В.В. и др. Фармакогенетические особенности эффективности применения антиангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 28–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-28-36

В статье представлен анализ данных литературы о связи генетических полиморфизмов с эффективностью применения антиангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: *возрастная макулярная дегенерация, неоваскуляризация, анти-VEGF-терапия, однонуклеотидный полиморфизм*

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением макулярной зоны (центральной зоны сетчатки в заднем полюсе глаза) вследствие развивающихся патологических процессов в ретинальном пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярах.

Согласно результатам метаанализа популяционных исследований (129 664 пациента), в настоящее время в мире насчитывается около 64 млн пациентов с ВМД, являющейся причиной слепоты у 2,1 млн человек из 32,4 млн слепых в мире. По прогнозам, число пациентов с ВМД к 2040 г. возрастет до 288 млн. Заболеваемость ВМД в России превышает 150 случаев на 10 000 населения [1].

В настоящее время терапией первой линии при неоваскулярной ВМД (нВМД) является антиангиогенная (ААГ) терапия. Однако, несмотря на ее эффективность, в ряде случаев у пациентов с нВМД наблюдается несоответствие ожидаемых (клинические морфофункциональные данные) и полученных результатов, терапевтический ответ может быть снижен или отсутствовать. Вариабельность терапевтического ответа обусловлена наследственными факторами, генетическими полиморфизмами.

Ген фактора комплемента H (Complement Factor H, CFH) и ген фактора комплемента I (Complement Factor I, CFI) – ингибиторы системы комплемента. Ген CFH кодирует фактор комплемента H, известный как бета-1H-белок – сывороточный глико-

протеин из суперсемейства регуляторных белков системы комплемента, главный регулятор альтернативного пути. CFH напрямую блокирует образование и ускоряет распад C3-конвертазы и является кофактором протеолитической инактивации C3b-компонента (C3 расщепляется C3-конвертазой на фрагменты C3a и C3b), фактором комплемента I (Complement Factor I, CFI); образующийся в результате iC3b не способен связываться с фактором комплемента B (Complement Factor B, CFB) для образования C3-конвертазы.

Взаимодействие CFH и CFI приводит к преобразованию C3b в неактивную молекулу iC3b с блокадой ключевого механизма активации комплемента – образования больших количеств C3-конвертазы с последующей продукцией мембраноатакующего комплекса (МАК).

При однонуклеотидном полиморфизме (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) гена CFH (rs1061170 – международный код полиморфизма, или Y402H, или T1227C) в позиции 1q32 ДНК происходит замена тиамина (Т) на цитозин (С). В 402-й позиции аминокислотной последовательности белка CFH аминокислота тирозина заменяется гистидином (Tyr402His). Существующие генотипы – YY (ТТ), YH (ТС), HH (СС).

В 2016 г. N. Hong и соавт. выполнили метаанализ 14 исследований (2963 пациента), в которых оценивали наличие взаимосвязи между полиморфизмом Y402H гена CFH у пациентов с нВМД и ответом на ААГ-терапию [2].

В ретроспективном исследовании M.A.Jr. Brantley и соавт. (2007) был проведен анализ результатов лечения 86 пациентов с нВМД препаратом бевацизумаб с шестинедельным интервалом между интравитреальными инъекциями. Терапия проводилась до прекращения активности макулярной неоваскуляризации (МНВ). У пациентов с генотипами YY (ТТ) и YH (ТС) при полиморфизме Y402H гена CFH повышение остроты зрения отмечалось в 53,7% случаев, с генотипом HH (CC) – в 10,5% ($p = 0,004$) [3].

Аналогичные результаты получены в австрийском проспективном исследовании (197 пациентов с нВМД, используемый препарат – бевацизумаб, интервал между инъекциями – шесть недель, проведение терапии до прекращения активности МНВ). Снижение остроты зрения у пациентов с генотипом HH (CC) CFH зафиксировано в 41% случаев, у пациентов с генотипами YY (ТТ) и YH (ТС) CFH – в 28 и 26% случаев соответственно [4].

В исследовании M. McKibbin и соавт. (2012) 104 пациента с нВМД получали ААГ-терапию ранибизумабом. На фоне лечения у пациентов с генотипом YH (ТС) Y402H CFH повышение остроты зрения на 5 букв отмечалось чаще, чем у пациентов с генотипом YY (ТТ) CFH ($p = 0,04$). Различий между генотипами YY и HH (CC) не установлено [5].

В ретроспективном исследовании M. Menghini и соавт. (2012) у пациентов с генотипом HH (CC) Y402H CFH чаще наблюдали плохой ответ (снижение остроты зрения на 5 букв и более) ($p = 0,0082$ и $p = 0,0167$ через 12 и 24 месяца соответственно) на ААГ-терапию ранибизумабом [6].

Результаты исследования O. Dikmetas и соавт. (2013) с участием пациентов с нВМД из Турции ($n = 193$) с генотипами CC и TT Y402H CFH продемонстрировали соответственно плохой и хороший ответ на терапию ранибизумабом [7].

Исследования E. van Asten и соавт. (2014) и W. Matsumiya и соавт. (2014) также свидетельствуют о наличии у пациентов с нВМД зависимости характера ответа на ААГ-терапию (ранибизумаб) от генотипа Y402H CFH [8, 9].

Между тем в ретроспективных исследованиях A. Orliin и соавт. (2012) (150 пациентов, ААГ-терапия – ранибизумаб и/или бевацизумаб) и K. Yamashiro (2012) (105 пациентов, ААГ-терапия – ранибизумаб) фармакогенетическая связь между полиморфизмом Y402H гена CFH и ответом на терапию не прослеживалась [10, 11]. A.J. Lotery и соавт. (2013) на основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) в отношении центральной толщины сетчатки (проспективное исследование) также не обнаружили фармакогенетической ассоциации между полиморфизмом Y402H гена CFH и ответом на ААГ-терапию [12].

В ретроспективном исследовании I. Nabibi и соавт. (2013) не зафиксировано значительной разницы в ответе на терапию с использованием бевацизумаба с шестинедельными интервалами у пациентов с нВМД из Туниса с различными генотипами Y402H CFH ($p = 0,59$) [13].

В исследовании S.A. Hagstrom и соавт. (2013) не установлено статистически значимых различий в результатах проведения ААГ-терапии (острота зрения, центральная толщина сетчатки, количество инъекций) с применением ранибизумаба и бевацизумаба ежемесячно и в режиме «по необходимости» (Pro re nata, PRN) у пациентов с нВМД с различными генотипами Y402H CFH [14].

Аналогичные результаты получены U.C. Park и соавт. (2014) у 273 пациентов из Кореи с нВМД на фоне терапии ранибизумабом. Спустя пять месяцев от начала лечения (повышение остроты зрения) статистически значимых различий в группах пациентов с разными генотипами Y402H CFH не отмечалось [15].

Полученные противоречивые результаты исследований, включенных в метаанализ N. Hong и соавт. (2016), по мнению авторов, могут быть обусловлены различным дизайном, а также тем, что большинство из них проводились ретроспективно. По результатам метаанализа N. Hong и соавт. (2016) пришли к выводу, что наличие полиморфизма rs1061170/Y402H гена CFH может служить генетическим предиктором ответа на ААГ-терапию у пациентов с нВМД: при наличии генотипа TT rs1061170/Y402H вероятность хорошего результата выше, чем при наличии генотипа CC ($p = 0,017$) [2]. Сказанное подтверждают и результаты ряда других исследований. Так, в ретроспективном исследовании A.Y. Lee и соавт. (2009) на фоне ААГ-терапии у 156 пациентов с нВМД с использованием препарата ранибизумаб в режиме PRN установлена корреляционная зависимость между полиморфизмом Y402H гена CFH и количеством потребовавшихся инъекций. В течение девяти месяцев пациентам с генотипом TT (YY) выполнили 3,3 инъекции, ТС (YH) и CC (HH) – 3,8 и 3,9 инъекции соответственно. Кроме того, у пациентов с генотипом CC (HH) необходимость в дополнительной инъекционной терапии была выше, чем у пациентов с генотипом TT (YY) ($p = 0,04$) [16].

При обследовании 90 пациентов из Польши, получавших ААГ-терапию ранибизумабом, установлено, что максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) при генотипе HH (CC) увеличивается меньше, чем при других генотипах ($p = 0,04$) [17].

В исследовании V. Kloeckener-Gruissem и соавт. (2011) у пациентов с генотипом HH (CC) CFH плохой ответ на терапию ранибизумабом наблюдался в 38% случаев, хороший – в 15% (всего 243 глаза) [18].

Показано, что у пациентов с генотипом HH результат при проведении ААГ-терапии хуже (незначительная резорбция отека), чем у пациентов с генотипами YH и YY ($p < 0,015$) [19].

A. Kubicka-Trzaska и соавт. (2022) также установили, что у пациентов с генотипом CC (HH) CFH при использовании бевацизумаба или ранибизумаба (три ежемесячные инъекции, далее в режиме PRN) независимо от используемого ингибитора более высокая вероятность отрицательного ответа на ААГ-терапию ($p = 0,0024$), у пациентов с генотипом YY (ТТ) CFH – положительного ответа ($p = 0,0256$). Подобная закономерность сохраняется при переходе от одного используемого препарата к другому [20].

В исследовании Z. Wang и соавт. (2022) продемонстрировано, что при однонуклеотидном полиморфизме rs1061170 CFH наблюдается положительный ответ на ААГ-терапию, при полиморфизмах rs800292, rs1410996 и rs1329428 CFH – отрицательный [21].

Согласно данным N.A. Mohamad и соавт. (2018), МКОЗ у пациентов с нВМД из Малайзии с генотипом CC CFH через шесть месяцев терапии ранибизумабом в режиме «лечить и продлевать» (Treat and Extend) выше, чем у пациентов с генотипами TT + CT ($p = 0,018$) [22].

Е.М.С. Medina и соавт. (2019) обнаружили, что при наличии аллеля С при полиморфизме Y402H в гене CFH ответ на проведение терапии ранибизумабом и бевацизумабом в режиме PRN у пациентов с нВМД из Бразилии менее благоприятный (МКОЗ, толщина центральной зоны сетчатки), чем при его отсутствии ($p < 0,001$) [23].

Наличие взаимосвязи между лечебным эффектом ААГ-терапии и полиморфизмом Y402H гена CFH у пациентов с нВМД также выявили K. Gourgouli и соавт. (2020) [24], с полиморфизмом Y402H и I62V CFH при полипозной хориоидальной васкулопатии – X. Diaz-Villamarín и соавт. (2020) [25].

Взаимосвязи между полиморфизмом Y402H гена CFH у пациентов с нВМД и лечебным эффектом ААГ-терапии не наблюдали Y.B. Kerez и соавт. (2016) [26].

При полиморфизме гена CFI развивается дефицит фактора комплемента I.

В проспективном исследовании V.M. Wang и соавт. (2012) на фоне ААГ-терапии (ранибизумаб и бевацизумаб) у пациентов с нВМД ($n = 106$) наличие Т-аллеля в генотипе при CFI rs2285714 чаще встречалось при плохом ответе (51,7% случаев) на терапию, чем при хорошем (40,1% случаев) ($p = 0,13$). Плохой ответ наблюдался в 2,79 раза чаще у пациентов хотя бы с одним Т-аллелем rs2285714 ($p < 0,05$). Однако после применения исследователями поправки на множественную проверку гипотез достоверность отличий между группами пациентов отсутствовала [27].

В проспективном исследовании О.С. Кожевниковой и соавт. (2022) был проведен анализ результатов лечения 110 пациентов (115 глаз) с нВМД препаратом афлиберцепт. Установлено, что исходно высота отслойки ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ) и толщина центральной зоны сетчатки зависят от генотипа CFI rs2285714 ($p = 0,018$ и $p = 0,015$ соответственно). У пациентов с генотипами TC + TT высота ОРПЭ и толщина центральной зоны сетчатки были больше, чем у пациентов с генотипом CC ($p = 0,005$ и $p = 0,004$ соответственно). После трех загрузочных инъекций высота ОРПЭ и толщина центральной зоны сетчатки были больше у пациентов с генотипами TC + TT, чем с CC ($p = 0,031$ и $p = 0,022$ соответственно). Через год в большинстве случаев активность МНВ сохранялась у пациентов с генотипом TT CFI rs2285714 ($p = 0,033$), у них чаще формировались коллатерали и шунты ($p = 0,041$) и наблюдались рецидивы [28].

Таким образом, ряд исследований свидетельствует о том, что у пациентов с нВМД с генотипом CC полиморфизма rs1061170/Y402H гена CFH и генотипами TT и TC полиморфизма rs2285714 CFI вероятность хорошего ответа на ААГ-терапию меньше, чем у пациентов с другими генотипами. При генотипе TT в полиморфизме rs2285714 CFI существует вероятность рецидивов МНВ. Однако в силу разнообразия дизайна проведенных исследований полученные результаты носят противоречивый характер, и роль полиморфизма генов факторов-ингибиторов комплемента CFH и CFI в формировании ответа на ААГ-терапию у пациентов с нВМД необходимо уточнить с применением четких критериев оценки.

Ген фактора комплемента В (Complement Factor B, CFB), гены компонента комплемента 2 и 3 (Complement components 2 and 3, C2 и C3) – активаторы комплемента. Ген CFB кодирует фактор комплемента В (Complement Factor B, CFB), который является активатором альтернативного пути комплемента, при мутациях в гене нарушается его способность активировать комплемент и риск формирования ВМД снижается.

Компонент комплемента 2 (Complement components 2, C2) – активатор классического пути комплемента, при полиморфизме C/G rs9332739 C2 риск формирования ВМД снижается, при T/A rs547154 C2 – увеличивается [29].

Установлено, что гены CFB и C2 экспрессируются в нейросенсорной сетчатке, ретинальном пигментном эпителии и сосудистой оболочке глаза. Факторы комплемента В и C2 обнаруживаются в друзах, мембране Бруха и строме хориоидеи [30].

Компонент комплемента 3 (Complement components 3, C3) – центральный компонент системы комплемента, белок острой фазы воспаления, участвует как в классическом, так и в альтернативном пути активации системы комплемента. Продукты расщепления C3 обнаруживаются в друзах.

В проспективном исследовании P.J. Francis и соавт. (2011) у пациентов с АА-генотипом rs2230205 C3 на фоне ААГ-терапии ранибизумабом через шесть и 12 месяцев наблюдались более значительное уменьшение толщины центральной зоны сетчатки и улучшение архитектуры сетчатки, чем у пациентов с генотипами AG и GG [31].

В исследовании S. Yoneyama и соавт. (2020) у пациентов с генотипами AA и AG C2/CFB/SKIV2L (rs429608) с нВМД через год в результате проведения ААГ-терапии (афлиберцепт, режим PRN после трех загрузочных инъекций) повышение МКОЗ было более значительным, чем у пациентов с генотипом GG [32].

В проспективном исследовании О.С. Кожевниковой и соавт. (2022) на основании анализа результатов лечения 110 пациентов (115 глаз) с нВМД афлиберцептом установлено, что у пациентов с генотипами CC + CG исходная толщина центральной зоны сетчатки больше, чем у пациентов с генотипом GG ($p = 0,007$). У пациентов с генотипом GG чаще наблюдаются интратретинальные кистозные изменения ($p = 0,002$), указанная закономерность сохраняется при проведении ААГ-терапии ($p = 0,014$) [28].

А. Mouallem-Beziere и соавт. (2020) определили, что резистентность при проведении ААГ-терапии (ранибизумаб) при наличии ОРПЭ при нВМД чаще встречается у пациентов с генотипом GG rs2230199 C3 [33]. В ряде исследований взаимосвязь между полиморфизмом CFB, C2 и C3 и эффективностью ААГ-терапии при нВМД не установлена.

Е. Sobos и соавт. (2017) у пациентов с нВМД с генотипом CT rs12614 CFB после трех загрузочных инъекций ранибизумаба наблюдали хороший функциональный результат (повышение остроты зрения ≥ 5 букв по шкале ETDRS) чаще, чем у пациентов с генотипами CC и TT ($p = 0,03$). Однако после применения поправки Бонферрони достоверность отличий между группами пациентов отсутствовала [34]. В исследовании А. Kubicka-Trzaska и соавт. (2022) наличие связи между результатами (МКОЗ и толщина центральной зоны сетчатки в течение 12 месяцев) проведения ААГ-терапии (бевацизумаб или ранибизумаб) у пациентов с нВМД и SNP rs9332739 в гене C2 и SNP rs2230199 в гене C3 не установлено [20].

И. Habibi и соавт. (2011), S.A. Hagstrom и соавт. (2012) и F. Abedi и соавт. (2013) в своих исследованиях тоже не обнаружили статистически значимых различий по результатам проведения ААГ-терапии у пациентов с полиморфизмом генов C3 и C2 [13, 14, 35].

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о роли полиморфизма генов факторов активации системы комплемента CFB, C2, C3 в формировании ответа на ААГ-терапию у пациентов с нВМД остается открытым.

Ген предрасположенности к возрастной макулопатии 2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2, ARMS2) (LOC387715 A69S) расположен в локусе 10q26 между генами PLEKHA1 и HTRA1, кодирует протейин ARMS2, который состоит из 107 аминокислотных остатков, имеет массу 12 кДа, является компонентом внеклеточного матрикса хориоидеи и синтезируется в сетчатке.

При однонуклеотидном полиморфизме (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) гена ARMS2 (rs10490924 – международный код полиморфизма) происходит замена азотистого основания гуанин (G) на тимин (T) в участке ДНК в кодирующей области гена. Существующие генотипы – GG, GT, TT. Наличие одной копии измененного гена (генотип G/T) несет умеренный риск развития/прогрессирования ВМД, наличие двух копий (генотип T/T) обуславливает высокий риск.

В нескольких исследованиях между полиморфизмом гена ARMS2 у пациентов с нВМД и ответом на ААГ-терапию фармакогенетическая связь не отмечалась или имела место слабая корреляционная зависимость.

А. Orlin и соавт. (2012) ($n = 150$; ААГ-терапия – ранибизумаб и/или бевацизумаб) и U.C. Park и соавт. (2014) не выявили статистически значимой связи между результатом проведения ААГ-терапии и SNP rs10490924 ARMS2 [10, 15]. А.А. Lotery и соавт. (2013) после применения поправки Бонферрони отмеча-

ли наличие слабой корреляционной зависимости между результатом проведения ААГ-терапии и SNP rs10490924 ARMS2 ($p = 0,055$) [12].

В большинстве исследований фармакогенетическая связь имела место. Кроме того, установлены генотипы, определяющие эффективность и необходимость дополнительной ААГ-терапии у пациентов с нВМД. J. Tian и соавт. (2012) у пациентов с нВМД ($n = 144$; 13 центров) с генотипами TT, TG и GG при SNP rs10490924 ARMS2 в проспективном исследовании на фоне ААГ-терапии наблюдали повышение остроты зрения на 3,6, 12,1 и 9,6 буквы соответственно ($p = 0,001$) [36].

J.W. Kitchens и соавт. (2013) констатировали, что пациенты с нВМД с генотипом TT LOC387715 A69S, по данным ОКТ, не отвечают (наличие жидкости через месяц после третьей инъекции бевацизумаба или ранибизумаба) на ААГ-терапию чаще, чем пациенты с генотипами GG и GT ($p = 0,00071$) [37].

Согласно данным F.M.C. Medina и соавт. (2015), положительный ответ на ААГ-терапию (бевацизумаб) чаще наблюдается у пациентов с генотипами GG и GT ARMS2 rs10490924.

N.A. Mohamad и соавт. (2019) обнаружили, что большинство пациентов с нВМД из Малайзии, которые на ААГ-терапию не ответили по данным ОКТ, имели генотипы GT и TT rs10490924 ARMS2 [38].

В исследовании K. Gourgouli и соавт. (2020) в 87,5% случаев пациенты с нВМД, которые на основании сравнительного анализа данных остроты зрения и ОКТ хорошо ответили на ААГ-терапию (ранибизумаб), не были носителями T-аллеля rs10490924/A69S ARMS2. В группах пациентов с генотипами GT и TT вероятность положительного ответа была ниже по сравнению с пациентами с генотипом GG ($p = 0,002$) [24].

В 2021 г. J. Zhang и соавт. провели метаанализ 21 исследования по оценке наличия взаимосвязи между полиморфизмом ARMS2 A69S у пациентов с нВМД и ответом на ААГ-терапию. Результаты продемонстрировали хороший ответ на ААГ-терапию у пациентов – носителей G-аллеля ARMS2 A69S, особенно среди населения Восточной Азии ($p = 0,002$) [39].

Метаанализ 33 исследований Z. Wang и соавт. (2022) показал, что на фоне ААГ-терапии у пациентов с нВМД более значительное повышение остроты зрения наблюдается у пациентов с генотипами GG + GT rs10490924 ARMS2, чем у пациентов с генотипом TT ($p = 0,19$), а более выраженная положительная динамика по данным ОКТ – у пациентов с генотипом GG, чем у пациентов с генотипом GT + TT ($p < 0,001$) [21].

К. Yamashiro и соавт. (2017) провели генетическое ассоциативное исследование результатов ААГ-терапии (три инъекции ранибизумаба + PRN) у 461 пациента с нВМД в 13 клинических центрах и установили, что у пациентов с SNP rs10490924 в ARMS2 часто возникает необходимость в дополнительной терапии ($p = 0,0023$) [40].

В исследовании S. Yoneyama и соавт. (2020) необходимость в дополнительных инъекциях афлиберцепта

после трех загрузочных инъекций чаще возникала у пациентов с нВМД с генотипами ТТ и ТГ ARMS2 A69S (rs10490924) (носители Т-аллеля), чем у пациентов с генотипом GG [32].

У пациентов с полипоидной хориоидальной васкулопатией (ПХВ) М. Hata и соавт. (2015) выявили наличие взаимосвязи между SNP ARMS2 и острой зрения исходной и через год после проведения ААГ-терапии ранибизумабом ($p = 0,017$ и $p = 0,025$ соответственно) [41].

U.C. Park и соавт. (2017) в проспективном когортном исследовании проанализировали результаты ААГ-терапии (три загрузочные инъекции афлиберцепта, режим PRN) у 95 пациентов с ПХВ в зависимости от генотипа ARMS2 rs10490924. Через 12 месяцев регресс ОРПЭ наблюдался у пациентов с генотипами ТТ в 26,4% случаев, ТГ – в 45% случаев и GG – в 63,6% случаев, то есть при наличии аллеля G вероятность регресса ОРПЭ выше ($p = 0,043$) [42].

W. Kikushima и соавт. (2017) в проспективном исследовании оценивали результаты проведения комбинированной ААГ-терапии (три инъекции ранибизумаба или афлиберцепта) и фотодинамического лечения (через неделю после ААГ-терапии) у пациентов с ПХВ ($n = 140$). Показано, что при полиморфизме ARMS2 A69S (rs10490924) часто (в 67,2% случаев), преимущественно при генотипах ТТ и ТГ, требуется дополнительная терапия по поводу остаточной или рецидивирующей экссудации [43].

Таким образом, в большинстве исследований установлено, что у пациентов с G-аллелем, особенно генотипом GG, при нВМД, в том числе при ПХВ, ААГ-терапия наиболее эффективна при меньшем количестве инъекций. Однако в нескольких исследованиях получен противоположный результат: наиболее эффективна ААГ-терапия у пациентов с Т-аллелем, особенно генотипом ТТ, при нВМД.

Н.К. Kang и соавт. (2012) ретроспективно проанализировали результаты ААГ-терапии (бевацизумаб) у пациентов с нВМД ($n = 75$) и выявили, что в подгруппах пациентов с аллелем Т, особенно генотипом ТТ LOC3887715, через шесть месяцев наблюдается более значительное повышение остроты зрения (logMAR; ТТ, 0,346; GT, 0,264; GG, 0,188; $p = 0,037$) и требуется незначительно меньше дополнительных инъекций (GG 2,143; GT 2,000; ТТ 1,575; $p = 0,064$). Авторы предположили, что достоверные изменения повышения остроты зрения именно через шесть месяцев (повышение остроты зрения в ранние сроки во всех подгруппах связано с уменьшением ретинального отека) обусловлено особенностями течения воспалительного процесса у пациентов с различными генотипами LOC3887715 [44].

В многоцентровом исследовании К. Fang и соавт. (2013) 144 пациента с нВМД получали ААГ-терапию бевацизумабом. Установлено, что пациенты с генотипом ТТ rs10490924 через шесть месяцев имеют более высокую вероятность повышения остроты зрения ≥ 15 букв ($p = 0,021$) [45].

В Австралии F. Abedi и соавт. (2013) был проведен анализ результатов лечения 224 пациентов с нВМД препаратом ранибизумаб или бевацизумаб (три загрузочные инъекции + PRN). У пациентов с генотипом GG при SNP rs10490924 (A69S) в LOC387715/ARMS2 острота зрения через год была ниже, чем при других генотипах ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) [35].

В проспективном исследовании Н. Bardak и соавт. (2016) у пациентов с генотипом ТТ ARMS2 rs10490924 с нВМД на фоне ААГ-терапии (через месяц после трех инъекций ранибизумаба) хороший ответ (сокращение объема интра- и субретинальной жидкости по данным ОКТ) наблюдался чаще, чем у пациентов с генотипами GG и ТГ ($p = 0,025$) [46].

Таким образом, результаты исследований носят противоречивый характер, хотя в большинстве исследований установлено, что ААГ-терапия при нВМД, в том числе при ПХВ, наиболее эффективна при меньшем количестве инъекций у пациентов с G-аллелем (особенно генотипом GG).

Ген сериновой пептидазы (High Temperature Requirement Serine Peptidase A1, HTRA1) кодирует сериновую протеазу, относящуюся к семейству белков теплового шока, которая, взаимодействуя с факторами роста системы трансформирующего фактора роста фибробластов (TGF- β), определяет степень васкуляризации тканей. Сериновая пептидаза HTRA1 имеет активный центр, расщепляющий белки, в том числе белки МКМ (в частности, фибронектин), на более мелкие сегменты. Полиморфизм 625A гена HTRA1 изменяет последовательность участка связывания с транскрипционными факторами AP2a и SRF. Значение полиморфизма rs11200638 HTRA1 в эффективности ААГ-терапии у пациентов с нВМД противоречиво.

Y.L. Zhou и соавт. (2017) на основании метаанализа пяти исследований [5, 10, 14, 15, 35] сделали вывод об отсутствии связи между полиморфизмом rs11200638 гена HTRA1 и ответом на ААГ-терапию при нВМД.

По данным N.A. Mohamad и соавт. (2019), большинство пациентов из Малайзии с нВМД с SNP rs11200638 HTRA1 на проведение ААГ-терапии не отвечают. Наиболее низкая острота зрения через три месяца терапии зафиксирована у пациентов с генотипом AA ($p = 0,034$) [47].

Z. Wang и соавт. (2022) при проведении метаанализа 33 исследований сделали вывод, что у пациентов с генотипами GG + GA rs11200638 HTRA1 на фоне ААГ-терапии наблюдается более значительное повышение остроты зрения, чем у пациентов с генотипом AA ($p = 0,05$) [21].

Ген сосудистого эндотелиального фактора роста A (Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGF-A) кодирует гомодимерный гепаринсвязывающий гликопротеин с сильными ангиогенными, митогенными свойствами и способностью увеличивать проницаемость сосудов, специфичную для эндотелиальных клеток.

Ген сосудистого эндотелиального фактора роста В (Vascular Endothelial Growth Factor B, VEGF-B) также кодирует протеин, принадлежащий к семейству факторов роста эндотелия сосудов, обладающий в отличие от VEGF-A в большей степени не ангиогенными, а протективными свойствами. VEGF-A связывается с VEGFR-1 и VEGFR-2, VEGF-B – с VEGFR-1.

Данные о роли полиморфизма генов VEGF и VEGFR в формировании ответа на ААГ-терапию также противоречивы.

В ряде исследований взаимосвязь не выявлена или установлена слабая взаимосвязь. В проспективном исследовании U.C. Park и соавт. (2014) отсутствовала взаимосвязь между эффективностью ААГ-терапии (ранибизумаб в течение пяти месяцев) и полиморфизмом rs699947 VEGF у пациентов с нВМД. При неиспользовании поправки на множественные тесты было установлено, что у пациентов с генотипом АА по сравнению с пациентами с другими генотипами шанс получить хороший ответ на терапию выше ($p = 0,0071$) [15].

Как показал метаанализ M. Wu и соавт. (2017) (восемь исследований), из восьми полиморфизмов VEGF-A (rs699947, rs699946, rs833069, rs833061, rs2146323, rs1413711, rs2010963, rs1570360) только у пациентов с rs833061 VEGF-A существует слабая корреляционная зависимость с эффективностью ААГ-терапии. Эффективность у пациентов с генотипами СС и СТ выше, чем у пациентов с ТТ ($p = 0,006$ и $p = 0,001$ соответственно), а также у пациентов с генотипом СС выше, чем у пациентов с генотипами СТ + ТТ ($p = 0,001$) [48].

Ряд исследований, наоборот, позволил выявить наличие взаимосвязи. По мнению P.J. Francis и соавт. (2011), пациентам с генотипами АА rs833068 VEGF-A и GG rs833069 VEGF-A требуется меньше инъекций ранибизумаба в течение 12 месяцев [31].

D. Smailhodzic и соавт. (2012) констатировали, что у пациентов с SNP VEGF-A реже наблюдается хороший ответ на лечение ранибизумабом.

В исследовании S. Lazzeri и соавт. (2013) через три месяца после проведения терапии ранибизумабом у пациентов с генотипом VEGF-A – 2578С отмечалось повышение остроты зрения, тогда как у пациентов с генотипом VEGF-A – 2578АА функциональный результат отсутствовал [49].

L. Zhao и соавт. (2013) при проведении ААГ-терапии (ранибизумаб или бевацизумаб, четыре загрузочные инъекции + PRN) у пациентов с нВМД ($n = 223$) выявили, что среди пациентов с плохим ответом на терапию чаще встречались пациенты с Т-аллелем rs943080 VEGF-A ($p = 0,019$) и ТТ-генотипом rs943080 VEGF-A ($p = 0,012$) [50].

В исследовании F. Abedi и соавт. (2013) повышение остроты зрения ≥ 5 букв через три, шесть и 12 месяцев на фоне ААГ-терапии (бевацизумаб или ранибизумаб) чаще наблюдалось у пациентов с генотипами ТТ или ТС SNP rs3025000 VEGF-A, чем у пациентов с генотипом СС ($p = 0,001$, $p = 0,0001$ и $p = 0,006$ соответственно). При этом количество инъекций, выполненных пациентам с генотипами ТТ и ТС SNP rs3025000 ($4,1 \pm 1,1$ инъекции за шесть месяцев и $6,3 \pm 2,1$ инъек-

ции за 12 месяцев), было сопоставимо с таковым у пациентов с генотипом СС ($4,1 \pm 1,2$ инъекции за шесть месяцев и $6,2 \pm 2,5$ инъекции за 12 месяцев) [35].

По данным W. Chang и соавт. (2013), у пациентов с rs833069 VEGF-A в результате терапии ранибизумабом снижается толщина центральной зоны сетчатки через три и шесть месяцев ($p = 0,008$ и $p = 0,011$ соответственно). Через три месяца у пациентов с генотипом АА отмечается более значительное снижение толщины, чем у пациентов с генотипами GA и GG ($p = 0,012$ и $p = 0,04$ соответственно), у пациентов с генотипами АА + GA более значительное, чем у пациентов с GG ($p = 0,002$). Спустя шесть месяцев тенденция сохраняется [51].

В исследовании A. Burés Jelstrup и соавт. (2020) шансы на повышение остроты зрения ≥ 15 букв на 52-й неделе в результате проведения терапии афлиберцептом (три загрузочные инъекции + каждые восемь недель) были выше у пациентов с генотипом ТТ VEGF-B (rs12366035), чем у пациентов с СС ($p = 0,003$) [52].

I. Valikova и соавт. (2019) выявили, что толщина центральной зоны сетчатки через три месяца проведения ААГ-терапии (три загрузочные инъекции ранибизумаба + PRN) меньше у пациентов с rs3025035 VEGF-A ($p = 0,04$), через 12 месяцев – у пациентов с полиморфизмами VEGF-C rs3775194 ($p = 0,0006$), rs12054587 ($p = 0,0048$) и rs2046462 ($p = 0,045$) [53].

M.M. Hermann и соавт. (2014) констатировали наличие взаимосвязи между SNP rs4576072 и rs6828477 VEGFR2 у пациентов с нВМД с изменением остроты зрения после ААГ-терапии [54].

Как показали результаты проспективного исследования E. Sobos и соавт. (2017), пациенты с SNP rs7993418 VEGFR1 относятся к хорошим респондерам (повышение остроты зрения ≥ 5 букв по шкале ETDRS, отсутствие жидкости на ОКТ и снижение центральной толщины сетчатки). Наиболее значительное снижение толщины сетчатки наблюдается у пациентов с генотипами ТС и СС по сравнению с пациентами с ТТ rs7993418 VEGFR1 ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно) [34].

Пациенты с rs9513070 VEGFR1, по данным ОКТ (центральная толщина сетчатки), хорошо реагируют на терапию ($p = 0,02$), а пациенты с rs7691507 VEGFR2 – плохо ($p = 0,02$) [53].

Таким образом, несмотря на противоречивость результатов, в ряде исследований установлена взаимосвязь между полиморфизмом VEGF-A и эффективностью ААГ-терапии у пациентов с нВМД. У пациентов с Т-аллелем SNP rs3025000 VEGF-A и SNP rs12366035 VEGF-B наблюдается более высокий функциональный результат, у пациентов с А-аллелем SNP rs833069 VEGF-A, с SNP rs3025035 VEGF-A, rs3775194, rs12054587 и rs2046462 VEGF-C – более выраженное снижение толщины центральной зоны сетчатки. Пациентам с генотипами АА rs833068 VEGF-A и GG rs833069 VEGF-A требуется меньшее количество инъекций. У пациентов с Т-аллелем SNP rs 943080 VEGF-A, наоборот, наблюдается плохой ответ. Кроме того, у пациентов с SNP rs4576072 и rs6828477 VEGFR2 отмечается хороший функциональный результат. Хороший резуль-

тат, по данным ОКТ, имеет место у пациентов с SNP rs9513070 VEGFR1 и генотипами ТС и СС SNP rs7993418 VEGFR1, плохой – у пациентов с rs7691507 VEGFR2.

Ген АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (АТФ – Binding Cassette Subfamily A Member 1, ABCA1) кодирует протеин, являющийся АТФ-зависимым трансмембранным транспортером электронейтральных частиц, в том числе холестерина. Процесс нарушения обратного транспорта холестерина и внутриклеточного накопления липидов в РПЭ играет определенную роль в патогенезе ВМД. Как известно, активность АВС-белков изменяется в очаге воспаления. Предполагается, что они участвуют в регуляции воспаления.

Ген СУР4F2 кодирует фермент лейкотриен-В(4) омега-гидроксилазу 1, который является членом суперсемейства СУР450 и участвует в инактивации и деградации лейкотриена В4 – мощного медиатора воспаления.

В исследовании R. Mockute и соавт. (2021) пациенты с Т-аллелем rs1883025 ABCA1 встречались чаще в группе пациентов с нВМД, не ответивших на ААГ-терапию (в 41,7% случаев), чем в группе ответивших на нее (в 21,1% случаев) ($p = 0,009$), а толщина центральной зоны сетчатки в результате проведения терапии была больше у пациентов с генотипом СС СУР4F2 rs2108622 по сравнению с пациентами с генотипами СТ + ТТ ($p = 0,030$) [55].

Ген аполипопротеина Е (АпоЕ) кодирует аполипопротеин Е (АпоЕ), участвующий в метаболизме липидов. Существуют три изоформы аполипопротеина Е (АпоЕ2, -Е3 и -Е4), которые кодируются тремя разными аллелями гена. АпоЕ обычно обнаруживается в друзах.

В исследовании S.S. Wickremasinghe и соавт. (2011, 2014) наблюдалась корреляция между наличием ал-

леля $\epsilon 2$ гена АРОЕ и наличием на исходном уровне интраретинальной жидкости, между АРОЕ $\epsilon 4$ и повышением остроты зрения у пациентов (192 пациента с нВМД) на фоне терапии ранибизумабом [56, 57]. В. Vakbak и соавт. (2016) установили, что в группе пациентов с повышением остроты зрения > 5 букв ETDRS в результате терапии ранибизумабом с полиморфизмами АРОЕ $\epsilon 2$ и АРОЕ $\epsilon 4$ насчитывалось 2,9 и 25,7% человек соответственно ($p = 0,01$). По мнению авторов, АРОЕ $\epsilon 4$ может использоваться в качестве предиктивного маркера при проведении ААГ-терапии [58].

Кроме того, получены данные об ассоциации эффективности ААГ-терапии у пациентов с нВМД с рядом малоизученных генов. Плохой ответ наблюдался у пациентов с C10orf88 и UNC93B1 (ген C10orf88 экспрессируется на низких уровнях в сетчатке, РПЭ и хориоиде, UNC93B1 участвует во врожденном и адаптивном иммунном ответе, регулируя передачу сигналов Толл-подобных рецепторов) [59], у пациентов с генотипами АА и GА VWA3A (ген кодирует белок-предшественник фактора фон Виллебранда) [60].

В силу разнообразия дизайна проведенных исследований полученные результаты носят достаточно противоречивый характер. Чтобы разработать персонализированную ААГ терапевтическую стратегию и добиться максимальной эффективности лечения пациентов с нВМД, необходимо уточнить роль полиморфизма генов в формировании ответа на терапию с использованием четко определенного дизайна исследования и четких критериев оценки полученных результатов и разработать рекомендации по применению фармакогенетического тестирования. 📌

Литература

1. Коняев Д.А. Взаимосвязь показателей интерлейкинового профиля и оксидантной системы крови у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией с поздней стадией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6 (1): 118–125.
2. Hong N., Shen Y., Yu C.Y., et al. Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94 (4): 334–345.
3. Brantley M.A.Jr., Fang A.M., King J.M., et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology.* 2007; 114 (12): 2168–2173.
4. Nischler C., Oberkofler H., Ortner C., et al. Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica.* 2011; 89 (4): e344–e349.
5. McKibbin M., Ali M., Bansal S., et al. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96 (2): 208.
6. Menghini M., Klockener-Gruissem B., Fleischhauer J., et al. Impact of loading phase, initial response and CFH genotype on the long-term outcome of treatment for neovascular age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e42014.
7. Dikmetas O., Kadayifcilar S., Eldem B. The effect of CFH polymorphisms on the response to the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with intravitreal ranibizumab. *Mol. Vis.* 2013; 19: 2571–2578.
8. Van Asten F., Rovers M.M., Lechanteur Y., et al. Predicting non-response to ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014; 21 (6): 347–355.
9. Matsumiya W., Honda S., Yanagisawa S., et al. Evaluation of clinical and genetic indicators for the early response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics.* 2014; 15 (6): 833–843.
10. Orlin A., Hadley D., Chang W., et al. Association between high-risk disease loci and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina.* 2012; 32 (1): 4–9.
11. Yamashiro K., Tomita K., Tsujikawa A. Factors associated with the response of age-related macular degeneration to intravitreal ranibizumab treatment. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 154 (1): 125–136.

12. Lotery A.J., Gibson J., Cree A.J., et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in Patients with Age-Related Choroidal Neovascularisation (IVAN) Study Group. Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN Study. *Ophthalmology*. 2013; 120 (12): 2637–2643.
13. Habibi I., Sfar I., Kort F., et al. Y402H polymorphism in complement factor H and age-related macular degeneration in the Tunisian population. *Ophthalmic Res*. 2013; 49 (4): 177–184.
14. Hagstrom S.A., Ying G.S., Pauer G.J.T., et al. Comparison of AMD Treatments Trials Research Group. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2013; 120 (3): 593–599.
15. Park U.C., Shin J.Y., Kim S.J., et al. Genetic factors associated with response to intravitreal ranibizumab in Korean patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014; 34 (2): 288–297.
16. Lee A.Y., Raya A.K., Kymes S.M., et al. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br. J. Ophthalmol*. 2009; 9 (5): 610–613.
17. Teper S.J., Nowinska A., Pilat J., et al. Involvement of genetic factors in the response to a variable-dosing ranibizumab treatment regimen for age-related macular degeneration. *Mol. Vis*. 2010; 16: 2598–2604.
18. Kloeckener-Gruissem B., Barthelmes D., Labs S., et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (7): 4694–4702.
19. Будзинская М.В., Погода Т.В., Генерозов Э.В. и др. Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации. Сообщение 1. Роль полиморфизмов генов CFH и IL-8. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127 (4): 3–8.
20. Kubicka-Trzaska A., Żuber-Łaskawiec K., Dziedzina S., et al. Genetic variants of complement factor H Y402H (rs1061170), C2 R102G (rs2230199), and C3 E318D (rs9332739) and response to intravitreal anti-VEGF treatment in patients with exudative age-related macular degeneration. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (5): 658.
21. Wang Z., Zou M., Chen A., et al. Genetic associations of anti-vascular endothelial growth factor therapy response in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2022; 100 (3): 669–680.
22. Mohamad N.A., Ramachandran V., Ismail P., et al. Analysis of the association between CFH Y402H polymorphism and response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD). *Bosn. J. Basic Med. Sci*. 2018; 18 (3): 260–267.
23. Medina F.M.C., Motta A.A.L.D., Takahashi W.Y., et al. Association of the CFH Y402H polymorphism with the 1-year response of exudative AMD to intravitreal anti-VEGF treatment in the Brazilian population. *Ophthalmic Res*. 2019; 63 (3): 168–173.
24. Gourgouli K., Gourgouli I., Tsaousis G., et al. Investigation of genetic base in the treatment of age-related macular degeneration. *Int. Ophthalmol*. 2020; 40 (4): 985–997.
25. Diaz-Villamarin X., Blánquez-Martínez D., Pozo-Agundo A. Genetic variants affecting anti-VEGF drug response in polypoidal choroidal vasculopathy patients: a systematic review and meta-analysis. *Genes*. 2020; 11 (11): 1335.
26. Kepez Yildiz B., Ozdek S., Ergun M.A., et al. CFH Y402H and VEGF polymorphisms and anti-VEGF treatment response in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2016; 56 (3): 132–138.
27. Wang V.M., Rosen R.B., Meyerle C.B., et al. Suggestive association between PLA2G12A single nucleotide polymorphism rs2285714 and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration. *Mol. Vis*. 2012; 18: 2578–2585.
28. Kozhevnikova O.S., Fursova A.Z., Derbeneva A.S., et al. Association between polymorphisms in CFH, ARMS2, CFI, and C3 genes and response to anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Biomedicines*. 2022; 10 (7): 1658.
29. Liutkevičienė R., Lesauskaitė V., Ašmonienė V., et al. Factors determining age-related macular degeneration: a current view. *Medicina*. 2010; 46 (2): 89.
30. Gold B., Merriam J., Zernant J., et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat. Genet*. 2006; 38: 458–462.
31. Francis P.J. The influence of genetics on response to treatment with ranibizumab (Lucentis) for age-related macular degeneration: the Lucentis Genotype Study (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 2011; 109: 115–156.
32. Yoneyama S., Sakurada Y., Kikushima W., et al. Genetic factors associated with response to as-needed aflibercept therapy for typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci. Rep*. 2020; 10: 7188.
33. Mouallem-Beziere A., Blanco-Garavito R., Richard F., et al. Genetics of large pigment epithelial detachments in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2020; 40 (4): 663–671.
34. Cobos E., Recalde S., Anter J., et al. Association between CFH, CFB, ARMS2, SERPINF1, VEGFR1 and VEGF polymorphisms and anatomical and functional response to ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017; 96: 201–212.
35. Abedi F., Wickremasinghe S., Richardson A.J., et al. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120 (8): 1641–1648.
36. Tian J., Qin X., Fang K., et al. Association of genetic polymorphisms with response to bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Chinese population. *Pharmacogenomics*. 2012; 13 (7): 779–787.
37. Kitchens J.W., Kassem N., Wood W., et al. A pharmacogenetics study to predict outcome in patients receiving anti-VEGF therapy in age related macular degeneration. *Clin. Ophthalmol*. 2013; 7: 1987–1993.
38. Mohamad N.A., Ramachandran V., Mohd Isa H., et al. Association of HTRA1 and ARMS2 gene polymorphisms with response to intravitreal ranibizumab among neovascular age-related macular degenerative subjects. *Hum. Genomics*. 2019; 13 (1): 13.

39. Zhang J., Liu Z., Hu S., Qi J. Meta-analysis of the pharmacogenetics of ARMS2 A69S polymorphism and the response to advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2021; 64: 192–204.
40. Yamashiro K., Mori K., Honda S., et al. A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 9196.
41. Hata M., Tsujikawa A., Miyake M., et al. Two-year visual outcome of ranibizumab in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253 (2): 221–227.
42. Park U.C., Shin J.Y., Chung H., Yu H.G. Association of ARMS2 genotype with response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 241.
43. Kikushima W., Sakurada Y., Sugiyama A., et al. Comparison of initial treatment between 3-monthly intravitreal aflibercept monotherapy and combined photodynamic therapy with single intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 255: 311–316.
44. Kang H.K., Yoon M.H., Lee D.H., Chin H.S. Pharmacogenetic influence of LOC387715/HTRA1 on the efficacy of bevacizumab treatment for age-related macular degeneration in a Korean population. *Korean J. Ophthalmol.* 2012; 26 (6): 414–422.
45. Fang K., Tian J., Qing X., et al. Predictors of visual response to intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J. Ophthalmol.* 2013; 2013: 676049.
46. Bardak H., Bardak Y., Ercalik Y., et al. Effect of ARMS2 gene polymorphism on intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15: 4.
47. Zhou Y.L., Chen C.L., Wang Y.X., et al. Association between polymorphism rs11200638 in the HTRA1 gene and the response to anti-VEGF treatment of exudative AMD: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 1–9.
48. Wu M., Xiong H., Xu Y., et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: a meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101 (7): 976–984.
49. Smailhodzic D., Muether P.S., Chen J., et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119 (11): 2304–2311.
50. Zhao L., Grob S., Avery R., et al. Common variant in VEGFA and response to anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13 (6): 929–934.
51. Chang W., Noh D.H., Sagong M., Kim I.T. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population. *Mol. Vis.* 2013; 19: 702.
52. Jelstrup A.B., Pomares E., Navarro R., et al. Relationship between aflibercept efficacy and genetic variants of genes associated with neovascular age-related macular degeneration: the BIOIMAGE trial. *Ophthalmologica.* 2020; 243 (6): 461–470.
53. Balikova I., Postelmans L., Pasteels B., et al. Genetic biomarkers in the VEGF pathway predicting response to anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019; 4 (1): e000273.
54. Hermann M.M., van Asten F., Muether P.S., et al. Polymorphisms in vascular endothelial growth factor receptor 2 are associated with better response rates to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014; 121 (4): 905–910.
55. Mockute R., Vilkeviciute A., Balciuniene V.J., et al. ABCA1 rs1883025 and CYP4F2 rs2108622 gene polymorphism association with age-related macular degeneration and anti-VEGF treatment. *Medicina.* 2021; 57 (9): 974.
56. Wickremasinghe S.S., Xie J., Lim J., et al. Variants in the APOE gene are associated with improved outcome after anti-VEGF treatment for neovascular AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4072–4079.
57. Wickremasinghe S.S., Sandhu S.S., Amirul-Islam F.M., et al. Polymorphisms in the APOE gene and the location of retinal fluid in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2014; 34 (12): 2367–2375.
58. Bakbak B., Ozturk B.T., Zamani A.G., et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with intravitreal ranibizumab treatment outcomes in age-related macular degeneration. *Curr. Eye Res.* 2016; 41 (6): 862–866.
59. Lorés-Motta L., Riaz M., Grunin M., et al. Association of genetic variants with response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (8): 875–884.
60. Grunin M., Beykin G., Rahmani E., et al. Association of a variant in VWA3A with response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020; 61 (2): 48.

Pharmacogenetic Features of the Efficacy of Antiangiogenic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration

B.A. Kasygulova¹, N.A. Gavrilova^{1,2}, V.V. Kadyshchev³, O.Yu. Komova², P.V. Yakushev¹

¹ S.N. Fedorov National Medical Research Center 'Eye Microsurgery'

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow

Contact person: Begimay A. Kasygulova, kasygulovab@gmail.com

This article presents an analysis of the literature on the relationship of genetic polymorphisms and the efficacy of antiangiogenic therapy for neovascular age-related macular degeneration.

Key words: age-related macular degeneration, neovascularization, anti-VEGF therapy, single-nucleotide polymorphism



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.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Молчащие неоваскулярные мембраны. Обзор литературы

Н.И. Курышева^{1,2}, С.Г. Капкова^{1,3}, В.И. Наумова^{1,2}, О.А. Евдокимова^{1,2}

Адрес для переписки: Оксана Александровна Евдокимова, oxana.pererva@yandex.ru

Для цитирования: Курышева Н.И., Капкова С.Г., Наумова В.И., Евдокимова О.А. Молчащие неоваскулярные мембраны. Обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-38-44

Неэкссудативная, или молчащая, макулярная неоваскуляризация (МНВ) относится к нелеченой неоваскуляризации 1-го типа в отсутствие сопутствующих признаков экссудации.

На сегодняшний день нет единого мнения о патофизиологии неэкссудативной МНВ. По мнению ряда авторов, длительно существующая неэкссудативная МНВ морфологически по плотности сосудов напоминает нативный хориокапилляр и благодаря ультраструктурным механизмам транспорта может поддерживать целостность наружной сетчатки. Дискутабельным остается вопрос о факторах риска, предрасполагающих к возникновению экссудации молчащих мембран, а также показаниях и сроках назначения анти-VEGF-терапии.

Ключевые слова: молчащая хориоидальная неоваскулярная мембрана, оптическая когерентная томография, наивные неоваскулярные мембраны, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии, возрастная макулярная дегенерация

Введение

С внедрением в клиническую офтальмологическую практику новых современных оптических когерентных томографов, позволяющих выполнять исследования в ангиорежиме, выявляемость неоваскулярных мембран без признаков экссудации резко возросла [1, 2].

Термин «молчащие хориоидальные неоваскулярные мембраны» включает в себя как наивные неоваскулярные мембраны с отсутствием любого типа жидкости на оптической когерентной томографии (ОКТ) и экссудации на флуоресцентной ангиографии (ФАГ), так и леченые хориоидальные неоваскулярные мембраны с отсутствием любого типа жидкости на спектральной (SD) ОКТ и ликвиджа по ФАГ не менее шести месяцев [3]. Для последних чаще используется термин «неактивная неоваскулярная мембрана». Наибольший интерес у офтальмологов вызывают именно наивные, или неэкссудативные, неоваскулярные мембраны. В настоящее время активно изучается вопрос, касающийся сроков перехода из неэкссудативного состояния молчащей неоваскулярной мембраны в экссудативную стадию, проводятся изыскания предикторов перехода в эту стадию заболевания по данным ОКТ и ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) и необходимости профилактического лечения данных мембран [1, 2].

История изучения молчащих макулярных неоваскулярных мембран

Термин «неоваскуляризация хориоидеи в состоянии покоя» впервые применил G. Querques в 2013 г.,

определив ее как разновидность макулярной неоваскуляризации (МНВ) 1-го типа с отсутствием интра- и субретинальной жидкости на повторных структурных исследованиях SD-ОКТ в течение как минимум шести месяцев у пациентов, ранее не получавших лечения, с подтвержденной мембраной по данным ФАГ и индоцианин-зеленой ангиографии (ИАГ) [3]. Однако необходимо отметить, что еще в 1970-х гг. S. Sarks и W. Green в двух исследованиях, посвященных гистопатологическому анализу трупных глаз, показали, что субретинальная неоваскулярная мембрана может существовать в глазах с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) [4, 5].

В 1990-х гг. F. Bottoni и P. Hanutsaha при проведении *in situ* ИАГ обнаружили «бляшки» в глазах с сухой ВМД и сочли их ангиографической особенностью [4, 5].

В большом исследовании (432 глаза) P. Hanutsaha и соавт. проводили ИАГ у пациентов с сухой ВМД на одном глазу и экссудативной ВМД – на парном. Такие ангиографические особенности были обнаружены в 11% глаз с сухой ВМД [6]. Кроме того, скорость прогрессирования в экссудативную форму у пациентов с сухой ВМД составила от 3 до 28% в год, но при наличии «бляшек» вероятность перехода в экссудативную форму в течение 21 месяца была в 2,6 раза выше, чем в их отсутствие [6–8].

В 2013 г. G. Querques не только дал определение молчащим мембранам, но и отметил, что со временем (двух-летнее наблюдение) происходит их рост. При этом

¹ Центр офтальмологии
ФМБА России
ФГБУ ГНЦ РФ
«Федеральный
биофизический центр
им. А.И. Бурназяна»
ФМБА России

² Медико-биологический
университет инноваций
и непрерывного
образования
ФГБУ ГНЦ РФ
«Федеральный
биофизический центр
им. А.И. Бурназяна»
ФМБА России

³ Академия
постдипломного
образования ФГБУ
«Федеральный
научно-клинический
центр
специализированных
видов медицинской
помощи и медицинских
технологий» ФМБА
России

увеличение мембраны по площади приводит к появлению жалоб со стороны пациента в отношении метаморфосий, несмотря на отсутствие экссудации [3].

Выявление наивных молчащих неоваскулярных мембран с помощью ОКТ-А

Несмотря на то что ИАГ позволяет выявлять неэкссудативные МНВ, данное обследование широко не применяется в клинической практике ввиду его инвазивности и потенциальной опасности развития аллергической реакции и анафилактического шока. Из-за этих ограничений метод так и не стал скрининговым. С внедрением ОКТ-А началась новая эра в диагностике неэкссудативной макулярной неоваскуляризации до появления симптоматической экссудации. Клиническое значение имеет ее использование в качестве альтернативы традиционной ангиографии с применением красителей.

На данный момент опубликовано множество работ, посвященных обнаружению молчащих неоваскулярных мембран методом ОКТ-А. Наибольший интерес представляют статьи, в которых сообщается о чувствительности и специфичности данного метода в диагностике неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации, а также те, в которых сравнивались морфологические данные с ангиографией на основе красителей. Так, исследование J.R. de Oliveira Dias и соавт. выявило субклиническую МНВ (термин, предложенный авторами для описания неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации) с помощью ОКТ-А в 14,4% глаз из 160 глаз

с экссудативной формой ВМД на парном глазу [1]. Y. Yanagi и соавт. обнаружили неэкссудативную хориоидальную неоваскуляризацию в 18% глаз. В 60% из них отмечалась полипозидная хориоидопатия, в 40% – типичная ВМД [10]. Распространенность неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации в исследовании S. Bailey составила 7,9% (63 глаза) [2] (таблица).

Скорость прогрессирования неэкссудативной неоваскуляризации в экссудативную

Вопросы прогрессирования неэкссудативной МНВ в экссудативную, ее скорости и прогностических маркеров активно изучаются. Это важно в аспекте выбора тактики мониторинга и алгоритма лечения. В ряде небольших исследований с применением ОКТ-А сообщается о достаточно благоприятном течении неэкссудативной хориоидальной неоваскуляризации [11–14]. A. Carnevali и соавт., а также V. Saruano и соавт. определили следующую скорость биологической активации (роста) молчащих хориоидальных неоваскуляризий: в отсутствие клинической активности – 6,6% за год наблюдения, 26,3% – в глазах с географической атрофией в течение 20 месяцев [15, 16]. Другие, более крупные исследования показывают, что неэкссудативная неоваскуляризация несет в себе более высокий риск развития экссудации. В частности, по данным Y. Yanagi, он составляет 22,2% через шесть месяцев. Автор определил коэффициент риска прогрессирования в экссудативную форму – 10,3 ($p = 0,01$) [17].

Исследования, посвященные выявлению субклинической неэкссудативной макулярной неоваскуляризации и/или случаев экссудации (начало)

| Автор, год | Тип исследования | Глаза/пациенты | Группы | Методы, используемые для выявления МНВ | Преобладание неэкссудативной МНВ | Частота экссудации | Последующие предикторы/ассоциации с экссудацией при субклинической МНВ |
|-------------------------------|------------------------------|----------------|--|--|----------------------------------|--------------------|--|
| N.V. Palejwala и соавт., 2015 | Наблюдательное проспективное | 32/32 | Пациенты с односторонней экссудативной ВМД в парном глазу | SD-ОКТ-А, SD-ОКТ | 6,25% (2/32) | – | – |
| W. Choi и соавт., 2015 | Наблюдательное проспективное | 12/7 | 63 глаза, 32 пациента – норма, 12 глаз, 7 пациентов – неэкссудативная ВМД и ГА | SS-ОКТ-А, SS-ОКТ, ФАГ, ИАГ | 16,7% (2/12) | – | – |
| A. Carnevali и соавт., 2016 | Наблюдательное проспективное | 22/20 | Оценка валидности диагностического инструмента | SD-ОКТА, SD-ОКТ, FA, ICGA | – | – | – |
| L. Roisman и соавт., 2016 | Наблюдательное проспективное | 11/11 | Бессимптомная ВМД в 1 глазу и экссудативная ВМД в парном глазу | SS-ОКТ-А, SD-ОКТ, ФАГ, ИАГ | 27% (3/11) | – | – |

Исследования, посвященные выявлению субклинической неэкссудативной макулярной неоваскуляризации и/или случаев экссудации (окончание)

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------|---|----------------------------|----------------|---|--|
| V. Caruano и соавт., 2017 | Наблюдательное ретроспективное | 644/399 | Односторонняя или двусторонняя ГА, вторичная по отношению к ВМД | SD-ОКТ, SD-ОКТ-А, ФАГ, ИАГ | 11% (7,3/644) | 26% (5/19) 45,7 ± 14,7 месяца (общая частота за период наблюдения) | В двух случаях, когда развилась экссудация, типичные краевые петли в пределах неоваскуляризации |
| Y. Yanagi и соавт., 2017 | Наблюдательное проспективное | 76/76 | Пациенты с односторонней экссудативной ВМД или ПХВ в парном глазу | SS-ОКТ-А, SD-ОКТ, ФАГ, ИАГ | 18% (14/76) | – | Паихориоидальная пигментная эпителиопатия была единственным фактором риска, связанным с наличием неэкссудативной МНВ |
| J.R. de Oliveira Dias и соавт., 2017 | Наблюдательное проспективное | 160/160 | Пациенты с иВМД или ГА, вторичными по отношению к ВМД, в одном глазу и экссудативной ВМД в парном глазу | SS-ОКТ-А, SD-ОКТ | 14,4% (23/160) | 24% к одному году с использованием графика Каплана – Майера (нарастающим итогом; диапазон 1–31 месяц) | Для глаз с субклинической МНВ во время первой ОКТ-А-визуализации частота экссудации составила 21,1%; для глаз без субклинической МНВ частота – 3,6%. После выявления субклинической МНВ риск экссудации был в 15,2 раза больше, чем на глазах без субклинической МНВ |
| A.D. Treister и соавт., 2018 | Наблюдательное ретроспективное | 34/34 | Пациенты с односторонней экссудативной ВМД на парном глазу | SD-ОКТ-А | 15% (5/34) | – | – |
| Y. Yanagi и соавт., 2018 | Наблюдательное проспективное | 95/95 | Пациенты с односторонней экссудативной ВМД или ПХВ в парном глазу | SS-ОКТ-А, SD-ОКТ, ФАГ, ИАГ | 19% (18/95) | 22,2% (4/18) к 6 месяцам (общий показатель, основанный на общем интервале наблюдения) | Вероятность развития экссудации была значительно выше в глазах с исходной неэкссудативной МНВ (22%) по сравнению с глазами без МНВ (2%; p < 0,05) |
| S.T. Bailey и соавт., 2019 | Наблюдательное проспективное | 63/63 | Пациенты с односторонней экссудативной ВМД в парном глазу | SD-ОКТ-А, SD-ОКТ | 8% (5/63) | 80% (8/10) к двум годам (общий показатель, основанный на общем интервале наблюдения) | Неэкссудативная МНВ была связана с 18,1-кратным увеличением впоследствии развивающейся экссудации |
| M.J. Heiferman и соавт., 2019 | Наблюдательное проспективное | 34/34 | Пациенты с односторонней экссудативной ВМД в парном глазу | SD-ОКТ-А, SD-ОКТ | 15% (5/34) | 20% (1/5) на 15,2 ± 3,27 месяца (общий показатель, основанный на интервале последующего наблюдения) | ГА возрастала на 0,82 ± 1,20 мм ² /год на четырех глазах без субклинической МНВ и на 0,02 мм ² /год на одном глазу с субклинической МНВ |
| J. Yang и соавт., 2019 | Наблюдательное проспективное | 227/227 | Пациенты с односторонней экссудативной ВМД в парном глазу | SS-ОКТ-А | 13,2% (30/227) | 34,5% через два года с использованием графика Каплана – Майера | Относительный риск экссудации при выявлении субклинической МНВ был в 13,6 раза больше, чем в отсутствие субклинической МНВ (p < 0,001). Не было значительного риска экссудации, основанного только на размере поражения (p = 0,91) |

Примечание. SD – spectral domain. SS – swept source. ГА – географическая атрофия. ПХВ – полипозная хориоидальная васкулопатия.

J.R. De Oliveira Dias и соавт. на протяжении 12-месячного наблюдения отмечали развитие экссудации в 21,1% глаз с субклинической неоваскуляризацией [8]. Через два года наблюдения частота экссудации достигла 34,5%. S. Bailey и соавт., проводя ОКТ-А регулярно через фиксированные промежутки времени, выявили 18-кратный риск ($p < 0,0001$) перехода неэкссудативной неоваскуляризации в экссудативную. При этом скорость прогрессирования мембраны из одной формы в другую за два года наблюдения составила 80% со средним темпом роста площади хориоидальной неоваскуляризации 20% в месяц. Установлено, что более быстрый рост хориоидальной неоваскуляризации обуславливает более раннее начало экссудации [10]. Различия в частоте неэкссудативных МНВ в этих исследованиях можно объяснить разными популяциями, количеством участников, тяжестью и продолжительностью ВМД, а также разным периодом наблюдения [18].

Диагностика молчащих неоваскулярных мембран

Типичными находками на глазном дне у пациентов с неэкссудативной МНВ являются макулярные друзы и пигментные аномалии [13] в области вен. На ОКТ молчащая МНВ визуализируется как элевация пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и интратретиальных гиперрефлективных очагов без признаков интратретиальной или субретинальной жидкости [10, 17]. G. Querques описал аналогичные изменения на SD-ОКТ в глазах с неэкссудативной МНВ. Он отметил приподнятость ретинального пигментного эпителия, имевшую большую протяженность в горизонтальной плоскости со скоплением умеренно светоотражающего материала в субретинальном пространстве [3]. Вместе с тем наиболее важным маркером для выявления неэкссудативной МНВ следует считать признак двойного слоя на структурных ОКТ-сканах [19]. В 2007 г. T. Sato и соавт. на SD-ОКТ обнаружили два слоя с высокой отражающей способностью, состоявших из ретинального пигментного эпителия и еще одного слоя под ним. Данный признак связали с ветвлением сосудистой сети при полипоидной хориоидальной васкулопатии и назвали признаком двойного слоя [20]. Y. Shi и соавт. в 2019 г. продемонстрировали применение признака двойного слоя как прогностического при выявлении неэкссудативных МНВ при рутинной структурной ОКТ-визуализации на 100 снимках [19]. Однако в своей работе авторы не привели количественных параметров, характеризующих признак двойного слоя. В 2020 г. N. Callum и соавт. определили количественные показатели, общие для признака двойного слоя (рис. 1), позволяющие отличить свойственную для него субклиническую неоваскуляризацию от других, не неоваскулярных причин отслоения ретинального пигментного эпителия, таких как друзы, друзеноидная отслойка пигментного эпителия и неоваскулярные серозные отслойки пигментного эпителия. Совокупность характеристик назвали SIRE (Shallow Irregular RPE Elevation). Они включают максимальную протяженность элевации ретинального пигментного эпителия > 1000 мкм, максимальную высоту элевации ретинального пигментного эпителия < 100 мкм, содержащее

с неоднородной рефлективностью между двумя гиперрефлективными линиями, соответствующими ретинальному пигментному эпителию и мембране Бруха [21]. Однако при ОКТ-А визуализации неоваскулярные комплексы могут быть определены напрямую (рис. 2), что обеспечивает более высокие значения чувствительности и специфичности для идентификации указанных поражений. Эти результаты показывают, что неэкссудативная МНВ, как правило, является неоваскулярным поражением 1-го типа без признаков интратретиальной или субретинальной жидкости. Примечательно, что ряд авторов таким же образом описывали неэкссудативные МНВ 3-го типа. Возникновение неэкссудативной МНВ 3-го типа – ча-

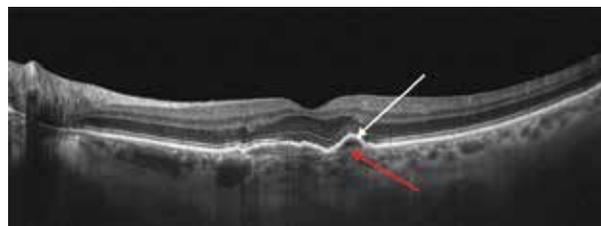


Рис. 1. Неэкссудативная неоваскулярная МНВ: ОКТ-скан, признак двойного слоя (белая стрелка – пигментный эпителий сетчатки, красная стрелка – мембрана Бруха)

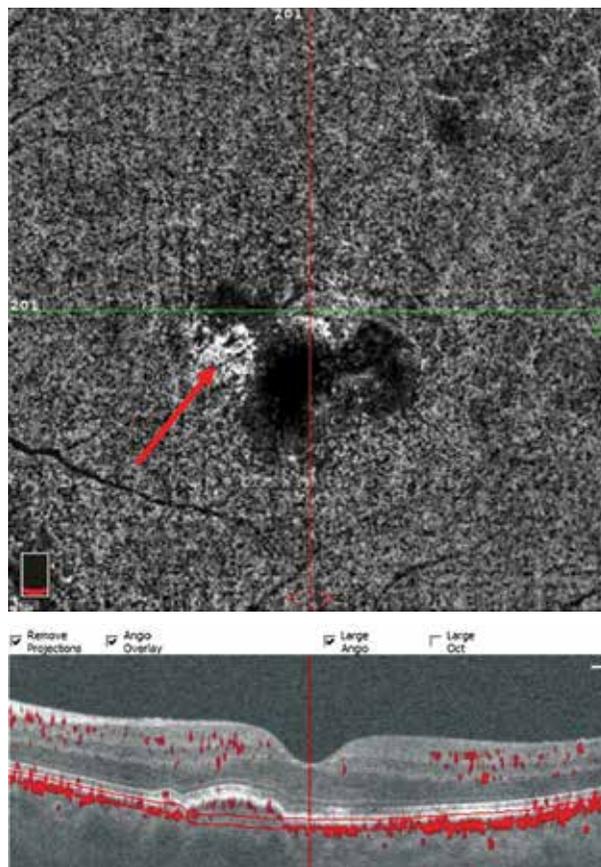


Рис. 2. Неэкссудативная неоваскулярная МНВ: скан ОКТ-А на уровне хориокапилляров (красная стрелка – неактивная неоваскуляризация)

стое явление в парном глазу у пациентов с впервые диагностированной односторонней экссудативной МНВ 3-го типа, предшествующее развитию экссудации в течение трех лет (распространенность – 37%, кумулятивная частота – 79%) [22].

Чувствительность ОКТ-А для обнаружения МНВ варьируется в пределах 50–100% [23]. SS-ОКТ-А позволяет визуализировать большие площади МНВ с лучшим качеством изображения по сравнению с SD-ОКТ-А [24, 25].

Маркеры активации неэкссудативных МНВ

Для неэкссудативных неоваскулярных мембран помимо перехода в экссудативную форму характерен рост с течением времени, что носит название биологической активации молчащих мембран. Для биологической активации свойственно увеличение мембраны по площади со временем при сохранении показателей плотности сосудов. Рост мембраны может сопровождаться усилением метаморфозий, что не свидетельствует о появлении экссудации [3]. При этом интенсивный рост мембраны может служить маркером развития экссудации [15, 16]. R. Serra и соавт. на основании данных SD-ОКТ рассматривали в качестве биомаркера активации неоваскуляризации линейный рост высоты отслойки ПЭС, превращающий так называемую морщинистую отслойку пигментного эпителия в куполообразную [26]. L. von der Emde и соавт. в исследовании данных ОКТ-А установили, что количественные (средняя длина сосудов, сосудистая плотность, индекс ветвистости) и качественные (множество ветвящихся мелких капилляров, развитые анастомозы и петли на периферии неоваскулярной мембраны, оформленные сосудистые аркады на периферии неоваскулярной мембраны, гипорефлективное гало вокруг неоваскулярной мембраны) характеристики неспецифичны для развития экссудации [27].

A.D. Treister и соавт. [28] провели количественную оценку отсутствия перфузии хориокапилляров при сканировании SD-ОКТ-А и не обнаружили существенной разницы в площади глаз без перфузии с экссудативной МНВ по сравнению с парными глазами с субклинической неэкссудативной МНВ. Впоследствии авторы подтвердили этот результат и не обнаружили корреляции между исходной площадью хориокапиллярной неперфузии и развитием экссудации в глазах с субклинической неэкссудативной МНВ [29]. Тем не менее указанное исследование имеет несколько ограничений. Как уже отмечалось, при SD-ОКТ-А используется более короткая длина волны, которая не проникает через ПЭС, как SS-ОСТА, что приводит к снижению вероятности обнаружения более слабых сигналов из-под ПЭС [30]. Кроме того, авторы использовали неподтвержденный алгоритм для визуализации хориокапилляров. В будущем предстоит изучить взаимосвязь между дефицитом хориокапиллярного кровотока и наличием субклинической неэкссудативной МНВ, чтобы определить, существует ли связь между степенью дефицита окружающего кровотока и экссудацией [18].

В исследовании А.Н. Куликов и соавт. установили, что для молчащей МНВ характерны более высокие показатели сосудистой плотности по сравнению с активной мембраной. Авторы связывают это с артефактом исследования: сканирующий луч подвергается большему рассеиванию при сканировании через неповрежденный ПЭС при молчащей мембране по сравнению с активной [31]. Однако отличия строения неэкссудативной мембраны подтверждены гистологически. В исследовании были проанализированы данные пациентки с неэкссудативной МНВ за девять лет наблюдения на основании гистопатологического анализа после ее смерти. Основной вывод: в глазу с типичными патологическими признаками ВМД МНВ оставалась стабильной в пределах неглубокой нерегулярной отслойки ПЭС в течение девяти лет, морфологически напоминающая нативный хориокапилляр по плотности сосудов и ультраструктурным механизмам транспорта и поддерживая внешнюю целостность сетчатки и конечный результат. Максимально скорректированная острота зрения – 20/30. Эти данные свидетельствуют в пользу тех, согласно которым неэкссудативная МНВ относится ко второму фенотипу ВМД. Если для первого риск потери зрения связан с экссудацией, то при втором зрение сохраняется за счет суррогатного хориокапилляра.

Идея о том, что МНВ 1-го типа является бессимптомной или даже полезной, развивалась на протяжении многих лет. В серийных парафиновых срезах 150 нормальных глаз пациентов в возрасте от 62 до 96 лет S.H. Sarks [32] обнаружил клинически не выявленные сосуды, прорывающиеся через BrM и разветвляющиеся под BLamD, в 11,3% глаз. Эти данные в совокупности свидетельствуют о том, что нативные хориокапилляры и МНВ 1-го типа играют роль в поддержании здоровья фоторецепторов [33].

Неэкссудативная неоваскуляризация замедляет рост географической атрофии

Как упоминалось ранее, неэкссудативные МНВ могут существовать не только в глазах с промежуточной ВМД, но и в глазах с географической атрофией (ГА). V. Saruano и соавт. [16] наблюдали за 19 глазами с ГА и неэкссудативной МНВ в течение 27–65 месяцев. Средний рост атрофии от исходного уровня до последнего обследования составил $5,08 \pm 3,51$ мм², что означало скорость роста поражения $1,38 \pm 0,93$ мм² в год. При этом в 92% случаев неэкссудативная МНВ располагалась в прилежащей области, в которой не было прогрессирования атрофии, а в 85% глаз на структурных SD-ОКТ-изображениях имела место резкая демаркация между участками атрофичной и неатрофичной сетчатки, что было видно по усиленному хориоидальному сигналу из-за потери ПЭС при ГА. Интересно, что у пяти из 19 (26,3%) пациентов развилась экссудация. M.J. Neiferman и соавт. [29] наблюдали увеличение ГА со скоростью $0,82 - 1,20$ мм² в год в четырех глазах без неэкссудативной МНВ и $0,02$ мм² в год в одном глазу с неэкссудативной МНВ.

W. Choi и соавт. [34] описали двух пациентов с неэкссудативной ВМД и ГА, у которых МНВ существовала под уцелевшим ПЭС. Исследователи предположи-

ли, что неэкссудативная МНВ может быть связана с улучшением выживаемости ПЭС. Необходимы более масштабные продолжительные исследования, чтобы подтвердить, замедляется ли рост ГА при наличии субклинических неэкссудативных МНВ [18, 35].

Неэкссудативная МНВ при хронической центральной хориоретинопатии

По данным М. Moussa и соавт., ОКТ-А позволяет определить образование хориоидальной неоваскуляризации 1-го типа в 5 (8,3%) из 60 глаз с хронической центральной хориоретинопатией. В одном из этих глаз наблюдалась полипидная хориоидальная васкулопатия как вариант МНВ 1-го типа. Авторы выявили три статистически значимых предиктора на изображениях SS-ОКТ для прогрессирования неоваскуляризации: истончение фовеолы, наличие непрозрачного материала под неравномерной плоской отслойкой ПЭС и увеличение толщины хориоидеи [36].

Лечение

Несмотря на то что к настоящему времени не проведено ни одного контролируемого клинического исследования, на основании результатов которого можно было

бы сформулировать окончательные рекомендации, во всех исследованиях указывается на необходимость тщательно контролировать неэкссудативную МНВ, воздерживаться от проведения анти-VEGF-терапии, даже если мембрана растет, до тех пор, пока не появятся признаки экссудативного процесса. I.R. de Oliveira Dias и соавт. [1] предлагают тщательное наблюдение для выявления ранних признаков экссудации, которые способны повлиять на зрительную функцию. Установлено, что неэкссудативная МНВ может сохраняться в течение двух лет или более без развития экссудации и нарушения зрения. Кроме того, предполагается, что неоваскулярные поражения 1-го типа можно рассматривать как компенсаторную реакцию глаза, направленную на воссоздание хориокапилляров и обеспечение полезной трофической поддержки вышележащих ПЭС и фоторецепторов [1, 37].

Заключение

Идентификация неэкссудативной неоваскулярной мембраны по-прежнему сложна. Кроме своевременного выявления важно определить риск ее прогрессирования в экссудативную неоваскуляризацию. Вопрос о природе данных мембран, тактике их мониторинга и лечения остается открытым. 🌟

Литература

1. De Oliveira Dias J.R., Zhang Q., Garcia J.M.B., et al. Natural history of subclinical neovascularization in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source OCT angiography. *Ophthalmology*. 2018; 125 (2): 255–266.
2. Bailey S.T., Thaware O., Wang J., et al. Detection of non-exudative choroidal neovascularization and progression to exudative choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmol. Retina*. 2019; 3 (8): 629–636.
3. Querques G., Srouf M., Massamba N., et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve «quiescent» choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54: 6886–6892.
4. Sarks S.H. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br. J. Ophthalmol*. 1973; 57: 951–965.
5. Green W.R., Key S.N. Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 1977; 75: 180–254.
6. Hanutsaha P., Guyer D.R., Yannuzzi L.A., et al. Indocyanine-green videoangiography of drusen as a possible predictive indicator of exudative maculopathy. *Ophthalmology*. 1998; 105: 1632–1636.
7. Bottoni F.G., Aandekerck A.L., Deutman A.F. Clinical application of digital indocyanine green videoangiography in senile macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1994; 232: 458–468.
8. Strahlman E.R., Fine S.L., Hillis A. The second eye of patients with senile macular degeneration. *Arch. Ophthalmol*. 1983; 101: 1191–1193.
9. Macular Photocoagulation Study Group, Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch. Ophthalmol*. 1993; 111: 1189–1199.
10. Yanagi Y., Mohla A., Lee W.-K., et al. Prevalence and risk factors for nonexudative neovascularization in fellow eyes of patients with unilateral age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017; 58 (9): 3488–3495.
11. Lane M., Ferrara D., Louzada R.N., et al. Diagnosis and follow-up of nonexudative choroidal neovascularization with multiple optical coherence tomography angiography devices: a case report. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2016; 47 (8): 778–781.
12. Palejwala N.V., Jia Y., Gao S.S., et al. Detection of nonexudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015; 35 (11): 2204–2211.
13. Roisman L., Zhang Q., Wang R.K., et al. Optical coherence tomography angiography of asymptomatic neovascularization in intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016; 123 (6): 1309–1319.
14. Querques G., Souied E.H. Vascularized drusen: slowly progressive type 1 neovascularization mimicking drusenoid retinal pigment epithelium elevation. *Retina*. 2015; 35 (12): 2433–2439.
15. Carnevali A., Sacconi R., Querques L., et al. Natural history treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization in age-related macular degeneration using OCT-angiography. *Ophtalmol. Retina*. 2018; 2 (9): 922–930.
16. Capuano V., Miere A., Querques L., et al. Treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization in geographic atrophy secondary to nonexudative age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*. 2017; 18: 45–55.

17. Yanagi Y., Mohla A., Lee S.Y., et al. Incidence of fellow eye involvement in patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (8): 905–911.
18. Laiginhas R., Yang J., Rosenfeld P.J., et al. Nonexudative macular neovascularization – a systematic review of prevalence, natural history, and recent insights from OCT angiography. *Ophthalmol. Retina.* 2020; 4 (7): 651–661.
19. Shi Y., Motulsky E.H., Goldhardt R., et al. Predictive value of the OCT double-layer sign for identifying subclinical neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol. Retina.* 2019; 3 (3): 211–219.
20. Sato T., Kishi S., Watanabe G., et al. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2007; 27 (5): 589–594.
21. Narita C., Wu Z., Rosenfeld P.J., et al. Structural OCT signs suggestive of subclinical nonexudative macular neovascularization in eyes with large drusen. *Ophthalmology.* 2020; 127 (5): 637–647.
22. Sacconi R., Forte P., Capuano V., et al. Optical coherence tomography angiography characterization of evolving lesions in fellow eyes of exudative type 3 macular neovascularization patients. *Retina.* 2022; 42 (11): 2075–2082.
23. Perrott-Reynolds R., Cann R., Cronbach N., et al. The diagnostic accuracy of OCT angiography in naive and treated neovascular related macular degeneration: a review. *Eye.* 2019; 33 (2): 274e282.
24. Novais E.A., Adhi M., Moulton E.M., et al. Choroidal neovascularization analyzed on ultra-high speed swept source optical coherence tomography angiography compared to spectral domain optical coherence tomography angiography. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 164: 80e88.
25. Miller A.R., Roisman L., Zhang Q., et al. Comparison between spectral-domain and swept-source optical coherence tomography angiographic imaging of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58: 1499–1505.
26. Serra R., Coscas F., Boulet J.F., et al. Predictive activation biomarkers of treatment-naive asymptomatic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina.* 2020; 40 (7): 1224–1233.
27. Von der Emde L., Thiele S., Pfau M., et al. Assessment of exudative activity of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration by OCT angiography. *Ophthalmologica.* 2020; 243 (2): 120–128.
28. Treister A.D., Nesper P.L., Fayed A.E., et al. Prevalence of subclinical CNV and choriocapillaris nonperfusion in fellow eyes of unilateral exudative AMD on OCT angiography. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2018; 7 (5): 19.
29. Heiferman M.J., Fawzi A.A. Progression of subclinical choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2019; 14: e0217805.
30. Potsaid B., Gorczynska I., Srinivasan V.J., et al. Ultrahigh speed spectral/fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second. *Opt. Express.* 2008; 16 (19): 15149–15169.
31. Куликов А.Н., Мальцев Д.С., Перминова С.М. и др. Мультимодальная визуализация «молчащих» хориоидальных неоваскулярных мембран: статус пигментного эпителия сетчатки. *Офтальмология.* 2023; 20 (1): 143–150.
32. Sarks S.H. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br. J. Ophthalmol.* 1976; 60 (5): 324–341.
33. Chen L., Messinger J.D., Sloan K.R., et al. Nonexudative macular neovascularization supporting outer retina in age-related macular degeneration: a clinicopathologic correlation. *Ophthalmology.* 2020; 127 (7): 931–947.
34. Choi W., Moulton E.M., Waheed N.K., et al. Ultrahigh-speed, swept-source optical coherence tomography angiography in nonexudative age-related macular degeneration with geographic atrophy. *Ophthalmology.* 2015; 122 (12): 2532–2544.
35. Hwang C.K., Agrón E., Domalpally A., et al. Progression of geographic atrophy with subsequent exudative neovascular disease in age-related macular degeneration: AREDS2 report 24. *Ophthalmol. Retina.* 2021; 5 (2): 108–117.
36. Moussa M., Leila M., Khalid H., et al. Detection of silent type I choroidal neovascular membrane in chronic central serous chorioretinopathy using enface swept-source optical coherence tomography angiography. *J. Ophthalmol.* 2017; 2017: 6913980.
37. Yang J., Zhang Q., Motulsky E.H., et al. Two-year risk of exudation in eyes with nonexudative AMD and subclinical neovascularization detected with swept source OCT angiography. *Am. J. Ophthalmol.* 2019; 208: 1–11.

Nonexudative Macular Neovascularization. Literature Review

N.I. Kuryshva^{1,2}, S.G. Kapkova^{1,3}, V.I. Naumova^{1,2}, O.A. Yevdokimova^{1,2}

¹ Ophthalmological Center of FMBA of Russia, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan

² Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan

³ Academy of Postgraduate Education of FMBA of Russia

Contact person: Oksana A. Yevdokimova, oxana.pererva@yandex.ru

Non-exudative (silent) macular neovascularization usually refers to the entity of treatment-naive type 1 neovascularization in the absence of associated signs of exudation. There is no consensus on the pathophysiology of non-exudative MNV. Some authors suggest that long-term non-exudative MNV is morphologically similar in to native choriocapillary by ultrastructural transport mechanisms and may preserve the outer retina. Until now, the issue of predisposing factors to the occurrence of exudation of silent membranes, the indication and timing of anti-VEGF therapy remains debatable.

Key words: nonexudative macular neovascularization, naive neovascular membrane, optical coherence tomography, optical coherence angiography-angiography, age-related macular degeneration

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





¹ Российский университет дружбы народов

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

COVID-19 и офтальмология. Обзор литературы

У.С. Пляскина¹, М.А. Фролов, д.м.н.¹, И.В. Воробьева, д.м.н.^{1, 2},
А.М. Фролов, к.м.н.¹, В.В. Бирюков¹, С. Шаллах¹

Адрес для переписки: Ульяна Сергеевна Пляскина, plyaskina.uliyana@yandex.ru

Для цитирования: Пляскина У.С., Фролов М.А., Воробьева И.В. и др. COVID-19 и офтальмология. Обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 46–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-46-51

COVID-19 – инфекционное вирусное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, впервые возникшее в конце 2019 г. и приведшее мир к пандемии. Данный обзор посвящен вирусологическим и эпидемиологическим аспектам коронавируса, который, как известно, был неоднократно зарегистрирован еще задолго до появления SARS-CoV-2. Проанализирован ряд научной литературы, описаны три пандемии, обусловленные SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Целью данного обзора стала оценка влияния вируса на организм человека, а именно на сосуды, легочную ткань, сердце, реологические свойства крови. В связи с этим интерес представляет не только прижизненная диагностика зараженных, но и патологоанатомическое вскрытие умерших от осложнений тяжело протекавшей вирусной инфекции, гистологическое исследование. Кроме того, многие авторы, описывая собственные офтальмологические клинические случаи, утверждают, что именно SARS-CoV-2 стал первопричиной тех или иных глазных проявлений. Основным материалом для обзора послужили опубликованные отечественные и зарубежные научные исследования по данной тематике. Поиск соответствующих статей осуществлялся в базах данных eLibrary, PubMed, ScienceDirect.

Проанализировав отечественные и зарубежные источники литературы, можно сделать вывод, что мировым врачебным сообществом описано большое количество клинических случаев и осложнений, развившихся на фоне COVID-19. Сказанное свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 необходимо изучать всесторонне, от его влияния на жизненно важные органы до всевозможных глазных проявлений, возникших в остром периоде инфекции или после нее, с момента выздоровления.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, поражение органов, влияние на орган зрения

Введение

С начала XXI в. в мире были зарегистрированы три пандемии, вызванные коронавирусом. Они сопровождались высокой частотой осложнений и летальными исходами. Частота осложнений и летальность закономерно увеличивались с появлением каждого нового возбудителя вируса SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2. Последний проявил себя наиболее агрессивно. С ним связаны высокая контагиозность и смертность. Согласно актуальным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость значительно снизилась как в мире, так и в Российской Федерации, но распространение вируса не приостановилось.

Основным материалом для обзора послужили опубликованные отечественные и зарубежные научные исследования, посвященные данной темати-

ке. Нами проведен поиск соответствующих статей в базах данных eLibrary, PubMed, ScienceDirect. Использовались поисковые запросы как на русском, так и на английском языке: вирусология и эпидемиология коронавируса, влияние COVID-19 на организм, осложнения COVID-19, глазные осложнения на фоне COVID-19.

Эпидемиология

Первая вспышка коронавируса была зарегистрирована в конце 2002 г. в Китае, провинции Гуандун. Возбудитель данного острого респираторного синдрома – SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus) из подгруппы 2b бета-коронавирусов. Именно этот вирус впервые стал патогенным для человека и привел к первой



в истории человечества коронавирусной пандемии. Возбудитель распространился в 29 странах. Общее число зарегистрированных случаев заражения и смертность за весь период пандемии составили 8098 и 10% соответственно.

Вторая пандемия стала наиболее продолжительной. Она возникла на Аравийском полуострове (Саудовская Аравия) в 2012 г. и продолжалась вплоть до 2019 г. Заболевание, носившее название ближневосточного респираторного синдрома, было вызвано возбудителем MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus) из подгруппы 2с бета-коронавирусов. Вирус охватил 27 стран, зафиксировано 2502 случая заражения. Смертность носила крупномасштабный характер и достигала 35% всех случаев [1, 2].

Последняя и наиболее агрессивная пандемия COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) была зарегистрирована в конце 2019 г. В городе Ухань провинции Хубэй (Китай) возникла вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Первоначально SARS-CoV-2 были заражены местные жители (41 человек), посетившие рынок морепродуктов. У этих пациентов была диагностирована атипичная пневмония, характеризовавшаяся быстрым обширным поражением легочной ткани, нередко приводившим к летальному исходу [3]. Вирус изначально проявил себя как высококонтагиозный, имел тенденцию к быстрому распространению и вскоре привел мир к пандемии, которая официально была объявлена ВОЗ 11 марта 2020 г. С момента начала пандемии по настоящее время зафиксировано свыше 754 млн случаев COVID-19, из которых почти 7 млн с летальным исходом [4].

Предполагается, что первоисточником вируса является летучая мышь (природный резервуар), а промежуточными хозяевами – гималайский цивет (SARS-CoV), одногорбый верблюд (MERS-CoV) и, вероятно, цивет, панголин (SARS-CoV-2). Передача осуществляется преимущественно воздушно-капельным, а также контактным и фекально-оральным путем [2, 3, 5].

Вирусология

Как и SARS-CoV, вирус SARS-CoV-2, попадая в организм человека, начинает связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (ACE2), которые присутствуют в избытке главным образом в эндотелии сосудов, альвеолярных пневмоцитах II типа, легких, сердце, центральной нервной системе, гладких мышцах артерий, эпителии респираторного тракта, тонкого кишечника, альвеолярных моноцитах и макрофагах, а также в эпителии конъюнктивы, роговицы, сетчатке и водянистой влаге, что говорит о вполне возможном развитии осложнений со стороны глаз [1, 6–9]. Экспрессия с ACE2-рецепторами происходит посредством шиповидного белка (S-protein). После связывания белка с рецептором начинается активное внедрение SARS-CoV-2 в клетку благодаря сериновой вирус-

ной протеазе TMPRSS2. Далее с помощью рецептора CD 209 коронавирус поочередно поражает здоровые клетки, в которых реплицируется. CD 209 обнаруживается в дендритных клетках роговицы. Видимо, этим обусловлено поражение переднего отдела фиброзной оболочки [6]. После полного захватывания вирусом клетки активируется иммунный ответ, сопровождающийся цитокиновым штормом – чрезмерным выбросом провоспалительных цитокинов и хемокинов: интерлейкинов 1, 6, 7, 8, 17, фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемотаксического протеина 1, CCL-2, IP-10, MIP. Циркулирующие в крови цитокины вызывают обширное повреждение тканей, прежде всего легких, приводя к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), и сосудистого эндотелия, способствуя гиперкоагуляции и повышенному тромбообразованию. В отличие от SARS-CoV-2 или SARS-CoV, MERS-CoV, несмотря на общее семейство *Coronaviridae*, связывается с DPP4-рецепторами, располагающимися в больших количествах в эпителии респираторного тракта, почках, тонком кишечнике, печени, простате и активированных лейкоцитах. Тем не менее так же, как и SARS-вирусы, вызывает тяжелый респираторный синдром [1, 3, 5, 10–12].

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы с одноцепочечной РНК. На сегодняшний день известно четыре рода *Coronaviridae* – *Alfa*, *Beta*, *Gamma*, *Delta*. Первые два инфицируют млекопитающих, остальные два – птиц [1, 2, 13]. В ноябре 2021 г. возник пятый род *Coronaviridae* – *Omicron*, который был выявлен в частной лаборатории *Lancet Laboratories* в Южной Африке. Данный штамм стал интересен тем, что методом ПЦР невозможно было обнаружить SARS-CoV-2 из-за геномных мутаций. Тест не определял новый S-ген вируса [14–16].

SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеют главное сходство – оба экспрессируют ACE2. Известно, что ангиотензиноген, вырабатываемый печенью, под влиянием ренина расщепляется до ангиотензина 1 (AT1), далее преобразуется в ангиотензин 2 (AT2) с помощью ACE, ангиотензинпревращающего фермента. В свою очередь, связываясь с рецептором AT1, ангиотензин 2 повышает артериальное давление, вызывая вазоконстрикцию, задержку натрия, окислительный стресс, а также воспаление и фиброз. Вирус SARS-CoV-2, внедряясь в клетки-хозяина, связывается с ACE2 и, таким образом, блокирует его, что обуславливает дальнейшее увеличение AT2. Это приводит к нарушению регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению артериального давления [10, 17].

Коронавирус, охвативший человечество относительно недавно, к сожалению, плохо поддается полноценному изучению. Вирус постоянно мутирует и приобретает новые свойства. С каждой новой пандемией вирус распространяется быстрее и способствует появлению более тяжелых осложнений и исходов.



Органы-мишени SARS-CoV-2

Основными мишенями SARS-CoV-2 являются прежде всего легочная ткань и эндотелий сосудов. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов развивается ОРДС, нередко приводящий к легочной гипертензии и правосторонней сердечной недостаточности. Говоря о поражениях легких, необходимо отметить, что у пациентов с COVID-19 часто встречается фиброз легких – следствие массивного выброса провоспалительных цитокинов, инициирующих активацию лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Они в свою очередь стимулируют фибробласты, которые приводят к фиброзным изменениям легких [18]. Как уже отмечалось, SARS-CoV-2 экспрессирует ACE2-рецепторы сосудов, а также связывается с Toll-подобными рецепторами пневмоцитов. Последующая репликация вируса приводит к неконтролируемому и обостренному иммунному ответу организма, вызывая эпителиальный апоптоз. Патологический процесс можно представить следующим образом:

- 1) альвеолярный отек;
- 2) десквамация альвеолярных эпителиальных клеток;
- 3) инфильтрация макрофагами, моноцитами, нейтрофилами и лимфоцитами;
- 4) образование гиалиновой мембраны [18, 20].

При патологоанатомическом вскрытии у умерших с положительной ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 достаточно часто выявлялся тромбоз легочных сосудов. Гистологически обнаруживались микротромбы в мелких сосудах легочной сосудистой системы. При альвеолярном повреждении обычно определялась картина экссудативного диффузного повреждения с периваскулярными инфильтрациями, состоявшими из Т-клеток, и капиллярными микротромбами. Дополнительно описана организация пневмонии и фиброза [18, 20–22].

Достаточно часто встречаются пациенты с жалобами на боль, заложенность в груди, ощущение сердцебиения, одышку в остром периоде инфекции или после выписки из больницы [23]. Подтверждены случаи тяжелого миокардита, ишемической болезни сердца, впервые возникшей сердечной недостаточности и аритмии. По результатам анализа крови установлено, что тяжелое течение COVID-19 сопровождается повышением маркеров повреждения миокарда, тропонинов I и T. Эти же показатели очень важны для оценки жизненного прогноза [10, 24, 25]. По некоторым данным, тропонин чаще повышен у предрасположенных пациентов с COVID-19, соответствующими факторами риска, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами в анамнезе. Результаты зарубежных исследований влияния коронавируса на миокард указывают на прямое воздействие вируса на сердечную мышцу, поскольку экспрессия вируса с ACE2 достаточно высока в кардиомиоцитах и перикардах. При патологоанатомическом вскрытии вирус непосредственно обнаруживали в сердечной ткани и клетках эндотелия, что подтверждает высказанную гипотезу [20, 26]. Согласно другой версии, повреждение миокарда обусловле-

но цитокиновым штормом, в конечном итоге провоцирующим грубые фиброзные изменения миокарда. В свою очередь фиброз миокарда вызывает развитие сердечных аритмий, синусовую тахикардию, фибрилляцию предсердий, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, AV-блокаду, блокаду синусового узла, удлинение интервала QT [27]. Поскольку фиброзные изменения представляют собой ткань, не выполняющую функции поврежденного органа, это может привести к возникновению острого коронарного синдрома вследствие дисфункции эндотелия или нестабильности атеросклеротической бляшки. Гистологически у умерших от COVID-19 пациентов с диагностированным повреждением миокарда на фоне гипервоспаления была выявлена интерстициальная воспалительная инфильтрация, а также гипертрофия и некроз миокарда [10, 18–20, 27, 28].

По данным рентгенографии, у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, поражение легочной ткани, как правило, носило двусторонний характер, легкие имели вид «матового стекла», часто отмечалась выраженная консолидация, определялись периферические очаги. Плевральный выпот также фиксировался, но редко. С помощью компьютерной томографии в дополнение к описанным рентгенографическим признакам можно выявить тромбэмболические осложнения [26, 29].

Сосудистые изменения, возникающие в остром периоде COVID-19, обычно сопровождаются гиперкоагуляцией вследствие гипервоспаления. Повышенная свертываемость крови опасна из-за возникновения венозной тромбозной эмболии, легочной тромбозной эмболии, тромбоза мозговых вен, внутрисердечной тромбозной эмболии [20, 27]. Предикторами смертности при гиперкоагуляции в период инфекции считают отклонения уровней таких показателей, как D-димер, фибриноген, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов. Многие авторы делают акцент на количестве тромбоцитов. Так, увеличение количества тромбоцитов (PLT) говорит о более легком течении инфекции, а сниженное число PLT косвенно указывает на развитие ДВС-синдрома, что требует принятия необходимых мер в борьбе за жизнь пациента [10, 27].

В результате повреждения сосудов на фоне острой вирусной инфекции включается один из путей ангиогенеза – пролиферация эндотелиальных клеток из существующего капиллярного русла благодаря факторам ангиогенеза (VEGF, IGF, FGF) или инвагинационный ангиогенез, благодаря которому происходит ремоделирование и расширение сосудистой сети без пролиферации эндотелиальных клеток при повреждении сосуда в месте бифуркации с последующим изменением угла ветвления раздвоенного сосуда, дублирования существующего сосуда или редуцирования лишних или энергетически неэффективных сосудов путем формирования инвагинационных столбиков, состоящих из эндотелиальных мембран, миофибробластов и перикардиальных клеток в просвете сосуда [24, 30].



Поражение глаз при COVID-19

Офтальмологические проявления во время и после COVID-19 выявлены и описаны многими зарубежными и отечественными авторами. Например, некоторые из них утверждают, что конъюнктивит чаще встречается в остром периоде вирусной инфекции, имеет продолжительность от пяти дней до четырех недель (по некоторым данным, до четырех месяцев) и сопровождается гиперемией конъюнктивы, фолликулярной реакцией, хемозом, эпифорой, фотофобией, а также увеличением предушных лимфатических узлов [31–36]. То есть клинически воспаление протекает как любой вирусный конъюнктивит. Конъюнктивит на фоне COVID-19 чаще наблюдается у пациентов с тяжелым течением (3%), реже у пациентов с легким течением коронавирусной инфекции (0,7%). Кроме того, конъюнктивит – это не только проявление острого периода, но и один из признаков дебюта COVID-19 [37]. Отечественными авторами помимо острого конъюнктивита описаны клинические случаи обострения хронического аллергического конъюнктивита, что говорит о гиперреактивности организма в ответ на воспаление [38].

Описаны и случаи поражения роговицы при кератоконъюнктивите, при котором отмечаются периферическая диффузная эпителиопатия роговицы, поверхностные эрозии, вязкое отделяемое и легко снимаемые псевдомембраны тарзальной конъюнктивы [31, 39]. SARS-CoV-2 характеризуется эпителиотропностью, деструкцией клеток эпителия, вакуолизацией цитоплазмы и ядер, фрагментацией ядер хроматина и накоплением кислой фосфатазы [37, 40].

В остром периоде COVID-19 регистрировались многочисленные случаи иридоциклита, клиническая картина которого не имела специфичности. Отмечалась такая симптоматика, как гиперемия глазного яблока, опалесценция водянистой влаги передней камеры, диффузные преципитаты на эндотелии роговицы и передней капсуле хрусталика [31, 41, 42].

Эписклерит – одно из наиболее редких проявлений вирусных инфекций. Тем не менее некоторые авторы выявили единичные случаи воспаления эписклеры на фоне COVID-19. Хотя эписклерит в большинстве случаев считается идиопатическим заболеванием, в трети случаев он связан с вирусными инфекциями, в том числе с SARS-CoV-2 [33, 43, 44].

Описаны случаи поражения зрительного нерва (ЗН) при COVID-19, а именно: острая сосудистая оптиконеуропатия, ишемическая невритопатия ЗН, неврит ЗН. При застойных явлениях диска ЗН при выполнении ОКТ зафиксирован выраженный отек (до 688 нм). При исследовании сетчатки ОКТ показала гиперрефлективные поражения на уровне внутренних слоев плексиформных и ганглиозных клеточек. Кроме того, обнаружены признаки витреита, а именно гиперрефлективность заднего гиалоида, плавающие деструкции в стекловидном теле при офтальмоскопии [12, 33, 45–47].

Исследователи описывают сосудистые патологии глазного дна. Среди них встречаются тромбозы центральной вены сетчатки или ветвей, окклюзии центральной артерии сетчатки, папиллофлебит, в том числе у здоровых молодых пациентов. При офтальмоскопии перечисленные патологии характеризуются расширением и извитостью сосудов сетчатки, отеком диска ЗН, кровоизлияниями в сетчатку и ватообразными очагами. Имеются сообщения о бессимптомных ишемических изменениях на глазном дне на фоне COVID-19. При офтальмоскопии, как правило, обнаруживают лишь ватообразные очаги и микрогеморрагии по ходу сосудистых аркад, исчезающие самостоятельно без назначения специфического лечения, через индивидуально обусловленный период времени [7, 14, 33, 48–51]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 значительные изменения сетчатки требуют специфического лечения. Зарубежным автором было описано десять пациентов с периферическими кровоизлияниями в сетчатку, гиперпигментацией желтого пятна, секторальной бледностью сетчатки, перипапиллярными геморрагиями, твердыми экссудатами и ватообразными очагами [33]. Указанные изменения скорее всего возникают в результате гипервоспаления, которое в свою очередь приводит к активации свертывающей системы крови, коагулопатии. Таким образом, усиливается тромбообразование, особенно при атеросклеротических изменениях. Нарушается ток крови, сосуды приобретают извитой и расширенный вид, калибр сосудов неравномерен, соотношение вен к артериям нарушено, появляются отек и зоны запустевания, что может наблюдаться не только на сетчатке, но и в сосудах эпibuльбарной конъюнктивы. Изменения микроциркуляции в эпibuльбарной конъюнктиве свидетельствуют о нарушении гемодинамики в сосудах каротидного бассейна или об атеросклеротических поражениях аорты, общей сонной артерии [52].

Осложнением COVID-19 также может быть орбитальный целлюлит, описанный в педиатрии, сопровождавшийся обширным отеком периорбитальной области с последующим некрозом мягких тканей века, экзофтальмом, ограниченной подвижностью глазного яблока, хемозом конъюнктивы и сопутствующей кератопатией [14].

Заключение

Проанализировав отечественные и зарубежные источники литературы, можно сделать вывод, что мировым врачебным сообществом описано большое количество клинических случаев и осложнений, развившихся на фоне COVID-19. Сказанное свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 необходимо изучать всесторонне, от влияния на жизненно важные органы до всевозможных глазных проявлений, возникших в остром периоде инфекции или после нее, с момента выздоровления. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Литература

1. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А. и др. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20 (1): 6–20.
2. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 99–104.
3. Ахметшин Р.Ф., Ризванов А.А., Булгар С.Н. и др. Коронавирусная инфекция и офтальмология. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (3): 371–380.
4. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard // covid19.who.int/ (дата обращения – 14.02.2023).
5. Абдуллаева Э.Х. Общеофтальмологические вопросы коронавирусной инфекции. Национальный журнал глаукома. 2021; 20 (3): 102–108.
6. Суров А.В., Люфт Е.В., Свинарёва И.А. COVID-19 и офтальмология: возможно ли инфицирование через конъюнктиву? Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 18–21.
7. Касымханова А.Т., Кисамеденов Н.Г., Минуаров Р.Е. Изменения со стороны сетчатки и зрительного нерва – взаимосвязь с SARS-CoV-2 (клинические случаи). Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2022; 3 (68): 29–35.
8. Preenie de S. Senanayake, Drazba J., Shadrach K., et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48: 3301–3311.
9. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system – focus on eye. Open Ophthalmol. J. 2017; 11 (1): 122–142.
10. Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. J. Mol. Cell Biol. 2021; 13 (3): 161–167.
11. Пономарева М.Н., Сахарова С.В., Пушников А.А. COVID-19-ассоциированная пневмония – предиктор ретиальных окклюзий (клиническое наблюдение). Медицинская наука и образование Урала. 2021; 22 (4): 108–111.
12. Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Гузун О.В. Клинические особенности течения заболевания и лечения зрительного нерва как осложнения COVID-19. Офтальмология. Восточная Европа. 2021; 11 (3): 378–392.
13. De Diego M.L., Álvarez E., Almazán F., et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. J. Virol. 2007; 81 (4): 1701–1713.
14. Гилемзянова Л.И., Бабушкин А.Э. Офтальмологические проявления SARS-CoV-2. Точка зрения. Восток – Запад. 2022; 3: 38–44.
15. Ren S.Y., Wang W.B., Gao R.D., Zhou A.M. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. World J. Clin. Cases. 2022; 10 (1): 1–11.
16. Fan Y., Li X., Zhang L., et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. Signal Transduct. Target Ther. 2022; 7 (1): 141.
17. Bader F., Manla Y., Atallah B., Starling R.C. Heart failure and COVID-19. Heart Fail. Rev. 2021; 26 (1): 1–10.
18. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2022; 322 (1): C1–C11.
19. Batah S.S., Fabro A.T. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: a pathological review for clinicians. Respir. Med. 2021; 176: 106239.
20. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat. Med. 2021; 27 (4): 601–615.
21. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann. Intern. Med. 2020; 173: 268–277.
22. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R., et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet. 2020; 396: 320–332.
23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 17; 14.12.2022.
24. Ackermann M., Werlein C., Länger F., et al. COVID-19: effects on the lungs and heart. Pathologie. 2021; 42 (2): 164–171.
25. Гумеров Р.М., Гареева Д.Ф., Давтян П.А. и др. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (S2): 4456.
26. Doerschug K.C., Schmidt G.A. Pulmonary aspects of COVID-19. Annu. Rev. Med. 2022; 73: 81–93.
27. Gawaz M., Scharf R.E. COVID-19: cardio-pulmonary and vascular manifestations. Hamostaseologie. 2021; 41 (5): 347–348.
28. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. Lancet Respir. Med. 2020; 8 (7): 681–686.
29. Su W.L., Lu K.C., Chan C.Y., Chao Y.C. COVID-19 and the lungs: a review. J. Infect. Public Health. 2021; 14 (11): 1708–1714.
30. Mentzer S.J., Konerding M.A. Intussusceptive angiogenesis: expansion and remodeling of microvascular networks. Angiogenesis. 2014; 17 (3): 499–509.
31. Марченко Н.Р., Каспарова Е.А., Будникова Е.А., Макарова М.А. Поражение переднего сегмента глаза при коронавирусной инфекции (COVID-19). Вестник офтальмологии. 2021; 137 (6): 142–148.
32. Cheema M., Aghazadeh H., Nazarali S., et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Can. J. Ophthalmol. 2020; 55 (4): 125–129.
33. Sen M., Honavar S.G., Sharma N., Sachdev M.S. COVID-19 and eye: a review of ophthalmic manifestations of COVID-19. Indian J. Ophthalmol. 2021; 69 (3): 488–509.



34. Lawrenson J.G., Buckley R.J. COVID-19 and the eye. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2020; 40 (4): 383–388.
35. Zhong Y., Wang K., Zhu Y., et al. Ocular manifestations in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2021; 44: 102191.
36. Willcox M.D., Walsh K., Nichols J.J., et al. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin. Exp. Optom.* 2020; 103 (4): 418–424.
37. Яни Е.В., Орлова Е.Н., Селиверстова К.Е. Особенности заболеваний переднего отдела глаза у пациентов, перенесших COVID-19. *Офтальмология.* 2021; 18 (2): 253–259.
38. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарева А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии.* 2020; 136 (4): 118–123.
39. Матненко Т.Ю., Лебедев О.И., Надярная К.К. Постковидный кератит. *Современные технологии в офтальмологии.* 2022; 6 (46): 126–131.
40. BenEzra D. Blepharitis and conjunctivitis. Guidelines for diagnosis and treatment. Editonal Glosa, 2006.
41. Iriqat S., Yousef Q., Ereqat S. Clinical profile of COVID-19 patients presenting with uveitis – a short case series. *Int. Med. Case Rep. J.* 2021; 23 (14): 421–427.
42. Mazzotta C., Giampoli E. Anterior acute uveitis report in a SARS-CoV-2 patient managed with adjunctive topical antiseptic prophylaxis preventing 2019-nCoV spread through the ocular surface route. *Int. Med. Case Rep. J.* 2020; 13 (13): 513–520.
43. Otaif W., Al Somali A.I., Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: a case report? *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2020; 20: 100917.
44. Mangana C.M., Kargacin A.B., Barraquer R.I. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (8): 1056–1057.
45. Лебедь Е.А. Клинический случай. Постковидные (?) осложнения на глазном дне в виде застойного диска зрительного нерва обоих глаз. *Современные технологии в офтальмологии.* 2022; 6 (46): 114–118.
46. Sawalha K., Adeodokun S., Kamoga G.R. COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2020; 8: 2324709620976018.
47. Jossy A., Jacob N., Sarkar S., et al. COVID-19-associated optic neuritis – a case series and review of literature. *Indian J. Ophthalmol.* 2022; 70 (1): 310–316.
48. Landecho M.F., Yuste J.R., Gándara E., et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J. Intern Med.* 2021; 289 (1): 116–120.
49. Щуко А.Г., Акуленко М.В., Юрьева Т.Н. COVID-19 как фактор риска окклюзии вен сетчатки у молодых пациентов? *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2022; 22 (1): 62–67.
50. Marinho P.M., Marcos A.A.A., Romano A.C., et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10237): 1610.
51. Teo K.Y., Invernizzi A., Staurengi G., Cheung C.M.G. COVID-19-related retinal micro-vasculopathy – a review of current evidence. *Am. J. Ophthalmol.* 2022; 235: 98–110.
52. Калюжная Е.Н., Пономарева М.Н., Петров И.М. Офтальмологические изменения у пациентов, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию. Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов: Материалы XI Терапевтического форума. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2020; 36–37.

COVID-19 and Ophthalmology. Literature Review

U.S. Plyaskina¹, M.A. Frolov, PhD¹, I.V. Vorobyova, PhD^{1,2}, A.M. Frolov, PhD¹, V.V. Biryukov¹, S. Shallakh¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Ulyana S. Plyaskina, plyaskina.ulyana@yandex.ru

COVID-19 is an infectious viral disease caused by SARS-CoV-2, which first emerged at the end of 2019 and led the world to a pandemic. This review is devoted to the virological and epidemiological aspects of the coronavirus, which, as is known, was repeatedly registered long before the appearance of SARS-CoV-2. A number of scientific literature has been analyzed, three pandemics caused by SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 have been described. The purpose of this review was to assess the effect of the virus on the human body, namely on blood vessels, lung tissue, heart, rheological properties of blood. In this regard, not only the lifetime diagnosis of infected persons is of interest, but also the pathoanatomic autopsy of those who died from complications of a severe viral infection, histological examination. In addition, many authors, describing their own ophthalmological clinical cases, claim that it was SARS-CoV-2 that became the root cause of certain ocular manifestations. The main material for the review was published domestic and foreign scientific research on this topic. The search for relevant articles was carried out in the databases eLibrary, PubMed, ScienceDirect.

Thus, analyzing domestic and foreign literature sources, it can be concluded that the world medical community has described a large number of clinical cases and complications that developed against the background of COVID-19. The above indicates that SARS-CoV-2 needs to be studied comprehensively, from its effect on vital organs to all kinds of ocular manifestations that occurred during the acute period of infection or after it, from the moment of recovery.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, organ damage, impact on the organ of vision



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Научный
медицинский
исследовательский
центр им. Гельмгольца

³ ООО «Искусственные
сети и технологии»

Компьютерная (электронная) модель витального прогноза у пациентов с начальной меланомой хориоидеи

С.В. Саакян, д.м.н., проф., член-корр. РАН^{1, 2}, Е.Б. Мякошина, д.м.н.^{1, 2},
Д.Д. Гарри¹, Г.Ю. Тарасов³, И.Ю. Мякошин¹

Адрес для переписки: Елена Борисовна Мякошина, myakoshina@mail.ru

Для цитирования: Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Гарри Д.Д. и др. Компьютерная (электронная) модель витального прогноза у пациентов с начальной меланомой хориоидеи. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 52–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-52-56

Цель – создать компьютерную (электронную) модель витального прогноза у пациентов с начальной меланомой хориоидеи.

Материал и методы. Для создания компьютерной (электронной) модели витального прогноза пациентов после энуклеации по поводу начальной меланомы хориоидеи папиллярной локализации применяли компьютерную предобработку данных 31 пациента в возрасте в среднем $59,67 \pm 4,2$ года. Использовали патоморфологические параметры и критерии опухолевого клеточного микроокружения. Выполняли построение статистических моделей.

Результаты. Доверительный интервал статистически достоверных факторов отделен от нуля. На основании этого сделан однозначный вывод, что наличие миелоидных клеток супрессорного происхождения (промиелоцитов) в ткани опухоли является фактором, повышающим риск смерти от метастатической болезни при меланоме хориоидеи. Наличие плазмоцитов, напротив, рассматривается как фактор, снижающий риск смерти.

Определена формула функции риска: $H_i(t) = h_0(t) \times \exp$

$$\begin{aligned} &(-0,3150083536330702 \times x_1 \\ &+0,3279865936177689 \times x_2 \\ &+0,013793792320692503 \times x_3 \\ &-0,5917623519392681 \times x_4 \\ &+0,0700743147993131 \times x_5 \\ &-3,296382837585438 \times x_6 \\ &+3,624943885623139 \times x_7 \\ &+0,6773504841265628 \times x_8). \end{aligned}$$

Формула зависимости функции риска от времени представлена в виде: $h(t) = h_0(t) \exp(b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)$, где X_j – объясняющие переменные;

b_j – подбираемые коэффициенты.

На основании полученной формулы создана программа, включающая в себя параметры опухолевого клеточного микроокружения меланомы хориоидеи, позволяющие прогнозировать выживаемость каждого пациента.

Заключение. Компьютерная (электронная) модель витального прогноза, полученная на основе анализа выживаемости пациентов после энуклеации по поводу меланомы хориоидеи, позволяет прогнозировать сроки смерти пациента от метастатической болезни. Полученные временные параметры модели предполагают изменение тактики ведения пациентов после энуклеации по поводу начальной меланомы хориоидеи, распространяющейся на диск зрительного нерва. К таким изменениям необходимо отнести сокращение периодичности осмотров и обследований пациентов с меланомой хориоидеи (ПЭТ-КТ три раза в год) с консультацией онколога с целью планирования системной таргетной и иммунотерапии.

Ключевые слова: компьютерная (электронная) модель витального прогноза, начальная меланома хориоидеи



Введение

Уvealная меланомы (УМ) – заболевание, сопровождающееся метастазированием. Отсутствие своевременного лечения приводит к смерти больных. Почти у 50% пациентов с меланомой хориоидеи метастазы развиваются в течение десяти лет после лечения и зависят от размера опухоли, локализации, типа клеток, плотности сосудистой сети, цитогенетики и состояния иммунного статуса, возраста, пола [1, 2].

Согласно теории S. Eskelin и T. Kivela, системные микрометастазы присутствуют в организме за несколько лет до первичного лечения опухоли [3]. Размер образования – важный прогностический фактор. Предполагается, что метастазирование происходит при среднем диаметре основания 3 мм и проминенции 1,5 мм [3]. Однако существует мнение, что прогноз в отношении меланомы малого размера более благоприятный, чем в отношении большой опухоли [4, 5].

Результаты исследований показали низкий уровень смертности у пациентов с малыми опухолями по сравнению с пациентами с опухолями средних и больших размеров (десятилетняя выживаемость – 25 и 45% соответственно) [6].

По данным C.L. Shields и соавт., на значимой когорте 8033 пациентов с УМ доказано, что через пять, десять и 20 лет после лечения метастатическую болезнь диагностировали при малых размерах в 6, 12 и 20% случаев, средних – в 14, 26 и 37%, больших – в 35, 49 и 67% случаев соответственно [6].

Несмотря на наличие определенного количества работ по исследуемому вопросу, остаются не до конца изученными выживаемость пациентов после органосохранного и ликвидационного лечения и значение комплекса патоморфологических факторов и опухолевого клеточного микроокружения в витальном прогнозе больных с начальной меланомой хориоидеи. Создание компьютерных (электронных) моделей для определения сроков выживаемости в зависимости от комплекса факторов опухолевого клеточного микроокружения, позволяющих индивидуально планировать этапы динамического контроля за пациентами с УМ, ранее не выполняли.

Материал и методы

Выявлены независимые факторы и построена модель для прогнозирования выживаемости пациентов после энуклеации по поводу начальной меланомы хориоидеи, распространяющейся на диск зрительного нерва.

Создание прогностической компьютерной (электронной) модели включало несколько этапов:

- 1) оценка показателей неблагоприятного течения опухолевого процесса и выживаемости пациентов с начальной меланомой хориоидеи (результативные признаки);
- 2) в когорте из 31 пациента с начальной меланомой хориоидеи проведен однофакторный анализ с определением типа функции зависимости фактора и результативного признака;

3) создание многомерной корреляционной матрицы отобранных при однофакторном анализе детерминант, предоставляющих информацию о степени влияния на результативные каждой переменной и их взаимодействие между собой;

4) многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса для выявления независимых предикторов, значимо влияющих на результативные признаки;

5) создание реализованной в среде программирования интеллектуальной научно обоснованной системы визуализации функции неблагоприятного течения опухолевого процесса и выживаемости для заданных независимых предикторов пациентов с начальной меланомой хориоидеи.

Для формирования прогностической модели применяли описание метода модели, выполнены анализ данных и препроцессинг, перебор гиперпараметров, выбор параметров лучшей модели, анализ найденных зависимостей, описание общих характеристик модели, визуализация коэффициентов доверительных интервалов, разработаны формулы функции риска, построены графики частных влияний ковариант на риск гибели пациентов с метастатической болезнью.

Аналитическими критериями служили определенные параметры опухолевого клеточного микроокружения (в сочетании с неблагоприятными патоморфологическими факторами):

- степень инфильтрации лимфоцитами опухолевого узла (x_1);
- концентрация лимфоцитов вокруг ткани меланомы (x_2);
- распространенность лимфоцитов на протяжении от опухолевой ткани (x_3);
- количество тучных клеток в опухоли и вокруг нее (x_4);
- наличие нейтрофилов (x_5), плазмочитов (x_6), промиелоцитов (x_7), присутствие эозинофилов (x_8).

С целью создания модели для более углубленного анализа проведена градация степени инфильтрации лимфоцитами различных зон меланомы хориоидеи, прилежащих отделов и по их количеству установлена 1-я степень – до 10 клеток, 2-я степень – 11–30 клеток, 3-я степень – 31 клетка и более.

Расширенную градацию степени инфильтрации остальными клетками определяли по их количеству в ткани меланомы и вокруг нее: 1-я степень – 1–3 клетки, 2-я степень – 4–6 клеток, 3-я степень – 6 и более клеток, 0 – отсутствие изучаемых клеток в микроокружении опухоли.

Для анализа установили даты энуклеации с точностью до дня и жизненный статус (жив или умер пациент) на дату фиксации (5 ноября 2020 г.). Интервал от дня операции до дня фиксации или дня смерти округляли с точностью до недель и преобразовывали в столбец таблицы данных.

С целью нахождения наилучшего варианта построены модели, основанные на гиперпараметрах алгоритма оценивания и гиперпараметрах, специфичных для алгоритма оценивания. Наилучшую модель выбирали по критериям алгоритма Ньютона – Рапсона нахождения модельных коэффициентов, который со-

Зависимость опухолевого клеточного микроокружения меланомы хориоидеи и выживаемости пациентов

| Клетки опухолевого микроокружения (степень) | Математические зависимости | | | | | | | | | |
|---|----------------------------|------------|-----------|----------------|----------------|----------------------|----------------------|-------|------|-----------|
| | Coef | Exp (coef) | Se (coef) | Coef lower 95% | Coef upper 95% | Exp (coef) lower 95% | Exp (coef) upper 95% | z | p | -log2 (p) |
| Миелоидные клетки супрессорного происхождения (промиелоциты) (0, 1) | 3,62 | 37,52 | 1,57 | 0,54 | 6,71 | 1,72 | 820,13 | 2,3 | 0,02 | 5,56 |
| Плазмциты (0, 1) | -3,3 | 0,04 | 1,62 | -6,47 | -0,12 | 0 | 0,89 | -2,03 | 0,04 | 4,58 |
| Тучные клетки вокруг опухоли (0, 1, 2, 3) | -0,59 | 0,55 | 0,51 | -1,58 | 0,4 | 0,21 | 1,49 | -1,17 | 0,24 | 2,04 |
| Лимфоциты в опухоли (0, 1, 2, 3) | -0,32 | 0,73 | 0,3 | -0,9 | 0,27 | 0,41 | 1,3 | -1,06 | 0,29 | 1,8 |
| Лимфоциты вокруг опухоли (0, 1, 2, 3) | 0,33 | 1,39 | 0,47 | -0,59 | 1,25 | 0,55 | 3,48 | 0,7 | 0,48 | 1,05 |
| Эозинофилы (0, 1) | 0,68 | 1,97 | 1,22 | -1,71 | 3,06 | 0,18 | 21,36 | 0,56 | 0,58 | 0,79 |
| Нейтрофилы (0, 1) | 0,07 | 1,07 | 0,91 | -1,72 | 1,86 | 0,18 | 6,42 | 0,08 | 0,94 | 0,09 |
| Лимфоциты далеко от узла (0, 1, 2, 3) | 0,01 | 1,01 | 0,37 | -0,71 | 0,74 | 0,49 | 2,09 | 0,04 | 0,97 | 0,04 |

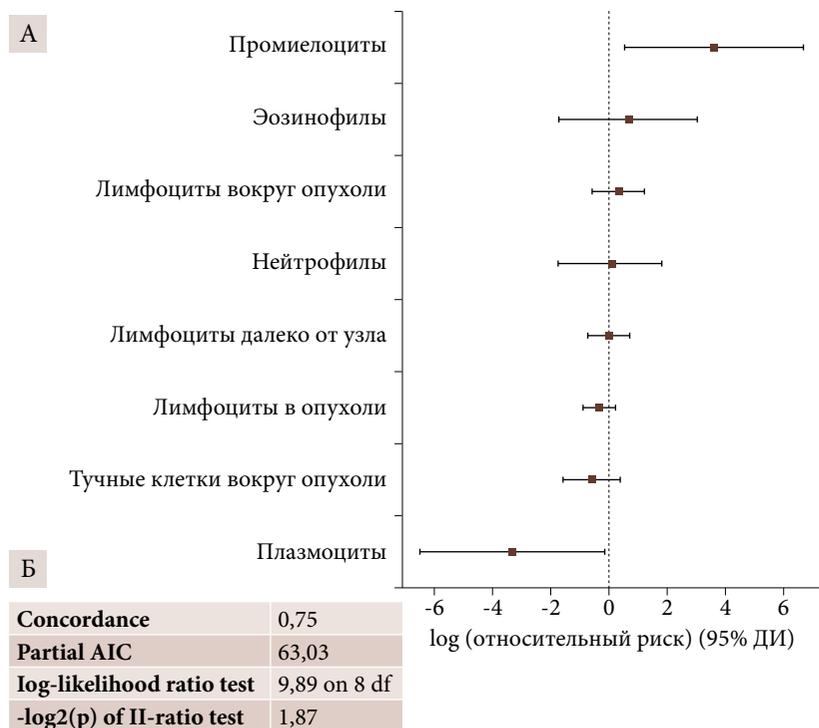


Рис. 1. Общие характеристики модели (А) и визуализация доверительных интервалов коэффициентов математической модели (Б)

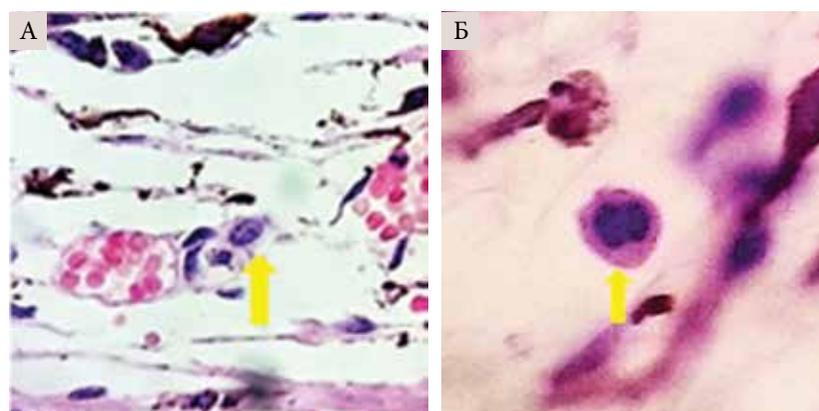


Рис. 2. Клетки опухолевого микроокружения меланомы хориоидеи: плазмцит (А; ×400), промиелоцит (Б; ×400) (указаны желтой стрелкой, окраска гематоксилином и эозином)

шелся (converged) в настоящем исследовании, и показателя AIC из информационного критерия Акаике, который оказался минимален по полученным моделям. Применяли метод оценивания Бреслова, без регуляризации AIC 63.03.

Результаты

На основании метода Бреслова получили гиперпараметры регуляризации (penalizer = 0.1, l1_ratio = 1.0 Partial AIC 70.80; penalizer = 0.05, l1_ratio = 1.0 Partial AIC 68.15; penalizer = 0.05, l1_ratio = 0.5 Partial AIC 67.42; penalizer = 0.01, l1_ratio = 0.5 Partial AIC 64.27). Использовали метод оценивания кубических сплайнов, гиперпараметры количества узлов (4 AIC 132.98; 2 AIC 152.52; 8 AIC 141.09) (таблица). Найдены параметры лучшей модели методом оценивания (estimator) Бреслова без регуляризации, который сошелся за пять итераций, AIC 63.03.

Доверительный интервал (ДИ) статистически достоверных факторов отделен от нуля. Это позволяет сделать однозначный вывод, что наличие миелоидных клеток супрессорного происхождения (промиелоцитов) в ткани опухоли служит фактором, повышающим риск смерти пациента от метастатической болезни при меланоме хориоидеи. Наличие плазмцитов, напротив, фактор, снижающий риск гибели больного (рис. 1 и 2).

Определена формула функции риска: $H_i(t) = h_0(t) \times \exp(-0,3150083536330702 \times x_1 + 0,3279865936177689 \times x_2 + 0,013793792320692503 \times x_3 - 0,5917623519392681 \times x_4 + 0,0700743147993131 \times x_5 - 3,296382837585438 \times x_6 + 3,624943885623139 \times x_7 + 0,6773504841265628 \times x_8)$.

За основу создания модели брали регрессионную модель Кокса пропорциональных рисков и некоторые ее модификации.

Формула зависимости функции риска от времени представлена в виде: $h(t) = h_0(t) \exp(b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)$, где X_j – объясняющие переменные; b_j – подбираемые коэффициенты.

На основании полученной формулы создана программа, включающая в себя параметры опухолевого



клеточного микроокружения меланомы хориоидеи, позволяющие прогнозировать выживаемость каждого пациента.

Электронный адрес модели: <http://service.antshealth.tech/medical-predicts/lifelen-by-uvenal-measured-tabular>. Пароль – WH76n3wZ. Динамика риска смертности по неделям независимо от дополнительных факторов риска представлена на рис. 3 и 4.

Обсуждение

Показатель выживаемости онкологических больных является важнейшим критерием объективной оценки деятельности онкологической службы [7]. Ученые провели исследования выживаемости при начальной меланоме хориоидеи [8]. После энуклеации при средней продолжительности наблюдения 7,2 года 9,2% больных умерли от метастатической болезни через 5,8 года после операции [9]. Пятилетняя смертность при начальной меланоме составляет 1% [10]. По мнению других исследователей, пятилетняя частота метастазирования и смертность пациентов с начальной меланомой хориоидеи после брахитерапии составляет 3,9%, семилетняя – 9,5% [11]. Так, по мнению A. Malclès и соавт., частота развития метастатической болезни при малых опухолях составляет 10% после брахитерапии и облучения узким медицинским протонным пучком [12]. По данным A.M. Lane и соавт., пяти-, десяти- и 15-летняя смертность от метастатической болезни при начальной меланоме хориоидеи составляет 2, 5 и 7% соответственно [10]. Аналогичные данные в ходе исследований получили C.L. Shields и соавт. [6]. E. Semenova и P.T. Finger, напротив, при исследовании 72 пациентов после брахитерапии ни в одном случае не выявили метастатической болезни при минимальном сроке наблюдения восемь месяцев [13].

Раннее развитие метастатической болезни, снижающей сроки выживаемости, диктует необходимость постоянных динамических осмотров пациентов с УМ после проведенного лечения. Диспансерное наблюдение осуществляется врачом-офтальмологом каждые три месяца в течение первого года. Далее – один раз в шесть месяцев в течение последующих двух лет, при безрецидивном течении заболевания – пожизненно один раз в год [14].

Компьютерная (электронная) модель витального прогноза, полученная на основании анализа выживаемости 31 пациента после энуклеации по поводу меланомы хориоидеи, позволяет прогнозировать сроки гибели пациента от метастатической болезни. Полученные временные параметры модели предполагают изменение тактики ведения пациентов после энуклеации по поводу начальной меланомы хориоидеи, распространяющейся на диск зрительного нерва (периоды наблюдения указаны в клинических рекомендациях «Увеальная меланома» 2020 г. [14]). К таким изменениям необходимо отнести сокращение периодичности осмотров и обследований пациентов с меланомой хориоидеи (ПЭТ-КТ три раза в год) с обязательной консультацией онколога с целью планирования системной таргетной и иммунотерапии.

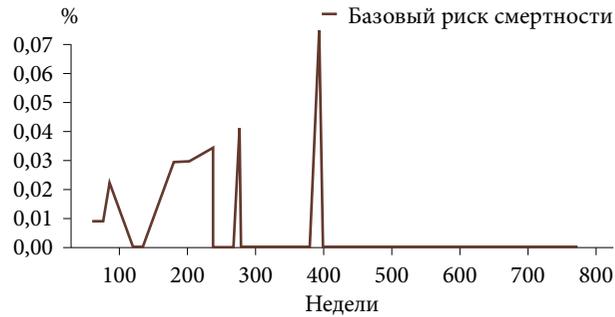


Рис. 3. Базовый риск смертности пациентов с меланомой хориоидеи по популяции в виде графика функции $h_0(t)$

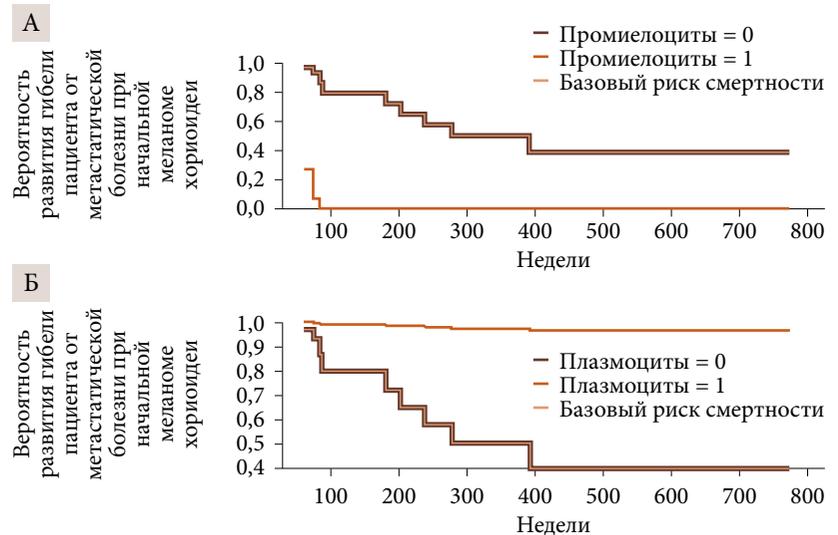


Рис. 4. Графики частных влияний ковариант (А – миелоидные клетки супрессорного происхождения (степень – 0, 1), Б – плазмоциты (степень – 0, 1)) на риск смерти пациентов от метастатической болезни при УМ (отсутствие клеток – 0)

Заключение

Разработана компьютерная (электронная) модель витального прогноза пациентов после энуклеации по поводу начальной меланомы хориоидеи папиллярной локализации, позволяющая прогнозировать гибель пациента от метастатической болезни, что предполагает изменение тактики ведения больного. Доказано, что наличие миелоидных клеток супрессорного происхождения – промиелоцитов ($p = 0,02$) в ткани опухоли служит фактором, повышающим риск смерти пациента от метастатической болезни, и рассматривается как повод для обозначения потенциальных мишеней таргетной иммунотерапии первичной меланомы хориоидеи.

После энуклеации по поводу начальной меланомы хориоидеи папиллярной локализации рекомендуется использовать компьютерную (электронную) модель витального прогноза, основанную на анализе состава опухолевого клеточного микроокружения, для планирования тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. Вестник офтальмологии. 2015; 1 (1): 90–95.
2. Schmittl A., Bechrakis N.E., Martus P., et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. Eur. J. Cancer. 2004; 40 (16): 2389–2395.
3. Eskelin S., Kivela T. Uveal melanoma: implications of tumor doubling time. Ophthalmology. 2001; 108 (5): 829–831.
4. Саакян С.И., Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (21): 18–22.
5. Wall E., Bedikian A., Legha S.S. Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease. Melanoma Res. 1999; 9 (6): 575–581.
6. Shields C.L., Furuta M., Thangappan A., et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch. Ophthalmol. 2009; 127 (8): 989–998.
7. Мерабишвили В.М. Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование). Российский онкологический журнал. 2012; 3: 25–29.
8. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Arch. Ophthalmol. 1997; 115 (7): 886–893.
9. Thomas J.V., Green W.R., Maumenee A.E. Small choroidal melanomas. A long-term follow-up study. Arch. Ophthalmol. 1979; 97 (5): 861–864.
10. Lane A.M., Egan K.M., Kim I.K., Gragoudas E.S. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (8): 996–1000.
11. Sobrin L., Schiffman J.C., Markoe A.M., Murray T.G. Outcomes of iodine 125 plaque radiotherapy after initial observation of suspected small choroidal melanomas: a pilot study. Ophthalmology. 2005; 112 (10): 1777–1783.
12. Malclès A., Kivela T., Svetlosakova Z., et al. Small metastasizing choroidal melanomas. Acta Ophthalmol. 2015; 93 (2): e160–e166.
13. Semenova E., Finger P.T. Palladium-103 radiation therapy for small choroidal melanoma. Ophthalmology. 2013; 120 (11): 2353–2357.
14. Офтальмология. Клинические рекомендации / под ред. В.В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

Computer (Electronic) Model of Vital Prognosis in Patients with Small Choroidal Melanoma

S.V. Saakyan, PhD, Prof., Corr.-Mem. RAS^{1,2}, Ye.B. Myakoshina, PhD^{1,2}, D.D. Garry¹, G.Yu. Tarasov³, I.Yu. Myakoshin¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Moscow Helmholtz Research Centre of Eye Diseases

³ Artificial Networks and Technologies LLC

Contact person: Yelena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru

Purpose – create a computer (electronic) model of vital prognosis in patients with small choroidal melanoma.

Material and methods. To create a computer (electronic) model of the vital prognosis of patients after enucleation for small choroidal melanoma papillary localization, computer preprocessing of data from 31 patients aged 59.67 ± 14.2 years on average was used. Pathological parameters and criteria of the tumor cell microenvironment were used. Statistical models were built.

Results. The confidence interval of statistically significant factors is separated from zero, which allows us to unequivocally conclude that the presence of myeloid cells of suppressor origin (promyelocytes) in the tumor tissue is a factor that increases the risk of death of a patient from metastatic disease in choroidal melanoma. The presence of plasma cells, on the contrary, turned out to be a factor that reduces the risk of death of the patient.

The risk function formula is determined. $H_i(t) = h_0(t) \times \exp$

$$\begin{aligned} &(-0,3150083536330702 \times x_1 \\ &+0,3279865936177689 \times x_2 \\ &+0,013793792320692503 \times x_3 \\ &-0,5917623519392681 \times x_4 \\ &+0,0700743147993131 \times x_5 \\ &-3,296382837585438 \times x_6 \\ &+3,624943885623139 \times x_7 \\ &+0,6773504841265628 \times x_8). \end{aligned}$$

The formula for the dependence of the risk function on time is represented as: $h(t) = h_0(t) \exp(b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)$, X_j are explanatory variables and b_j are fitting coefficients.

Based on the obtained formula, a program was created that includes the parameters of the tumor cell microenvironment of choroidal melanoma, depending on which it is possible to predict the survival of each patient.

Conclusion. A computer (electronic) model of vital prognosis, obtained on the basis of an analysis of the survival of patients after enucleation for choroidal melanoma, makes it possible to predict the timing of a patient's death from metastatic disease. The obtained time parameters of the model suggest a change in the tactics of managing patients after enucleation for small choroidal melanoma extending to the optic nerve. Such changes include a reduction in the frequency of examinations and examinations of patients with choroidal melanoma (PET-CT 3 times a year) with an oncologist's consultation in order to plan systemic targeted and immunotherapy.

Key words: computer (electronic) model of vital prognosis, small choroidal melanoma



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





Необходимость развития оптометрии как специальности в текущей мировой реальности

Н.В. Рыкун, к.м.н.¹, И.А. Лоскутов, д.м.н.¹, Е.Н. Хомякова, к.м.н.¹,
А.В. Ковальцова¹

Адрес для переписки: Наталья Вадимовна Рыкун, Grinatv@mail.ru

Для цитирования: Рыкун Н.В., Лоскутов И.А., Хомякова Е.Н., Ковальцова А.В. Необходимость развития оптометрии как специальности в текущей мировой реальности. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 58–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-58-61

Представлен аналитический обзор новейшей нормативно-правовой базы обучения и подготовки оптиков-оптометристов в России и других странах мира. Статистически обоснована необходимость развития оптометрической помощи в России. Приведена информация о лучших учреждениях страны, в которых обучают специалистов по данному направлению.

Ключевые слова: оптометрия, оптика, аномалии рефракции, обучение

Введение

Оптометрия – наука, занимающаяся исследованием глаз и соответствующих зрительных систем на наличие дефектов или отклонений, а также исправлением аномалии рефракции с помощью очков или контактных линз и лечением глазных заболеваний.

Традиционно область оптометрии начиналась с исправления ошибок рефракции с помощью очков. Однако оптометрия эволюционировала, и в настоящее время профессиональная образовательная программа дополнительно включает в себя значительную подготовку по диагностике и лечению глазных болезней в большинстве стран мира, где эта профессия основана и регулируется законодательно.

Оптометристы, или врачи оптометрии, в США, Канаде и Великобритании – профессионалы здравоохранения, оказывающие первичную офтальмологическую помощь посредством комплексных офтальмологических обследований. Оптометристы работают в тесном сотрудничестве с офтальмологами и специалистами оптики, чтобы предоставлять качественную и эффективную офтальмологическую помощь населению [1].

В России 1 марта 2022 г. вступил в силу приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.05.2021 № 347н «Об утверждении профессионального стандарта „Специалист в области медицинской оптики и оптометрии“» (зарегистрирован в Минюсте России 05.07.2021 № 64114). Согласно

приказу, основная цель вида профессиональной деятельности медицинских оптиков-оптометристов – оптическая коррекция, а также реабилитация при рефракционных нарушениях и зрительной дезадаптации у взрослых и детей.

Таким образом, функционал оптиков-оптометристов четко определен и понятен, но как он представлен на практике в России и других странах?

Обучение, лицензирование, представительство и сфера деятельности

Оптометрия официально признана во многих юрисдикциях. В большинстве случаев предусмотрены правила, касающиеся образования и практики. Оптометристы, как и многие другие медицинские работники, обязаны обучаться по программам непрерывного профессионального образования, чтобы быть в курсе последних требований и стандартов оказания медицинской помощи в стране [1].

Великобритания

Лицензирование. В этой стране оптометристы регистрируются Генеральным оптическим советом (GOC) в соответствии с Законом об оптике 1989 г. и отличаются от практикующих врачей. Регистрация в GOC обязательна для осуществления практики по оптометрии в Великобритании. Члены Коллегии оптометристов, учрежденной Королевской хартией, предоставленной Ее Величеством



Королевой Елизаветой II, могут использовать суффикс MSOptom.

Национальная служба здравоохранения предоставляет бесплатные проверки зрения и ваучеры на очки для детей и лиц с очень низкими доходами. Пожилые люди и люди с рядом хронических заболеваний, в частности диабетом, проходят периодические бесплатные тесты. Лечение глазных заболеваний, таких как глаукома и катаракта, является бесплатным и проверяется при обычном осмотре глаз.

Обучение. Обучение завершается последующим годичным периодом предварительной регистрации (интернатурой), когда специалисты проходят клиническую практику под наблюдением квалифицированного и опытного практикующего врача. В течение этого года осуществляется ряд ежеквартальных проверок (в частности, временная работа в больнице). После успешного прохождения всех испытаний проходит заключительный однодневный экзамен, после сдачи которого кандидат имеет право на регистрацию в качестве оптометриста в GOC и на членство в Колледже оптометристов.

Специалистов оптометрии готовят в 12 университетах Великобритании: Anglia Ruskin, Aston, Bradford, Cardiff, City, Glasgow Caledonian, University of Hertfordshire, University of Manchester, University of Plymouth, Ulster University at Coleraine, University of Portsmouth, University of the West of England.

С 2008 г. Великобритания предлагает обучение в аспирантуре по программе доктора оптометрии. Это обучение стало доступно в Институте оптометрии в Лондоне в сотрудничестве с университетом Саут Бэнк (South Bank). Степень доктора оптометрии также предлагается еще в одном учреждении Великобритании – университете Астон (Aston).

С 2009 г. оптометристы в Великобритании проходят дополнительное обучение и повышают квалификацию, что позволяет им выписывать лекарственные препараты для лечения воспалительных заболеваний глаз [1].

Канада

Обучение. В Канаде врачи оптометрии проходят четырехлетний курс обучения в бакалавриате, за которым следует от четырех до пяти лет обучения оптометрии (на уровне выпускников), аккредитованных Советом по аккредитации по оптометрическому образованию. В Канаде имеются две школы оптометрии – университет Ватерлоо и университет Монреалья. Канада также признает степени 20 школ США.

Лицензирование. В Канаде доктора оптометрии должны сдавать национальные письменные и практические экзамены. Кроме того, оптометристы обязаны иметь лицензию в провинции, в которой они планируют осуществлять деятельность. Регулирование профессии находится в юрисдикции провинции. Таким образом, регулирование оптометрии уникально для отдельных провинций и территорий. В Онтарио оптометристы имеют лицензию Колледжа оптометристов Онтарио.

Представительство. В Канаде профессия представлена Канадской ассоциацией оптометристов. В провинции Онтарио Ассоциация оптометристов Онтарио является уполномоченным представителем оптометристов при правительстве провинции.

Сфера деятельности. Оптометристы в Канаде, прошедшие обучение, имеют лицензию на оказание первичной офтальмологической помощи. Они оказывают оптическую и офтальмологическую помощь, могут диагностировать и лечить большинство глазных заболеваний, назначать как местные, так и пероральные препараты [1].

Франция

С момента образования Европейского союза «существует сильное движение, возглавляемое Ассоциацией европейских школ и колледжей оптометрии (AESCO), чтобы унифицировать профессию, создав общеевропейский экзамен по оптометрии», а также предположительно стандартизировать практические и образовательные рекомендации в странах Евросоюза. Первые экзамены нового европейского диплома по оптометрии были проведены в 1998 г., и это стало знаковым событием для оптометрии в континентальной Европе [1].

Во Франции нормативно-правовая база отсутствует, и оптометристы иногда проходят обучение и стажировку в личном кабинете офтальмолога [1].

Германия

Оптометрические задачи выполняются офтальмологами и профессионально обученными и сертифицированными оптиками [1].

В Германии стать сертифицированным оптиком можно после трех – трех с половиной лет обучения в университете по программе бакалавриата, а затем после полутора – двух лет в магистратуре [2].

Италия

В Италии оптометрия – нерегулируемая профессия. Обучение проводится в семи университетах (Падуа, Турин, Милан, Саленто, Флоренция, Неаполь и Рим) в виде трехлетнего курса (как бакалавр наук) Scienze e tecnologie fisiche в качестве раздела физического факультета. Кроме того, в некоторых частных учреждениях (например, в Институте Винчи недалеко от Флоренции) доступны курсы повышения квалификации для уже квалифицированных оптиков (большинство итальянских оптометристов также являются квалифицированными оптиками, то есть ottico abilitato). За последние 30 лет несколько вердиктов Высокого суда (Cassazione) доказали, что оптометрия является бесплатной практикой и имеет действительно образовательный путь [1].

США

Оптометристы – врачи оптометрии, которые обычно работают в качестве основных офтальмологов. Они предоставляют комплексную оптическую и офтальмологическую помощь, но обычно не проводят хи-

рургических вмешательств. Они обучены и имеют лицензию на назначение всех лекарственных препаратов местного действия (глазные капли, отпускаемые по рецепту), большинства пероральных препаратов, а также диагностических процедур. В ряде штатов оптометристы также могут иметь лицензию на выполнение определенных хирургических методов лечения глаз.

Офтальмологи – доктора медицины, которые оказывают специализированную офтальмологическую помощь. Их обучение сосредоточено на хирургии. В настоящее время многие офтальмологи предпочитают проходить стажировку и специализоваться на одной или нескольких конкретных областях глаза (например, роговица, сетчатка, глаукома, косоглазие, окулопластика). Более того, они обычно имеют дело с поздней стадией заболевания глаз, которое часто можно лечить только хирургическим методом.

Положение. Врачи оптометрии в США подчиняются советам штатов, которые варьируются от штата к штату. Ассоциация регулирующих советов по оптометрии (ARBO) помогает этим государственным органам лицензирования советов по регулированию практики оптометрии.

Лицензирование. Оптометристы должны завершить все курсовые работы и окончить аккредитованный колледж оптометрии, что включает в себя сдачу всех экзаменов национального совета, а также местных экзаменов по юриспруденции (в зависимости от штата).

Образование и подготовка. Врачи оптометрии (оптометрист) обучаются четыре года в бакалавриате, затем в течение четырех лет проходят специальную подготовку по офтальмологии (школа оптометрии). Обучение осуществляется в оптометрических колледжах, больницах, клиниках и частных практиках. Преподавателями могут быть оптометристы, офтальмологи или профессора [1].

Индия

В настоящее время в Индии насчитывается свыше 50 школ оптометрии. Элитная школа оптометрии (ESO), основанная в 1985 г. в Ченнаи, первой предложила четырехлетний курс обучения на получение степени. Академические степени, такие как бакалавр оптометрии, магистр оптометрии и доктор философии оптометрии, присуждаются в Индии университетами, признанными Комиссией по грантам университетов (Индия), официальным органом, ответственным за поддержание стандартов высшего образования в Индии.

Оптометристам рекомендуется зарегистрироваться в Совете по оптометрии Индии – органе саморегулирования, зарегистрированном в соответствии с Законом об индийских компаниях [1].

Россия

В России обучение оптометрии регламентируется Министерством образования и науки и Министерством здравоохранения и социального развития РФ.

В перечень лучших вузов России для получения профессии оптометриста включены:

- Российский университет дружбы народов;
- Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет;
- Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова;
- Казанский федеральный университет;
- Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова;
- Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Программа оптометрии рассчитана на четыре года: два года подготовки к научным исследованиям, один год посвящен клиническим и профессиональным навыкам и один год – клинической работе в больницах. Выпускники сдают экзамены и получают диплом специалиста, который действителен в течение пяти лет и продлевается каждые пять лет после прохождения дополнительного профессионального обучения по аккредитованному государством образовательным программам [1].

Сфера деятельности оптометристов в России, согласно приказу Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.05.2021 № 347н, включает:

- ✓ выявление признаков заболеваний глаз;
 - ✓ подбор очковой коррекции зрения, средств коррекции слабовидения взрослым пациентам;
 - ✓ реабилитационные мероприятия у пациентов с нарушениями зрения по назначению врача-офтальмолога;
 - ✓ работу в рамках мероприятий по профилактике неинфекционных и инфекционных заболеваний, формированию здорового образа жизни;
 - ✓ оказание медицинской помощи в экстренной форме.
- Таким образом, во Франции с населением вдвое меньше нашего учреждений по подготовке и обучению оптометристов насчитывается около 47. В Англии на 5000 офтальмологов приходится 15 000 оптометристов. В России ситуация обратная: на 15 000 офтальмологов приходится 1000 оптометристов. Кроме того, курсы повышения квалификации направлены в основном на обучение подбору мягких контактных линз. Уровень знаний наших специалистов в аспекте новых видов дизайна прогрессивных, фотохромных, поляризационных, асферических и перифокальных линз недостаточен для подбора адекватной очковой коррекции.

Многие медицинские учебные заведения считают оптометрию профильной дисциплиной, поэтому выбор несколько меньше по сравнению с врачебными специальностями.

Профессия оптометриста далеко не всегда по достоинству оценивается как научным сообществом, так и коллегами, имеющими классические лечебные специализации. Между тем постоянный рост числа



научных и клинических исследований в данном направлении предоставляет специалистам возможность отстаивать свою профессию и успешно вести практику, подкреплять ее научным обоснованием. Очевидным плюсом является легкость и стабильность данной специализации, а также возможность сотрудничества со многими научными и техническими предприятиями в сфере оптики.

В 2003 г. Россия подписала Болонское соглашение, на основании которого образовательная система в нашей стране должна соответствовать европейской. При этом продолжаются пересмотр и усовершенствование образовательной системы в области подготовки специалистов по оптической коррекции зрения.

В связи с этим целесообразно дальнейшее развитие подготовки высшего профессионального образования по специальности «оптометрия». Это направление отличается по наполнению от оптики и офтальмологии.

Оптометрия включает комплекс знаний из оптики и офтальмологии и дополняет их наукой об информации, технологии производства оптических деталей, искусстве общения с пациентами с дефектами или аномалиями зрительной системы.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.06.2020 № 558н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 902н», число медицинских оптиков-оптометристов должно быть 1 на 20 тыс. человек прикрепленного населения.

Рассмотрим фактические показатели обеспеченности населения медицинскими оптиками-оптометристами на примере Московской области в 2022 г. Согласно требованиям Минздрава России, на 7 768 878 численности совокупного населения (таблица) требуется минимум 385 медицинских

Численность населения Московской области по сведениям Министерства здравоохранения РФ

| Показатель | 2020 г. | 2021 г. | 2022 г. |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| Численность совокупного населения, абс. | 7 690 863 | 7 708 499 | 7 768 878 |
| Численность взрослого населения (18 лет и старше), абс. | 6 167 068 | 6 159 794 | 6 195 393 |
| Численность детского населения (0–17 лет), абс. | 1 523 795 | 1 548 705 | 1 573 485 |
| Численность городского населения, абс., в том числе детского (0–17 лет) | 6 258 082 1 268 680 | 6 296 406 1 297 542 | 6 334 071 1 317 998 |
| Численность сельского населения, абс., в том числе детского (0–17 лет) | 1 432 781 255 115 | 1 412 093 251 163 | 1 434 807 255 487 |

оптиков-оптометристов. В настоящее время в Московской области количество медицинских оптиков-оптометристов достигает 150 человек. С учетом неравномерности распределения специалистов по территориальному принципу сельское население остается фактически не охваченным качественной оптометрической помощью.

В связи с этим на кафедре офтальмологии и оптометрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского организованы и ежегодно проводятся курсы для обучения не только врачей по специальности «оптометрия», но и среднего медицинского персонала: среднее профессиональное образование по специальности «медицинская оптика» согласно приказу Минздрава России от 10.02.2016 № 83н.

Заключение

В настоящее время в России существует острая необходимость в подготовке специалистов по оптометрии и повышении доступности получения качественной профессиональной медицинской оптометрической помощи населению. 🌐

Литература

1. <https://ru.wikibrief.org/wiki/Optomerty>.
2. https://vk.com/wall-35365607_1145.

The Need to Develop Optometry As a Specialty in the Current World Reality

N.V. Rykun, PhD¹, I.A. Loskutov, PhD¹, Ye.N. Khomyakova, PhD¹, A.V. Kovaltsova¹

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Natalya V. Rykun, Grinatv@mail.ru

An analytical review of the latest regulatory framework for the education and training of optometrists in Russia and other countries of the world is presented. The need for the development of optometric care in Russia is statistically justified. Information is provided about the best institutions in the country that train specialists in this area.

Key words: optometry, optics, refractive errors, training



Глаукома: современные вызовы и точки опоры

Глаукома находится на первом месте среди причин необратимого снижения зрения. Рациональной фармакотерапии больных глаукомой был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «АКРИХИН» в рамках XV Российского общенационального офтальмологического форума (Москва, 29 сентября 2022 г.).

Современные тенденции терапии глаукомы

Согласно данным, представленным Сергеем Юрьевичем ПЕТРОВЫМ, д.м.н., начальником отдела глаукомы Национального медицинского исследовательского центра глазных болезней им. Гельмгольца, в мире общее количество пациентов с глаукомой неуклонно растет и к 2040 г. достигнет 111,8 млн¹.

В клинических рекомендациях Минздрава России по лечению первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) предусмотрено, что всем пациентам с ПОУГ целесообразно снижать внутриглазное давление (ВГД) с помощью местной медикаментозной терапии, лазерного лечения или хирургических методов. Оптимальные значения верхней границы офтальмотонуса на фоне лечения составляют (P_0): для глаукомы стадии I (начальной) – 16–18 мм рт. ст., глаукомы стадии II (развитой) – 15–16 мм рт. ст., стадии III (далеко зашедшей) – 12–14 мм рт. ст. Целевое ВГД зависит от исходного ВГД, скорости прогрессирования, состояния диска зрительного нерва и возраста пациента².

В последние годы для снижения ВГД применяются внутрикамерные импланты биматопроста, ингибиторы Rho-киназы. В целом в Европе, как и в России, отмечается рост доли

дженериков, используемых в системах здравоохранения. По оценкам, доли рынка дженериков в Германии и Франции составляют 60%, в Италии – более 80%, в России – 79,6%². Перспективы отечественного рынка в текущем и будущем году обусловлены увеличением стоимости оригинальных препаратов и зарубежных дженериков и возможным увеличением стоимости отечественных дженериков, для производства которых используются импортное сырье и оборудование.

Согласно анализу структуры российского рынка противоугловых средств по упаковкам, первое место занимают бета-адреноблокаторы (56%), второе – аналоги простагландинов (23%), третье – ингибиторы карбоангидразы (13%). Доля фиксированных комбинаций (ФК) по-прежнему невелика. Однако, как отметил профессор С.Ю. Петров, это согласуется с европейскими данными. Например, в Англии доля назначаемых ФК с аналогом простагландина составляет 13%, доля ФК без аналога простагландина – 11%³. Между тем прием ФК повышает приверженность пациентов лечению. Согласно данным о комплаентности пациентов с глаукомой в период пандемии, опубликованным в журнале *Ophthalmology* Американской

академии офтальмологов (*American Academy Ophthalmology*) в марте 2022 г., больные оставались приверженными терапии лишь в течение первых «горячих 29 дней»⁴. Не случайно сегодня особую актуальность приобретает вопрос повышения комплаентности больных глаукомой с помощью ФК и бесконсервантных препаратов. Как показал опрос, проведенный в Англии среди 575 офтальмологов, 12% из них выразили желание начинать терапию ПОУГ стадии III ФК аналога простагландина и тимолола⁵. В данном аспекте особого внимания заслуживает противоугловый комбинированный препарат Бимикомби Антиглау ЭКО, содержащий ФК биматопроста и тимолола без консерванта. «Биматопрост + тимолол» – одна из наиболее эффективных комбинаций, которую можно применять в качестве стартовой терапии ПОУГ стадии III. Немаловажно, что представленная в препарате Бимикомби Антиглау ЭКО ФК «биматопрост + тимолол без консерванта» характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с ФК с консервантом, а перевод с других ФК на ФК «биматопрост + тимолол без консерванта» позволяет увеличить гипотензивный эффект^{6–8}.

Другой комбинированный препарат Дортимол Антиглау ЭКО содержит ФК дорзоламида и тимолола без консерванта. Доказано, что при недостаточной эффективности проста-

¹ Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–2090.

² Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная», утвержденные Минздравом России. М., 2020; 19.

³ De Natale R. Trends and discrepancies in glaucoma medical therapy in Europe. *Eur. Ophthalm. Rev.* 2015; 9 (2): 130–131.

⁴ Racette L., Abu S.L., Poleon S., et al. The impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on adherence to ocular hypotensive medication in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2022; 129 (3): 258–266.

⁵ McKee H.D.R., Gupta M.S., Ahad M.A., et al. First-choice treatment preferences for primary open-angle glaucoma in the United Kingdom. *Eye (Lond)*. 2005; 19 (8): 923–924.

⁶ Aptel F., Cucherat M., Denis P., et al. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22 (1): 5–18.

⁷ Goldberg I., Pina R.G., Lanzagorta-Aresti A., et al. Bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution (Ganfort) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week randomised controlled trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (7): 926–931.

⁸ Инструкция по медицинскому применению препарата Бимикомби Антиглау ЭКО. ЛП-005484.



XV Российский общенациональный офтальмологический форум

гландинов добавление ФК «дорзоламид + тимолол» к терапии позволяет достоверно снизить ВГД и риск прогрессирования глаукомы⁹⁻¹¹. Бримонидин является действующим веществом препарата Брим

Антиглау ЭКО. Бримонидин обладает нейротропным эффектом. При добавлении бримонидина к терапии глаукомы отмечается дополнительное снижение ВГД¹². В заключение профессор С.Ю. Пет-

ров отметил, что применение препаратов Бимикомби Антиглау ЭКО, Дортимол Антиглау ЭКО и Брим Антиглау ЭКО с хорошей переносимостью способствует повышению приверженности пациентов лечению.

Бесконсервантная терапия глаукомы. Когда? Кому? Зачем?

В начале выступления Ирина Владимировна КОЗЛОВА, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы Научно-исследовательского института глазных болезней им. М.М. Краснова, напомнила, что глаукома представляет собой группу хронических заболеваний глаз с различной этиологией, сопровождающихся триадой признаков: периодическим или постоянным повышением уровня ВГД, атрофией зрительного нерва (с экскавацией), характерными изменениями поля зрения.

Установлено, что уровень ВГД при глаукоме прямо коррелирует с прогрессированием потери поля зрения. С каждым дополнительным повышением ВГД на 1 мм рт. ст. риск прогрессирования глаукомы увеличивается на 19%¹³. Чем существеннее снижение ВГД, тем выше вероятность стабилизации глаукомного процесса и отсутствия прогрессирования. Не случайно в Национальном руководстве по глаукоме для практикующих врачей (2021) сказано, что снижение ВГД до уровня давления цели является ключевым моментом в эффективном лечении глаукомы.

Несмотря на то что лазерное и хирургическое лечение эффективно уменьшает ВГД, лечение с помощью гипотензивных глазных капель остается предпочтительным стартовым лече-

нием из-за благоприятного соотношения риска и пользы. Причем даже при достижении целевого уровня ВГД следует периодически оценивать конечные точки лечения: поле зрения, морфометрические параметры диска зрительного нерва и качество жизни пациента. Если на фоне хорошей переносимости монотерапии первого выбора целевого уровня ВГД достичь не удается, необходимо рассмотреть вопрос о добавлении к лечению второго препарата. Предпочтение следует отдавать ФК. В ряде случаев, например при развитой глаукоме и/или высоком уровне ВГД, ФК гипотензивных глазных капель назначаются в качестве стартовой терапии.

Для смены тактики лечения важен не только уровень ВГД, но и состояние зрительных функций. Для анализа прогрессирования глаукомы используются периметрические индексы, в частности индекс поля зрения (VFI), оценивающий общее состояние светочувствительности сетчатки в процентах. Снижение светочувствительности дает понимание скорости прогрессирования глаукомного процесса у конкретного пациента. При низкой скорости прогрессирования (менее 1% в год) больному ПОУГ показана монотерапия препаратом первого выбора, при средней скорости прогрессирования (1–3% в год) – ФК, при высокой ско-

рости прогрессирования (более 3%) – хирургическое лечение.

По оценкам, после двух лет монотерапии у 40–50% пациентов с низкой скоростью прогрессирования глаукомы не удается достичь целевого ВГД, что требует дополнительного назначения второго препарата^{14, 15}. Пациентам со средней скоростью прогрессирования глаукомы терапия ФК может быть усилена до разумного максимума или использована более эффективная комбинация. Пациентам с высокой степенью прогрессирования глаукомы до начала хирургического лечения может быть проведена терапия ФК.

Основным условием медикаментозной терапии глаукомы является длительное применение лекарственных средств, поскольку глаукома – хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание. В данном аспекте особое значение имеют комплаентность пациента и его полноценное участие в процессе лечения.

В гипотензивных препаратах в качестве консерванта обычно используется бензалкония хлорид. Однако многочисленные исследования доказывают наличие у него негативного влияния на поверхность глаза. Он способен усиливать испарение и нестабильность слезной пленки, оказывать токсическое воздействие на эпителий конъюнктивы и роговицы, приводить к истончению и десквамации эпителия, отеку стромы роговицы. Важно, что бензалкония

⁹ Konstas A.G.P., Mikropoulos D., Dimopoulos A.T., et al. Second-line therapy with dorzolamide/timolol or latanoprost/timolol fixed combination versus adding dorzolamide/timolol fixed combination to latanoprost monotherapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92 (11): 1498–1502.

¹⁰ Martínez A., Sanchez-Salorio M. Predictors for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2% or brinzolamide 1% each added to timolol 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88 (5): 541–552.

¹¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Дортимол Антиглау ЭКО. ЛП-005122.

¹² Lee D.A., Gornbein J.A. Effectiveness and safety of brimonidine as adjunctive therapy for patients with elevated intraocular pressure in a large, open-label community trial. *J. Glaucoma.* 2001; 10 (3): 220–226.

¹³ Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Artes P.H., et al. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128 (10): 1249–1255.

¹⁴ Wan Z., Woodward D.F., Cornell C.L., et al. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (9): 4107–4115.

¹⁵ Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120 (6): 701–713.



XV Российский общенациональный офтальмологический форум

хлорид может индуцировать иммунновоспалительный ответ конъюнктивы и роговицы.

Если глазные капли не содержат консервантов, обладающих антимикробным действием, они должны производиться в монодозовых или мультидозовых упаковках, которые предотвращают микробную контаминацию раствора после вскрытия флакона. Это достигается с помощью дозирующе-укупорочной системы Novelia.

Принцип работы дозирующе-укупорочной системы Novelia основан на наличии дополнительного резервуара, в который при первом нажатии на флакончик через открывающийся клапан попадает капля стерильного вещества, а при повторном нажатии из дополнительного резервуара капля в стерильном виде попадает в конъюнктивальную полость. При этом основной резервуар не связан с окружающим воздухом и остается стерильным долгое время.

В настоящее время дозирующе-укупорочная система Novelia используется в таких противоглазных препаратах компании «АКРИХИН», как Брим Антиглау ЭКО (бримонидин 0,2%), Дортимол Антиглау ЭКО (дорзоламида 2% + тимолол 0,5%), Бимикомби Антиглау ЭКО (биматопрост 0,03% + тимолол 0,5%).

Согласно данным многочисленных исследований, длительное использование местных гипотензивных средств, содержащих консерванты, может существенно влиять на качество жизни пациентов с глаукомой, снижая их приверженность лечению. Применение бесконсервантных глазных капель, напротив, сопряжено со значительно меньшей частотой развития побочных эффектов и их выраженностью¹⁶.

И.В. Козлова представила собственные данные исследования профиля эффективности и безопасности бесконсервантных препаратов компании «АКРИХИН». В исследование были включены 60 пациентов, получавшие местную гипотензивную терапию: 30 пациентов использовали комбинации дорзоламида/тимолола или бринзоламида/тимолола с консервантом, 30 пациентов применяли препараты бримонидина.

Из-за развития аллергических реакций 30 пациентов были переведены на бесконсервантную терапию препаратом Дортимол Антиглау ЭКО, 30 пациентов – на прием препарата Брим Антиглау ЭКО. Оценивался уровень роговично-компенсированного ВГД до изменения терапии и через месяц применения. Субъективные и объективные признаки применения терапии

контролировали при осмотре и с помощью опросника.

Перевод пациентов на бесконсервантную терапию препаратом Дортимол Антиглау ЭКО способствовал улучшению субъективных и объективных критериев переносимости терапии при сопоставимой гипотензивной эффективности с препаратом, содержащим консервант. Улучшение показателей субъективной и объективной оценки безопасности отмечалось и у пациентов, переведенных с препаратов бримонидина на препарат Брим Антиглау ЭКО, при сопоставимой гипотензивной эффективности препаратов.

Таким образом, побочные эффекты гипотензивного лечения и некомплаентность пациентов зачастую связаны с содержанием в каплях консервантом. Бесконсервантная терапия глаукомы имеет преимущества, связанные с хорошей переносимостью лечения, снижением риска синдрома сухого глаза, лучшим прогнозом для возможной хирургии. «Препараты, не содержащие консервантов, могут быть рекомендованы большинству пациентов с глаукомой в качестве стартового лечения и для замены текущей терапии», – подчеркнула И.В. Козлова в заключение.

Эффективность лютеинсодержащих препаратов при длительном применении у пациентов с сочетанной патологией: ВМД и глаукомой

Как отметил Дмитрий Александрович ДОРОФЕЕВ, к.м.н., руководитель городского глазного центра Городской клинической больницы № 2 (Челябинск), несмотря на широкую распространенность возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и глаукомы у лиц старческого и пожилого возраста, вопросы сочетания этих патологий остаются актуальными.

В исследовании М.Е. Пановой и соавт. (2014) оценивались характерные особенности клинического течения ВМД у пациентов с диагностированной ПОУГ¹⁷. У пациентов с сочетанной патологией достоверно чаще встречалась атрофическая форма ВМД, представленная преимущественно географической атрофией. Сухая форма ВМД преобладала при всех стадиях глаукомы, причем в струк-

туре ВМД доля сухой формы возрастала с каждой последующей стадией глаукомы.

По оценкам, средняя продолжительность жизни пациента после установления диагноза глаукомы составляет 12–14 лет¹⁸. По данным исследовательской группы «Научный авангард», продолжительность течения ВМД несколько меньше, чем продолжительность течения ПОУГ¹⁹. Повышение офтальмотонуса способствует нарушению микрогемодинамических процессов при ВМД. Поэтому можно предположить, что

¹⁶ Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P., et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007; 17 (3): 341–349.

¹⁷ Панова И.Е., Шаймова Т.А. Частота и особенности течения возрастной макулярной дистрофии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2014; 173 (12): 244–247.

¹⁸ Broman A.T., Quigley H.A., West S.K., et al. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (1): 66–76.

¹⁹ Онуфрийчук О.П., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при «сухой» форме возрастной макулодистрофии (обзор). *Клиническая офтальмология.* 2013; 13 (3): 123–130.

БЕРЕЖНО ЗАЩИТИМ ТО, ЧТО ДАЛА ПРИРОДА



 **акрихин**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ



Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Богородский городской округ, Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29. Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrikhin.ru
РИМ-2023-0119 Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



XV Российский общенациональный офтальмологический форум

снижение показателей офтальмотонуса будет способствовать не только стабилизации глаукомного процесса, но и профилактике прогрессирования макулярной дегенерации.

Наиболее целесообразным считается применение дифференцированных (ступенчатых) схем на старте лечения больных ПОУГ в зависимости от стадии заболевания²⁰. Это предполагает выбор монотерапии с использованием аналогов простагландина для больных ПОУГ начальной стадии, применение двойных комбинаций (лучше фиксированных) у пациентов с развитой стадией болезни и назначение максимально возможных комбинаций больным с далеко зашедшей стадией с прогнозируемым переходом к быстрому хирургическому лечению. Как показывают данные длительного наблюдения за 98 пациентами с ПОУГ, получавшими стартовую терапию аналогами простагландинов, в 10% случаев терапия неэффективна уже в течение первого месяца лечения, а в течение года половина пациентов, не достигших давления цели, нуждается в усилении гипотензивного режима²¹.

В другом исследовании продемонстрирована возможность старта терапии глаукомы при более высоком ВГД с комбинированных препаратов²². «Более высокий уровень внутриглазного давления на старте характерен для более продвинутых стадий глаукомы. Поэтому выбор агрессивной тактики обусловлен необходимостью стабилизировать зрительные функции наших пациентов», – уточнил докладчик.

Д.А. Дорофеев представил клинический пример молодого пациента с пигментной глаукомой и уровнем ВГД 39 мм рт. ст., которому перед лазерной иридотомией была назначена терапия ингибитором карбоангидра-

зы с бета-блокатором. Проведенная лазерная иридотомия не позволила достичь целевого давления и стабилизировать глаукомный процесс: уровень ВГД постепенно повышался и достиг 28–30 мм рт. ст.

Добавление Брим Антиглау ЭКО к терапии препаратом Дортимол Антиглау ЭКО не способствовало значимому уменьшению офтальмотонуса. Спустя некоторое время пациент с уровнем ВГД 33 мм рт. ст., получая максимально возможную терапию препаратами Бимикомби Антиглау ЭКО, Дор Антиглау ЭКО и Брим Антиглау ЭКО, был направлен на операцию. Пациенту была сделана непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) с применением антипролиферативных препаратов митомицина, что позволило стабилизировать зрительные функции и предупредить прогрессирование заболевания.

Д.А. Дорофеев акцентировал внимание участников симпозиума на возможности применения лютеинсодержащих препаратов для профилактики прогрессирования ВМД. В исследовании И.А. Гидоян и соавт. (2017) показано, что нутрицевтическая терапия в комплексном лечении пациентов с ранней ВМД способствует улучшению зрительных функций – повышению некорректируемой и максимально корректируемой остроты зрения (НКОЗ и МКОЗ)²³.

В исследовании И.А. Лоскутова и соавт. (2017) оценивали клиническую эффективность длительного применения лютеинсодержащих препаратов у пациентов с сочетанной патологией ПОУГ и ВМД²⁴. 16 пациентов группы наблюдения получали лютеинсодержащий препарат Супероптик по одной капсуле один раз в день в течение года. 16 паци-

ентов контрольной группы лютеинсодержащую терапию не получали. Результаты исследования продемонстрировали положительный эффект непрерывного применения лютеинсодержащего препарата Супероптик, способствовавшего улучшению остроты зрения (НКОЗ и МКОЗ).

Безусловно, определенную роль в значимом улучшении остроты зрения играет регулярное применение лютеинсодержащих препаратов. Регулярный прием лютеинсодержащих препаратов приводит к менее выраженным результатам²⁵.

Завершая выступление, Д.А. Дорофеев констатировал, что регулярное применение препарата Супероптик приводит к стабилизации зрительных функций у пациентов с сочетанной патологией ПОУГ и ВМД, а качественная диагностика, динамическое наблюдение, эффективные препараты и своевременная смена гипотензивного режима позволяют стабилизировать структурные и функциональные показатели пациентов.

Заключение

Препараты компании «АКРИХИН» – Брим Антиглау ЭКО, Дор Антиглау ЭКО, Дортимол Антиглау ЭКО, Бимикомби Антиглау ЭКО позволяют осуществлять индивидуальный подход к терапии пациентов с разной стадией глаукомы и достигать хорошей приверженности лечению. Включение в комплексную терапию пациентов с сочетанной патологией ПОУГ и ВМД лютеинсодержащего препарата Супероптик при регулярном применении способствует улучшению остроты зрения (НКОЗ и МКОЗ). ●

²⁰ Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Д.Н. и др. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы. Национальный журнал «Глаукома». 2018; 17 (4): 27–54.

²¹ Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания. Национальный журнал «Глаукома». 2017; 15 (1): 29–37.

²² Авдеев Г.В., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Менеджмент прогрессирования глаукомы. Национальный журнал «Глаукома». 2019; 18 (1): 45–58.

²³ Гидоян И.А., Петраевский А.В., Кузнецова Н.А., Дятчина А.И. Мониторинг функциональных показателей у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Офтальмология. 2017; 15 (3): 260–267.

²⁴ Лоскутов И.А., Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. и др. Клиническая эффективность лютеинсодержащих препаратов при лечении пациентов с сочетанной патологией: первичной открытоугольной глаукомой и сухой формой возрастной макулярной дегенерацией. Медицина. 2017; 2: 14–28.

²⁵ Дорофеев Д.А. Лютеинсодержащие нутрицевтики с антиоксидантным действием при первичной открытоугольной глаукоме, сочетающейся с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации. Офтальмология. 2018; 15 (3): 339–347.

30 МАЯ – 1 ИЮНЯ
2023 ГОДА

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»
МО, Г. КРАСНОГОРСК, УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20,
3-Й ПАВ., 4-Й ЭТ., КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20-Й ЗАЛ)



XV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2023

БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2023»

XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2023»

XVI Научно-практическая конференция интервенционных
онкорадиологов

II Всероссийский конгресс с международным участием **«Академия лабораторной
медицины: новейшие достижения – 2023»**

XV Юбилейная Международная специализированная выставка оборудования,
техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека
«МедФармДиагностика – 2023»

Международная специализированная выставка оборудования и технологий
лабораторной медицины **«ЛабЭкспо – 2023»**

Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»

XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

КОНГРЕССНАЯ ПРОГРАММА

- **МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНСКИЙ ПЕТЕРБУРГ»**
- **ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ**
с участием руководителей и специалистов органов здравоохранения, отраслевых министерств и ведомств, представителей ВОЗ в России, ученых, ведущих экспертов, представителей бизнес-сообщества, общественных объединений
- **ПРОГРАММА ОФИЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - заседание профильной Комиссии Законодательного Собрания Санкт-Петербурга
 - мероприятия, организуемые органами исполнительной государственной власти
 - открытые заседания отраслевых общественных ассоциаций, союзов
- **ПРОГРАММА ДЕЛОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - подписание соглашений
 - биржа деловых контактов. Матчмейкинг программа
 - закрытые клубы
 - деловые экскурсии
- **ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (БАЛЛЫ НМО)**
Тематические конференции, круглые столы, сессии, семинары, др.
- **ТОРЖЕСТВЕННАЯ И КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА**

ВЫСТАВОЧНАЯ ПРОГРАММА

- **ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**
Медицинская техника, изделия медицинского назначения, расходные материалы, услуги
- **ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ**
Фармацевтика, эстетическая и альтернативная медицина, товары для здорового образа жизни
- **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ И МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ**
- **ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНКУРС ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- **ПРОГРАММА СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
Общественное пространство «Территория здоровья»

МОЛОДЕЖНАЯ ПРОГРАММА

- **КВАНТОРИУМ «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**
Комплекс интерактивных мероприятий и активных форм взаимодействия с молодежью для привлечения внимания к работе в научной и практической медицине, формирования навыков и умений инновационной деятельности, пропаганды в молодежной среде здорового образа жизни



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)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

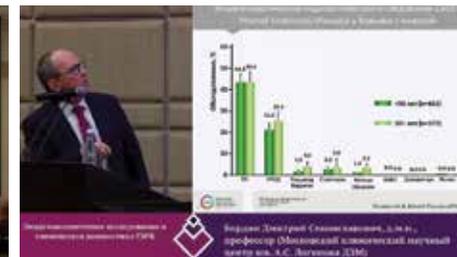


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



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



ВИДЕТЬ ЖИЗНЬ СВОИМИ ГЛАЗАМИ



Реклама

КСАЛАТАН®

(оригинальный латанопрост)

способствует стабилизации поля зрения на длительный период^{1,2}



КСАЛАКОМ®

(ксалатан+тимолол)

усиленная терапия глаукомы для защиты от прогрессирования³⁻⁵

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСАЛАТАН® (XALATAN®)

Торговое наименование препарата: Ксалатан®. **Регистрационный номер:** ЛП-№(001635)-(РГ-РУ). **МНН:** латанопрост. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Состав:** 1 мл раствора содержит действующее вещество латанопрост - 50 мкг; вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия дигидрофосфат моногидрат, натрия гидрофосфат безводный, бензалкония хлорид, вода для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа:** противоугловое средство - простагландин F2a аналог синтетический. **Показания к применению:** Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у взрослых и детей в возрасте старше 1 года с открытоугольной глаукомой или повышенным офальмотонусом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. Возраст до 1 года (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** **Режим дозирования у взрослых:** По одной капле в пораженный глаз один раз в день. Оптимальный эффект достигается при применении препарата вечером. **Режим дозирования у детей:** Латанопрост применяют у детей в той же дозе, что и у взрослых. Данные о применении препарата у недоношенных (гестационный возраст 36 недель) отсутствуют. Данные у детей <1 года сильно ограничены. **Нежелательные реакции:** Большая часть нежелательных реакций затрагивает систему органа зрения. В 5-летнем открытом исследовании безопасности латанопроста пигментация радужной оболочки развивалась у 33 % пациентов. Зарегистрированы следующие нежелательные реакции, относящиеся к применению препарата: со стороны органа зрения: очень часто: Гиперпигментация радужной оболочки, легкая или умеренная конъюнктивальная инъекция, раздражение глаза (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покраснение и ощущение инородного тела), изменения ресниц и пушковых волос века (удлинение, утолщение, усиление пигментации и увеличение густоты ресниц). Часто: Точечный кератит, в основном бессимптомный, блефарит, боль в глазу, фотобоязнь, конъюнктивит. Дети: В двух краткосрочных клинических исследованиях (≤ 12 недель) с участием 93 пациентов детского возраста профиль безопасности был сопоставим с таковым у взрослых; новых нежелательных явлений выявлено не было. Краткосрочные профили безопасности в различных популяциях детского возраста были также сопоставимы. Нежелательные эффекты, которые наблюдались чаще у пациентов детского возраста, чем у взрослых: ринофарингит и лихорадка. **Фертильность, беременность и лактация:** Безопасность применения латанопроста во время беременности у человека не установлена. Латанопрост может оказывать токсические эффекты на течение беременности, плод и новорожденного. Применение во время беременности противопоказано. Латанопрост и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. Применение во время грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата грудное вскармливание необходимо прекратить. Влияние латанопроста на мужскую и женскую фертильность в исследованиях на животных не обнаружено. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами:** как и при применении других офтальмологических лекарственных препаратов, возможно временное нарушение зрения; до его восстановления управлять транспортными средствами или работать с механизмами не рекомендуется. **Форма выпуска:** Капли глазные. По 2,5 мл раствора (глазных капель) во флаконе (полиэтилен низкой плотности) с наконечником-капельницей (линейный полиэтилен низкой плотности или линейный полиэтилен средней плотности) и завинчивающимся и предохранительным колпачком (полиэтилен высокой плотности) без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 или 3 флакона с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной упаковке. На лицевой стороне картонной пачки, с целью контроля первого вскрытия, наносится перфорированная строчка, напоминающая очертание полуколеса; боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата. **Срок годности:** 3 года. Вскрытый флакон использовать в течение 4-х недель. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25 °С. **Перед назначением препарата ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата Ксалатан ЛП-№(001635)-(РГ-РУ) от 09.01.2023.**

1. David F. Garway-Heath et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS) a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385: 1295-1304. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Ксалатан ЛП-№(001635)-(РГ-РУ) от 09.01.2023. 3. Общая характеристика лекарственного препарата Ксалаком ЛП-№(002138)-(РГ-РУ) от 10.04.2023. 4. Konstas A.G.P. et al. Twenty-four-Hour Control With Latanoprost-Timolol-Fixed Combination Therapy vs Latanoprost Therapy. Archives of Ophthalmology. 2005; 123(7): 898-902. 5. Diesthorst M. and Larsson L. for the European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter, study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. Ophthalmology. 2006; 113: 70-76.

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСАЛАКОМ® (XALACOM®)

Торговое наименование препарата: Ксалаком®. **Регистрационный номер:** ЛП-№(002138)-(РГ-РУ). **МНН:** латанопрост + тимолол. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Состав:** 1 мл раствора содержит 0,050 мг латанопроста и 6,83 мг тимолола мезлата, что эквивалентно 5 мг тимолола. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (в виде 50% раствора). **Фармакотерапевтическая группа:** противоугловое средство комбинированное (простагландин F2a аналог синтетический + β-адреноблокатор). **Показания к применению:** Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией при недостаточной эффективности монотерапии отдельными компонентами препарата. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ. Реактивное заболевание дыхательных путей, в том числе бронхиальная астма или бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синотриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени без контроля искусственного водителя ритма, клинически выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок. **Режим дозирования:** Взрослые (в том числе лица пожилого возраста). По одной капле в пораженный(ые) глаз(а) 1 раз в сутки. В случае пропуска одной дозы следует продолжать лечение, применяя следующую дозу согласно графику. Нельзя закапывать более одной капли в пораженный глаз в сутки. Безопасность и эффективность препарата Ксалаком у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. **Нежелательные реакции:** Нарушения со стороны органа зрения: очень частые - усиление пигментации радужки, катаракта, частые: нарушение зрения, блефарит, конъюнктивит, поражения конъюнктивы (фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния и др.), поражение роговицы (эрозии, пигментация, кератит, точечный кератит и др.), нарушения рефракции, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза (в том числе, ощущение жжения и зуд в глазах), боль в глазах, фотобоязнь, выпадение ресниц, повышенное слезообразование; Инфекционные и паразитарные заболевания: частые - синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частые - сахарный диабет, гиперхолестеринемия. Нарушения со стороны психики: частые - депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: частые - головная боль. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: частые - повышение артериального давления. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частые - сыпь, кожный зуд и изменения кожи (раздражение, дерматолокализация и др.), заболевания кожи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частые - артрит. Более подробно о других нежелательных явлениях, которые наблюдались при монотерапии отдельными компонентами препарата Ксалаком® (помимо указанных выше) необходимо ознакомиться в полной инструкции по применению препарата Ксалаком®. **Фертильность, беременность и лактация:** Адекватных контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Применение препарата Ксалаком во время беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Латанопрост и его метаболиты могут выделяться в грудное молоко. Тимолол, при применении в форме глазных капель, также обнаруживали в грудном молоке. Учитывая риск развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, а также важность применения препарата для матери, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо отменить препарат. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами:** Применение глазных капель может вызвать преходящее затуманивание зрения. Пока этот эффект не исчезнет, пациентам не следует управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой. **Характер и содержание первичной упаковки:** По 2,5 мл раствора (глазных капель) во флаконе (полиэтилен низкой плотности) с завинчивающимся колпачком и предохранительным колпачком без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 флакону с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной пачке. На лицевой стороне картонной пачки, с целью контроля первого вскрытия, наносится перфорированная строчка, напоминающая очертание полуколеса; боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата. Контроль первого вскрытия обеспечивается при приклеивании предохранительного колпачка к корпусу флакона пластиковыми перемычками. **Срок годности:** 3 года. Вскрытый флакон использовать в течение 4-х недель. **Особые меры предосторожности при хранении:** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25 °С. **Перед назначением препарата ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата Ксалаком ЛП-№(002138)-(РГ-РУ) от 10.04.2023.**

ООО «Виатрис». 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, 72, корпус 4, 2 этаж. Бизнес-центр «Алкон». Телефон: +7 (495) 130-0550. Факс: +7 (495) 130-0551. E-mail: ru.info@viatris.com

XALB-2023-0196 13.04.2023

