## Российский офтальмологический журнал

#### Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

**PO**Ж 2022 Tom 15 № 3

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

**ROJ 2022 Vol. 15 No. 3** 

#### Главный редактор

Владимир Владимирович **НЕРОЕВ** - академик РАН, профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, зав. кафедрой глазных болезней факультета последипломного образования МГМСУ и кафедрой непрерывного медицинского образования ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия



#### Заместители главного редактора

Людмила Анатольевна КАТАРГИНА - профессор, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия



Елена Наумовна ИОМДИНА - профессор, д-р биол. наук, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия



#### Ответственный секретарь

Ольга Валентиновна ХРАМОВА - заведующая научно-медицинской библиотекой ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

#### Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович— академик РАН, профессор, д-р мед. наук, научный руководитель ФГБНУ «НИИ глазных болезней», зав. кафедрой глазных болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова,

Алиев Абдул-Гамид Давудович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной медицинской академии, консультант ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», Махачкала, Россия

*Баранов Валерий Иванович* — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой глазных болезней Курского государственного медицинского университета,

*Бикбов Мухаррам Мухтарамович* — профессор, д-р мед. наук, директор Уфимского НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан,

Гойко Эрнест Витальевич — профессор, д-р мед. наук, директор СПб филиала ФГБУ МНТК «"Микрохирургия глаза" им. С.Н. Федорова»,

Санкт-Петербург, Россия *Бровкина Алевтина Федоровна* — академик РАН, д-р мед. наук,

профессор кафедры офтальмологии с курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии Российской академии последипломного образования, Минздрава России, Москва, Россия

Джеймс Волффсон — руководитель Высшей школы оптометрии факультета наук о жизни и здоровье Астонского университета, Бирмингем, Великобритания Гусева Марина Раульевна — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет мм. Н.И. Пирогова» Миналода России. Москва, Россия им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

**Хельмут Закс** — приват-доцент, д-р медицины, руководитель отдела глазной

клиники Фридрихштадт, Дрезден, Германия
Золотарев Андрей Владимирович— профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней СамГМУ, Самара, Россия

**Лебедев Олег Иванович** — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии Омской государственной медицинской академии, Омск, Россия

*Ральф Михаэль* — д-р медицины, научный координатор, Офтальмологический институт им. Барракера, Барселона, Испания Мошетова Лариса Константиновна — академик РАН, профессор,

д-р мед. наук, президент Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), зав. кафедрой офтальмологии РМАПО, Москва, Россия

Фредерик Райскуп — д-р медицины, отделение офтальмологии Университетской клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия



*Рябцева Алла Алексеевна* — профессор, д-р мед. наук, зав. курсом офтальмологии при кафедре хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель отделения офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Саакян Светлана Владимировна— чл.-корр. РАН, профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Тарутта Елена Петровна— профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия *Пол Т. Фингер* — д-р медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор службы

офтальмоонкологии, Нью-йоркский центр заболеваний глаза и уха, Нью-Йорк, США

Карл П. Херборт мл. — профессор, д-р медицины, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария Дамиан Чепита — д-р медицины, почетный профессор Поморского медицинского университета, Щецин, Польша Дамиан Ченина— д-р медицины, почетный профессор поморского медицинского университета, щецин, польша Чеснокова Наталья Борисовна— профессор, д-р биол. наук, руководитель отделения патофизиологии и биохимии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия Шишкин Михаил Михайлович— профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии государственного учреждения «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

*Пеопольд Шметтерер* — профессор, д-р медицины, зав. подразделением офтальмологической фармакологии отделения клинической фармакологии и зав. отделением сосудистой визуализации Центра медицинской физики и биомедицинской техники Венского медицинского университета, Вена, Австрия

*Карл Эрб* — профессор, д-р медицины, медицинский директор глазной клиники Виттенбергплатц, директор Института прикладной офтальмологии, Берлин, Германия

Российский офтальмологический журнал — ведущее российское периодическое издание для офтальмологов и специалистов по зрению в России и за рубежом. Целью журнала является публикация новых результатов и научно-практических достижений как российского, так и международного офтальмологического сообщества, способствующих решению актуальных проблем офтальмологии. Российский офтальмологический журнал представляет вклад российских специалистов в мировой опыт изучения патогенеза заболеваний глаз, в разработку новых подходов к их диагностике и лечению, а также является открытой трибуной для специалистов других стран, работающих в области офтальмологии. В журнале публикуются оригинальные научные статьи, обзоры по всем разделам клинической и экспериментальной офтальмологии, клинические случаи, полезные для практикующих врачей.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия ПИ N ФС77-29898 от 12 октября 2007 г.

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2022

Периодичность издания 4 номера в год Тираж 1000 экз. Свободная цена.

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Префикс DOI: 10.21516

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) Журнал включен в международную базу цитирования SCOPUS Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License Индекс подписки на сайте интернет-каталога Почты России ПК581

https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=1598ayvab8231701108

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только по письменному согласию редакции Правила подачи публикаций размещены на странице: https://roj.igb.ru/jour/about/submissions

Учредитель: Нероев Владимир Владимирович— академик РАН, профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

Редакция: ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, тел.: 8 (495) 625-32-56, факс: 8 (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru, https: roj.igb.ru

Издательство: ООО «Реал Тайм»; 115432, Москва, ул. Трофимова, д. 29, тел.: 8 (901) 546-50-70, www.print-print.ru Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография ООО «Реальное Время»

### Russian Ophíhalmological Journal

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

POЖ 2022 Tom 15 № 3

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

**ROJ 2022 Vol. 15 No. 3** 

**Editor-in-Chief** 

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

**Deputy Editors-in-Chief** 

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., Professor, Deputy Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases,

Moscow, Russia

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., Professor, Principal Researcher, Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoergonomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

**Executive Secretary** 

Olga V. Khramova — Chief Librarian, Medical Research Library, Helmholtz National Medikal Research Center of Eye Diseases Moscow, Russia

**Editorial Board** 

Sergei E. Avetisov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., Professor, Scientific Chief of State Research Institute of Eye Diseases, Head of Chair of Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia Abdul-Gamid. D. Aliev — Dr. of Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

Valery I. Baranov — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia Mukharram M. Bikbov — Dr. of Med. Sci., Professor, Director of Ufa Research Institute of Eye Diseases, Republic of Bashkortostan,

Ernest V. Boiko — Dr. of Med. Sci., Professor, Director of St. Petersburg Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russia

Alevtina F. Broykina — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of

Postgraduate Education, Moscow, Russia

James Wolffsohn — Professor, Head of the School of Optometry, College of Health and Life Sciences, Aston University, Birmingham,

Marina R. Guseva — Dr. of Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State

Marina R. Guseva — Dr. of Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of IN.I. Pirogov Moscow Stule Medical University, Moscow, Russia Helmut Sachs — P.D., Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany Andrey V. Zolotarev — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Samara State Medical University, Director of the Department of Ophthalmology, Director of the Research Institute of Eye Diseases Samara State Medical University, Samara, Russia Oleg I. Lebedev — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Omsk, Russia Ralph Michael — Research Coordinator, Barraquer Ophthalmological Institute, Barcelona, Spain Larisa K. Moshetova — Dr. of Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (RAS), president of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia Frederik Raiskup — M.D., Ph.D., FEBO, Department of Ophthalmology, Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden, Germany Alla A. Ryabtseva — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Clinical Institute, Moscow, Russia

Clinical Institute, Moscow, Russia

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoergonomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Paul T. Finger — Professor of Ophthalmology at the New York University School of Medicine and Director of Ocular Oncology, The New York Eye Cancer Center, New York, USA

Carl P. Herbort — MD, PD, fMER, FEBOphth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinic Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmo-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Lausanne, Switzerland

Damian Czepita — M.D., Ph.D., Professor Emeritus, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

Natalia B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Mikhail M. Shishkin — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia

Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at Department of Clinical Pharmacology and Head of Division of Vascular Imaging at the Centre of Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria Carl Erb — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology,

Russian Ophthalmological Journal is a major Russian periodical for ophthalmologists and vision professionals in this country and abroad. The journal's objective is to publish new results and scientific and practical achievements of Russian and international ophthalmological community aimed at exchanging ideas, knowledge, and experience, which contribute to the solution of topical ophthalmological issues worldwide. Russian ophthalmological journal focuses on the contribution of Russian researchers and clinicians into the pathogenetic studies of eye diseases and the development of novel approaches to diagnosis and treatment of such diseases. Importantly, the journal is an open forum for ophthalmologist from other countries working in the ophthalmological field. The journal accepts for publication original scientific articles, analytical reviews in all fields of clinical and experimental ophthalmology, description of clinical cases.

Registration Certificate: SMI PI #FS77-29898, issued on October 12, 2007 by the Russian Federal Surveillance service for Compliance with the Law in Mass Communications and Cultural Heritage protection

Under the auspices of All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists"

© Russian ophthalmological journal, 2022

Publication Frequency: 4 times a year

Circulation: 1000 copies

The journal is included in the List of the leading reviewed scientific journals and editions published in the Russian Federation, as approved by the Higher Attestation Commission at the Russian Ministry of Education and Science. The authors pursuing doctoral degrees are officially required to publish the essential scientific results of their dissertations in journals appearing in this List

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI), supported by the Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru), and into the SCOPUS database

Each article has a DOI index. DOI-prefix: 10.21516

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License Subscription index on the website of the Internet catalog of the Russian Post PK581

https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=1598ayvab8231701108

Reprinting of materials published in the journal is allowed only with the written consent of the publisher

Publication submission rules are to be found at https://roj.igb.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions

Founder: Vladimir Neroev, Academician of the Academy of Sciences of Russia, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Editorial Board: Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia, phone: +7 (495) 625-32-56, fax: +7 (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru, https://roj.igb.ru

Publisher: Real Time Ltd, 29, Trofimova St., Moscow, 115432, Russia, phone +7 (901) 546-50-70, www.print-print.ru

Information Support: www.organum-visus.ru Printing Office: Real Time Ltd

### ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
А.Е. Апрелев, З.Ф. Абдулгазизова, И.И. Закирова, А.А. Апрелев. Эпидемиология новообразований глаза и его придаточного аппарата в Оренбургской области	М.С. Зайцев, Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина, Н.В. Балацкая, Е.В. Яни, К.Е. Селиверстова. Оценка влияния диагностического ультразвука высокой
Е.В. Бобыкин, Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев, О.В. Морозова, Н.С. Береснева.	акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте
Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 1	В.В. Нероев, М.В. Зуева, Н.В. Нероева, Д.В. Фадеев, И.В. Цапенко, Т.Д. Охоцимская, В.И. Котелин, Т.А. Павленко, Н.Б. Чеснокова.
И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, И.В. Максимов, А.В. Ракова.	Воздействие фрактальной зрительной стимуляции на здоровую сетчатку кролика: функциональные, морфометрические и
Микроимпульсная циклофотокоагуляция при лечении рефрактерной глаукомы. Опыт повторной процедуры18	биохимические исследования99 Н.В. Нероева, Н.Б. Чеснокова, Л.А. Катаргина,
Л.А. Катаргина, А.А. Сорокин, Н.Н. Арестова, А.Ю. Панова, Т.Б. Круглова, Л.В. Коголева, Т.В. Судовская.	Т.А. Павленко, О.В. Безнос, П.А. Илюхин, О.А. Уткина. Изменение активности альфа-2-макроглобулина и содержания эндотелина в слезной жидкости при моделировании атрофии
Спектр клинических проявлений первичной врожденной глаукомы	ретинального пигментного эпителия у кроликов
по данным обращаемости в ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца	Н.Б. Чеснокова, О.А. Кост, О.В. Безнос, А.В. Григорьев, П.В. Биневский, Т.А. Павленко.
Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина, А.Н. Бедретдинов, П.А. Бычков, М.В. Рябина, М.С. Зайцев.	Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде глазных
Высокочастотная эхография глаза в диагностике макулярных	капель при ишемических процессах в глазу
разрывов	В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ
Сравнительная эффективность лазерного навигационного	И.Р. Мамакаева, А.В. Плескова, Е.Н. Иомдина,
воздействия 577 нм и пороговой лазеркоагуляции 532 нм в сочетании с антиангиогенной терапией в лечении диабетического макулярного отека	Л.А. Катаргина. Применение локального УФА-кросслинкинга при язве роговицы у ребенка. Клинический случай
Л.К. Мошетова, И.Б. Алексеев, И.В. Воробьева, Ю.А. Нам.	Т.Н. Савранова, В.У. Розукулов, А.Ф. Юсупов, Д.А. Асадов,
Клинико-морфофункциональные изменения сетчатки при миопии высокой степени в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией разных стадий	С. С. Саиджонов.  Клинический случай хирургического лечения глаукомы с активизацией фильтрационной подушки у пациента с синдромом
С.Ю. Петров, О.М. Калинина, А.Н. Журавлева,	Стерджа — Вебера
О.М. Филиппов, Л.В. Якубова, Л.В. Василенкова, С.М. Косакян, О.И. Маркелова.	В.В. Назаров.
Эффективность и безопасность гипотензивной терапии первичной глаукомы отечественным дженериком фиксированной комбинации	Рецидивирующая орбитокраниальная кавернозная гемангиома. Клиническое наблюдение, обзор литературы136
дорзоламида и тимолола	А.Е. Сухомлинов, В.И. Баранов, А.А. Кручинина. Классификация и алгоритм лечения мейбомиитов141
Новые методики синустрабекулэктомии с пролонгированным гипотензивным эффектом	ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
И.А. Филатова, С.А. Шеметов, Ю.П. Кондратьева. Эффективность дополнительного медикаментозного	Carl Erb, Anastassiya Kim. Significance of dyslipidemia for primary open-angle glaucoma 146
сопровождения пациентов в ранние сроки после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза: оценка изменений тканей глазной поверхности и век	Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова. Образ жизни при глаукоме: научное обоснование основных рекомендаций
Ю.А. Хамроева, Л.С. Хамраева. Оптико-биометрические показатели глаза у детей при ювенильной глаукоме, сочетанной с миопией	Е.Э. Иойлева, А.А. Братчук, М.Р. Хабазова. Токсическое поражение зрительного нерва при курении табачной смеси с использованием кальяна
Н.М. Юлдашева, Ф.С. Таджиева.	У.С. Пляскина, В.В. Бирюков, М.А. Фролов.
Оценка плотности стекловидного тела у молодых людей с сахарным диабетом I типа с помощью мультиспиральной компьютерной томографии	Оптическая когерентная томография и микропериметрия в ранней диагностике глаукомы
Т.Н. Юрьева, Ю.В. Малышева, С.И. Колесников,	•
Н.В. Волкова.	
Роль конъюнктивального лимфоангиогенеза в формировании фильтрационных подушек после непроникающей глубокой склерэктомии	
склерэктомии	

### **CONTENTS**

CLINICAL STUDIES	EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES
A.E. Aprelev, Z.F. Abdulgazizova, I.I. Zakirova, A.A. Aprelev. Epidemiology of neoplasms of the eye and adnexa in Orenburg region	M.S. Zaitsev, T.N. Kiseleva, K.V. Lugovkina, N.V. Balatskaya, E.V. Jani, K.E. Seliverstova.  Experimental assessment of the impact of high acoustic power ultrasound diagnostics on animal eyes
N.S. Beresneva.  Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 1	V.V. Neroev, M.V. Zueva, N.V. Neroeva, D.V. Fadeev, I.V. Tsapenko, T.D. Okhotsimskaya, V.I. Kotelin, T.A. Pavlenko, N.B. Chesnokova.
I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, I.V. Maksimov, A.V. Rakova.  Repeated micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. A clinical experience	Impact of fractal visual stimulation on healthy rabbit retina: functional, morphometric and biochemical studies
L.A. Katargina, A.A. Sorokin, N.N. Arestova, A.Yu. Panova, T.B. Kruglova, L.V. Kogoleva, T.V. Sudovskaya.  The range of clinical manifestations of congenital glaucoma found in people seeking consultation at the Helmholtz National Medical	N.V. Neroeva, N.B. Chesnokova, L.A. Katargina, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, P.A. Ilyukhin, O.A. Utkina. Changes of alpha-2-macroglobulin activity in tear fluid in experimental retinal pigment epithelium atrophy of rabbits
Research Center of Eye Diseases	N.B. Chesnokova, O.A. Kost, O.V. Beznos, A.V. Grigoryev, P.V. Binevski, T.A. Pavlenko.  Experimental evidence for the topical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in eye drops for eye ischemia treatment
I.A. Krylova, N.V. Yablokova, O.L. Fabrikantov.  Treating diabetic macular edema: comparative efficacy of 577 nm laser navigation exposure and threshold 532 nm laser coagulation combined with anti-angiogenic therapy	FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS  I.R. Mamakaeva, A.V. Pleskova, E.N. Iomdina,  L.A. Katargina.  Local corneal UVA crosslinking used for corneal ulcer treatment in a
L.K. Moshetova, I.B. Alekseev, I.V. Vorobyeva, Yu.A. Nam. Retinal clinical and morphofunctional changes in high myopia in combination with age-related macular degeneration of different stages	child. A clinical case
S. Yu. Petrov, O.M. Kalinina, A.N. Zhuravleva, O.M. Filippova, L.V. Yakubova, L.V. Vasilenkova, S.M. Kosakyan, O.I. Markelova.  Effectiveness and safety of hypotensive therapy of primary glaucoma with a Russian generic fixed combination of dorzolamide	N.K. Serova, A.P. Trunova, N.N. Grigoreva, V.A. Cherekaev, V.V. Nazarov.  Recurrent cavernous orbitocranial hemangioma. A clinical case and a literature review
and timolol	A.E. Sukhomlinov, V.I. Baranov, A.A. Kruchinina. A classification of meibomitis and an algorithm of its treatment 141 REVIEWS
I.A. Filatova, S.A. Shemetov, Y.P. Kondratieva.  The effectiveness of additional medical management of patients in the early stages after reconstructive interventions on the auxiliary apparatus of the eye: assessment of changes in the tissues of the ocular	Carl Erb, Anastassiya Kim. Significance of dyslipidemia for primary open-angle glaucoma 146 N.A. Bakunina, L.N. Kolesnikova.
surface and eyelids	The life style of glaucoma patients: a scientific rationale for basic recommendations
N.M. Juldasheva, F.S. Tadzhieva.  Assessing the density of the vitreous body in young people with type I diabetes using multispiral computer tomography	U.S. Plyaskina, V.V. Biryukov, M.A. Frolov. Optical coherence tomography and microperimetry in the early diagnosis of glaucoma
T.N. Yuryeva, J.V. Malysheva, S.I. Kolesnikov, N.V. Volkova. The role of conjunctival lymphangiogenesis in filtering blebs formation after non-penetrating deep sclerectomy85	103

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-7-10

## Эпидемиология новообразований глаза и его придаточного аппарата в Оренбургском регионе

А.Е. Апрелев¹, З.Ф. Абдулгазизова², И.И. Закирова¹ <sup>™</sup>, А.А. Апрелев¹

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия

<sup>2</sup> ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 1», ул. Аксакова, д. 23, Оренбург, 460018, Россия

**Цель** работы — проанализировать заболеваемость новообразованиями глаза и его придаточного аппарата жителей Оренбургской области, изучить ее структуру и динамику в период с 2013 по 2017 г. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ случаев заболеваемости пациентов поликлиники и 2-го офтальмологического отделения ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 1» в возрасте от 4 мес до 90 лет. **Результаты.** С 2013 по 2017 г. заболеваемость онкопатологией глаза и его придаточного аппарата снизилась на 42 %. В то же время доля злокачественных новообразований увеличилась на 40,3 %. За весь анализируемый период в целом у амбулаторных пациентов среди злокачественных новообразований 68,6 % составил базальноклеточный рак кожи и 31,4 % — прочие злокачественные новообразования, у стационарных пациентов базальноклеточный рак кожи встречался в 58 % случаев, увеальные меланомы — в 23,7 % и в 18,3 % — прочие злокачественные новообразования. У женщин онкопатология глаза и его придатков обнаруживалась в 2 раза чаще, чем у мужчин. Заключение. Полученные результаты можно использовать для оценки динамики заболеваемости по Оренбургской области в перспективном и ретроспективном анализе, а также для оценки распространенности изучаемой патологии на других территориях Российской Федерации методом экстраполяции.

**Ключевые слова:** онкоофтальмология; глаз; придаточный аппарат; увеальная меланома **Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Апрелев А.Е., Абдулгазизова  $3.\Phi$ ., Закирова И.И., Апрелев А.А. Эпидемиология новообразований глаза и его придаточного аппарата в Оренбургском регионе. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 7-10 https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-7-10

## Epidemiology of neoplasms of the eye and adnexa in Orenburg region

Alexander E. Aprelev¹, Zuleikha F. Abdulgazizova², Irina I. Zakirova¹ <sup>∞</sup>, Alexander A. Aprelev¹

- <sup>1</sup> Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia
- <sup>2</sup> Orenburg Regional Clinical Hospital No. 1, 23, Aksakov St., Orenburg, 460018, Russia zak ii96@mail.ru

**Purpose.** To analyze the incidence of neoplasms of the eye and its appendages among residents of the Orenburg region, and determine its structure and dynamics within a 5-year period (2013 to 2017). **Material and methods.** A retrospective analysis of morbidity of patients of the polyclinic and the 2nd ophthalmological department of Orenburg Regional Clinical Hospital No. 1 was performed for the patients aged 4 months to 90 years. **Results.** Over the analyzed period (2013-2017) the incidence of oncological diseases of the eye and adnexa fell by 42 %. On the other hand, the share of malignant neoplasms increased by 40.3 %. On the whole, out-patients with neoplasms showed 68.6 % of basal cell carcinomas and 31.4 % of other malignancies, while hospitalized patients showed 58 % of basal cell carcinomas,

23.7 % of uveal melanomas and 18.3 % of other malignancies. Oncopathology of the eye and adnexa was found to affect women twice as often as men. Conclusion. The obtained results may be used to assess the changes of the morbidity for Orenburg region in prospective and retrospective aspects, as well as assess, by extrapolation, the incidence of the pathology under study in other Russian areas.

**Keywords:** ophthalmic oncology; eye; adnexa; uveal melanoma

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Aprelev A.E., Abdulgazizova Z.F., Zakirova I.I., Aprelev A.A. Epidemiology of neoplasms of the eye and adnexa in Orenburg region. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 7-10 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-7-10

Несмотря на значительный научно-технический прогресс, наблюдающийся в последние десятилетия, в том числе в диагностике онкозаболеваний глаза и его придаточного аппарата, значительное улучшение материально-технической базы медицинских организаций — как крупных диагностических центров, так и первичного звена, своевременное выявление новообразований и сегодня представляет серьезную проблему для практической медицины [1—3]. Причиной этого является дефицит кадров, особенно первичного звена, их недостаточная подготовка, а также сложившийся менталитет российских граждан в отношении своего здоровья: забота о нем все еще не имеет у нас первостепенного значения [4]. Для оценки заболеваемости онкопатологией глаза и его придаточного аппарата необходимо проанализировать работу амбулаторного и стационарного звена по данному направлению.

**ЦЕЛЬ** работы — проанализировать заболеваемость новообразованиями глаза и его придаточного аппарата жителей Оренбургской области, изучить ее структуру и динамику в период с 2013 по 2017 г.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случаев заболеваемости у пациентов поликлиники и 2-го офтальмологического отделения ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 1» в возрасте от 4 мес до 90 лет. Проанализированы медицинские карты больных, получающих помощь в амбулаторных условиях (форма 025/y), медицинские карты стационарного больного (форма 003/y) и данные журнала записи амбулаторных операций (форма № 069/y) пациентов с новообразованиями глаза и его придаточного аппарата за 2013-2017 гг. Выборка проводилась сплошным методом. Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин (%).

Статистическая обработка включала определение ошибки репрезентативности, определение доверительных интервалов относительных величин, определение критерия Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

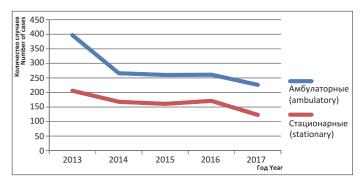
Всего проанализировано 1410 амбулаторных карт пациентов с новообразованиями глаза и его придаточного аппарата, из них за 2013 г. — 397 амбулаторных карт, за 2014-й — 266, за 2015-й — 260, за 2016-й — 261 и за 2017-й — 226. Проанализировано также 829 медицинских карт стационарных больных, из них за 2013 г. — 206 карт, 2014-й — 168, 2015-й — 161, 2016-й — 171 и за 2017-й — 123 (рис. 1).

Частота госпитализации пациентов с новообразованиями глаза и придаточного аппарата в стационар в 2013 г. составила  $34,0\pm1,9\%$ ; в 2014-м —  $39,0\pm2,3\%$ ; в 2015-м —  $38,0\pm2,4\%$ ; в 2016-м —  $40,0\pm2,4\%$  и в 2017-м —  $35,0\pm2,6\%$  (р  $\leq0,05$ ).

Среди прооперированных в амбулаторных условиях пациентов в 2013 г. было 64 % женщин и 36 % мужчин, в 2014-м — 62 % женщин и 38 % мужчин, в 2015-м — 69 % женщин

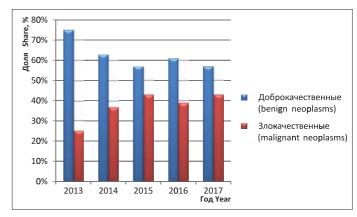
и 31 % мужчин, в 2016-м — 57 % женщин и 43 % мужчин и в 2017-м — 63 % женщин и 37 % мужчин ( $p \le 0.05$ ). Среди прооперированных в условиях стационара пациентов в 2013 г. было 55 % женщин и 45 % мужчин, в 2014-м — 55 % женщин и 45 % мужчин, в 2015-м — 46 % женщин и 54 % мужчин, в 2016-м — 64 % женщин и 36 % мужчин и в 2017-м — 63,4 % женщин и 36,6 % мужчин ( $p \le 0.05$ ).

По данным гистологии у прооперированных в 2013 г. амбулаторных пациентов в 75 % случаев новообразования были доброкачественными и в 25 % — злокачественными, в 2014-м — 63 и 37 %, в 2015-м — 57 и 43 %, в 2016-м — 61 и 39 %, в 2017-м — 57 и 43 % соответственно; у стационарных пациентов — в 2013 г. в 59 % случаев — доброкачественные и в 41 % — злокачественные новообразования, в 2014-м — 57 и 43 %, в 2015-м — 53 и 47 %, в 2016-м — 35,1 и 64,9 %, в 2017-м — 36,7 и 63,3 % соответственно (р  $\leq$  0,05) (рис. 2, 3).



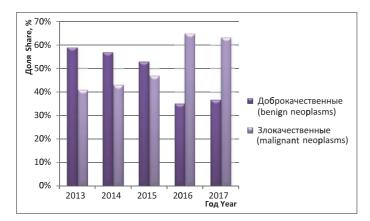
**Рис. 1.** Заболеваемость новообразованиями глаза и его придаточного аппарата в 2013–2017 гг.

Fig. 1. Incidence of neoplasms of the eye and its adnexa from 2013 to 2017



**Рис. 2.** Динамика соотношения доброкачественных и злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата у амбулаторных пациентов

Fig. 2. Dynamics of the ratio of benign and malignant neoplasms of the eye and its adnexa among outpatients



**Рис. 3.** Динамика соотношения доброкачественных и злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата стационарных пациентов

**Fig. 3.** Dynamics of the ratio of benign and malignant neoplasms of the eye and its adnexa among inpatients

У амбулаторных пациентов в 2013 г. среди злокачественных новообразований 90 % составил базальноклеточный рак кожи и 10 % прочие злокачественные новообразования (р  $\leq$  0,05). В 2014 г. — 53 и 47 %, в 2015 г. — 62 и 38 %, в 2016 г. — 69 и 31 %, в 2017 г. — 69 и 31 % соответственно (р  $\leq$  0,05). Увеальные меланомы в амбулаторных условиях не оперировались. У стационарных же пациентов в 2013 г. среди злокачественных новообразований 46 % составил базальноклеточный рак кожи, 45 % — увеальные меланомы и 9 % — прочие злокачественные новообразования. В 2014 г. — 77, 15 и 8 %, в 2015 г. — 65, 28 и 7 %, в 2016 г. — 73,6, 6,9 и 19,5 %, в 2017 г. — 67,3, 23,6 и 9,1 % соответственно (р  $\leq$  0,05).

В целом за весь анализируемый период у амбулаторных пациентов среди злокачественных новообразований 68,6% составил базальноклеточный рак кожи, увеальные меланомы -0% и 31,4% — прочие злокачественные новообразования, у стационарных пациентов базальноклеточный рак кожи встречался в 58%, увеальные меланомы — в 23,7% и в 18,3% — прочие злокачественные новообразования.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По Оренбургской области показатели заболеваемости онкопатологией глаза и его придаточного аппарата остаются достаточно высокими, хотя отмечается снижение этого показателя: в 2017 г. по сравнению с 2013-м — на 42 %, в том числе на 43 % среди амбулаторных пациентов и на 40 % среди стационарных пациентов. Это может быть обусловлено несколькими причинами: недостаточным просвещением населения, в связи с чем имеет место несвоевременное обращение к офтальмологу, дефицитом офтальмологов первичного звена, а также их недостаточной подготовкой в области онкоофтальмологии. В Российской Федерации же, напротив, наблюдается рост данного показателя. В то же время отмечается увеличение доли злокачественных новообразований в целом на 20,5 %, в том числе на 22,3 % по стационару и на 18 % по первичному звену [5].

Заболеваемость новообразованиями глаза и его придаточного аппарата выше у женщин. Соотношение между женщинами и мужчинами по этому показателю в 2017 г. по сравнению с 2013 г. практически не изменилось и составляет 2:1 [6].

Среди злокачественных новообразований чаще всего оперируется, как амбулаторно, так и стационарно, базальноклеточный рак кожи (до 90 и 77 % соответственно), что

свидетельствует о более частом его выявлении среди населения Оренбургской области [7]. Все увеальные меланомы, составляющие до 45 % от всех выявляемых злокачественных новообразований, оперируются в условиях стационара. Это свидетельствует о правильном отборе пациентов для госпитализации на уровне первичного звена.

Среди прочих злокачественных новообразований встречались рабдомиосаркомы, лимфомы орбиты, фиброзная злокачественная гистиоцитома, феохромоцитома, метастазы низкодифференцированного рака, плазмоцитома. Они составляли до 19,5 % от всех выявленных злокачественных новообразований.

Полученные результаты можно использовать в практической медицине: экономически целесообразно проводить скрининг-обследования на догоспитальном этапе. Такой подход будет более результативным: повысится своевременное выявление данной патологии, эффективность терапии и возможность более широкого применения сохранных методов лечения. Кроме того, данную работу можно использовать для сравнения заболеваемости по Оренбургской области в перспективном и ретроспективном анализе, распространенности изучаемой патологии на других территориях Российской Федерации с целью проведения расчетов методом экстраполяции.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Оренбургском регионе в 2017 г. отмечается снижение заболеваемости онкопатологией глаза и его придаточного аппарата по сравнению с 2013 г. на 42 %, в том числе на 43 % среди амбулаторных пациентов и на 40 % — среди стационарных пациентов. При этом доля злокачественных новообразований увеличилась на 20,5 %, в том числе по стационару на 22,3 %, а по первичному звену — на 18 %. Среди пациентов с онкопатологией глаза и его придатков преобладают женщины, в среднем соотношении 2:1. Проведенный анализ свидетельствует о правильном отборе пациентов для госпитализации на уровне первичного звена: все увеальные меланомы оперируются в условиях стационара (100 %).

#### Jumepamypa/References

- Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата, заболеваемость и смертность (популяционное исследование). Офтальмология. 2012; 9 (3): 71–6. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Malignant neoplasms of the eye and its adnexal apparatus, morbidity and mortality (population study). Ophthalmology. 2012; 9 (3): 71–6 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2012-3-71-76
- Лузьянина В.В. Диагностика и лечение новообразований органа зрения в Приморском центре микрохирургии глаза. Тихоокеанский медицинский журнал. 2017; 68 (2): 21–5. [Luz'yanina V.V. Diagnostics and treatment of neoplasms of the organ of vision at the Primorsky Center for Eye Microsurgery. Pacific Medical Journal. 2017; 68 (2): 21–5 [in Russian]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.21-25
- Аксенова С.В., Куликова М.П., Хозина Е.А. Эпидемиологическая характеристика новообразований органа зрения в Республике Мордовии. Огарев-online. 2019. [Aksenova S.V., Kulikova M.P., Khozina E.A. Epidemiological characteristics of neoplasms of the organ of vision in the Republic of Mordovia. Ogarev-online. 2019 (in Russian)]. Available at: http://journal.mrsu.ru/arts/epidemiologicheskaya-xarakteristika-novoobrazovanijorgana-zreniya-v-respublike-mordoviya (accessed 15. 07. 2022).
- Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 13—9. [Brovkina A.F., Panova I.E., Saakyan S.V. Ophthalmo-oncology: new in the last two decades. Vestnik Oftal'mologii. 2014; 130 (6): 13—9 (in Russian)].
- 5. Апрелев А.Е., Абдулгазизова З.Ф., Закирова И.И., Апрелев А.А. Анализ структуры онкозаболеваний глаза, придаточного аппарата и орбиты (по данным 2-го офтальмологического отделения ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 1»). Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; 14 (4): 894—7. [Aprelev A.E., Abdulgazizova Z.F., Zakirova I.I., Aprelev A.A. Analysis of the structure of oncological diseases of

- the eye, appendage and orbit (according to the data of the 2nd ophthalmological Department of the Orenburg regional clinical hospital No. 1). Saratov scientific medical journal. 2018; 14 (4): 894–7 (in Russian)].
- Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69). Офтальмология. 2020; 17 (3): 495—501. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N.
- The prevalence of malignant neoplasms of the eye and its adnexa (C69). Ophthalmology. 2020; 17 (3): 495-501 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-495-501
- 7. *Yin V.T., Merritt H.A., Sniegowski M., Esmaeli B.* Eyelid and ocular surface carcinoma: diagnosis and management. Clin. Dermatol. 2015; 33 (2): 159–69. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.008

**Вклад авторов в работу:** А.Е. Апрелев — концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации; З.Ф. Абдулгазизова — анализ и интерпретация результатов; И.И. Закирова — анализ и интерпретация результатов, написание статьи; А.А. Апрелев — сбор и обработка данных.

**Author's contribution:** A.E. Aprelev — concept and design of the study, final editing of the article; Z.F. Abdulgazizova — analysis and interpretation of the results; I.I. Zakirova — analysis and interpretation of the results, writing of the article; A.A. Aprelev — data collection and processing.

Поступила: 16.07.2021. Переработана: 28.09.2021. Принята к печати: 17.10.2021 Originally received: 16.07.2021. Final revision: 28.09.2021. Accepted: 17.10.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000. Россия

**Александр Евгеньевич Апрелев** — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

**Ирина Игоревна Закирова** — клинический ординатор **Александр Александрович Апрелев** — студент

ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 1», ул. Аксакова, д. 23, Оренбург, 460018, Россия

**Зулейха Фаритовна Абдулгазизова** — заведующая офтальмологическим отделением № 2

Для контактов: Ирина Игоревна Закирова, zak\_ii96@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

**Alexander E. Aprelev** — Dr. of Med. Sci., head of the department of ophthalmology, assistant professor

Irina I. Zakirova — resident Alexander A. Aprelev — student

GAUZ "Orenburg Regional Clinical Hospital No. 1", 23, Aksakova St., Orenburg, 460018, Russia

**Zuleikha F. Abdulgazizova** — head of ophthalmology department No. 2

Contact information: Irina I. Zakirova, zak ii96@mail.ru

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-11-17

# Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 1

Е.В. Бобыкин <sup>™</sup>, Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев, О.В. Морозова, Н.С. Береснева

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д.3, Екатеринбург, 620028, Россия

**Цель** работы — изучить отдаленные, до 60 месяцев наблюдения, результаты применения анти-VEGF терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное неконтролируемое когортное исследование результатов лечения 169 пациентов (109 женщин, 60 мужчин), получавших антиангиогенную терапию заболеваний глаз (ранибизумаб, афлиберцепт; начало лечения в период с мая 2010 г. по август 2015 г.). В исследуемую группу вошли 57 человек, остававшихся под регулярным наблюдением в течение 60 мес: «влажная» возрастная макулярная дегенерация (вВМД) — 24 случая, миопическая хориоидальная неоваскуляризация — 20, макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки — 10, диабетический макулярный отек — 3. Группу сравнения составили 112 пациентов, прекративших наблюдение. Проанализированы результаты клинического и инструментального обследования пациентов обеих групп в динамике, а также данные телефонного опроса группы сравнения о причинах прекращения наблюдения в клинике. Статистическая обработка демографических показателей и результатов лечения проведена с помощью программы Statistica 13.3. Определяли условия нормальности для переменных, непараметрические и параметрические критерии, проведен ранговый дисперсионный анализ данных. Результа**ты.** Пациенты исследуемой группы были значимо моложе (p = 0,0029), имели более высокую исходную (p = 0,0019) и итоговую (p = 0,00027) максимальную корригированную остроту зрения, а также получили существенно большее количество интравитреальных инъекций (p < 0,000001), но имели значительно меньший коэффициент интенсивности терапии (отношение числа инъекций к продолжительности наблюдения, выраженной в месяцах) за время лечения (p < 0,00001). В исследуемой группе был значительно меньший удельный вес мужчин (p = 0.041) и пациентов с вBMД (p = 0.0010). Причины прекращения наблюдения в группе сравнения были следующими: отказались от регулярного наблюдения/лечения 57 человек (50,9 % группы сравнения), продолжают лечение в другой клинике — 3(2,7%), умерли — 13(11,6%), статус неизвестен — 39(34,8%). Заключение. Данные анализа основных морфофункциональных результатов лечения пациентов исследуемой группы, а также их обсуждение и выводы будут приведены во второй части данной статьи.

**Ключевые слова:** анти-VEGF терапия; отдаленные результаты; заболевания макулы; телефонный опрос; прекращение наблюдения

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В., Крохалев В.Я., Морозова О.В., Береснева Н.С. Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 1. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 11-7. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-11-17

## Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 1

Evgeny V. Bobykin <sup>™</sup>, Ruslan V. Buslaev, Vadim Y. Krokhalev, Olga V. Morozova, Nadezhda S. Beresneva *Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia oculist.ev*@gmail.com

Purpose: to study long-term (over a 60 months' follow-up period) results of anti-VEGF therapy for macular diseases in real clinical practice. Materials and methods. We undertook a single-center retrospective uncontrolled cohort study of 169 patients (109 women, 60 men) who received anti-VEGF therapy for eye diseases (ranibizumab, aflibercept). The treatment started between May 2010 and August 2015. The study group included 57 patients who remained under regular observation for 60 months. Of these, 24 cases had "wet" age-related macular degeneration (wAMD), 20 cases had myopic choroidal neovascularization, 10 had macular edema due to retinal vein occlusions and 3 had diabetic macular edema. The remaining 112 patients whose follow-up was discontinued made up the comparison group. We analyzed the dynamic results of clinical and instrumental examination in both groups, as well as data from a phone survey among the comparison group about the reasons for the termination of clinical observation. Statistical analysis of demographic data and treatment results was carried out using the Statistica 13.3 software. Conditions of normality for variables, nonparametric and parametric criteria were determined, and rank analysis of variance was carried out. **Results.** The patients in the study group were significantly younger (p = 0.0029), had a higher initial (p = 0.0019)and final (p = 0.00027) best corrected visual acuity, and received a significantly greater number of intravitreal injections (p < 0.000001). In contrast, they had a significantly lower rate of therapy intensity factor (the ratio of injections number to the duration of observation in months) over the treatment period (p < 0.000001). In addition, the study group had a significantly lower proportion of men (p = 0.041) and patients with wAMD (p = 0.0010). The reasons for the termination of observation in the comparison group given in the phone survey, were as follows: stopped regular observation / treatment — 57 people (50.9 %), continue treatment in a different clinic — 3(2.7%), died — 13(11.6%), status unknown — 39(34.8%). Conclusion. The data of the main morphological and functional results of treatment of the study group patients, discussion and conclusions will be presented in the second part of this article.

**Keywords:** anti-VEGF therapy; long-term outcomes; macular diseases; phone survey; discontinued follow-up **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Bobykin E.V., Buslaev R.V., Krokhalev V.Y., Morozova O.V., Beresneva N.S. Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 11-7 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-11-17

Антиангиогенная (антивазопролиферативная или анти-VEGF) терапия, направленная на подавление фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), применяется в мировой офтальмологической практике с 2006 г., а в России — с 2008 г. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) подтверждены эффективность и безопасность данного метода для лечения таких распространенных и социально значимых заболеваний, как хориоидальная неоваскуляризация (XHB) различной этиологии, включая «влажную» (неоваскулярную) возрастную макулярную дегенерацию (вВМД) и XHB при патологической миопии (мXHB), макулярный отек на фоне сахарного диабета (диабетический макулярный отек, ДМО) и окклюзий вен сетчатки (МООВС), а также пролиферативная диабетическая ретинопатия и ретинопатия недоношенных [1-3].

В настоящее время наибольший интерес вызывают долгосрочные перспективы применения анти-VEGF терапии. Известны данные исследования SEVEN UP (отдаленные результаты лечения пациентов с вВМД из исследований ANCHOR и MARINA), в котором после 7 лет наблюдения примерно треть испытуемых имела хорошие зрительные функции, а у другой трети максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) снижалась, несмотря на проводимую терапию. По сравнению с исходными показателями в половине случаев отмечена стабилизация МКОЗ к оконча-

нию 7-летнего периода наблюдения. Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с вВМД риск снижения зрительных функций сохраняется, несмотря на проводимое лечение [4]. Долгосрочные (5 лет) результаты применения ранибизумаба для лечения ДМО изучались в наблюдении Protocol I DRCR.net. Препарат применяли по 0,5 мг каждые 4 нед до разрешения отека с возобновлением при рецидивах и сочетали с немедленной или отсроченной (в течение ≥ 24 нед) лазерной коагуляцией сетчатки (ЛКС). Средний прирост МКОЗ за 5 лет составил +7,2 и +9,8 буквы ETDRS в группах немедленного и отложенного лазера (p = 0.09), а улучшение ≥ 15 букв зафиксировано у 27 и 38 % участников при среднем числе интравитреальных инъекций (ИВИ) 13 и 17 соответственно. При этом 56 % участников в группе с отсрочкой не получали ЛКС вовсе. Исследователи пришли к выводу, что добавление фокальной / по типу «решетки» ЛКС в отдаленные сроки терапии ДМО ранибизумабом является предпочтительным, но такая схема может потребовать большего количества ИВИ [5].

Известно, что результаты внедрения анти-VEGF терапии в реальную практику не в полной мере соответствуют данным, полученным в РКИ. Это связано с тем, что РКИ, несомненно являющиеся золотым стандартом в смысле оценки эффективности продукта, проводятся в тщательно контролируемых условиях (жесткие критерии отбора пациентов, установленный дизайн, четкое следование протоколу,

не учитывают финансовое бремя и т. д.). При этом установлено, что даже в продольных РКИ возможны искаженные оценки, если пациенты, которые выбывают, не учитываются должным образом в окончательном анализе. Например, по данным обзора, опубликованного в 2018 г., доля пациентов, потерянных для последующего наблюдения, в обсервационных исследованиях вВМД составила от 17 до 34 % за первый год лечения, 16-47% за 2 года и достигала 49-54%через 4—5 лет [6]. В этой связи другие источники данных — «свидетельства из реального мира» (CPM, англ. Real World Evidence, RWE), которые представляют собой результаты наблюдений, собранные в рутинной (реальной) клинической практике, могут внести важный вклад в доказательную базу [7, 8]. Для получения более надежных сведений целесообразно параллельное проведение исследований СРМ в дополнение к РКИ, т. е. в идеале эти два направления должны развиваться во взаимодополняющих, а не конкурирующих отношениях. Например, если РКИ ориентированы на оценку эффективности лекарственного средства, то СРМ могут сосредоточиться на эпидемиологии, эффективности, безопасности или стоимости лечения, связанного с этим лекарством [9].

Известное международное многоцентровое исследование AURA (2227 пациентов из Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Великобритании, Ирландии, Канады и Венесуэлы), в котором изучали применение анти-VEGF терапии вВМД в реальной клинической практике, показало существенные различия между странами по функциональным результатам и частоте ИВИ. Кроме того, установлено, что в рутинной практике вводят меньше инъекций, чем в РКИ, а более частые посещения и ИВИ были связаны с лучшей динамикой МКОЗ. При этом первый год наблюдения завершили 76,1%, а второй год — лишь 53,2% пациентов [10]. Таким образом, долгосрочные результаты применения анти-VEGF терапии в реальной клинической практике представляют несомненный интерес и требуют дальнейшего изучения, что и подтолкнуло нас к проведению данной работы.

**ЦЕЛЬ** работы — изучить отдаленные, в срок наблюдения 60 мес, результаты применения анти-VEGF терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, получавших лечение и наблюдавшихся в офтальмологической клинике Уральского государственного медицинского университета.

Критерии включения в исследуемую группу: наличие патологии макулы, являющейся зарегистрированным показанием для анти-VEGF терапии и подтвержденной данными оптической когерентной томографии (ОКТ) и флуоресцентной ангиографии глазного дна; регулярное наблюдение в клинике в течение 60 мес от даты первой ИВИ ингибитора ангиогенеза.

Критерии исключения: низкий уровень комплаенса (грубое нарушение пациентами режима лечения (как правило, отказ от продолжения мониторинга или терапии), лишающее врача возможности влиять на течение заболевания [11]), недостаточный объем обследования, отсутствие полной или достоверной информации о пациенте.

Из 169 человек, начавших анти-VEGF терапию в период с мая 2010 г. по август 2015 г., критериям включения соответствовали 57 пациентов (исследуемая группа). Группу сравнения составили 112 пациентов, начавших лечение в этот же период, но прекративших наблюдение в клинике ранее чем через 60 мес.

Анти-VEGF терапия включала ИВИ ранибизумаба (все пациенты) и афлиберцепта (19 пациентов в исследуемой группе и 2 человека в группе сравнения), выполнявшиеся амбулаторно в условиях стерильной операционной с применением дозировок и режимов, предписанных инструкциями по медицинскому применению препаратов на момент начала лечения. Изначально все пациенты были подробно проинформированы о хроническом характере своего заболевания, сущности и существующих режимах антиангиогенной терапии, необходимости длительного (зачастую пожизненного) регулярного динамического наблюдения. В ходе лечения часть пациентов исследуемой группы имели нарушения комплаенса, которые в рамках данной работы детально не анализировались.

Для каждого пациента были записаны демографические характеристики (возраст в начале лечения, пол), исходная МКОЗ (десятичная система) обоих глаз. В исследуемой группе дополнительно анализировали показатели МКОЗ и толщину сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ) по данным OKT (Optovue RTVue-100) до начала лечения, а также на контрольных осмотрах через 12, 24, 36, 48 и 60 мес. Кроме того, рассчитывали количество ИВИ за каждый год терапии и суммарное, а также коэффициент интенсивности терапии (КИТ, отношение числа ИВИ к продолжительности наблюдения, выраженной в месяцах) через каждые 12 мес наблюдения (табл. 1-2). В группе сравнения учитывали продолжительность лечения и количество ИВИ, итоговую МКОЗ, а также подсчитывали КИТ за весь период лечения (табл. 1). Для оценки безопасности лечения анализировали сопутствующую патологию глаза, который получал терапию, а также ее прогрессирование за время лечения.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы Statistica 13.3. Использованы описательные статистики в виде медианы с 25%-ным и 75%-ным квартилями (нижний и верхний квартиль), записанными в квадратных скобках (например, для переменной «возраст» в исследуемой группе — 62 [53; 74]), а также среднего значения с границами 95%-ного доверительного интервала для среднего (обозначены в виде подстрочных знаков до и после среднего значения —  $_{58.4}62,3_{66.2}$ ). Для рассматриваемых переменных гипотеза о нормальности проверялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случаях, когда нормальный закон не выполнялся, для обработки данных применяли непараметрические критерии: U-тест Манна — Уитни, критерий Краскелла — Уоллиса (сравнение трех или более несвязанных выборок). Кроме того, использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок (в случаях нормального распределения показателей), а также методы сравнения таблиц 2 × 2 и двух качественных признаков в двух несвязанных выборках, выраженных в процентах (сравнение относительных частот в двух группах). Для изучения динамики связанных переменных применяли ранговый дисперсионный анализ (ANOVA) Фридмана и критерий Вилкоксона, а для оценки согласованности результатов — коэффициент конкордации Кендалла. Статистические гипотезы проверялись при уровне значимости 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены данные 169 пациентов, разделенных на исследуемую группу (n = 57) и группу сравнения (n = 112). Основные показатели обеих групп представлены в таблице 1, при этом сравнительный анализ показал существенные различия по большинству из них. Поскольку на основании проверки с помощью критерия Шапиро — Уилка гипотезу о нормальности на уровне значимости 0,05 можно было принять

**Таблица 1.** Исследуемая группа (пациенты, получавшие антиангиогенную терапию в течение 60 мес, n = 57) и группа сравнения (пациенты, потерянные для последующего наблюдения, n = 112)

Table 1. Study group (patients receiving anti-angiogenic therapy for 60 months, n = 57) and comparison group (patients lost to follow-up, n = 112)

Показатель Indicator		Группа Group	
	исследуемая study n = 57	сравнения comparison n = 112	p-значение p-value
Возраст, лет: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Age, yrs: median [25—75 percentile], mean [95 % confidence interval]	62 [53; 74] <sub>58,4</sub> 62,3 <sub>66,2</sub>	72 [63; 78] <sub>66,7</sub> 69,2 <sub>71,7</sub>	p = 0,0029^
Гендерный состав: мужчины женщины Gender: men women	14 (24,6 %) 43 (75,4 %)	46 (41,1 %) 66 (58,9 %)	p=0,041*
Нозологический состав: «Влажная» возрастная макулярная дегенерация Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Диабетический макулярный отек Макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки Diagnosis: Wet age-related macular degeneration Myopia choroidal neovascularization Diabetic macular edema Macular edema due retinal veins occlusion	24 (42,1 %) 20 (35,1 %) 3 (5,3 %) 10 (17,5 %)	86 (76,8 %) 5 (4,5 %) 11 (9,8 %) 10 (8,9 %)	p = 0.0010** $p = 0.18**$ $p = 0.81**$ $p = 0.57**$
Продолжительность наблюдения: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Follow-up duration, month: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	$\begin{array}{c} 60 \\ [60; 60] \\ _{60,0}  60, 0  _{60,0} \end{array}$	7 [3,5; 17,5] <sub>10,2</sub> 12,5 <sub>14,8</sub>	p < 0,000001^
Число интравитреальных инъекций в исследуемый глаз за время наблюдения в клинике: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections in the examined eye during treatment: median [25—75 percentile], mean [95%-ный confidence interval]	9 [5; 17] <sub>8,93</sub> 10,84 <sub>12,75</sub>	3 [2; 4,5] <sub>3,23</sub> 3,76 <sub>4,29</sub>	p < 0,000001^
Коэффициент интенсивности терапии за время лечения: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Coefficient of therapy intensity during treatment: median [25—75 percentile], mean [95%-ный confidence interval]	$0,15 \\ [0,08;0,28] \\ _{0,15}0,18_{0,21}$	$0,42 \\ [0,26;0,75] \\ _{0,46}0,53_{0,60}$	p < 0,000001^
Исходная максимальная корригированная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Initial best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95% confidence interval]	$0,30 \\ [0,15;0,50] \\ _{0,29} 0,35 _{0,42}$	0,20 [0,08; 0,40] <sub>0,20</sub> 0,24 <sub>0,28</sub>	p=0,0019^
Итоговая максимальная корригированная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Final best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	$0,55 \\ [0,35;0,70] \\ _{0,47}0,54_{0,61}$	0,30 [0,10; 0,60] <sub>0,32</sub> 0,38 <sub>0,43</sub>	p = 0,00027^
Исходная максимальная корригированная острота зрения парного глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Initial best corrected visual acuity of the fellow eye (decimal chart): median [25—75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,1 [0,03; 0,68] <sub>0,26</sub> 0,36 <sub>0,46</sub> #	0,15 [0,04; 0,70] <sub>0,28</sub> 0,35 <sub>0,42</sub>	p = 0,64^

**Примечание.**  $^{\wedge}$  — U-критерий Манна — Уитни;  $^{*}$  — статистический метод сравнения таблиц  $2 \times 2$ ;  $^{**}$  — метод сравнения двух качественных признаков в двух несвязанных выборках, выраженных в процентах;  $^{\#}$  —  $^{n}$  = 56 (один из пациентов получал лечение единственного глаза).

Note.  $^{\sim}$  — Mann — Whitney U-test;  $^{*}$  — statistical method comparison of tables  $2 \times 2$ ;  $^{**}$  — method for comparing two qualitative features in two unrelated samples, expressed as a percentage;  $^{\#}$  —  $^{\#}$  = 56 (one patient received treatment for one eye).

только для переменной «итоговая МКОЗ», то для сравнения применяли U-критерий Манна — Уитни. Установлено, что пациенты группы исследования были статистически значимо моложе (p=0,0029), имели более высокую исходную (p=0,0019) и итоговую (p=0,00027) МКОЗ, а также получили существенно большее количество ИВИ (p<0,000001), но имели значительно меньший показатель КИТ за время лечения (p<0,000001). Кроме того, в группе сравнения был

намного больший удельный вес мужчин (двустороннее значение критерия Фишера — p = 0.041 при анализе таблиц  $2 \times 2$ ) и пациентов с вВМД (p = 0.0010).

Исходная МКОЗ парного глаза статистически значимо не различалась (p=0,64), однако проведенный углубленный анализ этого параметра показал следующее. Среднее значение исходной МКОЗ парного глаза пациентов с вВМД из исследуемой группы (n=24) составило  $_{0.05}0,19_{0.33}$ ,

**Таблица 2.** Характеристика исследуемой группы (пациенты, получавшие антиангиогенную терапию в течение 60 мес, n = 57) **Table 2.** Characteristics of the study group (patients who received antiangiogenic therapy for 60 months, n = 57)

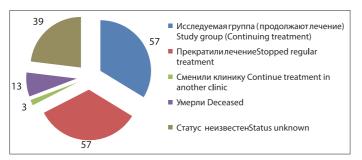
Показатель Bcero Indicator Total	Bcero Total		Нозология Diagnosis	огия osis	
	n = 57	«влажная» возрастная макулярная детенерация "wet" age-related macular degeneration n = 24	миопическая хориоидальная неоваскуляризация туоріс сhoroidal neovascularization n = 20	диабетический макулярный отек diabetic macular edema n = 3	макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки macular edema due to retinal vein occlusion n = 10
Возраст, лет: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Age, years: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	62 [53; 74] <sub>58,4</sub> 62,3 <sub>66,2</sub>	73,5 [62,5;78] <sub>66,2</sub> 70,5 <sub>74,8</sub>	54,5 [41; 63,5] <sub>47,2</sub> 53,8 <sub>60,4</sub>	53 [35; 56] <sub>19,8</sub> 48,0 76,2	65,5 [52;74] 53,764,074,3
Мужчин Меп	14 (24,6 %)	5 (20,8 %)	4 (20,0 %)	1 (33,3 %)	4 (40,0%)
Женщин Women	43 (75,4 %)	19 (79,2 %)	16 (80,0%)	2 (66,7 %)	6 (60,0%)
Число интравитреальных инъекций в исследуемый глаз за 60 мес наблюдения: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections in the examined eye during 60 months of follow-up: median [25—75 percentile], mean [95% confidence interval]	9 [5; 17] 8,93 10,84 12,75	14,5 [8,5; 20,5] 11,66 14,5 17,34	3,5 [3,0;8,5] 3,86,5,80,7,74	14 [8; 22] -2.8 14,67 32.1	7 [5, 17] 5,34 11,00 16,67
Исходная максимальная корригированная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Initial best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): median [25—75 percentile], mean [95% confidence interval]	$\begin{array}{c} 0,30 \\ [0,15;0,50] \\ _{0,29}0,35_{0.42} \end{array}$	$\begin{matrix} 0,38 \\ [0,20;0,55] \\ _{0,31}0,42_{0,52} \end{matrix}$	$0.20 \\ [0,15;0,40] \\ {}_{0.18}0,28_{0.38}$	0,55 [0,25;0,75]	
Итоговая максимальная корригированная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Final best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): median [25—75 percentile], mean [95% confidence interval]	$\begin{array}{c} 0,55\\ [0,35,0,70]\\ _{0,47}\ 0,54_{0,61} \end{array}$	0,50 [0,33; 0,65] <sub>0,40</sub> 0,50 <sub>0,60</sub>	0,53 [0,35; 0,65] <sub>0,41</sub> 0,52 <sub>0,62</sub>	$0,90 \\ [0,40;1,0] \\ _{-0.03} 0,77_{1.57}$	$0.75 \\ [0,35;0,90] \\ _{0.38}  0,63_{0.88}$
Исходная толцина сетчатки исследуемого глаза в центральной зоне, мкм: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Initial central retinal thickness of the examined eye, µm: median [25—75 percentile], mean [95 % confidence interval]	328 [290; 413] 336,0 363,2 390,3	315 [275; 388] 304.0 343,4 382.7	317 [284; 338] 292,9 324,3355.7	332 [299; 561] 42,9 397,3 751.8	507 [400; 545] <sub>408,1</sub> 478,1 <sub>548,1</sub>
Итоговая толцина сетчатки исследуемого глаза в центральной зоне, мкм: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Final central retinal thickness of the examined eye, µm: median [25—75 percentile], mean [95 % confidence interval]	237 [203, 263] <sup>221,7</sup> 237,2 252,8	207 [172; 238] 190,6 209,8 229,1	248,5 [234; 286,5] <sup>235,6</sup> 264,9 <sup>294,2</sup>	280 [201; 283] 139,2 254,7 370,2	246 [212; 260] 199.8 242,5 285.2
Исходная максимальная корригированная острота зрения парного глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал]* Initial best corrected visual acuity of the fellow eye (decimal chart): median [25—75 percentile], mean [95 % confidence interval]*	$\begin{matrix} 0,1\\ [0,03;0,68]\\ _{0,26}0,36_{0,46}\end{matrix}$	$0.045 \\ [0,02;0,13] \\ _{_{0,05}}0,19 \\ _{_{033}}$	0,40 [0,08; 0,63] <sub>0,24</sub> 0,39 <sub>0,54</sub>	$\begin{array}{c} 0,65 \\ [0,01;0,80] \\ \text{-0.56} \ 0,49 \ \text{1.53} \end{array}$	$0.85 \\ [0.6;1,0] \\ _{0.38}0,69_{1,0}$
Итоговая максимальная корригированная острота зрения парного глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал]* Final best corrected visual acuity of the fellow eye (decimal chart): median [25—75 percentile], mean [95 % confidence interval]*	$\begin{array}{c} 0,23 \\ [0,03;0,78] \\ {}_{0,29} \ 0,40 \ {}_{0,50} \end{array}$	$\begin{array}{c} 0.055 \\ [0,02;0,15] \\ {}_{0.05}0,18{}_{0.32} \end{array}$	$0,60 \\ [0,15;0,78] \\ {}_{0.34} 0,50 {}_{0.67}$		0,90 [0,3;1,0] 0.40 0,69 0,99
			,		

**Примечание.** \*-n=56 (один из пациентов имел макулярный отек после окклюзии ретинальных вен на единственном глазу). **Note.** \*-n=56 (one of the patients had macular edema due to retinal vein occlusion in a single eye).

а пациентов с вВМД из группы сравнения (n = 86) —  $_{0,24}$ 0,32 $_{0,40}$  (p = 0,042 при использовании U-теста Манна — Уитни). Исходная МКОЗ глаза, получавшего лечение, у этих категорий пациентов была соответственно  $_{0,31}$ 0,42 $_{0,52}$  против  $_{0,18}$ 0,23 $_{0,27}$  (p = 0,00047 при использовании U-теста Манна — Уитни). Таким образом, установлено статистически значимое на уровне 0,05 различие между подгруппами, подтвердившее ранее выявленную нами закономерность: высокая исходная МКОЗ глаза, получающего анти-VEGF терапию, и низкая МКОЗ парного глаза являются факторами, повышающими приверженность лечению пациентов с вВМД [11].

Нам также удалось проанализировать причины прекращения наблюдения в клинике пациентов группы сравнения, поскольку все они были включены в телефонный опрос, который был проведен нами в феврале 2020 г. с использованием опросника, предложенного Е. Boulanger-Scemama и соавт. [12, 13]. По его результатам пациенты группы сравнения, которых можно определить как «потери для последующего наблюдения» в клинике (ПДПН; от англ. Loss to Follow-up, LTFU), распределились следующим образом: прекратили регулярное наблюдение/лечение — 57 человек(50,9 % группы сравнения), продолжают лечение в другой клинике — 3 (2,7%), умерли — 13 (11,6%), статус неизвестен — 39 (34,8%) (рисунок).

Таким образом, можно констатировать, что пациенты, остававшиеся под наблюдением на протяжении 60 мес и включенные в исследуемую группу, составили примерно одну треть (57; 33,7%) от общего количества начавших анти-VEGF терапию. Другая треть субъектов (57; 33,7 %) полностью прекратила наблюдение; среди причин, указанных в анкетах, фигурировали: неудовлетворенность результатами лечения (34 ответа; 30,4 % пациентов группы сравнения), финансовое бремя (17; 15,2 %), прогрессирование общих сопутствующих заболеваний (6; 5,4 %), большое расстояние от дома до больницы (5; 4,5 %), бремя мониторинга (2; 1,8%), плохая переносимость лечения (1; 0,9%), не смогли или отказались уточнить мотивы прекращения лечения 4 (3,6 %) респондента. Среди оставшейся трети пациентов преобладали лица, связаться с которыми не удалось (39: 34.8 % участников опроса). Установлен факт смерти 13 (11,6%) человек, средний возраст которых на момент начала лечения составил 74,4 года; причины летальных исходов не анализировались, их связь с проводимым лечением не установлена. О смене клиники для продолжения анти-VEGF терапии сообщили лишь 3 (2,7 %) опрошенных, что может указывать как на относительно небольшой удельный



**Рисунок.** Соотношение пациентов исследуемой группы (n = 57) и группы сравнения (n = 112) с учетом статуса последних по данным телефонного опроса

**Figure.** The ratio of patients in the study group (n = 57) and the comparison group (n = 112), taking into account the status of patients in the comparison group according to the phone survey

вес пациентов, которых не устроили условия лечения, предложенные нами, так и на ограниченную доступность данного вида медицинской помощи.

Нозологический состав исследуемой группы был следующим: вВМД - 24 (42,1 %) случая, мХНВ -20 (35,1 %), MOOBC — 10 (17,5 %), ДМО — 3 (5,3 %). Преобладание пациентов с вВМД обусловлено их значительным исходным перевесом (110 из 169 пациентов обеих групп, 65,1 %), при этом оставались под наблюдением на протяжении 5 лет лишь 21,8 % из них. Наилучшую приверженность лечению продемонстрировали пациенты с м $\hat{X}$ HB, среди которых 80 % (20 из 25) соответствовали критериям включения в исследуемую группу. Для МООВС удельный вес субъектов, остававшихся под наблюдением все 60 мес, составил 50 % (10 из 20). К сожалению, в рамках данного исследования нам не удалось детально изучить пациентов с ДМО по той причине, что из 14 пациентов, начавших анти-VEGF терапию, в исследуемую группу вошли только 3 (21,4 %), что недостаточно для проведения статистического анализа. Это связано, с одной стороны, с особенностями организации офтальмологической службы (направление потока пациентов с офтальмодиабетом в определенные учреждения), а с другойс традиционно низкой комплаентностью этого контингента [14].

Нами проведен детальный сравнительный анализ данных исследуемой группы пациентов с различными нозологиями (см. табл. 2). Для статистической обработки использовали критерий Краскелла — Уоллиса (сравнение трех или более несвязанных выборок), который показал следующие достоверные различия (на уровне значимости 0,05): пациенты с вВМД старше, чем пациенты с мХНВ (p = 0.0013); пациенты с вВМД получили большее количество ИВИ за время исследования, чем пациенты с мXHB (p = 0.00018); исходная и итоговая МКОЗ исследуемых с различными нозологиями не различались; исходная ТСЦЗ пациентов с МООВС была больше, чем при мХНВ (p = 0.0035) и вВМД (р = 0,0048); итоговая ТСЦЗ субъектов с мХНВ выше, чем при вВМД (р = 0,0070); исходная МКОЗ парного глаза у пациентов с вВМД была существенно ниже, чем у лиц с МООВС (р = 0.032); итоговая МКОЗ парного глаза при вВМД была существенно ниже, чем при мХНВ (p = 0.049) и MOOBC (p = 0.0085).

Основные морфофункциональные результаты лечения пациентов исследуемой группы, их анализ, обсуждение и заключение будут представлены во второй части данной статьи.

#### выводы

- 1. Из 169 пациентов, включенных в анализ, оставались под наблюдением в клинике на протяжении 60 мес и составили исследуемую группу 57 (33,7%). Причины прекращения наблюдения в группе сравнения (n = 112), изучавшиеся с помощью телефонного опроса, были следующими: отказались от регулярного наблюдения/лечения 57 (50,9%), продолжают лечение в другой клинике 3 (2,7%), умерли 13 (11,6%), статус неизвестен 39 (34,8%).
- 2. Пациенты исследуемой группы были статистически значимо моложе (p=0,0029), имели более высокую исходную (p=0,0019) и итоговую (p=0,00027) МКОЗ, а также получили существенно большее количество ИВИ (p<0,000001), но имели значительно меньший показатель КИТ за время лечения (p<0,000001). Кроме того, в исследуемой группе был значительно меньший удельный вес мужчин (p=0,041) и пациентов с вВМД (p=0,0010).

#### Литература/References

- Охоцимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 103–11. [Okhotsimskaya T.D., Zaitseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 103–11 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111
- Астахов Ю. С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Офтальмологические ведомости. 2019; 12 (2): 47–56. [Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Dosing regimens of angiogenesis inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration patients. Ophthalmology Journal. 2019; 12 (2): 47–56 (in Russian)]. doi: 10.17816/ OV12247-56
- 3. Бобыкин Е.В. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека. Офтальмохирургия. 2019; 1: 67–76. [Bobykin E.V. Current approaches to the treatment of diabetic macular edema. A literature review. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019; 1: 67–76 (in Russian)]. doi: 10.25276/0235-4160-2019-1-67-76
- Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVENUP). Ophthalmology. 2013; 120 (11): 2292–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046
- Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M., et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. Ophthalmology. 2015; 122 (2): 375–81. doi: 10.1016/j. ophtha.2014.08.047
- Mehta H., Tufail A., Daien V., et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. Progress in retinal and eye research. 2018; 65: 127–46. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.12.002
- Garrison L.P.Jr., Neumann P.J., Erickson P., et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. Value Health. 2007; 10 (5): 326–35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x

- Page M.J. Get real: Demonstrating effectiveness with real world evidence. Available at: https://www.medpace.com/wp-content/uploads/2016/12/Get-Real-Demonstrating-Effectiveness-RWE.pdf (accessed 15.07.2022).
- Kim H.S., Lee S., Kim J.H. Real-world Evidence versus randomized controlled trial: clinical research based on electronic medical records. J. Korean Med. Sci. 2018; 33 (34): e213. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e213
- Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S., et al. Multi-country real-life experience of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy for wet age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2014; 99 (2): 220–6. doi: 10.1136/ biophthalmol-2014-305327
- Бобыкин Е.В. Влияние уровня комплаенса на эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (4): 88–96. [Bobykin E.V. The influence of patient compliance with antiangiogenic therapy on its efficacy for neovascular age-related macular degeneration. Vestnik oftal mologii. 2014; 130 (4): 88–96 (in Russian)].
- Бобыкин Е.В., Крохалев В.Я., Береснева Н.С., Буслаев Р.В., Морозова О.В. Причины прекращения анти-VEGF-терапии в условиях реальной клинической практики: результаты телефонного опроса пациентов с заболеваниями макулы. Офтальмологические ведомости. 2020; 13 (4): 73–82. [Bobykin E.V., Krokhalev V.Y., Beresneva N.S., Buslaev R.V., Morozova O.V. Reasons for anti-VEGF treatment discontinuation in real clinical practice: results of a phone survey of patients with macular diseases. Ophthalmology Journal. 2020; 13 (4): 73–82 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV41716
- Boulanger-Scemama E., Querques G., About F., et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: a five-year study of adherence to follow-up in a real-life setting. Journal francais d'ophtalmologie. 2015; 38 (7): 620–7. doi: 10.1016/j.jfo.2014.11.015.
- Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Буслаев Р.В. Оценка продолжительности антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Практическая медицина. 2017; 110 (9): 43–8. [Bobykin E.V., Morozova O.V., Buslaev R.V. Duration of anti-VEGF therapy of neovascular macular diseases in real clinical practice. Practical medicine. 2017; 110 (9): 43–8 (in Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Е.В. Бобыкин — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание статьи; Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в интерпретации данных; О.В. Морозова, Н.С. Береснева — сбор данных.

**Author's contribution:** E.V. Bobykin — concept and design of the study, writing of the article; R.V. Buslaev, V.Y. Krokhalev — concept and design of the study, data interpretation, analysis and interpretation of the results; O.V. Morozova, N.S. Beresneva — data collection.

Поступила: 19.12.2020. Переработана: 08.01.2021. Принята к печати: 20.01.2021 Originally received: 19.12.2020. Final revision: 08.01.2021. Accepted: 20.01.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия Евгений Валерьевич Бобыкин — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии

**Руслан Вячеславович Буслаев** — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Вадим Яковлевич Крохалев — канд. геол.-минерал. наук, доцент, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики Ольга Викторовна Морозова — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Надежда Сергеевна Береснева — клинический ординатор кафедры офтальмологии

Для контактов: Евгений Валерьевич Бобыкин, oculist.ev@gmail.com

*Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia* **Evgeny V. Bobykin** — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of onhthalmology

Ruslan V. Buslaev — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology Vadim Y. Krokhalev — Cand. of Geology-Mineralogy Sci., associate professor, chair of medical physics, informatics and mathematics

Olga V. Morozova — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology Nadezhda S. Beresneva — clinical resident, chair of ophthalmology

Contact information: Evgeny V. Bobykin, oculist.ev@gmail.com





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-18-25

## Микроимпульсная циклофотокоагуляция при лечении рефрактерной глаукомы. Опыт повторной процедуры

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская<sup>™</sup>, И.В. Максимов, А.В. Ракова

ФГБУ «Клиническая больница», ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107143, Россия

**Цель** работы — анализ результатов повторной микроимпульсной циклофотокоагуляции (мЦФК) у пациентов с рефрактерной оперированной глаукомой (РГ). **Материал и методы.** Обследовано 74 пациента в возрасте 73,2 ± 6,3 года с развитой (13), далеко зашедшей (48) и терминальной (13) стадиями рефрактерной глаукомы до выполнения первой мЦФК и в течение 15 мес после нее (прибор SUPRA 810, Quantel Medical, Франция) с применением стандартных параметров лазера — 100 Дж. Согласно установленным показаниям, повторная мЦФК была выполнена у 17 пациентов. Из них 4 пациента получили повторную мЦФК через 3 мес, 10 пациентов — через 6 мес, а 3 пациента — через 9 мес после первой процедуры. Повторная мЦФК проводилась с большей энергией воздействия, чем первая, — 125 Дж. **Результаты.** После первой процедуры гипотензивный эффект сохранялся в течение по крайней мере 15 мес у 57 (77,0 %) больных с РГ; после повторной процедуры — у 13 (76,5 %) из 17 больных. Повторная мЦФК у 17 пациентов позволила к 6—12 мес наблюдения снизить внутриглазное давление при развитой стадии глаукомы на 38,5 %, при далеко зашедшей — на 33,9 % и при терминальной стадии — на 21,4 % (р < 0,05). **Заключение.** Однократная и повторная мЦФК с лазерной энергией 100 и 125 Дж является эффективным и безопасным методом лечения РГ. Возможно, целесообразен пересмотр базовых параметров процедуры мЦФК со 100 до 125 Дж для достижения более длительного и при этом безопасного гипотензивного эффекта у больных с РГ.

**Ключевые слова:** глаукома рефрактерная развитая, далеко зашедшая, терминальная; внутриглазное давление; микроимпульсная циклофотокоагуляция; повторная процедура

Конфликт интересов: отсутствует.

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

**Для цитирования:** Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., Ракова А.В. Микроимпульсная циклофотокоагуляция при лечении рефрактерной глаукомы. Опыт повторной процедуры. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 18-25. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-18-25

## Repeated micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. A clinical experience

Igor E. Ioshin, Anna I. Tolchinskaya<sup>™</sup>, Ivan V. Maksimov, Anna V. Rakova Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia atolchinskaya@mail.ru

**Purpose:** to analyze the results of repeated micropulse transscleral cyclophotocoagulation (mTSCPC) in the treatment of refractory glaucoma (RG). **Material and methods.** We examined 74 patients aged  $73.2 \pm 6.3$  years with developed (13), advanced (48) and terminal (13) stages of refractory glaucoma before and within 15 months after the first mTSCPC (SUPRA 810, Quantel Medical, France) using standard laser parameters — 100 J. According to indications, the repeated mTSCPC was performed for 17 patients. Of these, 4 patients had the second procedure three months after the first procedure, 10 patients — 6 months after it, and 3 patients, 9 months after the first procedure. The repeated

mTSCPC was performed with an impact energy higher than the first one  $-125\,\mathrm{J}$ . **Results.** After the first procedure, the hypotensive effect was held in 57 patients with RG (77.0 %) up to 15 months of the follow-up. The repeated mTSCPC given to 17 patients made it possible to reduce intraocular pressure (IOP) by 38.5 % for the developed RG stage, by 33.9 % for the advanced stage, and by 21.4 % at the terminal stage (p < 0.05) by 6–12 months of follow-up. The hypotensive effect was held in 13 out of 17 patients by the end of the follow-up. **Conclusion.** Single and repeated mTSCPC with laser energies of 100 J and 125 J are effective and safe techniques of RH treatment. Possibly, it is worth revising the basic parameters of the mTSCPC procedure from 100 to 125 J to achieve a longer and at the same time safe hypotensive effect in patients with RG.

**Keywords:** refractory glaucoma: developed, advanced, terminal stages; intraocular pressure; micropulse cyclophotocoagulation; repeated procedure

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Maksimov I.V., Rakova A.V. Repeated micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. A clinical experience. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 18-25 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-18-25

Одной из отличительных особенностей рефрактерной глаукомы (РГ) является ее устойчивость к традиционным видам лечения [1-5], альтернативу которым составляют циклодеструктивные вмешательства, предложенные для лечения преимущественно терминальной стадии заболевания [6, 7]. Однако контактная транссклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция (ЦФК) с длиной волны 810 нм, направленная на подавление продукции водянистой влаги, сопровождается развитием различных серьезных осложнений [8, 9]. В последнее время предложена микроимпульсная ЦФК (мЦФК) с различными вариантами длительности и интенсивности лазерного воздействия, которая зарекомендовала себя как эффективная и безопасная процедура для лечения различных стадий глаукомы [10-14]. Научными работами и клиническим опытом как в пилотных, так и рандомизированных исследованиях, посвященных лечению РГ, показано, что мЦФК эффективно снижает внутриглазное давление (ВГД), с минимальными осложнениями [10–14].

Для оценки совокупного вероятного успеха лазерного лечения после операции был использован статистический метод Каплана — Мейера [12]. Основными параметрами успеха авторы считали показатели ВГД между 6 и 21 мм рт. ст. на фоне гипотензивных препаратов или без них; снижение ВГД на 20 % и более от базового уровня после 3 послеоперационных месяцев; отсутствие осложнений и отсутствие необходимости в дополнительной хирургии глаукомы за исключением мЦФК.

В литературе подчеркивается, что с учетом стадии заболевания повторная операция мЦФК может считаться следующим запланированным этапом лечения, а кратность процедуры может быть различной [13]. Обсуждаются вопросы длительности гипотензивного эффекта первоначально проведенной мЦФК в зависимости от стадии и типа глаукомы, возможность и сроки проведения повторной мЦФК, а также выбор мощности лазерной энергии, особенно при повторном вмешательстве [14–17].

**ЦЕЛЬ** работы — анализ результатов повторной мЦФК у пациентов с рефрактерной оперированной глаукомой.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 74 пациента (46 мужчин и 28 женщин) в возрасте  $73,2\pm6,3$  года с развитой (13), далеко зашедшей (48) и терминальной (13) стадиями РГ. Длительность заболевания составляла от 3 до 25 лет (в среднем  $12,5\pm4,6$  года), у большинства (52) была больше 10 лет. Все пациенты неоднократно перенесли антиглаукомные лазерные (в среднем  $1,3\pm0,6$ ) и хирургические (в среднем  $1,75\pm0,70$ ) операции проникающего и непроникающего типа и находились на максимальном местном гипотензивном режиме (в среднем  $3,1\pm0,4$  препарата). До и после операции мЦФК всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию (пневмо- и методом Маклакова), биомикроскопию, компьютерную периметрию и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Полученные данные обобщены в таблице 1.

До операции у пациентов глаза были спокойны. У части больных отмечалась застойная инъекция глазного яблока, рубцовые изменения конъюнктивы в зоне ранее выполненных хирургических антиглаукомных вмешательств, фильтрационная подушка была облитерирована (рис. 1).

ОКТ заднего отрезка глазного яблока выполняли на приборе ОСТ-2000 3D (Торсоп). При обследовании оценивали состояние диска зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки: толщину слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне, толщину сетчатки в макулярной области. Компьютерную периметрию (Octopus 900) осуществляли больным со ІІ и ІІІ стадиями заболевания.

**Таблица 1.** Общие предоперационные показатели у пациентов с глаукомой (n = 74) **Table 1.** General preoperative parameters in patients with glaucoma (n = 74)

Стадия глаукомы Glaucoma stage	Возраст, годы Age, years	Количество операций в анамнезе Number of previous operations	MKO3 BCVA	ВГД ІОР	Количество гипотензивных препаратов Number of hypotensive medications
II n= 13	$68,0 \pm 8,6$	$1,7 \pm 0,6$	$0,71 \pm 0,11$	$28,2 \pm 8,7$	$2,7 \pm 0,3$
$ III \\ n = 48 $	$75,0 \pm 7,2$	$2,1 \pm 0,4$	$0,45 \pm 0,12$	$29,6 \pm 7,6$	$3,0 \pm 0,4$
IV n = 13	$78,0 \pm 6,3$	$2,3 \pm 0,5$	$0,003 \pm 0,001$	$34,1 \pm 8,1$	$3,2 \pm 0,5$







**Рис. 1.** Глаза пациентов с развитой (A), далеко зашедшей (Б) и терминальной (В) стадиями рефрактерной глаукомы после перенесенных антиглаукомных операций

Fig. 1. Eyes of patients with moderate (A), advanced (B) and terminal (B) stages of refractory glaucoma after undergoing antiglaucoma operations

Техника операции. Процедуру мЦФК выполняли с использованием прибора SUPRA 810 (Quantel Medical, Франция). Независимо от стадии глаукомы во время первой процедуры применялись базовые параметры лазера: энергия — W = 2000 мВт, скважность — 31,3%, время воздействия на обе полусферы — 160 с (100 Дж лазерной энергии). Во время повторной процедуры мЦФК параметры лазерной энергии были увеличены (до 125 Дж). Указанные параметры находятся в безопасной и эффективной зоне значений лазерной энергии при проведении мЦФК (рис. 2) [12].

После обработки операционного поля больного антисептиком и субтеноновой анестезии с помощью 2,0 мл анестетика проводилась секторальная мЦФК вышеуказанными параметрами в нижней и верхней полусфере глазного яблока, исключая 3 и 9 ч (рис. 3). Осложнений операции не отмечено.

Назначались инстилляции антисептика и нестероидного противовоспалительного препарата за 2 дня до операции и далее 3 раза в день после нее в течение 2 нед. Дополнительно после операции применяли глюкокортикостероиды 3 раза в день в течение 2 нед.

Статистическая обработка результатов включала

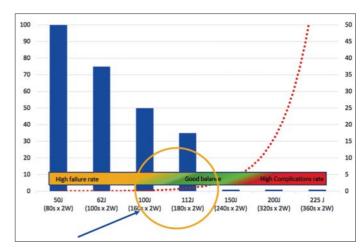
определение среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения. Различия оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при p < 0.05.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

После анализа данных предоперационного обследования всем 74 пациентам с РГ были определены показания к проведению мЦФК. Пациенты находились под офтальмологическим контролем до операции, через 5—7 дней и далее через 1, 3, 6, 9, 12, 15 мес после первой операции. Наблюдение за

**Рис. 3.** Этапы проведения процедуры мЦФК. А — субтеноновая анестезия, Б — разметка: 3 мм от лимба, В — верхняя полусфера, Г — нижняя полусфера

**Fig. 3.** Stages of the micropulse transscleral cyclophotocoagulation (MP-TSCPC) procedure. A — subtenon anesthesia,  $\mathbf{5}$  — marking: 3 mm from the limb, B — upper hemisphere,  $\mathbf{\Gamma}$  — lower hemisphere



**Рис. 2.** Параметры лазерной энергии (стрелкой указаны безопасные параметры). Представлены по данным F. Sanchez et al., 2018 [12]

**Fig. 2.** Parameters of laser energy (safe parameters are indicated by an arrow). Presented according to F. Sanchez, et al., 2018 [12]







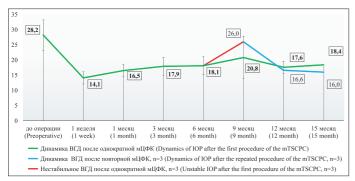


пациентами после повторной мЦФК проводилось по той же схеме в сроки до 3-12 мес после операции.

Течение раннего послеоперационного периода у всех больных проходило спокойно. При осмотре в ранние сроки отмечался умеренный отек бульбарной конъюнктивы, отсутствовала перикорнеальная инъекция глазного яблока, влага передней камеры была прозрачной.

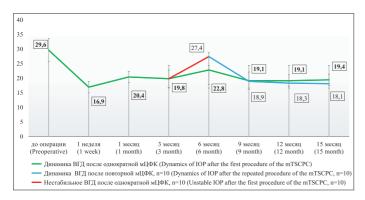
Динамика ВГД после первой мЦФК была различной. В ранние сроки гипотензивный эффект был достигнут во всех случаях. В дальнейшем ВГД оставалось стабилизированным у 10 из 13 пациентов с развитой стадией, у 38 из 48 с далеко зашедшей стадией, у 9 из 13 с терминальной стадией в сроки от 3 до 12 мес наблюдения (рис. 4—6).

Анализ результатов показал, что после первого вмешательства у 61 больного с развитой (13) и далеко зашедшей (48) стадиями функциональные результаты были стабильны в течение всего периода наблюдения, оставаясь на дооперационном уровне, а параметры диска зрительного нерва и сетчатки по данным ОКТ остались в тех же значениях.

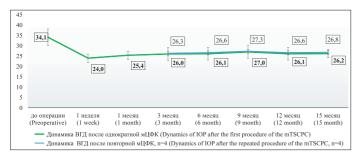


**Рис. 4.** Динамика ВГД у пациентов со II стадией рефрактерной глаукомы

Fig. 4. Dynamics of IOP in patients with stage II refractory glaucoma



**Рис. 5.** Динамика ВГД при III стадии рефрактерной глаукомы **Fig. 5.** Dynamics of IOP in stage III refractory glaucoma



**Рис. 6.** Динамика ВГД при IV стадии рефрактерной глаукомы **Fig. 6.** Dynamics of IOP in stage IV refractory glaucoma

У 17 (23,0 %) пациентов с нестабильным ВГД после первой мЦФК были определены показания к повторной процедуре, которая была выполнена через 3 (4 пациента), 6 (9 пациентов) и 9 (4 пациентов) мес после первого вмещательства.

Дополнительных особенностей течения послеоперационного периода при повторной мЦФК не отмечено. Как и после первой, так и после повторной операции гипотензивный эффект в ранние сроки был достигнут во всех случаях. Сохранение гипотензивного эффекта зависело от стадии заболевания (табл. 2).

У 3 пациентов с развитой стадией заболевания с исходным средним ВГД  $26.0\pm3.2$  мм рт. ст. компенсация ВГД сохранялась до 6 мес наблюдения, составив в среднем  $16.0\pm1.8$  мм рт. ст. (р < 0.05; снижение на 38.5% от исходного уровня).

Схожие результаты отмечены и в группе больных с далеко зашедшей стадией заболевания. Так, в сроки 3 мес после проведения процедуры отмечалось снижение ВГД в среднем с  $27,4\pm4,0$  до  $18,9\pm2,3$  мм рт. ст. (р < 0,05; снижение на 31,0% от исходного уровня) с последующей компенсацией ВГД до  $18,1\pm2,0$  мм рт. ст. через 9 мес после операции (снижение на 33,9%; р < 0,05).

Закономерно, что наименее эффективное снижение ВГД зафиксировано у больных с терминальной стадией глаукомы. После проведения повторного вмешательства у 4 больных через 12 мес отмечалось снижение ВГД в среднем до  $26.8 \pm 2.9$  мм рт. ст. (на 21.4 %; p < 0.05). И хотя после повторной процедуры не удалось достичь давления цели, больные отметили субъективное и клиническое улучшение: уменьшение боли и чувства тяжести в глазу, а также застойной инъекции и отека роговицы.

Количество применяемых гипотензивных препаратов после проведенной повторной мЦФК при II и III стадиях глаукомы значимо снизилось в среднем с  $2,9\pm0,4$  до  $2,3\pm0,3$  без назначения дополнительных препаратов (табл. 3).

Максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями заболевания за весь период наблюдения оставалась на дооперационном уровне (табл. 4).

За весь период наблюдения параметры диска зрительного нерва и сетчатки по данным ОКТ остались в тех же значениях (табл. 5).

Пациентам с развитой и далеко зашедшей стадиями оценивали в динамике поля зрения с помощью статической компьютерной периметрии OCTOPUS 900 по программе 30-2. Значимых изменений за период наблюдения не выявлено (табл. 6).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение РГ представляет собой одну из сложнейших задач современной офтальмологии в силу ее особой устойчивости к традиционно применяемым методам лечения [1—5]. В качестве альтернативы традиционной терапии РГ была предложена непрерывная диод-лазерная ЦФК [6, 7]. Этот метод снижает ВГД за счет фотодеструкции пигментированного и непигментированного эпителия цилиарного тела и увеличения дренажа водянистой влаги через увеосклеральный путь [6, 7, 10]. Однако наличие серьезных осложнений этого воздействия привело к разработке нового подхода к лазерному лечению глаукомы, известного как мЦФК с использованием инфракрасного диодного лазера с длиной волны 810 нм [7, 10, 14, 18]. Отличительной особенностью данной методики является то, что при мЦФК

**Таблица 2.** Динамика ВГД (мм рт. ст.) после проведения повторной мЦФК (n = 17) **Table 2.** Dynamics of IOP (mmHg) after repeated micropulse transscleral cyclophotocoagulation (n = 17)

Стадия глаукомы Glaucoma stage	ВГД до операции IOP before surgery	BГД через 3 мес IOP in 3 months	BГД через 6 мес IOP in 6 months	BГД через 9 мес IOP in 9 months	ВГД через 12 мес IOP in 12 months	% снижения % of decrease
II $n = 3$	$26,0 \pm 3,2$	$16,6 \pm 1,9$	$16,0 \pm 2,3$	_	_	38,5
III n = 10	$27,4 \pm 4,0$	$18,9 \pm 2,3$	$18,3 \pm 2,0$	$18,1 \pm 2,9$	_	33,9
IV n = 4	$34,1 \pm 3,9$	$26,6 \pm 3,2$	$27,3 \pm 2,9$	$26,6 \pm 3,1$	$26,8 \pm 3,2$	21,4

**Таблица 3.** Количество применяемых гипотензивных средств (n = 17)

**Table 3.** The number of antiglaucoma medications (n = 17)

Стадии глаукомы Glaucoma stage	Количество гипотензивных препаратов The number of antiglaucoma medications			
	до операции через 6—12 мес достовернос before surgery in 6—12 months p value			
Pазвитая Moderate n = 3	$2,6 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,3$	p < 0,05	
Далеко зашедшая Advanced n = 10	$3,0 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,3$	p < 0,05	
Терминальная Terminal n = 4	$3,2 \pm 0,6$	$2.9 \pm 0.4$	p > 0,05	

**Таблица 4.** МКОЗ до и после повторной мЦФК (n = 17)

**Table 4.** BCVA before and after repeated micropulse transscleral cyclophotocoagulation (n = 17)

Стадии глаукомы Glaucoma stage	Острота зрения в различные сроки наблюдения Visual acuity at various times of observation				
	до операции через 6 мес через 15 ме before surgery after 6 months after 15 mon				
Развитая Moderate n = 3	$0,79 \pm 0,09$	$0.75 \pm 0.05$	$0,77 \pm 0,09$		
Далеко зашедшая Advanced n = 10	$0,52 \pm 0,13$	$0,50 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,10$		
Терминальная Terminal n = 4	$0,004 \pm 0,001$	$0,003 \pm 0,001$	$0,003 \pm 0,001$		

**Таблица 5.** Параметры ОКТ сетчатки и зрительного нерва до и после повторной мЦ $\Phi$ K (n = 17)

Table 5. OCT retinal and optic nerve parameters before and after repeated micropulse transscleral cyclophotocoagulation (n = 17)

Параметры Parameters	Стадия глаукомы Glaucoma stage	Сроки наблюдения Terms of observation		
		до операции before surgery	через 6—9 мес after 6—9 months	через 12 мес after 12 months
Средняя толщина RNFL, мкм Average RNFL thickness, µm	$ \Pi = 3 $	$74,4 \pm 17,6$	$73,4 \pm 18,0$	75,2 ± 15,6
	$   \begin{array}{c}     \text{III} \\     \text{n} = 10   \end{array} $	$46,6 \pm 8,5$	$46.8 \pm 6.2$	$46,7 \pm 7,1$
Толщина сетчатки в макулярной зоне, мкм	$ \Pi = 3 $	$220,4 \pm 16,6$	222,6 ± 17,3	224,6 ± 14,8
Macula retinal thickness, μm	III n = 10	$218,4 \pm 12,5$	216,1 ± 11,9	$217.8 \pm 13.2$

**Таблица 6.** Данные статической периметрии до и после мЦ $\Phi$ K (n = 17)

**Table 6.** Data of static perimetry before and after micropulse transscleral cyclophotocoagulation (n = 17)

Параметр Рагатеter	Стадия глаукомы Glaucoma stage	Сроки набл Terms of obs	
		до операции before surgery	через 6—9 мес after 6—9 months
MD (mean deviation), dB	$ \Pi \\ n = 3 $	$8,28 \pm 1,28$	$8,05 \pm 1,19$
	III n = 10	$14,7 \pm 2,2$	15,27 ± 1,96

осуществляется серия повторяющихся коротких импульсов лазерной энергии со стандартным рабочим циклом 31,3 % [10, 11, 13, 14]. Такой характер доставки энергии не приводит к развитию коагуляционного некроза и потенциально снижает частоту осложнений [10, 11, 15–17].

Данные литературы и собственные результаты показывают эффективность и безопасность мЦФК при лечении РГ [16—17, 19]. Эффективность мЦФК оценивается с помощью шкалы Каплана — Мейера [12], основными параметрами которой являются показатели снижения ВГД в долгосрочной перспективе, отсутствие показаний к назначению дополнительных гипотензивных средств, отсутствие осложнений и дополнительной хирургии глаукомы, кроме мЦФК [12].

Опубликованные ранее и полученные в настоящей работе собственные результаты показали, что стабилизация ВГД в течение 15 мес после проведения однократной мЦФК у больных с оперированной РГ различной стадии отмечалась в 57 (77,0%) из 74 случаев. При этом динамика ВГД после первой мЦФК была различной. Если в ранние сроки гипотензивный эффект был достигнут во всех случаях, то в дальнейшем ВГД после первой мЦФК в сроки от 3 до 15 мес наблюдения было стабилизировано у 10 из 13 пациентов при развитой, у 38 из 48 при далеко зашедшей, у 9 из 13 больных при терминальной стадии. Через 3 (4 пациента), 6 (10 больных) и 9 (3 больных) мес наблюдения эффект первой процедуры снизился у 17 пациентов. Снижение ВГД было заметно меньше 20% от исходного уровня, что и потребовало проведения повторной мЦФК без дополнительного хирургического вмешательства.

Анализ результатов показал, что после первого вмешательства отсутствовали осложнения операции и послеоперационного периода, функциональные показатели были стабильны: МКОЗ у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями заболевания за весь период наблюдения оставалась на дооперационном уровне, а параметры диска зрительного нерва и сетчатки по данным ОКТ остались в тех же значениях

Аналогичные результаты отмечались и после повторного проведения мЦФК в анализируемой группе больных. Течение операции и послеоперационного периода у всех больных проходило спокойно. Через 3-12 мес наблюдения отмечалось снижение ВГД при развитой, далеко зашелшей и терминальной стадиях заболевания соответственно на 38,5, 33,9 и 21,4 % от исходного уровня. Кроме того, количество применяемых гипотензивных капель при II и III стадиях глаукомы значимо снизилось, в среднем с  $2.9 \pm 0.4$ до  $2,3 \pm 0,3$ , без назначения дополнительных препаратов, а функциональные результаты по данным обследования были стабильны. Ни в одном случае не потребовалось проведения иного антиглаукомного хирургического вмешательства. Таким образом, полученные результаты в анализируемой группе больных свидетельствуют об эффективности успеха проведенного лечения и соответствуют оценке по шкале Каплана — Мейера [12].

Следует отметить, что в литературе обнаружено только несколько работ, посвященных повторной мЦФК. При этом одни авторы рекомендуют использовать более высокие показатели лазерной энергии в сравнении с первой процедурой, другие склоняются к более низким уровням, но с возможностью многократного повторения вмешательства [11, 13, 14, 16].

Исследования, в которых при мЦФК применялись относительно низкие уровни энергии (≤ 100 Дж и ≤ 160 с), показали умеренные результаты (снижение ВГД примерно на 30 %) в краткосрочной перспективе (около месяца). Но во многих случаях для поддержания эффекта в средне-

срочные сроки потребовалось более одного сеанса мЦФК (до 3) [12, 20—22], в связи с чем некоторые авторы отказались от метода [11].

Стратегию низких энергий выбрали также А. Тап и соавт. [13], используя настройки лазера с суммарной энергией 62,5 Дж у 40 больных с РГ, и получили положительный результат лишь в 26 случаях. Четырнадцати (35 %) больным из 40 потребовалась повторная операция, после которой в 9 случаях ВГД вновь декомпенсировалось, и, учитывая низкую суммарную эффективность, авторы отказались от третьего сеанса мЦФК.

Аналогичную тактику щадящей лазерной энергии выбрали М. Aquino и соавт. [10], проведя мЦФК у 24 больных. После 18 мес наблюдения лишь в 52 % случаев (13 из 24 пациентов) были достигнуты критерии успеха (снижение базового ВГД на 30 %), остальным больным в дальнейшем потребовалось проведение второго и третьего сеанса лазерного лечения.

Другие авторы придерживаются противоположной тактики лечения. Так, ретроспективное описание серии из 79 пациентов с РГ, которым была проведена мЦФК, опубликовали А. Williams и соавт. [11], которые применяли более длительное время лечения — 300 с на обе полусферы глазного яблока (187,8 Дж). В послеоперационном периоде в среднем наблюдалось снижение ВГД на 51 % от среднего базового уровня. И тем не менее дополнительное применение мЦФК потребовалось для 10 глаз (12,6 %), у 8 из которых ВГД компенсировалось в сроки между 1-м и 3-м месяцами после лечения.

А. Garcia и соавт. [23] провели ретроспективный анализ 116 операций мЦФК, в котором увеличение энергии воздействия регулировалось временем (более 180 с и менее 180 с). Положительный эффект достигнут в 66,4 % случаев. Статистически достоверной разницы в эффективности в зависимости от времени воздействия авторами не получено, однако авторы указывают, что количество осложнений на глазах при более продолжительном воздействии было выше, чем при меньшей длительности. В 22 (19,0 %) случаях пациентам потребовалась повторная процедура мЦФК.

Вопросы выбора энергии напрямую связаны с осложнениями операции и послеоперационного периода. Действительно, верхний уровень общей энергии, который может быть применен, в основном ограничен появлением осложнений. Так, А. Williams и соавт. [11] и М. Етапиеl и соавт. [16] использовали до 200 и 225 Дж энергии и получили снижение ВГД от базового уровня на 46 и 60 % соответственно. Тем не менее осложнения составили более 45 % случаев в обоих исследованиях. Наиболее распространенными осложнениями были снижение зрения, хроническая гипотония, увеит.

F. Sanchez и соавт. [12] провели сравнительный анализ лечения 17 пациентов с уровнем энергии мЦФК в диапазоне от 62 до 112 Дж. Общая эффективность оказалась невысокой — 27,3 %. Однако при использовании лазерной энергии 112 Дж у пациентов достигнуто 75 % успеха и снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем на 34 %. У всех пациентов, получивших низкий уровень энергии (62 Дж), ВГД оставалось некомпенсированным. Ни в одном случае осложнений не наблюдалось.

Анализ имеющихся данных литературы и собственных исследований позволяет предположить, что оптимальный баланс эффективности/безопасности с минимальным побочным действием при различных стадиях глаукомы находится в безопасной и эффективной зоне значений лазерной энергии в диапазоне от 112 до 150 Дж (см. рис. 2) [12, 19, 24, 25].

Собственные исследования показали, что первоначальное применение лазерной энергии в 100 Дж при мЦФК у 74 пациентов привело к компенсации ВГД у 57 (77,0 %) больных с различной стадией глаукомы до 15 мес наблюдения и лишь 17 (23,0 %) пациентам потребовалось повторное вмешательство в сроки 3 (4 пациента), 6 (10 пациентов), 9 (3 пациента) мес после первой процедуры. При повторном вмешательстве использовалось 125 Дж лазерной энергии, что позволило добиться компенсации ВГД при 6-9-месячном сроке наблюдения у всех больных с развитой и далеко зашедшей стадией глаукомы (13 больных). При терминальной стадии заболевания (4 больных) удалось снизить ВГД на 21,4 % от исходного уровня, получить субъективное и клиническое улучшение. Данные параметры лазера обеспечили неосложненное течение операции и послеоперационного периода. Анализ результатов повторного вмешательства выявил стабильное состояние остроты зрения и параметров диска зрительного нерва по данным ОКТ, а количество применяемых гипотензивных препаратов после проведенных процедур мЦФК при II и III стадиях глаукомы значимо снизилось в среднем с  $2.9 \pm 0.4$  до  $2.3 \pm 0.3$ . При терминальной стадии заболевания уменьшение количества гипотензивных средств было менее значимо (p > 0.05).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение как однократной, так и повторной мЦФК с лазерной энергией 100 и 125 Дж является безопасным и эффективным методом лечения рефрактерных форм глаукомы различных стадий. Анализ результатов, оцениваемых по шкале Каплана — Мейера, показал, что проведение первичной мЦФК с лазерной энергией 100 Дж оказалось эффективной процедурой у 57 (77,0 %) из 74 пациентов в сроки наблюдения 15 мес. Проведение повторной мЦФК у 17 пациентов с большей энергией воздействия (125 Дж) привело к снижению ВГД при развитой на 38,5 % от исходного, при далеко зашедшей — на 33,9 % и при терминальной стадии заболевания — на 21,4 % к 3-12 мес наблюдения. Изучение микроимпульсного лазерного воздействия показало, что возможен пересмотр базовых параметров процедуры мЦФК со 100 до 125 Дж для достижения более длительного и одновременно безопасного гипотензивного эффекта у больных с РГ.

#### Литература/References

- Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Egorov E.A. National Guidelines for Glaucoma Practitioners. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian)].
- Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Астахов С.Ю., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2006; 7 (1): 25—7. [Astakhov Yu.S., Egorov E.A., Astakhov S.Yu., Brezel Y.A. Surgical treatment of refractory glaucoma. RMJ. Clinical Ophthalmology. 2006; 7 (1): 25—7 (in Russian)].
- Еричев В.П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. Вестник офтальмологии. 2000; 116 (5): 8–10. [Erichev V.P. Refractory glaucoma: treatment features. Vestnik oftal'mologii. 2000; 116 (5): 8–10 (in Russian)].
- Бессмертный А.М., Червяков А.Ю. Применение имплантатов в лечении рефрактерной глаукомы. Глаукома. 2001; 1: 44–7. [Bessmertny A.M., Chervyakov A. Yu. The use of implants in the treatment of refractory glaucoma. Glaucoma. 2001; 1: 4–7 (in Russian)].
- 5. Бессмертный А.М. К вопросу о дифференцированном хирургическом лечении основных форм рефрактерной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002; 3 (2): 59–60. [Bessmertny A.M. On the issue of differentiated surgical treatment of the main forms of refractory glaucoma. RMJ. Clinical Ophthalmology. 2002; 3 (2): 59–60 (in Russian)].
- Краснов М.М., Наумиди Л.П. Транссклеральная контактная лазерная циклофотокоагуляция при глаукоме. Вестник офтальмологии. 1988; 104 (4): 35–9. [Krasnov M.M., Naumidi L.P. Transscleral contact laser cyclophotocoagulation for glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 1988; 104 (4): 35–9 (in Russian)].

- Бойко Э.В., Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Сравнительная оценка диод-лазерной термотерапии и лазеркоагуляции как методов циклодеструкции (экспериментальное исследование). Практическая медицина. 2012; 59 (4–1): 175–9. [Boyko E.V., Kulikov A.N., Skvortsov V.Y. Comparative evaluation of diode laser thermotherapy and laser coagulation as methods of cyclodestruction (experimental study). Practical medicine. 2012; 59 (4–1): 175–9 (in Russian)].
- Zaarour K., Abdelmassih Y., Arej N., et al. Outcomes of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma patients. J. Glaucoma. 2019; 28 (3): 270–5. https://doi: 10.1097/IJG.000000000001174
- Maslin J.S., Chen P.P., Sinard J., Nguyen A.T., Noecker R. Histopathologic changes in cadaver eyes after MicroPulse and continuous wave transscleral cyclophotocoagulation. Canadian Journal of Ophthalmology. 2020; 55 (4): 330–5. https://doi:10.1016/j.jcjo.2020.03.010
- Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015; 4 3(1): 40–6. https://doi: 10.1111/ceo.12360 pmid: 24811050
- Williams A.L., Moster M.R., Rahmatnejad K., et al. Clinical efficacy and safety profile of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. J. Glaucoma. 2018; 27 (5): 445–9. https://doi: 10.1097/ IJG.0000000000000934 pmid: 29521718
- Sanchez F. G., Lerner F., Sampaolesi J., Noecker R., et al. Efficacy and Safety of Micropulse(R) Transscleral Cyclophotocoagulation in Glaucoma. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2018; 93 (12): 573–9. https://doi: 10.1016/j.oftal.2018.08.003 pmid: 30290978
- Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., et al. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. Clin. Exp. Ophtalmol. 2010; 38 (3): 266–72. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
- Aquino M.C., Lim D., Chew P.T. Micropulse P3™(MP3) Laser for Glaucoma: An Innovative Therapy. J. Cur. Glaucoma Pract. 2018; 12 (2): 51–2. https://doi: 10.5005/jp-journals-10008-1244
- Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 4: 95–8. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V., Eliseeva M.A. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in combined surgical treatment of refractory glaucoma. Modern technologies in ophthalmology. 2019; 4: 95–8 (in Russian)]. https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-4-95-98
- Emanuel M.E., Grover D.S., Fellman R.L., et al. Micropulse Cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. J. Glaucoma. 2017; 26 (8): 726–9. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000715
- Souissi S., Baudouin C., Labbé A., Hamard P. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation using a standard protocol in patients with refractory glaucoma naive of cyclodestruction. Eur. J. Ophthalmol. 2021; 31 (1): 112–9. https://doi: 10.1177/1120672119877586
- Schlote T., Greb M., Kynigopoulos M. Long-term results after transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory posttraumatic glaucoma and glaucoma in aphakia. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008; 246 (3): 405–10. https://doi:10.1007/s00417-007-0708-0
- Толчинская А.И., Иошин И.Э., Максимов И.В. Применение микроинвазивной циклофотокоагуляции (мЦФК) у пациентов с рефрактерной глаукомой. Современные технологии в офтальмологии. 2020; 4 (35): 151–2. [Tolchinskaya A.I., Ioshin I.E., Maksimov I.V. Application of microinvasive cyclophotocoagulation (MP-TSCPC) in patients with refractory glaucoma. Modern technologies in ophthalmology. 2020; 4 (35): 151–2 (in Russian)]. https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4-151-152
- Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Noecker R.J. Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and trans-scleral cyclophotocoagulation. Br. J. Ophthalmol. 2007; 91 (2): 248–52. https://doi:10.1136/bjo.2006.103580 pmid: 16987899
- Masi M., Lin S.C., Babic K. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation: Mid to long-term results. The 26th Annual AGS Meeting. Coronado: CA2017.
- Kuchar S., Moster M.R., Reamer C.B., Waisbourd M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. Lasers Med. Sci. 2016; 31 (2): 393–6. doi: 10.1007/s10103-015-1856-9
- Garcia G.A., Nguyen C.V., Yelenskiy A., et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. Ophthalmology Glaucoma, 2019; 2 (6): 402–12. doi: 10.1016/j.ogla.2019.08.009
- Nguyen M., Noecker M. Micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. The 26th Annual AGS Meeting. Coronado: CA2017.
- Shazly M., Tarek A. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in medically uncontrolled glaucoma. The 26th Annual AGS Meeting. Coronado: CA2017.

**Вклад авторов в работу:** И.Э. Иошин — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование рукописи, утверждение финального варианта статьи для публикации; А.И. Толчинская, И.В. Максимов, А.В. Ракова — участие в разработке концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование рукописи.

**Author's contribution:** I.E. Ioshin — conception and design of study, data analysis and interpretation, drafting and revising the manuscript critically for important intellectual content, approval of the version of the manuscript to be published; A.I. Tolchinskaya, I.V. Maksimov, A.V. Rakova — data analysis and interpretation, drafting and revising the manuscript critically for important intellectual content.

Поступила: 07.08.2021. Переработана: 14.08.2021. Принята к печати: 15.08.2021 Originally received: 07.08.2021. Final revision: 14.08.2021. Accepted: 15.08.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «Клиническая больница», ул. Лосиноостровкая, д. 45, Москва, 107143, Россия

**Игорь Эдуардович Иошин** — д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра офтальмологии

**Анна Ивановна Толчинская** — д-р мед. наук, врач-офтальмолог

**Иван Васильевич Максимов** — врач-офтальмолог

Анна Владимировна Ракова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

Для контактов: Анна Ивановна Толчинская, atolchinskaya@mail.ru

Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia **Igor E. Ioshin** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the Center of Ophthalmology

Anna I. Tolchinskaya — Dr. of Med. Sci., ophthalmologist

**Igor V. Maksimov** — ophthalmologist

Anna V. Rakova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist.

Contact information: Anna I. Tolchinskaya, atolchinskaya@mail.ru





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-26-33

## Спектр клинических проявлений первичной врожденной глаукомы по данным обращаемости в ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца

Л.А. Катаргина<sup>1</sup>, А.А. Сорокин<sup>1 ⊠</sup>, Н.Н. Арестова<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Панова<sup>1</sup>, Т.Б. Круглова<sup>1</sup>, Л.В. Коголева<sup>1</sup>, Т.В. Судовская<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва. 105062. Россия

<sup>2</sup> ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

**Цель** работы — анализ клинико-функциональных проявлений и характера течения различных стадий первичной врожденной глаукомы (ВГ) при разных сроках дебюта заболевания по данным обращаемости в отдел патологии глаз у детей НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Материал и методы. Обследован 191 пациент (320 глаз) с ВГ, из них 113 детей (191 глаз) — с первичной ВГ (ПВГ) в возрасте от месяца до 16 лет. Обследование включало стандартные офтальмологическое методы: авторефрактометрию, визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию; электрофизиологические методы: зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на вспышку, общую и ритмическую электроретинографию (ЭРГ), а также эхобиометрию (определение длины переднезадней оси (ПЗО) глаза). **Результаты.** Представлена подробная клинико-функциональная характеристика ПВГ, включая структурные и функциональные изменения при различных стадиях. У большинства детей с ПВГ глаукоматозный процесс уже достиг продвинутых стадий: среди ПВГ, выявленной к месяцу жизни, — в 71,1 % случаев, а с 1 до 12 мес — в 91,2 %. Отмечена вариабельность клинических проявлений, не всегда соответствующих стадиям заболевания. В частности, выявлена связь между прогрессированием заболевания и снижением амплитуды  $3B\Pi$  (p < 0,05), тогда как по показателям  $9P\Gamma$ и латентности  $3B\Pi$  такой связи не выявлено. Заключение. Несмотря на сравнительно раннее выявление ПВГ, глаукоматозное деструктивное повреждение глаза приводит к тяжелым, нередко необратимым, последствиям. Сроки манифестации ВГ определяются степенью врожденных нарушений в дренажной системе глаза, что в комплексе со вторичными структурными изменениями глаз (роговицы, ПЗО, сетчатки и зрительного нерва) определяет более тяжелый прогноз ВГ при раннем дебюте заболевания. Необходим поиск новых объективных критериев оценки тяжести и прогноза ВГ, что важно для сохранения зрительных функций, предупреждения слабовидения и слепоты.

**Ключевые слова:** врожденная глаукома; глаукомная оптическая нейропатия; электрофизиологические исследования; дети **Конфликт интересов:** отсутствует.

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

Для щитирования: Катаргина Л.А., Сорокин А.А., Арестова Н.Н., Панова А.Ю., Круглова Т.Б., Коголева Л.В., Судовская Т.В. Спектр клинических проявлений первичной врожденной глаукомы по данным обращаемости в ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 26-33. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-26-33

# The range of clinical manifestations of congenital glaucoma found in people seeking consultation at the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Lyudmila A. Katargina¹, Aleksandr A. Sorokin¹ <sup>™</sup>, Nataliya N. Arestova¹, Anna Yu. Panova¹, Tatiana B. Kruglova¹, Ludmila V. Kogoleva¹, Tatiana V. Sudovskaya¹

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia <sup>2</sup> Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, Faculty of Postgraduate Education, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia a.a.sorokin@inbox.ru

Purpose: to analyze clinical and functional manifestations and the course of different stages of primary congenital glaucoma (CG) at different times of the disease onset, using the data of admissions to the Department of Eye Pathology in Children of the Helmholtz Research Center of Eye Diseases. Material and methods. 191 patients (320 eyes) with CG, of which 113 were children (191) eyes with primary congenital glaucoma (PCG) aged 1 month to 16 years, underwent standard ophthalmological examination (autorefractometry, visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy), electrophysiological examination (flash VEP, ganzfeld and flicker ERG) and echobiometry (axial eye length measurement).

Results. A detailed clinical and functional characteristic of PCG, including structural and functional changes occurring at different stages. Most children with PCG showed advanced stages of the glaucomatous process: in cases where PCG was detected by 1 month of life, the advanced stages claimed 71.1 %, whilst the children diagnosed with PCG between 1 and 12 months of age, the advanced stages were found in 91.2 %. clinical manifestations were found to have variability, not always corresponding to the stages of the disease. In particular, we detected a correlation between disease progression and decreased VEP amplitude (p < 0.05), while no such correlation was found with respet to ERG parameters and VEP latency. Conclusion. Despite the fact that PCG is detected comparative early, the destructive glaucomatous eye damage leads to severe and often irreversible consequences. The timing of CG manifestation is determined by the degree of congenital abnormalities in the eye drainage system that, together with secondary structural changes of eyes (cornea, axial length, retina and ONH) entail a more severe prognosis of PCG in case of an early disease onset. New objective criteria are needed to assess the severity and prognosis of PCG, which is important for the preservation of visual functions, prevention of low vision and blindness.

**Keywords:** congenital glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; electrophysiological studies; children **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Katargina L.A., Sorokin A.A., Arestova N.N., Panova A.Yu., Kruglova T.B., Kogoleva L.V., Sudovskaya T.V. The range of clinical manifestations of congenital glaucoma found in people seeking consultation at the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 26-33 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-26-33

Врожденные глаукомы (ВГ) — группа тяжелых врожденных заболеваний, отличающихся полиморфизмом клиники и различным генезом повышения внутриглазного давления (ВГД). ВГ является редким, орфанным заболеванием: от 1 на 10 тыс. новорожденных в США и европейских странах до 1 на 1250 новорожденных в отягощенных популяциях — ближневосточных странах [1, 2]. Распространенность ВГ широко варьирует в зависимости как от исследуемой популяции, так и от того, какие формы глауком анализируются [3, 4]. Несмотря на современные методы диагностики и лечения, ВГ остается инвалидизирующим заболеванием, приводящим к слепоте в 8—10 % случаев [5], что обусловливает актуальность исследований по этой теме.

Принято деление ВГ на первичную, не связанную с другими аномалиями развития глаза и заболеваниями, и вторичную [6, 7]. Для первичной ВГ (ПВГ) характерна поздняя диагностика в связи с отсутствием ярких внешних проявлений и недооценкой или неправильной трактовкой ранней симптоматики (увеличение диаметра роговицы, светобоязнь, слезотечение) [3, 8, 9].

В патогенезе ПВГ значительная роль принадлежит генетическим факторам — от 10 до 40 % случаев являются генетически обусловленными. Заболеваемость ПВГ увеличивается, когда в популяции обнаруживается «эффект основателя» или высокий уровень кровного родства [8, 9]. Связь между кровным родством и более высокой заболеваемостью ПВГ статистически значимо подтверждается более высоким уровнем кровного родства у родителей пациентов с ПВГ, чем у родителей пациентов со вторичной ВГ [7]. Хотя заболеваемость ПВГ и возраст дебюта варьируют в зависимости от региона, небольшое преобладание мужчин очевидно как в азиатских, так и западных странах — около 65 % [10, 11]. В 70 % случаев заболевание носит двусторонний характер [12].

ПВГ может манифестировать в разном возрасте, однако первые симптомы, как правило, проявляются при рождении или в раннем детстве (до 3 лет). У большинства пациентов (около 60%) диагноз ставится в возрасте до 6 мес, а у 80% — в течение первого года жизни [2, 10]. В связи с разным характером течения ПВГ подразделяется на глаукому новорожденных, инфантильную и с отсроченной манифестацией [6].

Ввиду редкости заболевания и сложности диагностики ПВГ у детей раннего возраста в литературе недостаточно сведений о возможных корреляциях клинической картины и функциональной характеристики стадий заболевания при разных сроках его манифестации.

**ЦЕЛЬ** работы — анализ клинико-функциональных проявлений и характера течения различных стадий ПВГ при разных сроках дебюта заболевания по данным обращаемости в отдел патологии глаз у детей НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2014 по 2019 г. (5 лет) в отделе патологии глаз у детей ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца (далее — Центра) обследован 191 пациент (320 глаз) с ВГ (большинство — 113 детей, 197 глаз с ПВГ) в возрасте от месяца до 16 лет, в том числе 98 (51,3 %) мальчиков и 93 (48,7 %) девочки. За этот период 121 пациент обследован в динамике (от 6 мес до 5 лет). У 62 детей (62 глаза, 32,5 %) наблюдалось одностороннее поражение, у 129 (258 глаз, 67,5 %) — двустороннее.

Обследование включало стандартные офтальмологические методы (авторефрактометрию, визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию), электрофизиологические методы (зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на вспышку, общую и ритмическую электроретинографию) и эхобиометрию (определение длины передне-задней оси (ПЗО) глаза).

При ретроспективном анализе акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что почти у половины матерей детей с ПВГ (у 51 из 113; 45,1%) наблюдались осложнения во время беременности: чаще (41,2%) беременность протекала с угрозой прерывания (21 случай из 51), 29,4% матерей (15) переболели вирусными инфекциями, 13,7% (7) матерей перенесли токсикоз, у 7,8% (4) был гестоз, у 5,9% (3) выявлена анемия. В единичных случаях беременность протекала на фоне почечной недостаточности, гипотиреоза и повышенного артериального давления (АД). Достоверно известно о двух случаях близкородственных браков. Тринадцать детей имели перинатальное поражение ЦНС разной степени выраженности. Четверо детей родились недоношенными.

В работе использована Международная классификация детской глаукомы 2013 г. (World Glaucoma Association), в которой ВГ подразделяется на первичную и вторичную (ассоциированную с неприобретенными глазными аномалиями/синдромами и системными неприобретенными заболеваниями) [6]. Для оценки клинико-функциональных параметров ВГ использованы отечественные классификации, имеющие свои достоинства и недостатки [13, 14]. В отечественной, наиболее используемой в практике клинической классификации ВГ Э.С. Аветисова, Е.И. Ковалевского и А.В. Хватовой (1987) [13] основным критерием прогрессирования глаукоматозного процесса служит стадия заболевания, которая, в отличие от

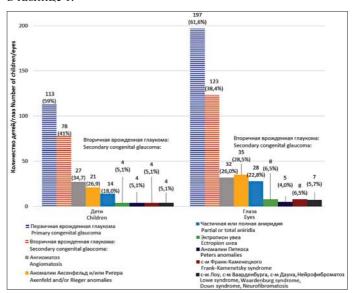
глауком у взрослых пациентов, определяется не по данным периметрии, а по увеличению диаметра роговицы и длины ПЗО глаз детей, поскольку у большинства детей ВГ протекает с увеличением этих параметров — растяжением роговицы и глазного яблока, особенно в первые 3 года жизни. В клинико-патогенетической классификации Е.Е. Сомова (1992) [14] для оценки тяжести процесса, помимо диаметра роговицы, обоснованно добавлена величина экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) и состояние зрительных функций. Однако на практике нередко затруднительно отнести ВГ к той или иной стадии в связи с несоответствием различных показателей и трудностями оценки зрительных функций.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Структура ВГ (191 ребенок, 320 глаз) по данным обращаемости в отдел патологии глаз у детей НМИЦ ГБ им. Гельмгольца представлена на диаграмме (рисунок).

Как видно из данных, представленных в диаграмме, большинство случаев — 59% детей (197 глаз) — были с ПВГ. В структуре вторичных глауком (ВВГ) преобладали аномалии Аксенфельда и/или Ригера (35 глаз, 28,5% от вторичных глауком), ангиоматоз (32 глаза, 26,0%), частичная или полная аниридия (28 глаз, 22,8%).

Результаты проведенного анализа сроков манифестации первичной и вторичной глаукомы представлены в таблице 1.



**Рисунок.** Частота различных форм врожденной глаукомы (191 ребенок, 320 глаз детей с врожденной глаукомой) **Figure.** Frequency of different forms of congenital glaucoma (191 children, 320 eyes of children with congenital glaucoma)

**Таблица 1.** Сравнительный анализ сроков манифестации при первичной и вторичной глаукоме у детей **Table 1.** Comparative analysis of the period of manifestation in primary and secondary glaucoma in children

Формы врожденной глаукомы	Возраст детей на момент манифестации врожденной глаукомы Age of children at the time of congenital glaucoma manifestation				
Types of congenital glaucoma	до месяца until 1 month	от 1 до 6 мес 1 to 6 month	от 6 до 12 мес 6 to 12 month	от 1 до 3 лет from 1 to 3 years	старше 3 лет older than 3 years
Первичная Primary n = 113 (100 %)	45 (39,8 %)	50 (44,2 %)	7 (6,2 %)	2 (1,8 %)	9 (8,0 %)
Вторичная Secondary n = 78 (100 %)	36 (46,2 %)	17 (21,8 %)	7 (9,0 %)	5 (6,4 %)	13 (16,6 %)

**Примечание.** n -количество детей. **Note.** n -number of children.

Как видно из таблицы 1, ранняя манифестация глаукомы (до месяца) наступала с почти одинаковой частотой при первичной и вторичной глаукоме: у 39,8 и 46,2 % детей соответственно. Однако уже к возрасту 6 мес ПВГ выявлялась гораздо чаще (в 84,0 % случаев), чем ВВГ (68,0 %) (р < 0,05).

В возрасте более года ВВГ выявлялась гораздо чаще (p < 0.001), чем ПВГ: у каждого 5-го (23,0%) ребенка — ВВГ, у каждого 10-го (9,8%) — ПВГ. В редких случаях при двусторонней форме процесс манифестировал в разные сроки с разницей от месяца до года.

При ПВГ двустороннее поражение наблюдалось у 84 детей (74,3 % из 113 детей с ПВГ) и встречалось достоверно чаще (р < 0,05), чем при ВВГ, — 45 детей (57,7 % из 78 детей с ВВГ).

В настоящей статье представлены результаты детального изучения клинико-функциональных особенностей ПВГ. Анализ частоты различных стадий ПВГ в зависимости от возраста детей на момент дебюта заболевания представлен в таблице 2.

Из данных, представленных в таблице 2, обращает на себя внимание, что среди ПВГ, выявленной даже на 1-м месяце жизни ребенка, глаукоматозный процесс в большинстве в 71,1 % случаев — уже достиг продвинутых стадий, в том числе в 31,1 % — развитой стадии и в 40 % — далеко зашедшей, а с 1 до 12 мес почти у всех детей — в 91,2 % — отмечены продвинутые стадии, в том числе в 50,9 % — развитая и в 40,3 % — далеко зашедшая. Как видим, при ранней манифестации ПВГ (к моменту рождения и на протяжении первого месяца жизни) у большей части детей уже наступила развитая или далеко зашедшая стадия заболевания, что свидетельствует о грубых нарушениях в дренажной системе глаза, даже несмотря на сравнительно раннее выявление ПВГ. Таким образом, клинические проявления — стадия глаукомы при ее выявлении — зависят не только от качества диагностики, но и от выраженности нарушений в дренажной системе глаза, которые могут иметься уже к моменту рождения.

Среди детей с манифестацией ПВГ позднее года частота продвинутых стадий составила 90.9% и была практически идентична аналогичному показателю при раннем, до года, выявлении ПВГ (p > 0.05). Аналогичная структура ПВГ у детей грудного возраста в сравнении с ПВГ с более поздней манифестацией (после года) свидетельствует о том, что на тяжесть течения ПВГ и сроки ее манифестации, помимо сроков дебюта, в значительной мере влияет степень врожденных нарушений дренажного аппарата: чем более выражены морфологические изменения со стороны структур глаза, тем раньше возникает ВГ.

Для оценки клинических признаков ПВГ и их взаимосоответствия различным стадиям ВГ мы провели анализ каждого признака в отдельности применительно к совокупной оценке стадии заболевания.

Анализ диаметра роговицы показал, что у большинства детей с начальной стадией ПВГ этот показатель был менее 12 мм (73,9%), тогда как в развитой стадии более чем в половине случаев (52,5%) был в пределах от 12 до 14 мм. В далеко зашедшей стадии почти в трети случаев (27,0% от 89 глаз с известным диаметром роговицы в далеко зашедшей стадии) диаметр роговицы превышал 16 мм, а более чем в половине случаев (50, 56,2% от 89 глаз соответственно) находился в пределах от 12 до 14 мм. По нашим данным, диаметр роговицы глаз детей с ПВГ не всегда соответствовал установленной стадии глаукомы.

Согласно классификации ВГ Э.С. Аветисова, Е.И. Ковалевского, А.В. Хватовой, при начальной стадии диаметр роговицы превышает возрастную норму не более чем на 2 мм, при развитой — на 3 мм, далеко зашедшей — на 4 и более мм [13]. По классификации Е.Е. Сомова при начальной стадии диаметр роговицы не выше 12 мм, при развитой — 14 мм, при далеко зашедшей — выше 14 мм [14].

Выявленное нами отсутствие прямой корреляции диаметра роговицы со стадией ВГ может быть обусловлено существенной изменчивостью этих параметров детского глаза.

Анализ состояния роговицы 197 глаз детей с ПВГ показал, что в большинстве случаев (145; 73,6%) отмечались ее помутнения различной степени (табл. 3): стрии Хааба (137;69,6%), из них треть — с отеком роговицы (61;31,0%), эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы (8;4,0%). Роговицы сохраняли прозрачность менее чем в трети случаев (52; 26,4%).

Как видно из данных таблицы 3, в глазах с начальной стадией ПВГ (24 глаза) роговица сохраняла свою прозрачность в большинстве случаев — 75 %, поскольку почти у всех (23 из 24 глаз) глаукома была компенсированной, в более поздних стадиях частота и тяжесть изменений роговицы нарастали: помутнение роговицы в начальной стадии ПВГ отмечено только в четверти случаев (25 %), в развитой — уже в 70,0 %, в далеко зашедшей — в 87,4 %, что значительно снизило визуальный прогноз заболевания, который во многом зависит от сохранения прозрачности роговицы. Однако уровень прозрачности роговицы не оценивается ни в одной из приведенных выше классификаций ВГ.

Оценка состояния роговицы показала, что при наличии компенсированного глаукоматозного процесса частота помутнений роговицы коррелирует с тяжестью ВГ, однако у значительного числа детей с развитой и далеко зашедшей стадиями роговица остается прозрачной (30 и 12,6 % соответственно), что, с одной стороны, влияет на прогноз по зрению, а с другой стороны, свидетельствует о разных ком-

**Таблица 2.** Частота различных стадий ПВГ в зависимости от возраста дебюта заболевания **Table 2.** Frequency of different stages of primary congenital glaucoma (PCG) depending on the age of the disease debut

Стадия ПВГ на момент первичного обращения в Центр	Возраст детей при выявлении различных стадий ПВГ Age of children at identification of different stages of PCG			
PCG stage at the time of first visit to the Center	до месяца until 1 month	от 1 до 12 мес 1 to 12 months	старше года older than 1 year	
Начальная Early	13 (28,9 %)	5 (8,8 %)	1 (9,1 %)	
Развитая Moderate	14 (31,1 %)	29 (50,9 %)	8 (72,7 %)	
Далеко зашедшая Advanced	18 (40,0 %)	23 (40,3 %)	2 (18,2 %)	
Всего детей Total number of children	45 (100 %)	57 (100 %)	11 (100 %)	

**Таблица 3.** Состояние роговицы при разных стадиях ПВГ у детей (197 глаз) **Table 3.** Corneal condition at different stages of PCG in children (197 eyes)

Стадия глаукомы, уточненная после комплексного офтальмологического обследования Glaucoma stage confirmed after a comprehensive ophthalmologic examination	Состояние роговицы						
	прозрачная transparent	помутнение роговицы					
		всего total	стрии Хааба Haab's striae	стрии Хааба с отеком роговицы Haab's striae with corneal edema	эндотелиально- эпителиальная дистрофия роговицы endothelial-epithelial corneal dystrophy		
Начальная Early n = 24 (100 %)	18 (75,0 %)	6 (25,0 %)	4 (16,7 %)	2 (8,3 %)	_		
Развитая Moderate n = 70 (100 %)	21 (30,0 %)	49 (70,0 %)	29 (41,5 %)	19 (27,1 %)	1 (1,4 %)		
Далеко зашедшая Advanced n = 103 (100 %)	13 (12,6 %)	90 (87,4 %)	43 (41,8 %)	40 (38,8 %)	7 (6,8 %)		

**Примечание.** п — количество обследованных глаз.

**Note.** n — number of examined eyes.

пенсаторных возможностях при одинаковых терапевтических и хирургических подходах к лечению.

Трещины десцеметовой оболочки (стрии Хааба), столь характерные для ПВГ у детей, наблюдались почти в половине случаев в развитой и далеко зашедшей стадиях без отека роговицы (41,5 и 41,8 % соответственно) и с отеком роговицы у трети глаз (27,1 и 38,8 % соответственно).

Эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы встречалась практически только при далеко зашедшей стадии  $\Pi B\Gamma$  (6,8%), что резко снижало остроту зрения и визуальный прогноз.

Анализ состояния хрусталика показал, что у всех детей с начальной стадией ПВГ хрусталик был прозрачным. Катаракта или артифакия после ее удаления выявлялась в каждом десятом случае с развитой стадией ПВГ (10.8%), в некоторых случаях (7.7% случаев) хрусталик не визуализировался из-за помутнения роговицы. При далеко зашедшей стадии ПВГ в каждом пятом случае (20.8%) отмечены помутнения хрусталика различной степени выраженности, послеоперационная афакия и артифакия, сублюксация.

Анализ размера экскавации ДЗН по данным офтальмоскопии, проведенной в Центре, показал, что в начальной стадии ПВГ во всех случаях (24 глаза) экскавация ДЗН присутствовала, но она была плоской, размером менее 0,5 диаметра ДЗН, похожа на физиологическую, только в трети

случаев (37,5%) была более глубокой со сдвигом сосудистого пучка, типично глаукоматозной.

При развитой стадии ПВГ более чем в половине случаев размер глаукомной экскавации был менее 0,5 (57,1 %), однако почти в половине случаев (42,9 %) экскавация была явно глаукоматозной (глубокой, значительно расширенной), что соответствует не развитой, а более тяжелым стадиям согласно применяемым классификациям.

При далеко зашедшей стадии ПВГ почти в половине случаев (49,4 %) была выявлена субтотальная экскавация ДЗН, а в 19,4 % случаев проведение офтальмоскопии было невозможно из-за состояния оптических сред.

По классификации Е.Е. Сомова при начальной стадии экскавация ДЗН не превышает 0,3; при развитой — до 0,5; при далеко зашедшей — более 0,5 [14].

Таким образом, по нашим данным, величина экскавации ДЗН в большинстве случаев не соответствовала установленной стадии ПВГ, что, возможно, связано с нивелирующим влиянием степени растяжения заднего отрезка глаза на формирующуюся экскавацию ДЗН.

Анализ размера ПЗО по данным эхобиометрии, проведенной в Центре (табл. 4), показал, что в начальной стадии ПВГ величина ПЗО в 79,2% случаев соответствовала возрастной норме или превышала ее менее чем на 2 мм, что почти согласуется с классификацией Э.С. Аветисова и соавт. (1987):

**Таблица 4.** Увеличение ПЗО 193 глаз детей с разными стадиями ПВГ по сравнению со средней возрастной нормой [14], % от числа исследованных глаз в каждой стадии

Table 4. Increase of axial eye length of children with different stages of PCG compared to the average age norm [14], % of the number of examined eyes in each stage

Стадия глаукомы, уточненная после комплексного офтальмологического обследования Glaucoma stage confirmed after a comprehensive ophthalmologic examination	Средняя возрастная норма Average age norm	I на 0,5 мм by 0.5 mm				растной норм ared to the ago на 4 мм by 4 mm	
Начальная Early n = 24 (100 %)	5 (20,8 %)	7 (29,2 %)	3 (12,5 %)	4 (16,7 %)	3 (12,5 %)	_	2 (8,3 %)
Развитая Moderate n = 69 (100 %)	14 (20,3 %)	9 (13,0 %)	11 (15,9 %)	14 (20,3 %)	7 (10,2 %)	12 (17,4 %)	2 (2,9 %)
Далеко зашедшая Advanced n = 100 (100%)	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)	5 (5,0 %)	16 (16,0 %)	24 (24,0 %)	24 (24,0 %)	27 (27,0 %)

**Примечание.** n — количество обследованных глаз.

**Note.** n — number of examined eyes.

«При начальной стадии ПЗО глаза не превышает возрастную норму более чем на 2 мм». В редких случаях — на 2 (8,3 %) глазах с начальной ПВГ — длина ПЗО превышала средние показатели более чем на 4 мм, хотя у этих детей экскавация ДЗН была менее 0,5; и показатели ЗВП и общей ритмической электроретинографии (ЭРГ) были нормальными, что говорит о сохранных зрительных функциях и подтверждает широкую вариабельность клинических проявлений на разных стадиях ПВГ.

По нашим данным (см. табл. 4), при развитой стадии ПВГ длина ПЗО только в трети случаев (27,6%) превышала возрастную норму на 3-4 мм, в 2,9% — более чем на 4 мм, а в 69,5% случаев соответствовала средним показателям возрастной нормы или превышала их не более чем на 2 мм. При далеко зашедшей стадии ПВГ длина ПЗО более чем в половине случаев (68,1%) превышала возрастную норму на 3 мм и более, причем в 51% — на 4 мм и более.

Таким образом, в продвинутых стадиях ПВГ величина ПЗО у детей не всегда согласовалась с классификацией Э.С. Аветисова и соавт.: при развитой стадии ПЗО превышает возрастную норму на 3—4 мм, далеко зашедшей — на 5 мм и более [13], тем более, что понятие «возрастная норма» достаточно дискутабельно, по данным литературы.

Можно заключить, что величина ПЗО, как и диаметр роговицы, и величина экскавации ДЗН, во многих случаях не соответствовала установленной стадии и тяжести глаукоматозного поражения глаз детей при ПВГ.

Исследование зрительных функций у детей, особенно в столь раннем возрасте, характерном для ПВГ, весьма затруднительно, а иногда и невозможно, что обусловлено не только глаукоматозным поражением, но и возрастным недоразвитием зрительно-нервного аппарата, нередкой сопутствующей патологией, особенностями психики и поведения детей.

Анализ максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) по результатам визометрии, проведенной в Центре у детей с ПВГ в возрасте старше 3 лет на 46 глазах (табл. 5), показал, что в начальной стадии ПВГ у большинства детей (77,8%) МКОЗ составляла от 0,3 до 1,0, однако почти в четверти случаев (22,2%) была 0,04 и менее. В развитой стадии ВПГ высокая МКОЗ (от 0,3 до 1,0) отмечена в 68,4% глаз, ниже — в 31,6% случаев. У детей с далеко зашедшей стадией ПВГ преобладала (72,2% глаз) острота зрения менее 0,04; реже (22,2%) — 0,05—0,2.

По классификации Э.С. Аветисова, Е.И. Ковалевского, А.В. Хватовой при начальной стадии ВГ «зрение почти не изменено», при развитой «значительно снижено», при далеко зашедшей — «резко снижено» [13]. По классификации Е.Е. Сомова «при начальной стадии ВГ зрительные

функции (острота зрения) не нарушены, при развитой — существенно снижены, при далеко зашедшей — снижены до светоощущения» [14].

По нашим данным (см. табл. 5), с развитием глаукоматозного процесса действительно выявляется прогрессирующее снижение остроты зрения, хотя значения МКОЗ в разных стадиях ПВГ не всегда соответствуют имеющимся классификациям, предполагающим значительное прогрессивное снижение остроты зрения в продвинутых стадиях и высокую остроту зрения в начальной стадии.

Острота зрения детей с ПВГ, помимо возрастного недоразвития зрительно-нервного аппарата, определяется множеством факторов: наличием моно- или билатерального поражения; степени ранних, нередко инкурабельных, деструктивных изменений глазного яблока (растяжение роговицы — до мегалокорнеа, ПЗО и оболочек глаза — до буфтальма); изменением оптических сред глаза (помутнение роговицы, до ее тотальной эндотелиально-эпителиальной дистрофии, деструкция стекловидного тела), глаукомной нейропатией (до полной атрофии зрительного нерва), нейротрофических изменений глаза. Помимо прогрессирующего глаукоматозного процесса, существенный вклад в степень потери зрения вносит и рефракционная и обскурационная амблиопия, особенно при монокулярной форме глаукомы, а также органические поражения ЦНС, психики и пр.

С целью анализа нарушений функции сетчатки и зрительного нерва при ПВГ проведен анализ параметров электрофизиологических исследований (ЭФИ): ЗВП на вспышку (амплитуда и латентность) и ЭРГ (общая и ритмическая) у детей с ПВГ. В таблице 6 представлены данные частоты выявления показателей ЭФИ, соответствующих возрастной норме, у детей с различными стадиями ПВГ.

Как видно из данных, представленных в таблице 6, при более тяжелых стадиях увеличивается частота снижения амплитуды  $3B\Pi$  (р < 0,05) по сравнению с возрастной нормой, тогда как доля удлинения латентности  $3B\Pi$ , показателей общей и ритмической  $3P\Gamma$  при разных стадиях варьирует, существенной разницы показателей по стадиям в данном исследовании не выявлено (р > 0,05). Таким образом, мы не выявили достоверных корреляций показателей общей и ритмической  $3P\Gamma$  со стадиями  $3B\Pi$  с характером и выраженностью экскавации  $3B\Pi$ .

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Среди пациентов с врожденной глаукомой наблюдается широкая вариабельность клинических проявлений, часто не удается выявить прямые корреляции между структурными и

**Таблица 5.** MKO3 у детей с ПВГ в возрасте старше 3 лет (46 глаз) **Table 5.** BCVA in children with PCG over 3 years of age (46 eyes)

Стадия ПВГ PCG stage	MKO3 BCVA					
	0,04 и ниже 0,04 or lower	0,05-0,2	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,0	
Начальная Early n = 9 (100 %)	2 (22,2 %)	_	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	5 (55,6 %)	
Развитая Moderate n = 19 (100 %)	2 (10,6 %)	4 (21,0 %)	5 (26,4 %)	4 (21,0 %)	4 (21,0 %)	
Далеко зашедшая Advanced n = 18 (100 %)	13 (72,2 %)	4 (22,2 %)	_	1 (5,6 %)	_	

**Примечание.** п — количество обследованных глаз.

**Note.** n — number of examined eyes.

Таблица 6. Частота выявления показателей ЭФИ, соответствующих возрастной норме, у детей с различными стадиями ПВГ Table 6. Frequency of detection of electrophysiological examination parameters corresponding to the age norm in children with different stages of PCG

Стадия ПВГ PCG stage		Параметры ЭФИ Parameters of electrophysiological studies				
	амплитуда ЗВП amplitude VEP	латентность ЗВП latency VEP	общая ЭРГ ganzfeld ERG	ритм. ЭРГ flicker ERG		
Начальная	15 (75,0 %)	16 (80,0 %)	11 (55,0 %)	14 (70,0 %)		
Early	n = 20	n = 20	n = 20	n = 20		
Развитая	26 (45,6 %)	45 (78,9 %)	33 (61,1 %)	42 (77,8 %)		
Moderate	n = 57	n = 57	n = 54	n = 54		
Далеко зашедшая Advanced	27 (29,3 %)	72 (78,3 %)	47 (55,3 %)	61 (72,6 %)		
	n = 92	n = 92	n = 85	n = 84		

**Примечание.** п — количество обследованных глаз.

**Note.** n — number of examined eyes.

функциональными изменениями, а верно классифицировать каждый из параметров по стадиям не всегда представляется возможным. Исходя из этого, следует продолжить поиск новых параметров, которые позволят более достоверно поставить диагноз ВГ, определить степень компенсации и риска прогрессирования заболевания.

Сроки манифестации ВГ определяются степенью выраженности нарушений в дренажной системе глаза, что определяет более тяжелый прогноз ВГ при ранней манифестации.

Вторичные структурные изменения глаз (роговицы, ПЗО, сетчатки и зрительного нерва), определяющие стадию заболевания, широко варьируют и зависят как от возраста ребенка на момент дебюта заболевания, так и от своевременности диагностики и адекватности лечения.

Прогноз по зрению широко варьирует и зависит от одно-/двусторонности поражения, степени нарушения сред, различных рефракционных аномалий, состояния сетчатки и зрительного нерва. Необходим поиск объективных критериев оценки тяжести и прогноза  $B\Gamma$ .

#### Литература/References

- Fung D.S., Roensch M.A., Kooner K.S., Cavanagh H.D., Whitson T.J. Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. Clin. Ophthalm. 2013; 7: 1739–46. doi: 10.2147/ OPTH.S45480
- Badawi A.H., Al-Muhayli A.A., Al Owaifeer A.M., Al-Essa R.S., Al-Shahwan S.A. Primary congenital glaucoma: An updated review. Saudi J. of Ophthalm. 2019; 3 (4): 382–88. doi: https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2019.10.002
- 3. *Abdolrahimzadeh S., Fameli V., Mollo R., et al.* Rare diseases leading to childhood glaucoma: epidemiology, pathophysiogenesis, and management. Biomed Res. Int. 2015; 2015: 781294. doi:10.1155/2015/781294
- 4. *Катаргина Л.А., Хватова А.В., Коголева Л.В., Мазанова Е.В., Гвоздюк Н.А.* Значение современных методов визуализации при аномалиях переднего сегмента глаза и врожденной глаукоме у детей. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3 (2):7–11. [*Katargina L.A., Khvatova A.V., Kogoleva L.V., Mazanova E.V., Gvozduk N.A.* The importance of modern visualization methods

- in handling anomalies of the anterior segment of eye and congenital glaucoma in children. 2010; 3 (2): 7–11 (in Russian)].
- Катаргина Л.А., Мазанова Е.В., Тарасенков А.О. и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение детей с врожденной глаукомой». Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 11 (1): 33–51. [Katargina L.A., Mazanova E.V., Tarasenkov A.O., et al. The Federal clinical guidelines on «Diagnostics, medicamentous and surgical treatment of the children presenting with congenital glaucoma». Russian pediatric ophthalmology. 2016; 11 (1): 33–51 (in Russian)]. doi 10.18821/1993-1859-2016-11-1-33-51
- 6. Weinreb R.N., Grajewski A.L., Papadopoulos M., Grigg J., Freedman S., ed. Childhood glaucoma. Kugler Publications, 2013. WGA Consensus series 9. Available at: https://www.kuglerpublications.com/index.php?p=305&page=publication (accessed 20.07.2022).
- Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В. К вопросу о классификации врожденной глаукомы по стадиям. Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 11(4): 179–83. [Katargina L.A., Tarasenkov A.O., Mazanova E.V. On the problem of the classification of congenital glaucoma. Russian pediatric ophthalmology 2016; 11 (4): 179–83 (in Russian)]. doi: http:// dx.doi.org/10.18821/1993-1859.-2016-11-4-179-183
- 8. Ling C., Zhang D., Zhang J., et al. Updates on the molecular genetics of primary congenital glaucoma. (Review). Experim. and Therap. Med. 2020; 20 (2): 968–77. doi: https://doi.org/10.3892/etm.2020.8767
- Cascella R., Strafella C., Germani C., et al. The genetics and the genomics of primary congenital glaucoma. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 321291. doi: 10.1155/2015/321291
- Yu Chan J.Y., Choy B.N., Ng A.L., Shum J.W. Review on the management of primary congenital glaucoma. J. Curr. Glaucoma Pract. 2015; 9 (3): 92–9. doi:10.5005/jp-journals-10008-1192
- 11. Scuderi G., Iacovello D., Pranno F., et al. Pediatric glaucoma: a literature's review and analysis of surgical results. BioMed Res. Int. 2015; 2015: 393670. doi: https://doi.org/10.1155/2015/393670
- Mandal A.K., Chakrabarti D. Update on congenital glaucoma. Indian J. Ophthalmol. 2011; 59 Suppl (Suppl 1): 148–57. doi:10.4103/0301-4738.73683
- Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. Москва: Медицина; 1987. [Avetisov E.S., Kovalevskij E.I., Khvatova A.V. Guidelines of pediatric ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian)].
- Сомов Е.Е. Первичная глаукома. Санкт-Петербург: Медиздат; 1992.
   [Somov E.E. Primary glaucoma. St. Petersburg: Medizdat; 1992 (In Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Л.А. Катаргина — идея и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; А.А. Сорокин — анализ и интерпретация данных, написание статьи; Н.Н. Арестова — существенный вклад в анализ и интерпретацию результатов, критический пересмотр статьи в части содержания; А.Ю. Панова — анализ данных, написание статьи; Т.Б. Круглова, Л.В. Коголева, Т.В. Судовская — сбор и анализ данных.

**Authors' contribution:** L.A. Katargina — concept and design of the study; editing of the article, A.A. Sorokin — data collection, processing and interpretation, writing of the article, N.N. Arestova — analysis of the results, editing of the article, A.Yu. Panova — data analysis, writing of the article; T.B. Kruglova, L.V. Kogoleva, T.V. Sudovskaya — data collection and analysis.

Поступила: 10.12.2021. Переработана: 20.12.2021. Принята к печати: 22.12.2021 Originally received: 10.12.2021. Final revision: 20.12.2021. Accepted: 22.12.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

 $^{1}$  ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, 105062, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

**Людмила Анатольевна Катаргина** — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач **РФ**, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей<sup>1</sup>

**Александр Александрович Сорокин** — аспирант отдела патологии глаз у детей  $^{\text{I}}$ 

**Наталия Николаевна Арестова** — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии глаз у детей $^1$ , доцент кафедры глазных болезней $^2$ 

**Анна Юрьевна Панова** — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей<sup>1</sup>

**Татьяна Борисовна Круглова** — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, профессор кафедры непрерывного медицинского образования<sup>1</sup>

**Людмила Викторовна Коголева** — д-р мед. наук, заведующая детским консультативно-поликлиническим отделением<sup>1</sup>

**Татьяна Викторовна Судовская** — д-р мед. наук, врач детского консультативно-поликлинического отделения $^{\rm l}$ 

Для контактов: Александр Александрович Сорокин, a.a.sorokin@inbox.ru

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

<sup>2</sup> Moscow Evdokimov State Medical Stomatologic University, Faculty of Postgraduate Education, 20, bild. 1, Delegatskaya st., 127473, Moscow, Russia

**Lyudmila A. Katargina** — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director<sup>1</sup> **Aleksandr A. Sorokin** — PhD student, department of children's eye pathology<sup>1</sup>

Nataliya N. Arestova — Dr. Med. Sci., leading researcher, department of children eye pathology<sup>1</sup>, associate professor, chair of ophthalmology<sup>2</sup> Anna Yu. Panova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology<sup>1</sup>

**Tatiana B. Kruglova** — Dr. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology, professor of chair of continuing medical education<sup>1</sup>

**Lyudmila V. Kogoleva** — Dr. of Med. Sci., head of outpatient pediatric department  $^{\scriptscriptstyle 1}$ 

**Tatiana V. Sudovskaya** — Dr. of Med. Sci., ophthalmologist, outpatient pediatric department<sup>1</sup>

**Contact information:** Aleksandr A. Sorokin, a.a.sorokin@inbox.ru





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-34-39

## Высокочастотная эхография глаза в диагностике макулярных разрывов

Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина, А.Н. Бедретдинов, П.А. Бычков, М.В. Рябина, М.С. Зайцев⊠

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель** работы — сравнительная оценка результатов ультразвукового исследования (УЗИ) заднего полюса глаза с использованием длиннофокусного высокочастотного (20 МГц) и стандартного (10 МГц) датчиков и оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки у пациентов с макулярным разрывом (МР). **Материал и методы.** Обследовано 20 больных с МР хотя бы в одном глазу, которым помимо ОКТ макулярной области проводили эхографию глаза в В-режиме с использованием стандартного 10 Гц датчика и длиннофокусного высокочастотного датчика с частотой излучения 20 МГц. **Результаты.** Комплексное применение ОКТ сетчатки и УЗИ позволило определить МР в 22 (100 %) глазах. МР с помощью ОКТ был диагностирован в 20 (91 %) глазах, в 2 глазах исследование не проведено из-за зрелой катаракты. С использованием 20 МГц датчика МР выявлен в 16 (73 %) глазах, а с помощью 10 МГц датчика — лишь в 10 (45 %) глазах. **Заключение**. Высокочастотная эхография глаза может быть использована для скрининга с целью выявления МР при нарушении прозрачности оптических сред глаза.

**Ключевые слова:** макулярный разрыв; оптическая когерентная томография; эхография глаза; высокочастотный длиннофокусный ультразвуковой датчик

Конфликт интересов: отсутствует.

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

**Для цитирования:** Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Бедретдинов А.Н., Бычков П.А., Рябина М.В., Зайцев М.С. Высокочастотная эхография глаза в диагностике макулярных разрывов. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 34-9. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-34-39

## High-frequency echography of the eye in macular hole diagnosis

Tatiana N. Kiseleva, Ksenija V. Lugovkina, Alexey N. Bedretdinov, Pavel A. Bychkov, Marina V. Ryabina, Maxim S. Zaytsev<sup>⊠</sup>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia zaicev1549@yandex.ru

**Purpose:** a comparative estimation of ultrasound examinations of the posterior eye pole of patients with a macular hole using a long-focus high-frequency (20 MHz) and a standard 10 MHz probe with optical coherence tomography (OCT). **Materials and methods.** 20 patients with a macular hole in at least one eye were examined using OCT of the macular area and B-mode echography with a standard 10 MHz probe and a long-focus high-frequency 20 MHz probe. **Results.** The complex OCT/ultrasound examination detected a macular hole in 22 (100%) eyes, while OCT alone confirmed the diagnosis in 20 eyes (91%). OCT could not be performed in 2 eyes due to a dense cataract. Ultrasound examination with a 20-MHz probe detected a macular hole in 16 eyes (73%), whilst the standard ultrasound method (10 MHz probe) could only detect it in 10 eyes (45%). **Conclusion.** High-frequency ultrasound examination of the eye can be used for screening aimed at detecting a possible macular hole in cases of opacities of the optical media of the eye.

**Keywords:** macular hole; optical coherence tomography; ultrasound examination; long focal high-frequency probe **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Bedretdinov A.N., Bychkov P.A., Ryabina M.V., Zaytsev M.S. High-frequency echography of the eye in macular hole diagnosis. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 34-9 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-34-39

Ультразвуковой метод исследования является частью комплексного офтальмологического обследования, проводится с учетом анамнеза и данных основных клинических методов диагностики [1]. К основным достоинствам ультразвукового исследования относятся безопасность, возможность его многократного применения у пациентов любого возраста, отсутствие необходимости предварительной подготовки к исследованию, экономичность и относительная быстрота, отсутствие абсолютных противопоказаний.

В последние годы бурное развитие компьютерных технологий и внедрение их в сферу медицинской техники значительно обогатили и расширили возможности ультразвука. Появление новых высокотехнологичных методик, включающих высокочастотную эхографию, дуплексное сканирование, эходенситометрию, трехмерную эхографию, заставляет внести коррективы в общеизвестные алгоритмы диагностики патологии глаза. Разработка методов высокочастотного серошкального сканирования для обеспечения высокой разрешающей способности изображений структур переднего и заднего отделов глазного яблока на сегодняшний день — одно из важных направлений в развитии диагностического ультразвука в офтальмологии.

Первые работы по использованию высокочастотной эхографии в медицине были опубликованы в конце 80-х — начале 90-х гг. и касались изучения возможностей этого метода для повышения эффективности диагностики в дерматологии, кардиологии, урологии и гастроэнтерологии [2—5]. В офтальмологии высокочастотная эхография (35—50 МГц) получила распространение с 1991 г. для визуализации переднего отдела глаза [6]. С тех пор ультразвуковая биомикроскопия применятся в диагностике глаукомы, при травмах, воспалительной патологии глазного яблока, в офтальмоонкологии, рефракционной хирургии и других областях.

Применение высокочастотных ультразвуковых датчиков для визуализации заднего отдела глаза впервые было предложено S. Hewick и соавт. [7], которые представили преимущества этого метода для выявления таких патологических состояний, как меланома и невус хориоидеи, влажная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и задний склерит. Без сомнений, метод оптической когерентной томографии (ОКТ) является золотым стандартом в диагностике патологических состояний макулы. Принцип получения изображений в оптическом томографе аналогичен таковому при ультразвуковом исследовании (УЗИ), однако вместо звуковых волн при ОКТ применяется оптическое излучение инфракрасного диапазона световой волны [8, 9]. Наличие сопутствующей патологии, сопровождающейся помутнением оптических сред глаза, является ограничением для применения ОКТ, что стимулирует поиск новых способов визуализации структур заднего отдела глаза с сопоставимо высоким уровнем детализации. В таких случаях единственным методом объективной оценки состояния сред и оболочек глаза, в том числе макулярной области, остается эхография [10, 11].

По сравнению со стандартными датчиками (8—10 МГц), которые наиболее часто применяются в офтальмологической практике, высокочастотные датчики (20 МГц) позволя-

ют получить более четкое и детализированное изображение структур заднего полюса глаза [7]. С учетом высокой частоты и разнообразия случаев патологических изменений макулярной области (эпиретинальная мембрана с тракционным синдромом, влажная форма ВМД, макулярный разрыв, МР) использование высокочастотной эхографии приобретает большое значение в диагностике этой патологии при непрозрачных оптических средах глаза [10, 12].

МР — патология, сопровождающаяся образованием дефекта в макулярной области сетчатки, что приводит к ухудшению или потере центрального зрения. Основной причиной образования дефекта в макуле является тракция стекловидного тела и ее непосредственное воздействие на макулярную область [13]. По классификации J. Gass выделяют 4 стадии макулярного разрыва: от угрозы его образования (I стадия) до формирования отверстия на всю толщину сетчатки со скоплением субретинальной жидкости (IV стадия) [14]. В литературе имеются лишь единичные публикации, в которых высокочастотное ультразвуковое сканирование глаза рекомендуется для диагностики МР, в особенности в тех случаях, когда не может быть использован метод ОКТ [10].

**ЦЕЛЬЮ** настоящей работы явилась сравнительная оценка результатов УЗИ заднего полюса глаза с использованием длиннофокусного высокочастотного (20 МГц) и стандартного (10 МГц) датчиков и ОКТ сетчатки у пациентов с MP.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 20 пациентов в возрасте от 42 до 68 лет (в среднем  $61.4 \pm 6.5$  года) с MP хотя бы на одном глазу. Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием, включающим визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию и тонометрию, всем пациентам была выполнена OKT сетчатки с использованием оптического когерентного томографа Stratus 3000 (Carl Zeiss, Германия), а также УЗИ глаза.

Эхографическое исследование проводилось транспальпебрально с использованием стандартного 10 МГц датчика и длиннофокусного 20 МГц датчика для заднего отдела глаза на приборе Aviso (Quantel Medical, Франция), при этом настройки коэффициента усиления ультразвукового сигнала (Gain) и яркости были одинаковыми для обоих датчиков.

При проведении эхографии глаза оценивали прозрачность стекловидного тела, наличие задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ), состояние витреоретинального интерфейса, наличие витреоретинальных тракций, однородность эхоструктуры и состояние поверхности контура макулярной области. Характеристика МР осуществлялась на основании классификации J. Gass и в соответствии с данными ОКТ по следующим признакам: диаметр отверстия до 200 мкм — II стадия, от 200 до 400 мкм — III стадия, более 450 мкм — IV стадия [14, 15].

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

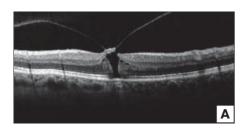
Все пациенты предъявляли жалобы на снижение зрения, искажение изображения предметов, наличие пятна в

центре поля зрения и/или метаморфопсии различной степени выраженности в одном (18 пациентов) или в обоих глазах (2 пациента).

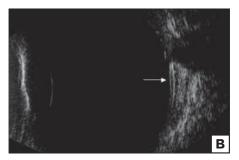
По данным комплексного обследования 40 глаз с использованием ОКТ и УЗИ МР был диагностирован в 22 глазах. ОКТ удалось выполнить на 38 глазах, на 2 глазах проведение данного исследования не представлялось возможным из-за наличия зрелой катаракты. С помощью ОКТ был диагностирован МР в 20 (91 %) глазах: II стадия определялась в 4 глазах, III стадия — на 7 глазах, IV стадия — в 9 глазах.

УЗИ выполнено во всех случаях, включая пациентов со зрелой катарактой. МР II стадии (меньше 200 мкм) при стандартном В-сканировании ( $10 \, \mathrm{M}\Gamma\mathrm{u}$ ) и высокочастотной эхографии не визуализировались (рис.  $1, \mathrm{A-B}$ ).

С использованием длиннофокусного 20 МГц датчика МР диагностирован в 16 (73%) глазах, из них в 2 глазах со зрелой катарактой, являющейся препятствием для проведения ОКТ, были обнаружены МР III и IV стадий. У пациентов с III и IV стадиями МР и диаметром 400 мкм и более выявлено совпадение результатов УЗИ, полученных с помощью 20 МГц датчика, и данных ОКТ сетчатки (рис. 2, A—B, рис. 3, A—B).

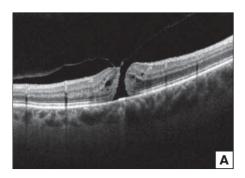


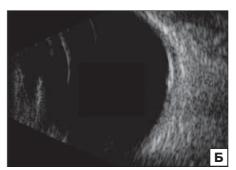




**Рис. 1.** Макулярный разрыв II стадии: А — оптическая когерентная томография: неполная ЗОСТ, витреомакулярная тракция, сквозной разрыв с базальным диаметром 195 мкм, единичные микрокисты нейроэпителия; Б — эхограмма в В-режиме (10 МГц); В — эхограмма в В-режиме (20 МГц): определяется неровность поверхности контура макулы (стрелка)

Fig. 1. Stage II macular hole: A — optical coherence tomography: partial PVD, vitreomacular traction, full-thickness defect of retinal tissue diameter — 195 micron, single retinal microcysts; 5 — B-scan ultrasound (10 MHz); B — B-scan ultrasound (20 MHz): macular surface irregularity (arrow)





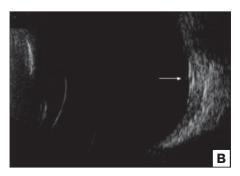
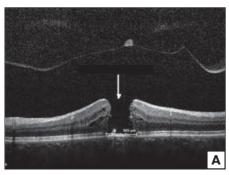
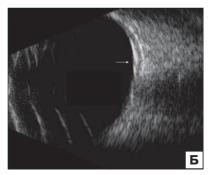
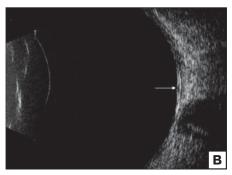


Рис. 2. Макулярный разрыв III стадии: А — оптическая когерентная томография: неполная ЗОСТ, витреомакулярная тракция, сквозной разрыв с кистовидным отеком краев; Б — эхограмма в В-режиме (10 МГц): визуализируется локальный участок проминенции в области макулы; В — эхограмма в В-режиме (20 МГц): определяется локальный участок проминенции в области макулы с точечным дефектом и гиперэхогенное включение в виде «крышечки» над МР (стрелка), отслойка заднего гиалоида

Fig. 2. Stage III macular hole: A — optical coherence tomography: partial PVD, vitreomacular traction, full-thickness defect of retinal tissue with cystoid edema of the edges of the MH; 5 — B-scan ultrasound (10 MHz): local prominence of retinal tissue in macular zone; B — B-scan ultrasound (20 MHz): local prominence in the macula with tiny defect and hyperechoic operculum overlying the MH (arrow), detachment of posterior hyaloid







**Рис. 3.** Макулярный разрыв IV стадии: А — оптическая когерентная томография: полная ЗОСТ в зоне фовеа с «крышечкой», сквозной разрыв с кистовидным отеком краев, базальный диаметр более 900 мкм; Б — эхограмма в В-режиме с использованием датчика частотой 10 МГц: определяется локальная проминенция оболочек в макулярной зоне (стрелка); В — эхограмма в В-режиме с использованием датчика частотой 20 МГц: визуализируется локальное подковообразное утолщение макулярной зоны со сквозным дефектом (стрелка) **Fig. 3.** Stage IV macular hole: А — optical coherence tomography shows full-thickness defect of retinal tissue in the central zone, diameter of MH — more than 900  $\mu$ m, cystoid edema of the edges of the MH; Б — 10 MHz B-scan ultrasound shows slight local prominence of retinal tissue in macular zone (arrow); В — 20 MHz B-scan ultrasound shows local retinal thickening in the macular area in the form of horseshoe with perforating defect (arrow)

Использование высокочастотного ультразвукового датчика позволило измерить толщину оболочек в области макулы и выявить ряд эхографических признаков, включая витреомакулярную адгезию, частичную или тотальную ЗОСТ. Частичная, локализующаяся перифовеально ЗОСТ при контакте заднего гиалоида в области ДЗН наблюдалась в 12 глазах, тотальная ЗОСТ — в 10 глазах (таблица).

С помощью высокочастотной эхографии удалось выявить следующие типичные для MP изменения: незначительно проминирующее локальное подковообразное утолщение в макулярной области с неровным контуром и гиперэхогенное включение высокой акустической плотности в виде «крышечки» над зоной MP (18 глаз), что соответствовало III и IV стадиям MP и имело относительное сходство с изображением макулы на ОКТ.

При использовании 10 МГц датчика признаки МР были выявлены лишь в 10 (45 %) глазах с диаметром МР более 800 мкм. Так же, как и при использовании длиннофокусного 20 МГц датчика, в области макулы определялось локальное утолщение, однако края дефекта практически не визуализировались. Результаты оценки положения задней гиалоидной мембраны относительно макулярной области соответствовали данным, полученным при использовании 20 МГц датчика.

Таким образом, по результатам нашего исследования частота обнаружения MP с помощью ОКТ составила 91 %, с использованием 20 МГц датчика — 73 %, с применением 10 MГц датчика — лишь 45 %.

По данным УЗИ достоверным эхографическим критерием МР явилось наличие локальной проминенции макулярной зоны в стекловидное тело с дефектом ткани в виде гипоэхогенного участка с четкими границами (подковобразное утолщение). При использовании 20 МГц датчика дефект оболочек отображался более четко, чем при использовании 10 МГц датчика, отсутствовала размытость его краев.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Приоритетным видом диагностики патологии макулярной области по-прежнему остается ОКТ, позволяющая получать высококачественное изображение структур центральной зоны сетчатки. С помощью этого метода удает-

ся диагностировать, классифицировать и измерять диаметр MP. Однако снижение прозрачности оптических сред глаза значительно ограничивает возможности применения этого метода. Комплексное УЗИ всех анатомических элементов заднего отдела глазного яблока: стекловидного тела, субвитреального пространства, сетчатки, хориоидеи, склеры и зрительного нерва — до сих пор остается объективным и высокоинформативным методом в диагностике большинства заболеваний глазного яблока.

Существует целый ряд патологических состояний макулярной области, которые удается выявлять с помощью УЗИ, поэтому данная зона глазного дна должна быть тщательно обследована при обзорной эхографии. Комплексное УЗИ с использованием датчиков с частотой излучения 10 и 20 МГц дает возможность оценить состояние стекловидного тела и витреоретинального интерфейса.

Известно, что витреофовеальная тракция играет важную роль в образовании идиопатического МР. С того момента как J. Gass описал ранние стадии МР, развитие этой патологии объяснялось наличием тангенциальных тракций, возникающих вдоль задней поверхности стекловидного тела, которые вначале натягивают фовеолярную сетчатку, а затем растягивают ее до формирования сквозного разрыва [14]. Внедрение высокотехнологичных оптических и ультразвуковых методов исследования в офтальмологическую клиническую практику позволило внести коррективы в данную гипотезу патогенеза МР. Активация фибропластических процессов в макулярной области приводит к патологически прочной адгезии задней гиалоидной мембраны и служит причиной осложнений ЗОСТ, одним из которых является МР.

В нашем исследовании для определения состояния макулярной зоны и витреоретинального интерфейса были использованы ультразвуковые датчики с разной частотой излучения — 10 и 20 МГц, которые отличались по своим функциональным качествам. Эхография с использованием 10 МГц датчика оказалась наиболее информативной для общей оценки состояния стекловидного тела, его кинетических свойств, топографических взаимоотношений задней гиалоидной мембраны и сетчатки. С помощью 20 МГц датчика представляется возможным детально исследовать

**Таблица.** Эхографические признаки витреоретинальных изменений при макулярных разрывах (MP) **Table.** Echographic features of vitreoretinal changes in macular holes

Стадии MP Stages of MH	Эхографические критерии Echographic features
II n = 4	Неровность поверхности контура макулы Частичная ЗОСТ при наличии контакта в области макулы и ДЗН Витреомакулярная адгезия Macular surface irregularity Partial PVD attached at the macula and optic disc Vitreomacular adhesion
$ \prod_{n=8}^{111} $	Локальный участок проминенции в области макулы с точечным дефектом Гиперэхогенное включение высокой акустической плотности в виде «крышечки» в стекловидном теле над зоной МР Частичная ЗОСТ при наличии контакта в области макулы и ДЗН Local prominence in the macula with tiny defect Hyperechoic and high echodense operculum overlying the MH Partial PVD attached at the macula and optic disc
IV n = 10	Локальное проминирующее подковообразное утолщение макулярной области со сквозным дефектом Гиперэхогенное включение высокой акустической плотности в виде «крышечки» в стекловидном теле над зоной МР Тотальная ЗОСТ Нурегесною and high echodense operculum Local thickness of macula in the form of horseshoe with perforating defectoverlying the MH Total PVD

**Примечание.** n — число глаз, MP — макулярный разрыв, 3OCT — задняя отслойка стекловидного тела, Д3H — диск зрительного нерва. **Note.** n — number of eyes, MH — macular hole, PVD — posterior vitreous detachment.

витреомакулярный интерфейс и поверхность макулярной зоны. Способность более глубокого проникновения акустических сигналов в ткани — одно из главных преимуществ 10 МГц датчика по сравнению с 20 МГц датчиком, которое приобретает значимость при визуализации глубжележащих структур. Датчик 10 МГц обладает более высокой чувствительностью при исследовании структур с низкой отражательной способностью ультразвука, например слабоэхогенных включений в стекловидном теле. Кроме того, для получения схожей эхографической картины исследуемых глазных структур при использовании высокочастотного датчика необходимо установить более высокие значения коэффициента усиления акустического сигнала GAIN, что может повлечь за собой появление артефактов, затрудняющих визуализацию заднего отдела глаза.

На эхограмме MP II стадии обычно не визуализируются, видна частичная отслойка заднего гиалоида с прилежанием его в макулярной области. Использование высокочастотного датчика иногда позволяет определить незначительную локальную проминенцию в области макулы.

Эхографическая картина MP III и IV стадий характеризуется наличием локального подковообразного утолщения в области макулы с частично прилегающей или отслоенной задней гиалоидной мембраной. При использовании  $20~{\rm M}\Gamma_{\rm L}$  датчика визуализируемый дефект оболочки, соответствующий MP, отображается более четко, чем при использовании  $10~{\rm M}\Gamma_{\rm L}$  датчика, и имеется возможность визуализировать дефекты  $d>400~{\rm M}$ км, тогда как при использовании датчика  $10~{\rm M}\Gamma_{\rm L}$  — лишь более  $800~{\rm M}$ км.

Результаты нашего исследования согласуются с данными J. Bottós и соавт. [10], К. Siahmed и соавт. [16], которые показали информативность высокочастотного линейного датчика  $20~\mathrm{M}\Gamma\mathrm{u}$  для оценки витреоретинального интерфейса при MP. Однако нами впервые определена информативность стандартной и высокочастотной эхографии в диагностике MP —  $45~\mathrm{u}$  73 % соответственно.

Методом наиболее точной морфометрической оценки макулярной области остается ОКТ, возможности которой, к сожалению, ограничены при помутнении оптических сред глаза. В этих случаях лишь высокочастотное ультразвуковое сканирование позволяет получить детализированное изображение структур заднего отдела глаза, оценить макулярную область и анатомо-топографические взаимоотношения структур стекловидного тела и сетчатки.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное УЗИ с помощью стандартного (10 МГц) и длиннофокусного высокочастотного (20 МГц) датчиков дает возможность повысить качество диагностики витреоретинальной и макулярной патологии у пациентов при помутнении оптических сред глаза. Использование высокочастотной

эхографии можно рекомендовать для скрининга пациентов на наличие MP, в особенности в тех случаях, когда не может быть использован метод ОКТ.

### Литература/References

- Фридман Ф.Е., Гундорова Р.А., Кодзов М.Б. Ультразвук в офтальмологии.
   Москва: Медицина; 1989. [Fridman F.E., Gundorova R.A., Kodzov M.B.
   Ultrasound in ophthalmology. Moscow: Medicina; 1989 (in Russian)].
- Thiboutot D.M. Dermatological applications of high-frequency ultrasound. Proc. SPIE 1999; 3664:7–16. https://doi.org/10.1117/12.350670
- 3. Tobis J.M., Mallery J., Mahon D., et al. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries *in vivo*. Analysis of tissue characterizations with comparison to *in vitro* histological specimens. Circulation. 1991; 83 (3): 913–26. doi: 10.1161/01.cir.83.3.913
- 4. *Kirschner-Hermanns R., Klein H.M., Muller U., Schäfer W., Jakse G.* Intraurethral ultrasound in women with stress incontinence. Br. J. Urol. 1994; 74 (3): 315–8. doi: 10.1111/j.1464-410x.1994.tb16618.x
- Miller L.S., Liu J.B., Klenn P.J., et al. Endoluminal ultrasonography of the distal esophagus in systemic sclerosis. Gastroenterology 1993; 105 (1): 31–9. doi: 10.1016/0016-5085(93)90007-y
- Pavlin C. J., Sherar M.D., Foster F.S. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. Ophthalmology. 1990; 97 (2): 244–50. doi: 10.1016/ s0161-6420(90)32598-8
- Hewick S.A., Fairhead A.C., Culy J.C., Atta H.R. A comparison of 10 MHz and 20 MHz ultrasound probes in imaging the eye and orbit. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (4): 551–5. doi: 10.1136/bio.2003.028126
- Hubschman J.P, Govetto A., Spaide R.F., et al. Optical coherence tomographybased consensus definition for lamellar macular hole. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104 (12): 1741–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315432
- 9. *Duker J.S., Kaiser P.K., Binder S., et al.* The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. Ophthalmology. 2013; 1201 (12): 2611–9. doi: 10.1016/j. ophtha.2013.07.042
- Bottós J.M., Torres V.L., Kanecadan L.A., et al. Macular hole: 10 and 20-MHz ultrasound and spectral-domain optical coherence tomography. Arq. Bras. Oftalmol. 2012; 75 (6): 415–9. doi: 10.1590/s0004-27492012000600009
- Pak K.Y., Park K.H., Kim K.H., et al. Topographic changes of the macula after closure of idiopathic macular hole. Retina. 2017; 37 (4): 667–72. doi: 10.1097/ IAE.00000000001251
- Нероев В.В., Киселева Т.Н., ред. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей. Москва: Икар; 2019. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., eds. Ultrasound examinations in ophthalmology: a guide for physicians. Moscow: Ikar; 2019 (in Russian)].
- Колесников А.В., Туманова Н.С., Аверина М.М. Хирургическое лечение макулярных разрывов с применением PRP-терапии. Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. 2021; 1 (1(2)): 23—7. [Kolesnikov A. V., Tumanova N.S., Averina M.M. Surgical treatment of macular tears using PRPtherapy. Vestnik operativnoj xirurgii i topograficheskoj anatomii. 2021; 1(1(2)): 23—7 (in Russian)].
- Gass J.D. Idiopathic senile macular hole. Its Early Stages and pathogenesis Archives of Ophthalmology. 1988; 106 (5): 629–39. doi: 10.1001/ archopht.1988.01060130683026
- Павловский О.А. Макулярный разрыв: классификационные признаки морфологических дефектов. Точка зрения. Восток Запад. 2018; (2): 47—50. [Pavlovskii O.A. Macular rupture: classification signs of morphological defect. Tochka zreniya. Vostok-Zapad. 2018; (2): 47—50 (in Russian)]. doi: https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-2-47-50
- Siahmed K., Berges O. G., Brasseur G. [Macular hole evaluation with 10-MHz and 20-MHz ultrasonography and optical coherence tomography]. J. Fr. Ophtalmol. 2005; 28 (7): 733–6. doi: 10.1016/s0181-12(05)80985-4

**Вклад авторов в работу:** Т.Н. Киселева — разработка концепции и дизайна исследования; К.В. Луговкина — написание статьи; А.Н. Бедретдинов, П.А. Бычков — сбор данных и их интерпретация; М.В. Рябина — сбор данных; М.С. Зайцев — финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: T.N. Kiseleva — concept and design of the study; K.V. Lugovkina — writing of the article; A.N. Bedretdinov, P.A. Bychkov — data collection and interpretation; M.V. Ryabina — data collection; M.S. Zaicev — final preparation of the article for publication.

Поступила: 23.08.2021. Переработана: 22.10.2021. Принята к печати: 23.10.2021 Originally received: 23.08.2021. Final revision: 22.10.2021. Accepted: 23.10.2021

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, 105062, Москва, Россия

**Татьяна Николаевна Киселева** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

Ксения Вадимовна Луговкина— канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

**Алексей Наильевич Бедретдинов** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

Павел Александрович Бычков — заведующий офтальмологическим отделением по лечению патологии сетчатки и зрительного нерва Марина Владимировна Рябина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник офтальмологического отделения по лечению патологии сетчатки и зрительного нерва

**Максим Сергеевич Зайцев** — младший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

**Для контактов:** Максим Сергеевич Зайцев, zaicev1549@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

 ${f Tatiana\ N.\ Kiseleva}-{f Dr.\ of\ Med.\ Sci.,\ professor,\ head\ of\ ultrasound\ department}$ 

 ${f Ksenija}\ {f V.}\ {f Lugovkina}-{f C}$  and. of Med. Sci., researcher of ultrasound department

 ${\bf Alexey~N.~Bedretdinov-}$  Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound department

**Pavel A. Bychkov** — head of ophthalmic department of treatment of the pathology of retina and optic nerve

Marina V. Ryabina — Cand. of Med. Sci., senior researcher of ophthalmic department of treatment of the pathology of retina and optic nerve Maxim S. Zaicev — junior researcher of ultrasound department

Contact information: Maxim S. Zaicev, zaicev1549@yandex.ru





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-40-45

# Сравнительная эффективность лазерного навигационного воздействия 577 нм и пороговой лазеркоагуляции 532 нм в сочетании с антиангиогенной терапией в лечении диабетического макулярного отека

И.А. Крылова<sup>1 ⊠</sup>, Н.В. Яблокова<sup>1</sup>, О.Л. Фабрикантов<sup>1, 2</sup>

Навигационная лазерная система Navilas 577 объединяет в себе лазеркоагулятор с системой трекинга и фундус-камеру. Возможность планирования операции, наложения результатов оптической когерентной томографии на фотографию глазного дна позволяет сделать лечение быстрым, наглядным и безопасным, минимизирует повреждение здоровых тканей. Цель работы — сравнить результаты пороговой лазерной коагуляции в лечении диабетического макулярного отека (ДМО) на навигационной лазерной системе Navilas 577 и annapame Quantel Medical 532 нм. Материал и методы. Обследованы 64 пациента (64 глаза) в возрасте 41—80 лет с ДМО высотой менее 350 мкм после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза и пороговой решетчатой лазеркоагуляции на Quantel Medical 532 и Navilas 577. Результаты. Снижение высоты отека и повышение остроты зрения наблюдалось в обоих случаях, но в группе с использованием лазера Navilas 577 максимально корригируемая острота зрения оказалась выше, а высота отека в центральной зоне фовеа — меньше, чем в группе Quantel Medical 532. Заключение. Сочетание лазерной коагуляции сетчатки с ингибиторами ангиогенеза в лечении невысокого ДМО (менее 350 мкм) дает хорошие результаты, может быть оправданно и целесообразно в условиях реальной клинической практики. Эффективность навигационного лазерного воздействия 577 нм оказалась выше, чем пороговой лазерной коагуляции 532 нм.

**Ключевые слова:** диабетический макулярный отек; пороговая лазеркоагуляция по типу решетки; оптическая когерентная томография; навигационное лазерное воздействие; интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза **Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Крылова И.А., Яблокова Н.В., Фабрикантов О.Л. Сравнительная эффективность лазерного навигационного воздействия 577 нм и пороговой лазеркоагуляции 532 нм в сочетании с антиангиогенной терапией в лечении диабетического макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 40-5. https://doi. org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-40-45

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Рассказовское шоссе, д. 1, Тамбов, 392000, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Медицинский институт, ул. Советская, д. 93, Тамбов, 392000, Россия

## Treating diabetic macular edema: comparative efficacy of 577 nm laser navigation exposure and threshold 532 nm laser coagulation combined with anti-angiogenic therapy

Irina A. Krylova<sup>1 ⋈</sup>, Natalya V. Yablokova<sup>1</sup>, Oleg L. Fabrikantov<sup>1, 2</sup>

The Navilas 577 laser system integrates a laser coagulator with a tracking system and a fundus camera. The system ensures operation planning and representing the results of optical coherence tomography on the fundus image, which makes the treatment fast, clearly observable and safe and minimizes damage to healthy tissues. **Purpose.** To compare the results of threshold laser coagulation in the treatment of DME using a Navilas 577 laser and a Quantel Medical 532 nm device. **Materials and methods.** 64 patients aged 41–80 (64 eyes) with DME less than 350 µm high were examined after intravitreal administration of angiogenesis inhibitors and threshold lattice laser coagulation using Quantel Medical 532 and Navilas 577. **Results.** A lower height of the edema and an increase in visual acuity were observed in both cases, but in the Navilas 577 laser group the BCVA was higher than in Quantel Madical 532, whilst the edema height in the Navilas 577 laser group in the central fovea area was less high. **Conclusion.** 1. The combination of retinal laser coagulation and angiogenesis inhibitors in the treatment of low DME (less than 350 µm) provides good results, so it can be justified and expedient in real clinical practice. The efficiency of 577 nm navigation laser exposure was found to be higher than that of threshold 532 nm laser coagulation.

**Keywords:** diabetic macular edema; threshold lattice laser coagulation; optical coherence tomography; navigational laser exposure; intravitreal administration of angiogenesis inhibitors

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Krylova I.A., Yablokova N.V., Fabrikantov O.L. Treating diabetic macular edema: comparative efficacy of 577 nm laser navigation exposure and threshold 532 nm laser coagulation combined with anti-angiogenic therapy. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 40-5 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-40-45

Диабетический макулярный отек (ДМО) как проявление диабетической ретинопатии является основной причиной снижения центрального зрения у лиц, страдающих сахарным диабетом (СД). По данным Государственного регистра, в Российской Федерации СД болеют свыше 4 млн человек, а реальная численность превышает 10 млн человек. ДМО встречается у 25–30 % пациентов со стажем СД 20 лет и более [1–3].

Развитию ДМО способствуют три процесса. Первые два — микроокклюзия капилляров и повышенная их проницаемость, связанная с нарушением внутреннего гематоофтальмического барьера (эндотелия капилляров сетчатки), а иногда в сочетании с нарушением наружного гематоофтальмического барьера (пигментного эпителия сетчатки). Третий механизм — воспаление [1], которое также ведет к разрушению гематоофтальмического барьера. Длительное существование отека ведет к необратимым изменениям в структуре хориоретинального комплекса, с гибелью фоторецепторов, и часто осложняется формированием эпиретинальной мембраны [3, 4]. Поэтому лечение необходимо проводить как можно раньше [5].

Наиболее эффективным методом лечения ДМО является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, что подтверждается обширной доказательной базой. Этот метод лечения занял место терапии первой линии, отодвинув на второй план лазерную коагуляцию сетчатки [4—11]. Ла-

зерная коагуляция рекомендуется Европейским обществом ретинальных специалистов (EURETINA) при вазогенном подвиде ДМО (клинически характеризуется сгруппированными микроаневризмами с капиллярным ликеджем), ДМО с центральной толщиной сетчатки менее 300 мкм или с витреомакулярной адгезией (когда ожидаемые результаты использования лазера и антиангиогенной терапии сопоставимы) [8].

Патогенетически обоснованным является воздействие лазерного излучения желтого спектра с длиной волны 577 нм, которое является наиболее избирательным в отношении клеток ретинального пигментного эпителия и максимально поглощается меланином. Немаловажным является отсутствие повреждения функционально значимой области сетчатки, что обеспечивается отсутствием поглощения излучения данного спектра ксантофильным пигментом макулы. Кроме этого, длина волны 577 нм дает меньшее рассеивание при прохождении оптических сред глаза, обеспечивает более равномерное облучение ткани в очаге воздействия, отсутствие болевых ощущений для пациента [12—14].

На современном этапе в связи с активным развитием лазерного диагностического и хирургического оборудования появилась возможность прицельного, дозированного и топографически ориентированного использования пороговых режимов лазерного воздействия. Технология навигационного лечения реализована в условиях системы Navilas 577. Инновационная лазерная установка объединяет в себе лазер-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Tambov Branch, 1, Rasskazovskoe highway, Tambov, 392000, Russia <sup>2</sup>Medical Institute, Tambov Derzhavin State University, 93, Sovetskaya St., Tambov, 392000, Russia naukatmb@mail.ru

коагулятор с системой трекинга и фундус-камеру. Возможность предварительного планирования операции, наложения результатов оптической когерентной томографии (ОКТ) на фотографию глазного дна пациента позволяет сделать такое лечение быстрым, наглядным и безопасным, а также минимизирует повреждение окружающих здоровых тканей за счет прицельности воздействия.

**ЦЕЛЬ** работы — сравнить результаты пороговой лазерной коагуляции в лечении ДМО на навигационной лазерной системе Navilas 577 и аппарате Quantel Medical 532 нм.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 64 пациентов (64 глаза) в возрасте от 41 до 80 лет с ДМО высотой до 350 мкм. Все они получили от одной до 3 инъекций ингибиторов ангиогенеза. Дальнейшее лечение ингибиторами ангиогенеза было невозможно по финансовым причинам. Лазерное лечение проводили в сроки от 3 до 4 мес после инъекций. Пациенты были разделены на 2 группы.

В 1-й группе (32 глаза) лазерное лечение проводилось на лазерной установке Quantel Medical 532 нм. Максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) до лечения составила 0,50 [0,50; 0,50]. По данным ОКТ толщина сетчатки в центре фовеа была 341,0 мкм [340,0; 341,0].

Лазерные коагуляты наносили в виде решетки, достигая заметного побеления сетчатки в режиме автоповтора. Диаметр пятна составлял 100 мкм, расстояние — 1,5 диаметра коагулятов друг от друга, длительность импульса — 0,03 с, мощность — 70-120 мВт.

Во 2-й группе (32 глаза) лазерное лечение проводили на навигационной лазерной системе Navilas 577. МКОЗ до лечения составила 0,5 [0,5; 0,4], толщина сетчатки в центре фовеа — 355,0 [326,0; 380,0]. С помощью ОКТ определяли высоту и топографическое распространение макулярного отека. Топографическая карта толщины макулярной области импортировалась в навигационную систему. Затем выполняли цветную фотографию глазного дна и накладывали на нее результаты ОКТ в режиме Widefield 3D. С учетом полученных данных определяли локализацию и распространение отека с зонами различной толщины сетчатки относительно цветной фотографии глазного дна и

составляли план лечения. Благодаря этому появилась возможность прецизионно воздействовать на патологические участки, не затрагивая окружающие ткани. Для каждого пациента создавали индивидуальный план лечения. С целью обеспечения дополнительной безопасности устанавливали зоны исключения на область диска зрительного нерва и фовеальную аваскулярную зону. Лазерные коагуляты наносили в виде решетки на расстоянии 1,5 диаметра коагулятов друг от друга, прицельно по области отека по данным ОКТ, используя следующие энергетические параметры: диаметр пятна — 105 мкм, длительность импульса — 0,02—0,03 с, мощность — 50—80 мВт. Повторный осмотр проводили через 2 нед, 1 и 2 мес. В контрольные сроки выполняли измерение МКОЗ и ОКТ.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 (Dell Inc., США). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (проверяли по критерию Шапиро — Уилка), данные представлены в виде медианы и 25%-ного и 75%-ного квартилей ((Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]). Значимость различий оценивали с использованием критерия Вилкоксона для зависимых групп и критерия Манна — Уитни для независимых групп. Различия принимались статистически значимыми при р < 0,05.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Лазерная коагуляция сетчатки во всех случаях проходила комфортно и безболезненно. В 1-й группе количество коагулятов, необходимое для одного сеанса лазеркоагуляции, было в среднем на 25 % больше, чем в группе лечения на аппарате Navilas 577. Это связано с предварительным планированием операции во 2-й группе. Осложнений в обеих группах в процессе лечения и послеоперационном периоде не наблюдалось.

Через 2 нед у пациентов обеих групп положительной динамики МКОЗ не отмечено (табл. 1). МКОЗ оставалась в среднем 0,5, но по данным ОКТ отмечено статистически значимое снижение толщины сетчатки в центральной зоне в 1-й группе — с 341 до 320 мкм, во 2-й группе — с 355 до 315 мкм (табл. 2). Через месяц МКОЗ статистически значимо повысилась в обеих группах: в 1-й группе —

**Таблица 1.** Динамика МКОЗ до и после лазерного лечения **Table 1.** BCVA dynamics before and after laser treatment

Группы Groups	МКОЗ до лечения BCVA before treatment	MKO3 через 2 нед после лечения BCVA in 2 weeks after treatment	MKO3 через месяц после лечения BCVA in month after treatment	MKO3 через 2 мес после лечения BCVA in 2 months after treatment
$ \begin{array}{c} 1 \\ n = 32 \end{array} $	0,50 [0,5-0,5]	0,50 [0,50; 0,60] *	0,60 [0,60; 0,70]*	0,65 [0,60; 0,70]* ^
$ \begin{array}{c} 2 \\ n = 32 \end{array} $	0,50 [0,4-0,5]	0,50 [0,50; 0,60] *	0,70 [0,70; 0,80]*	0,70 [0,70; 0,80]* ^

**Примечание.** Здесь и в таблице 2: \* — различие с исходным состоянием достоверно;  $^{\vartriangle}$  — различия между группами достоверны. **Note.** Here and in the table 2: \* — differences with initial status is significant;  $^{\vartriangle}$  — differences between groups are significant.

Таблица 2. Динамика высоты отека в центральной зоне сетчатки (мкм) по данным ОКТ до и после лазерного лечения Table 2. Dynamics of edema height in central retinal zone (µm) according to OCT data before and after laser treatment

Группы Groups	ОКТ до лечения ОСТ before treatment	OKT через 2 нед после лечения OCT at 2 weeks after treatment	ОКТ через месяц после лечения ОСТ at month after treatment	OKT через 2 мес после лечения OCT at 2 months after treatment
$ \begin{array}{c} 1 \\ n = 32 \end{array} $	341,0 [340,0; 341,0]	320,0 [320,0; 320,0]*	315,0 [312,5; 316,0]* ^	295,0 <sup>Δ</sup> (295,0; 296,5)*
$ \begin{array}{c} 2 \\ n = 32 \end{array} $	355,0 [326,0; 380,0]	315,0 [292,0; 340,0]*	277,0 [256,0; 349,0]* ^	275,0 <sup>Δ</sup> [257,0; 280,0*

до 0,6, во 2-й группе — до 0,7. Толщина центральной зоны снизилась в 1-й группе до 315 мкм, во 2-й — до 277 мкм. Через 2 мес острота зрения в 1-й группе повысилась до 0,65, во 2-й оставалась в среднем 0,7. По данным ОКТ отмечено снижение толщины сетчатки в центральной зоне в 1-й группе до 295 мкм, во 2-й группе — до 270 мкм.

Клинический пример 1. Пациентка Н. 1956 г. р. МКОЗ: OD = 0.8, OS = 0.4. Толщина сетчатки в центре фовеа: OD = 245 мкм, OS = 327 мкм. Диагноз: «OS - развитая диабетическая макулопатия, OU - умеренная пролиферативная диабетическая ретинопатия». В анамнезе проведены 3 инъекции афлиберцепта в левый глаз с интервалом в месяц, панретинальная лазеркоагуляция на оба глаза год назад. Произведена решетчатая лазеркоагуляция OS на аппарате Quantel Medical 532 нм: диаметр пятна — 100 мкм, мощность —

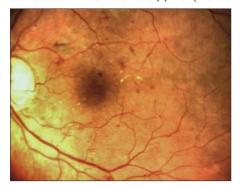
80 мВТ, длительность импульса — 0.03 с, количество коагулятов — 150 (рис. 1). Результаты: МКОЗ ОЅ через месяц — 0.5, через 2 мес — 0.6, толщина сетчатки в центре фовеа через месяц — 286 мкм, через 2 мес — 249 мкм (рис. 2).

Клинический пример 2. Пациентка Ч. 1960 г. р. МКОЗ: OD = 0.08, OS = 0.6, толщина сетчатки в центре фовеа: OD = 301 мкм, OS = 316 мкм. Диагноз: «OU - развитая диабетическая макулопатия, препролиферативная диабетическая ретинопатия (рис. 3, 4), OD - незрелая осложненная катаракта». В анамнезе 2 инъекции луцентиса в оба глаза с интервалом в месяц.

Произведена пороговая решетчатая лазеркоагуляция ОS на аппарате Navilas 577: диаметр пятна — 105 мкм, мощность — 50 МВт, длительность импульса — 0,03, количество коагулятов — 67. Результаты: МКОЗ — OS через месяц — 0,6, через 2 мес — 0,7, толщина сетчатки в центре фовеа через месяц — 286 мкм, через 2 мес — 281 мкм (рис. 5-7).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Сочетание лазерной коагуляции сетчатки с ингибиторами ангиогенеза в лечении невысокого ДМО (менее



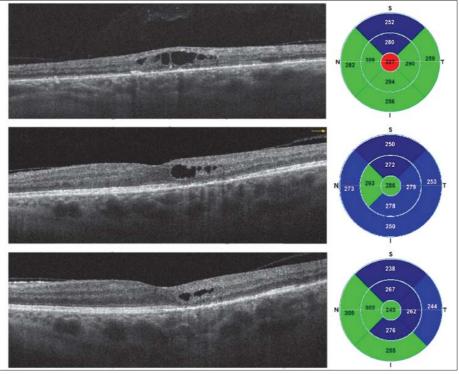
**Рис. 3.** Картина глазного дна пациентки Ч. до лазеркоагуляции

**Fig. 3.** Patient Ch.'s eye fundus image before laser coagulation

Рис. 1. Картина глазного дна пациентки Н. после решетчатой лазеркоагуляции

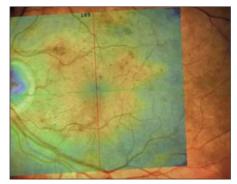
**Fig. 1.** Patient N.'s eye fundus image after lattice laser coagulation





**Рис. 2.** Динамика ОКТ центральной зоны сетчатки пациентки Н. до и через 1 и 2 мес после лечения

**Fig. 2.** OCT dynamics of the central retinal zone in patient N. before treatment and in 1 and 2 months after it



**Рис. 4.** Наложение карты толщины сетчатки по данным ОКТ в режиме 3D Widefield на фото глазного дна

**Fig. 4.** Retinal thickness map overlay according to 3D Widefield OCT data over eye fundus image



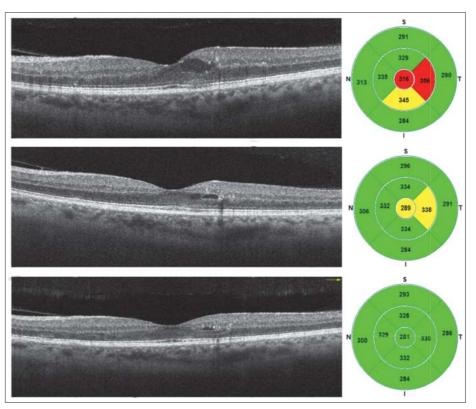
**Рис. 5.** Планирование операции. Установлены 2 зоны исключения на ДЗН и аваскулярную зону фовеа. Обозначена площадь будущего лазерного лечения

Fig. 5. Planning the surgery. 2 exclusion zones are set on OD and avascular zone of the fovea. The area of the future laser treatment is indicated



**Рис. 6.** Картина глазного дна пациентки Ч. после лечения

**Fig. 6.** Patient Ch.'s eye fundus image after treatmentFig. 6. Patient Ch.'s eye fundus image after treatment



**Рис. 7.** Динамика ОКТ центральной зоны сетчатки пациентки Ч. до и через 1 и 2 мес после лечения

**Fig. 7.** OCT dynamics of the central retinal zone in patient Ch. before treatment and in 1 and 2 months after it

350 мкм) дает хорошие результаты, следовательно может быть оправданно и целесообразно в условиях реальной клинической практики. Эффективность навигационного лазерного воздействия 577 нм оказалась выше, чем пороговая лазерная коагуляция 532 нм.

### Литература/References

- Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. Санкт-Петербург: Человек; 2012. [Balashevich L.I., Izmaylov A.S. Diabetic ophthalmopathy. Saint-Petersburg: Chelovek; 2012 (in Russian)].
- 2. Зайнуллина С.А., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Диабетический макулярный отек, клиника, диагностика (обзор литературы). Восток Запад. 2012: 275. [Zaynullina S.A., Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L. Diabetic macular edema, clinical picture, diagnosis (literary review). Vostok-Zapad. 2012: 275 (in Russian)].
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984 Dec; 91 (12): 1464–74. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34102-1
- Фабрикантов О.Л., Гурко Т.С. Диабетическая макулопатия. Эпидемиология, патогенез, современные подходы к лечению (обзор литературы).
   Вестник Тамбовского университета. 2014; 19 (2): 744—8. [Fabrikantov O.L., Gurko T.S. Diabetic maculopathy. Epidemiology, pathogenesis, modern approaches to treatment (literature review). Vestnik Tambovskogo universiteta. 2014; 19 (2): 744—8 (in Russian)].
- Бобыкин Е.В. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека. Офтальмохирургия. 2019; 1: 67–76. [Bobykin E.V. Current approaches to the treatment of diabetic macular edema. A literature review. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019; (1): 67–76 (in Russian)]. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-1-67-76
- Ziemssen F., Schlottman P.G., Lim J.I., et al. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID DME and VISTA DME data. Int. J. Retina Vitreous. 2016; 2: 16. doi: 10.1186/ s40942-016-0041-z
- American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017; 67–98.

- Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F., et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017; 237 (4): 185–222. doi: 10.1159/000458539
- 9. Гойдин А.П., Проничкина М.М., Гурко Т.С. и др. Эффективность комбинированного лечения диабетического макулярного отека. Современные технологии в офтальмологии. 2014; 1: 31–3. [Goydin A.P., Pronichkina M.M., Gurko T.S., et al. Efficacy of combined treatment of diabetic macular edema. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2014; 1: 31–3 (in Russian).
- Величко П.Б. Комбинированное лечение диабетического макулярного отека. Современные технологии в офтальмологии. 2015; 1: 43—5. [Velichko P.B. Combined treatment of diabetic macular edema. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2015; 1: 43—5 (in Russian)].
- Охоцимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 103–11. [Okhotsimskaya T.D., Zaytseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 103–11 (in Russian)].
- Шаимова В.А., Зарезина А.С., Шаимов Т.Б. и др. Исследование воздействия на сетчатку непрерывного лазерного излучения с длиной волны 577 нм по данным ОКТ. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 1: 384—8. [Shaimova V.A., Zarezina A.S., Shaimov T.B., et al. Study of the effect of continuous laser radiation with a wavelength of 577 nm on the retina according to OCT data. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2019; 1: 384—8 (in Russian)].
- Крылова И.А., Гойдин А.П. Лазерное лечение диабетического макулярного отека. Современные технологии в офтальмологии. 2017; 1:147—9. [Krylova I.A., Goydin A.P. Laser treatment of diabetic macular edema. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2017; 1:147—9 (in Russian)].
- Володин П.Л., Иванова Е.В., Хрисанфова Е.С. Навигационная технология прицельной топографически ориентированной лазерной коагуляции в лечении фокального диабетического макулярного отека (первые клинические результаты). Современные технологии в офтальмологии. 2018; 1:65–7. [Volodin P.L., Ivanova E.V., Khrisanfova E.S. Navigational technology of targeted topographically oriented laser coagulation in the treatment of focal diabetic macular edema (First clinical results). Sovremennye tekhnologii oftal'mologii. 2018; 1: 65–7 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: И.А. Крылова — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, обработка и анализ данных, написание статьи; Н.В. Яблокова — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, статистическая обработка данных, редактирование статьи; О.Л. Фабрикантов — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение рукописи для публикации. Authors' contribution: I.A. Krylova — concept and design of the study, data collection, processing and interpretation, writing of the article; N.V. Yablokova — concept and design of the study, data processing, editing of the article; O.L. Fabrikantov — concept and design of the study, final editing of the article.

Поступила: 24.03.2021. Переработана: 08.07.2021. Принята к печати: 09.07.2021 Originally received: 24.03.2021. Final revision: 08.07.2021. Accepted: 09.07.2021

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

<sup>1</sup> Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Рассказовское шоссе, д. 1, Тамбов, 392000, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Медицинский институт, ул. Советская, д. 93, Тамбов, 392000, Россия

**Ирина Александровна Крылова** — врач-офтальмолог<sup>1</sup> **Наталья Валентиновна Яблокова** — заведующая отделением<sup>1</sup> **Олег Львович Фабрикантов** — д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>, заведующий кафедрой офтальмологии<sup>2</sup>

Для контактов: Ирина Александровна Крылова, naukatmb@mail.ru

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch, 1 Rasskazovskoe highway, Tambov, 392000, Russia

<sup>2</sup> Medical Institute FSBEI HE "Tambov State University named after G.R. Derzhavin", 93, Sovetskaya St., Tambov, 392000, Russia

Irina A. Krylova — ophthalmologist1

Natalya V. Yablokova — head of the department<sup>1</sup>

**Oleg L. Fabrikantov** — Dr. of Med. Sci., professor; director<sup>1</sup>, head of chair of ophthalmology<sup>2</sup>

Contact information: Irina A. Krylova, naukatmb@mail.ru





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-46-51

## Клинико-морфофункциональные изменения сетчатки при миопии высокой степени в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией разных стадий

Л.К. Мошетова<sup>1</sup>, И.Б. Алексеев<sup>1, 2, 3</sup>, И.В. Воробьева<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Нам<sup>3</sup> □

**Цель** работы — анализ клинико-морфофункциональных изменений сетчатки при сочетанной патологии — миопии высокой степени и возрастной макулярной дегенерации (ВМД) разных стадий. Материал и методы. Обследованы 45 пациентов (87 глаз), средний возраст — 60 лет, с высокой миопией (среднее значение сферического эквивалента (SE) рефракции -11,0 дптр [-15,0; -7,125]) и «сухой» формой ВМД категории AREDS 1, 2, 3, а также 3 группы контроля той же возрастной группы: 1-я группа — 30 здоровых лиц (58 глаз) без каких-либо изменений сетчатки (SE от -0,25 дптр до +0,5 дптр); 2-я группа — 20 человек (38 глаз) с изолированной миопией высокой степени ( $SE \ge 6,5 \, \partial$ nmp); 3-я группа — 20 человек (36 глаз) с «сухой» формой ВМД (AREDS 2, 3). Оценивали максимально корригированную остроту зрения (МКОЗ), показатели светочувствительности сетчатки (МД, PSD) по данным компьютерной периметрии, а также морфологические характеристики: центральную толщину сетчатки (ИТС), длину передне-задней оси глазного яблока, состояние макулярной области сетчатки по данным оптической когерентной томографии (OKT) в режиме  $\beta$ -сканирования и аутофлуоресценции  $(A\Phi)$ . **Результаты.** При сочетанной патологии выявлено достоверное снижение среднего значения MKO3 до 0,5 [0,3; 0,7] (p < 0,001), а также показателей светочувствительности сетчатки по сравнению с контролем: MD до -4,36 dB (p < 0,001), PSD до 2,97 dB (p < 0,001).  $\Del{LTC}$  статистически достоверно не отличалась от контроля и была равна 235 мкм (р = 0,122). Морфологические изменения сетчатки соответствовали высокой миопии и ВМД: куполообразный профиль, лаковые трещины, параваскулярные ретинальные микрокисты, параваскулярные ламеллярные разрывы; миопическая макулопатия в виде эпиретинальной мембраны, витреомакулярной тракции вследствие неполного витреоретинального отщепления, миопический фовеошизис; пятнистая хориоретинальная атрофия, области диффузной атрофии пигментного эпителия сетчатки, повреждение линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов. Увеличение числа и размеров друз зависело от стадии BMД. Нормальная  $A\Phi$  глазного дна отсутствовала. Патологическая  $A\Phi$  включала минимальные изменения по типу фокальной гипо- и гипераутофлуоресценции, ретикулярный паттерн, очаговый паттерн, линейный паттерн, кружевоподобный паттерн, участки географической атрофии с выраженной гипоаутофлуоресценцией. Заключение. Показаны изменения показателей ОКТ и поля зрения (MD, PSD) при коморбидной патологии (сочетании ВМД с высокой миопией), сопоставлены морфофункциональные показатели при различных стадиях ВМД и установлена диагностическая роль АФ.

**Ключевые слова:** миопия высокой степени; возрастная макулярная дегенерация; оптическая когерентная томография; аутофлуоресценция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

**Для цитирования:** Мошетова Л.К., Алексеев И.Б., Воробьева И. В., Нам Ю.А. Клинико-морфофункциональные изменения сетчатки при миопии высокой степени в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией разных стадий. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 46-51. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-46-51

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> ФБУЗ ЛРЦ «Филиал Минэкономразвития России», Ломоносовский проспект д. 43, Москва, 119192, Россия

### Retinal clinical and morphofunctional changes in high myopia in combination with age-related macular degeneration of different stages

Larisa K. Moshetova¹, Igor B. Alekseev¹, ², ³, Irina V. Vorobyeva¹, ², Yuliya A. Nam³ □

Purpose: an analysis of clinical and morphofunctional changes of the retina in high myopia combined with age-related macular degeneration (AMD) of various stages. Materials and methods. We examined 45 patients (87 eyes, mean age 60 years) with high myopia (ave. spherical equivalent (SE) of refraction -11.0 D [-15.0; -7.125]) and the "dry" form of AMD, categories AREDS 1, 2, 3. Additionally, we formed three control groups of the same age range: group 1 consisted of 30 healthy subjects (58 eyes) with a SE between -0.25 D and +0.5 D and no retinal changes; group 2 included 20 patients (38 eyes) with isolated high myopia ( $SE \ge 6.5$  D) and group 3 included another 20 patients (36 eyes) with the "dry" AMD form (AREDS 2, 3). We evaluated the best corrected visual acuity (BCVA), indicators of retinal photosensitivity (MD, PSD) according to computer perimetry data, and morphological characteristics: central retinal thickness (CRT), the anteroposterior axis of the eyeball, the condition of the macular region of the retina according to optical coherence tomography (OCT) in the β-scan mode and autofluorescence (AF). **Results:** in case of the combined pathology, we detected a reliable reduction of average BCVA to the level of 0.5[0.3; 0.7] (p < 0.001) and a reduced factor of retinal photosensitivity as compared to the control: MD to -4.36 dB (p < 0.001), PSD to 2.97 dB (p < 0.001). CRT was 235  $\mu$ m (p = 0.122), which showed no statistically significant differences to the control. Morphological changes of the retina corresponded to high myopia and AMD: a dome-shaped profile, lacquer cracks, paravascular retinal microcysts, paravascular  $lamellar \ ruptures; my opic \ maculo pathy \ in \ the form \ of \ an \ epiretinal \ membrane, \ vitre omacular \ traction \ due \ to \ incomplete \ vitre or etinal \ cleavage,$ myopic foveoshisis; patchy chorioretinal atrophy, areas of diffuse RPE atrophy, damage of the junction line of the outer and inner segments of photoreceptors. The increase in the number and size of drusen depended on the stage of AMD. Normal autofluorescence of the fundus was absent. Pathological AF included minimal changes patterned as focal hypo- and hyperautofluorescence, reticular pattern, focal pattern, linear pattern, lace-like pattern, areas of geographic atrophy with pronounced hypoautofluorescence. Conclusion. Changes in OCT and visual field parameters (MD, PSD) in comorbid pathology (AMD combined with high myopia) were revealed. The morphofunctional indicators were compared for different AMD stages, and the diagnostic significance of AF was established.

Keywords: high myopia; age-related macular degeneration; optical coherence tomography; autofluorescence

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Moshetova L.K., Alekseev I.B., Vorobyeva I.V., Nam Yu.A. Retinal clinical and morphofunctional changes in high myopia in combination with age-related macular degeneration of different stages. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 46-51 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-46-51

Серьезной растущей проблемой общественного здравоохранения во всем мире в последние годы является миопия, особенно патологическая миопия, также известная как «злокачественная», или «дегенеративная» [1, 2]. Клинически патологическая миопия связана с прогрессирующим и чрезмерным удлинением глазного яблока, что может сопровождаться дегенеративными изменениями склеры, сосудистой оболочки, мембраны Бруха, пигментного эпителия сетчатки и нейросенсорной сетчатки [3–5]. Недавние исследования показали, что глазное яблоко у лиц с патологической миопией продолжает удлиняться даже в четвертом десятилетии жизни [3]. С точки зрения общественного здоровья патологическая миопия связана не только с ухудшением зрения, но и со снижением качества жизни, а именно со снижением продуктивности работы, с ограничением повседневной активности [6, 7]. Кроме того, это состояние также связано с глазными патологиями, приводящими к слепоте, такими как глаукома, отслоение сетчатки, миопическая макулопатия, миопическая ретинопатия и преждевременная катаракта [2, 8—12]. Несмотря на обилие информации о миопии, в настоящее время имеется недостаточно сведений о ее сочетании с возрастными изменениями сетчатки, о современных диагностических критериях оценки степени поражения сетчатки. Несомненно, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) также является лидирующей причиной, приводящей к необратимому снижению зрения [13, 14]. Ожидается, что к 2040 г. 288 млн людей в мире будут иметь диагноз ВМД [15].

Достаточно исчерпывающую и точную информацию о состоянии сетчатки нам дает оптическая когерентная томография (ОКТ) [16—23]. Однако исследований, которые посвящены использованию ОКТ с аутофлуоресценцией (АФ) глазного дна при сочетании миопии высокой степени с разными стадиями ВМД, практически нет [24—28].

**ЦЕЛЬ** работы — современная диагностика состояния сетчатки при сочетанной патологии: миопии высокой степени и ВМД разных стадий.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2<sup>nd</sup> Botkinsky passage, Moscow, 125284, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Medical Rehabilitation Centre, 43, Lomonosov Ave., Moscow, 119192, Russia yuliyanam@rocketmail.com

### МАТЕРИАЛ И МЕТОЛЫ

Обследованы 45 пациентов (87 глаз) с миопией высокой степени (SE ≥ 6,5 дптр) и изменениями сетчатки, соответствующими категориям AREDS 1, 2, 3. Средний возраст обследуемых составил 60 лет. Пациентов разделили на 3 группы в соответствии с классификацией AREDS в зависимости от изменений сетчатки при ВМД: в категорию AREDS 1 вошли 9 пациентов (17 глаз), в категорию AREDS 2 — 22 пациента (44 глаза), в категорию AREDS 3 - 14 пациентов (26 глаз). Офтальмологическое обследование включало определение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ), внутриглазного давления (ВГД), биомикроскопию, биомикроофтальмоскопио. Проведена также компьютерная периметрия Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Германия), ОКТ сетчатки (Spectralis HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Германия), определение длины передне-задней оси (ПЗО) глаза (Ultrasonic A/B scanner and biometer UD 6000, Tomey, Япония).

В исследование были включены 3 группы контроля: 1-я группа — 30 здоровых лиц (58 глаз) без каких-либо изменений сетчатки со сферэквивалентом (SE) рефракции от -0,25 до +0,5 дптр; 2-я группа — 20 человек (38 глаз) с изолированной миопией высокой степени (SE  $\geq$  6,5 дптр); 3-я группа — 20 человек (36 глаз) — только с «сухой» формой ВМД (AREDS 2, 3).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие миопии слабой, средней, высокой степени и анамнестические данные о дебюте миопии в возрасте старше 7 лет; отсутствие хориоидальной неоваскуляризации и интраретинальной жидкости; изменения пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) по типу сухих друз (нодулярные, кутикулярные, ретикулярные), пигментные миграции, отслойки ПЭС, географическая атрофия (ГА) без захвата фовеа. Пациенты, включенные в исследование, были старше 44 лет, что соответствовало среднему возрасту согласно классификации ВОЗ.

Офтальмологические критерии исключения пациентов: непрозрачность оптических сред, ухудшающая ОКТвизуализацию, воспалительные процессы глаз, отслойка сетчатки, травмы глаза в анамнезе, последствия острой сосудистой патологии, диабетическая ретинопатия, глаукома.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Данные биомикроскопии переднего отрезка глаза не выявили отличий от нормы, однако биомикроофтальмоскопия имела некоторые особенности. У всех пациентов



Рис. 1. Фундус-фотография. Пациент Р., 57 лет. Диагноз ОD: патологическая миопия, ВМД, «сухая» форма, категория AREDS 2. Альбинотический вид пигментации глазного дна, обширная круговая стафилома

Fig. 1. Fundus photo of patient R aged 57. Diagnosis OD: pathologic myopia, AREDS 2 dry agerelated macular degeneration. Albinotic type of fundus pigmentation, extensive circular staphyloma

(45 человек, 87 глаз) выявляли миопический конус; расширение склерального кольца у 97,4 % обследованных (43 человека, 84 глаза). Обнаружены следующие типы стафилом: 1-й тип — у 18,3% (8 человек, 16 глаз), 4-й тип — у 13,9%(6 человек, 12 глаз), 5-й тип — у 5,8 % (3 человека, 5 глаз), 7-й тип — у 21,9 % (10 человек, 19 глаз), 8-й тип — у 14,8 % (7 человек, 13 глаз). Выделено 4 стадии изменений сетчатки: І — отсутствие фовеолярных рефлексов у 92,1 % обследованных (40 человек, 80 глаз), II — макула «паркетного» типа у 33,2 % (16 человек, 29 глаз), ІІІ — неравномерно пигментированная фовеа в виде «ткани, изъеденной молью», у 53 % (24 человека, 47 глаз), IV — обширный атрофический или пигментированный очаг в фовеа у 17 % (8 человек, 14 глаз). У 62,7 % (29 человек, 56 глаз) выявлена диффузная хориоретинальная атрофия, особенно у пациентов более пожилого возраста. «Паркетный» вид глазного дна встречался у 33,2 % (16 человек, 29 глаз), равномерно окрашенное глазное дно отмечалось у 42 % (19 человек, 35 глаз), у 76 % обследованных (34 человека, 66 глаз) при офтальмоскопии выявлено бледно окрашенное глазное дно (рис. 1).

Функциональные изменения органа зрения у пациентов с миопией высокой степени и ВМД, категории AREDS 1, 2, 3. МКОЗ была снижена до 0,6 у 37,9 % исследуемых (17 человек, 34 глаза), у 22,1 % (10 человек, 20 глаз) МКОЗ составила 0,5; у 40 % исследуемых МКОЗ была равной 0,4 (18 человек, 33 глаза). Среднее значение МКОЗ составляло 0,5 [0,3; 0,7] (р < 0,001). Среднее значение SE составило -11 дптр [-15,0; -7,125] (р < 0,001). В таблице приведены основные офтальмологические показатели исследованных пациентов.

Показатели светочувствительности сетчатки были снижены у пациентов с миопией высокой степени во всех 3 группах (категории AREDS 1, 2, 3). Выявлена статистически достоверная (р < 0.001) депрессия показателя MD в сравнении с группой здоровых лиц. Так, среднее значение MD составило -4.36 dB. PSD также имел статистически значимые отклонения от нормы, его среднее значение составило 2.97 dB.

У пациентов с миопией высокой степени и ВМД выявлено статистически достоверное увеличение длины ПЗО: среднее значение составило 27,31 мм. В группе пациентов с ВМД категории AREDS 1 этот показатель был увеличен до 27,22 мм, в категории AREDS 2 — до 26,92 мм, в категории AREDS 3 — до 27,79 мм.

Достоверных различий в толщине центральной сетчатки (ТЦС) у пациентов с миопией высокой степени и «сухой» формой ВМД (категории AREDS 1, 2, 3) не обнаружено, среднее значение составляло 235 мкм (p=0,123). При внутригрупповом сравнении достоверных различий также не выявлено.

ОКТ-картина макулярной области сетчатки у пациентов с миопией высокой степени и ВМД категории

**Таблица.** Основные офтальмологические показатели пациентов с миопией высокой степени и ВМД, категории AREDS 1, 2, 3 **Table.** Main ophthalmological parameters of highly myopic patients and AMD of 1, 2, 3 category

Показатель Parameter Me [Q1; Q3]	Категория ВМД AMD category acc	Среднее значение Mean value	p		
MD, dB	-3,93 [-6,99; -2,31]	-4,51 [-7,51; -2,78]	-4,65 [-7,75; -2,83]	-4,36 [-7,41; -2,65]	< 0,001

MD, dB	-3,93 [-6,99; -2,31]	-4,51 [-7,51; -2,78]	-4,65 [-7,75; -2,83]	-4,36 [-7,41; -2,65]	< 0,001
PSD, dB	2,43 [1,85; 6,54]	2,88 [2,15; 6,82]	3,59 [2,35; 6,92]	2,97 [2,13; 6,76]	< 0,001
П3О, мм AL, mm	27,22 [26,21; 28,77]	26,92 [26,03; 28,09]	27,79 [26,98; 29,27]	27,31 [26,41; 28,71]	< 0,001
ЦТС, мкм СКТ, ит	238 [211; 252]	223 [204: 248]	240 [220: 259]	235 [213; 253]	0,122

AREDS 1, 2,3. Миопия высокой степени сопровождалась наличием множества изменений на ОКТ-сканах. Так, выявлена конкав-деформация ретинального профиля сетчатки у 35,6 % (6 человек, 19 глаз). Такое изменение возникает из-за меньшей кривизны основания горизонтального сечения и большей кривизны основания вертикального сечения. На ОКТ-сканах куполообразный профиль выглядит как выпячивание склеры, сосудистой оболочки и ПЭС более чем на 50 мкм над мнимой тангенциальной линией, соединяющей наружную границу ПЭС и дно стафиломы. У 3,2 % обследованных (2 человека, 3 глаза) выявлялись лаковые трещины, у 43,9 % — параваскулярные ретинальные микрокисты (20 человек, 35 глаз), у 17 % (9 человек, 15 глаз) — параваскулярные ламеллярные разрывы. Подобные изменения были также описаны в работе зарубежных авторов [29, 30]. Миопическая тракционная макулопатия, отмеченная у 90,7 % пациентов (41 человек, 82 глаза), имела различные проявления: эпиретинальная мембрана — 62,3% (28 человек, 56 глаз), витреомакулярная тракция вследствие неполного витреоретинального отщепления — у 28,5 % (13 человек, 26 глаз) (рис. 2). Миопический фовеошизис, представляющий собой расщепление внутренних слоев сетчатки с гипорефлективными полостями, разделенными «мостиками», выявлен у 22,3 % (10 человек, 19 глаз).

У 27 % пациентов (13 человек, 25 глаз) обнаружена пятнистая хориоретинальная атрофия в виде четко очерченных участков поврежденной сетчатки серо-белого цвета в макулярной зоне или вокруг диска зрительного нерва (рис. 3). Области диффузной атрофии ПЭС выявлены в 72% случаев (32 человека, 64 глаза), повреждение линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов — в 97 % (44 человека, 86 глаз).

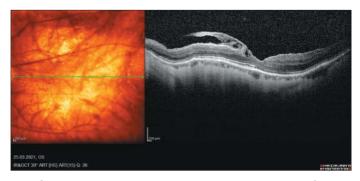
В группу с изменениями сетчатки, соответствующими ВМД категории AREDS 1, вошли 9 человек, 17 (21 %) глаз. У 13 % (6 человек, 12 глаз) выявлены единичные друзы малых размеров, дефекты ПЭС по типу «облысения» обнаружены у всех пациентов данной группы. На рисунке 4 представлен пример куполообразного профиля макулы, единичные мелкие сухие друзы и дефекты ПЭС.

В группу с ВМД категории AREDS 2 вошли 22 человека, 44 (47,9 %) глаза. У пациентов данной группы выявлены множество мелких и средних друз у 44,5 % (20 человек, 40 глаз), миграция ПЭС и его глыбчатое скопление — у 35,6 % (16 человек, 30 глаз), истончение хориокапиллярного слоя наблюдалось у всех пациентов данной группы.

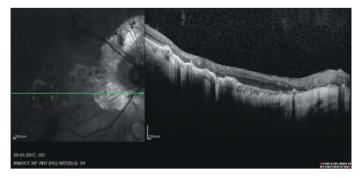
В группу ВМД категории AREDS 3 вошли 14 человек, 26 (31,1%) глаз. У 13 человек (26 глаз) обнаружены друзы среднего размера. У 5,3% (5 человек, 7 глаз) экстрафовеолярно выявлены очаги ГА. У 7,3% (7 человек, 13 глаз) отмечали мягкие друзы крупных размеров диаметром  $\geq$  125 мкм с волнистым видом ПЭС, а также дефекты ПЭС с обнажением мембраны Бруха и нарушение линии соединения сегментов фоторецепторов.

Анализ изменений ПЭС по данным АФ-анализа у пациентов с миопией высокой степени и «сухой» формой ВМД (AREDS 1, 2, 3). Нормальная АФ глазного дна не выявлялась у данных пациентов, что, вероятно, связано с наличием различных ретинальных изменений как на уровне наружных, так и внутренних слоев сетчатки. Патологический паттерн минимальных изменений АФ по типу фокальной гипоаутофлуоресценции определялся у 18 % (8 человек, 14 глаз), по типу фокальной гипераутофлуоресценции — у 12 % (6 человек, 12 глаз). У 9 % (4 человека, 6 глаз) обнаружены фокусы гипоаутофлуоресценции небольших размеров с яркой линейной АФ между ними (ретикулярный паттерн) (рис. 5).

Обнаружены также следующие паттерны патологической  $A\Phi$ : очаговые — y 21% (9 человек, 17 глаз), линейные — y 8% (4 человека, 6 глаз) (рис. 6), кружевоподобные — y 10% (4 человека, 7 глаз). У 23 % (10 человек, 17 глаз) выявлены участки географической атрофии с выраженной гипоаутофлуоресценцией, среди которых унифокальные области географической атрофии (ГА) определялись у 8 % исследуемых (3 человека, 6 глаз), а мультифокальные области — y 15% (7 человек, 11 глаз).

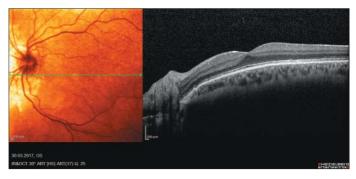


**Рис. 2.** Клинический пример. Пациент Ч., 57 лет. Диагноз ОD: миопия высокой степени, ВМД, «сухая» форма, категория AREDS 2. ОКТ —  $\beta$ -сканирование OD. Миопическая тракционная макулопатия **Fig. 2.** Clinical case. Patient Ch., aged 57. Diagnosis OD: high myopia, AREDS 2 dry age-related macular degeneration. ОСТ — OD  $\beta$ -scan. Myopic traction maculopathy.



**Рис. 3.** Клинический пример. Пациент Д., 63 года. Диагноз OD: миопия высокой степени, ВМД, «сухая» форма, категория AREDS 3. OKT —  $\beta$ -сканирование OD. Пятнистая хориоретинальная атрофия, множество мелких «сухих» друз

**Fig. 3.** Clinical case. Patient D., aged 63. Diagnosis OD: high myopia, AREDS 3 dry age-related macular degeneration. OCT — OD β-scan. Spotted chorioretinal atrophy, many small "dry" drusen



**Рис. 4.** Клинический пример. Пациент А., 52 года. Диагноз OS: миопия высокой степени, ВМД, «сухая» форма, категория AREDS 1. Куполообразный профиль макулы, единичные мелкие сухие друзы и дефекты ПЭС

**Fig. 4.** Clinical case. Patient A., aged 52. Diagnosis OD: high myopia, AREDS 1 dry age-related macular degeneration. Dome-shaped profile of the macula, single small dry drusen and RPE defects

### ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе пациентов с сочетанной патологией — миопией высокой степени и «сухой» формой ВМД (категории AREDS 1, 2, 3) отмечены статистически достоверные функциональные изменения зрительных функций в виде снижения МКОЗ до 0,5 (p<0,001), светочувствительности центрального поля зрения сетчатки МD — до -4,36 dB, PSD — до 2,97 dB. Выявлено достоверное увеличение ПЗО до 27,31 мм (p<0,001).

ЦТС у пациентов с высокой миопией изменялась в зависимости от сопутствующей стадии ВМД (AREDS 1, 2, 3) и составила 238 мкм [211; 252], 223 мкм [204; 248], 240 мкм [220; 259], но изменения оказались статистически незначимы (p = 0,122). Выявленное нами снижение светочувствительности сетчатки при ВМД совпадает с результатами других авторов [19]. В нашем исследовании проанализирована сочетанная патология и сопоставлены морфологические и

функциональные данные при миопии высокой степени и «сухой» форме ВМД.

Сравнительный анализ данных пациентов с сочетанной патологией глазного дна — миопией высокой степени и ВМД (AREDS 1, 2, 3) — показал статистически значимые наиболее низкие значения МКОЗ, показателей светочувствительности сетчатки (MD, PSD) (p < 0.05) в сравнении с группой контроля 2 (пациенты с изолированной миопией высокой степени) и в сравнении с группой контроля 3 (пациенты с изолированной ВМД, «сухая» форма).

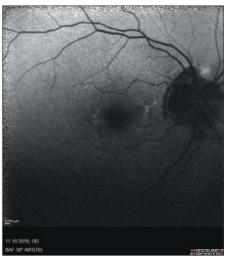
По данным ОКТ у пациентов с сочетанной патологией глазного дна выявлены различные морфологические изменения: куполообразный профиль сетчатки — у 35,6 % (6 человек, 19 глаз), лаковые трещины — у 3,2 % (2 человека,3 глаза), параваскулярные ретинальные микрокисты у 43,9 % (20 человек, 35 глаз), параваскулярные ламеллярные разрывы — у 17 % (9 человек, 15 глаз); признаки миопической макулопатии в виде эпиретинальной мембраны у 62,3 % (28 человек, 56 глаз), витреомакулярной тракции вследствие неполного витреоретинального отщепления у 28,5 % (13 человек, 26 глаз), миопический фовеошизис у 22,3 % (10 человек, 19 глаз). Пятнистая хориоретинальная атрофия наблюдалась в 27 % случаев (13 человек, 25 глаз), области диффузной атрофии ПЭС выявлены у 72 % пациентов (32 человека, 64 глаза), повреждение линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов обнаружены в 97 % случаев (44 человека, 86 глаз). Увеличение числа и размеров друз зависело от стадии ВМД согласно классификации AREDS. Аналогичные изменения описаны в недавних работах зарубежных авторов [4, 27].

Сравнительный анализ данных пациентов с сочетанной патологией глазного дна — миопией высокой степени и ВМД (AREDS 1, 2, 3) — по показателям ОКТ выявил значительное усугубление патологического процесса во всех слоях сетчатки и хориоидеи в сравнении с пациентами с изолированной патологий. Так, у пациентов с изолированной миопией высокой степени (группа контроля 2) по ОКТ в основном отмечались только миопическая стафилома, лаковые трещины, параваскулярные ретинальные микрокисты, параваску-



Рис. 5. Клинический пример. Пациент Б., 74 года. Диагноз: OD — миопия высокой степени, ВМД «сухая форма», категория AREDS 2. Снимок в режиме АФ. Ретикулярный паттерн АФ

**Fig. 5.** Clinical case. Patient B., aged 74. Diagnosis OD: high myopia, AREDS 1 dry age-related macular degeneration. OCT in autofluorescence (AF) mode. AF reticular pattern



**Рис. 6.** Клинический пример. Пациент К, 69 лет. Диагноз: OD — миопия высокой степени. ВМД, «сухая» форма, категория AREDS 3. ОКТ снимок в режиме АФ. Линейная АФ

**Fig. 6.** Clinical case. Patient K., aged 69. Diagnosis OD: high myopia, AREDS 3 dry age-related macular degeneration. OCT in autofluorescence (AF) mode. Linear AF

лярные ламеллярные разрывы, миопический фовеошизис. У пациентов с изолированной ВМД (AREDS 1, 2, 3) — группа контроля 3 — отмечали только множественные сухие друзы с неровностью ПЭС, волнистостью его хода, повреждение линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов. При сочетанной патологии картина ОКТ значительно усугублялась во всех слоях сетчатки, так как присутствовали в одном глазу изменения, характерные и для миопии, и для ВМД.

Анализ АФ глазного дна у пациентов с «сухой» формой ВМД (AREDS 1, 2, 3) — группа контроля 3 — выявлены следующие паттерны патологической АФ: ретикулярный, сетчатый, кружевоподобный, а также гипоаутофлюореспентные очаги.

У пациентов с изолированной миопией высокой степени (группа контроля 2) выявлены следующие паттерны патологической АФ: ретикулярный, очаговый. Эти данные совпадают с результатами недавних отечественных исследований [29, 30].

При сочетанной патологии — миопии высокой степени и ВМД — нормальная АФ глазного дна отсутствовала. Выявлены следующие паттерны патологической АФ: минимальные изменения по типу фокальной гипоаутофлуоресценции у 18 % (8 человек, 14 глаз), по типу фокальной гипераутофлуоресценции — у 12 % (6 человек, 12 глаз), ретикулярный паттерн — у 9 % (4 человека, 6 глаз), очаговый паттерн — у 21 % (9 человек, 17 глаз), линейный паттерн — у 8 % (4 человека, 6 глаз), кружевоподобный паттерн — у 10 % (4 человека, 7 глаз). Участки ГА с выраженной гипоаутофлуоресценцией выявлены у 23 % (10 человек, 17 глаз), среди которых унифокальные области ГА были у 8 % (3 человека, 6 глаз), мультифокальные области ГА — у 15 % (7 человек, 11 глаз). Данные изменения были описаны в работах других авторов [20—22, 28—30].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что при сочетании миопии высокой степени и разных стадий «сухой» формы ВМД (AREDS 1, 2, 3,) патологическое состояние сетчатки

усугубляется вследствие изменений, характерных как для ВМД, так и для миопии.

Jumepamypa/References

- Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? Am. J. Ophthalmol. 2002; 134 (5): 645-60. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01883-4
- Saw S.M., Gazzard G., Shih-Yen E.C., Chua W.H. Myopia and associated 2. pathological complications. Ophthalmic Physiol. Opt. 2005; 25 (5): 381–91. doi: 10.1111/j.1475-1313.2005.00298.x
- Saka N., Moriyama M., Shimada N., et al. Changes of axial length measured by IOL master during 2 years in eyes of adults with pathologic myopia. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013; 251 (2): 495–9. doi: 10.1007/s00417-012-2066-9
- Morjaria P. How myopia develops. Community Eye Health. 2019;32(105):4. PMID: 31409940
- Ohno-Matsui K., Wu P.C., Yamashiro K., et al. IMI pathologic myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2021; 62 (5): 5. doi:10.1167/iovs.62.5.5 Rose K., Harper R., Tromans C., et al. Quality of life in myopia. Br. J. 5.
- 6. Ophthalmol. 2000; 84 (9): 1031–4. doi:10.1136/bjo.84.9.1031
- Yang, A., Lim, S.Y., Wong, Y.L., et al. Quality of life in presbyopes with low and high myopia using single-vision and progressive-lens correction. J. Clin. Med. 2021; 10 (8): 1589. https://doi.org/10.3390/jcm10081589
- Haarman A.E.G., Enthoven C.A., Tideman J.W.L., et al. The complications of myopia: A review and meta-analysis. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2020; 61 (4): 49. doi: 10.1167/iovs.61.4.49
- Tan N.Y.Q., Sng C.C.A., Jonas J.B., et al. Glaucoma in myopia: diagnostic dilemmas. Br. J. Ophthalmol. 2019; 103 (10): 1347–55. doi: 10.1136/ bjophthalmol-2018-313530
- Wang S.K., Guo Y., Liao C., et al. Incidence of and factors associated with myopia and high myopia in chinese children, based on refraction without cycloplegia. JAMA Ophthalmol. 2018; 136 (9): 1017-24. doi: 10.1001/ jamaophthalmol.2018.2658
- *Ikuno Y.* Overview of the complications of high myopia. Retina. 2017; 37 (12): 2347-51. doi: 10.1097/IAE.0000000000001489
- Leveziel N., Marillet S., Dufour Q., et al. Prevalence of macular complications related to myopia — results of a multicenter evaluation of myopic patients in eye clinics in France. Acta Ophthalmol. 2020; 98 (2): e245–51. doi: 10.1111/aos.14246 LiJ.Q., Welchowski T., Schmid M., et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. Br. J.
- Ophthalmol. 2020; 104 (8): 1077-84.
- Ruia S., Kaufman E.J. Macular degeneration. [Updated 2020 Dec 28]. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560778/ (accessed 29 Jan. 2022).
- 15. Wong W.L., Su X., Li X., Cheung C.M., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014; 2 (2): e 106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Schmidt-Erfurth U., Klimscha S., Waldstein S.M., Bogunović H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. Eye (Lond). 2017; 31 (1): 26–44. doi: 10.1038/eye.2016.227

- 17. Ashraf M., Souka A., Adelman R.A. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. Acta Ophthalmol. 2018; 96 (2): 120–33. doi: 10.1111/aos.13565 *Thomas A., Sunija A.P., Manoj R., et al.* RPE layer detection and baseline
- estimation using statistical methods and randomization for classification of AMD from retinal OCT. Comput. Methods Programs Biomed. 2021; 200: 105822. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105822
- Wu Z., Bogunović H., Asgari R., Schmidt-Erfurth U., Guymer R.H. Predicting Progression of age-related macular degeneration using OCT and fundus photography. Ophthalmol. Retina. 2021; 5 (2): 118–25. doi: 10.1016/j. oret.2020.06.026
- Beck M., Joshi D.S., Berger L., et al. Comparison of drusen volume assessed by two different OCT devices. J. Clin. Med. 2020; 9 (8): 2657. doi: 10.3390/ jcm9082657.
- Guduru A., Fleischman D., Shin S., et al. Ultra-widefield fundus autofluorescence in age-related macular degeneration. PLoS One. 2017; 12 (6): e0177207. doi: 10.1371/journal.pone.0177207
- 22. Venkatesh P., Sagar P., Chawla R., et al. Evaluation of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. Int. J. Ophthalmol. 2016; 9 (12): 1779–84. doi: 10.18240/ijo.2016.12.13
- Gliem M., Müller P.L., Finger R.P., et al. Quantitative fundus autofluorescence in early and intermediate age-related macular degeneration. JAMA Ophthalmol. 2016; 134 (7): 817—24. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1475
- Li J., Zhao X., Chen S., Liu B., et al. Patterns of fundus autofluorescence in eyes with myopic atrophy maculopathy: A consecutive case series study. Curr. Eye Res. 2021; 46 (7): 1056-60. doi: 10.1080/02713683.2020. 1857780
- Corbelli E., Parravano M., Sacconi R., et al. Prevalence and phenotypes of agerelated macular degeneration in eyes with high myopia. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2019; 60 (5): 1394–1402. doi: 10.1167/iovs.18-25534
- Lee K., Kwon J.W., Jahng W.J., Park Y.H., Jee D. Age- and sex-based evaluation of the association between refractive error and age-related macular degeneration in the Korean population. PLoS One. 2020; 15 (1): e0228468. doi: 10.1371/ journal.pone.0228468
- Gürbüz Yurtseven Ö., Aksoy S., Karatay Arsan A., Buyru Özkurt Y., Kökçen H.K. Evaluation of the relationship between age-related macular degeneration and refractive error, socio-demographic features, and biochemical variables in a Turkish population. Turk. J Ophthalmol. 2018; 48 (5): 238–44. doi: 10.4274/ tjo.97254
- Žicarelli F., Azzolini C., Cornish E., et al. Optical coherence tomography features of choroidal neovascularization and their correlation with age gender, and underlying disease. Retina. 2021; 41 (5): 1076-83. doi: 10.1097/ IAE.00000000000002984
- Li T., Wang X., Zhou Y., et al. Paravascular abnormalities observed by spectral domain optical coherence tomography are risk factors for retinoschisis in eyes with high myopia. Acta Ophthalmol. 2018; 96 (4): e515–23. doi: 10.1111/
- Shimada N., Ohno-Matsui K., Nishimuta A., et al. Detection of paravascular lamellar holes and other paravascular abnormalities by optical coherence tomography in eyes with high myopia. Ophthalmology. 2008; 115 (4): 708-17. doi: 10.1016/j.ophtha. 2007.04.060

Вклад авторов в работу: Л.К. Мошетова — концепция и дизайн исследования, финальное редактирование; И.Б. Алексеев — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов; И.В. Воробьева — анализ и интерпретация результатов; Ю.А. Нам — сбор, обработка и анализ данных, написание текста.

Author's contribution: L.K. Moshetova — concept and design of the study; final editing of the article; I.B. Alekseev — concept and design of the study, analysis and interpretation of the results; I.V. Vorobyeva — data collection, analysis and interpretation of the results; Yu.A. Nam — data collection and processing, writing of the article.

Поступила: 22.12.2021. Переработана: 24.02.2022. Принята к печати: 25.02.2022 Originally received: 22.12.2021. Final revision: 24.02.2022. Accepted: 25.02.2022

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

 $^{1}$  ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

<sup>3</sup> ФБУЗ ЛРЦ Филиал Минэкономразвития России, Ломоносовский проспект, д. 43, Москва, 119192, Россия

Лариса Константиновна Мошетова — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент, заведующая кафедрой офтальмологии<sup>1</sup>, ORCID 0000-0002-5899-2714

Игорь Борисович Алексеев — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии<sup>1</sup>, врач-офтальмолог<sup>2,3</sup>, ORCID 0000-0002-4506-4986

Ирина Витальевна Воробьева — д-р мед. наук, доцент кафедры офтальмологии<sup>1</sup>, врач-офтальмолог<sup>2</sup>, ORCID 0000-0003-2707-8417

**Юлия Аркадьевна Нам** — врач-офтальмолог<sup>3</sup>, ORCID 0000-0002-4353-8260

Для контактов: Юлия Аркадьевна Нам, vulivanam@rocketmail.com

- <sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia
- <sup>2</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky passage, Moscow, 125284, Russia
- <sup>3</sup> Medical Rehabilitation Centre, 43, Lomonosov Ave., Moscow, 119192, Russia

**Larisa K. Moshetova** — Dr. of Med. Sci., professor, academician of the Russian Academy of Sciences, president, head of chair of ophthalmology<sup>1</sup>, ORCID 0000-0002-5899-2714

**Igor B. Alekseev** — Dr. of Med. Sci., professor of chair of ophthalmology<sup>1</sup>, ophthalmologist<sup>2,3</sup>, ORCID 0000-0002-4506-4986

Irina V. Vorobyeva — Dr. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology<sup>1</sup>, ophthalmologist<sup>2</sup>, ORCID 0000-0003-2707-8417 Yuliya A. Nam — ophthalmologist<sup>3</sup>, ORCID 0000-0002-4353-8260

Contact information: Yuliya Nam,

yuliyanam@rocketmail.com

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-52-60

## Эффективность и безопасность гипотензивной терапии первичной глаукомы отечественным дженериком фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола

С.Ю. Петров <sup>™</sup>, О.М. Калинина, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, Л.В. Якубова, Л.В. Василенкова, С.М. Косакян, О.И. Маркелова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель** работы — сравнительное изучение эффективности и безопасности применения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) воспроизведенного препарата Дорзиал плюс — аналога референтного оригинального препарата Косопт<sup>®</sup>. Материалы и методы. В исследование включено 80 пациентов обоих полов в возрасте 55-75 лет с впервые выявленной ПОУГ начальной и развитой стадий с некомпенсированным внутриглазным давлением (ВГД), из них 40 пациентов (группа исследования) получали препарат Дорзиал плюс и 40 пациентов (группа сравнения) — референтный препарат (Koconm®). Гипотензивную эффективность препаратов в обеих группах оценивали с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия) по снижению офтальмотонуса от исходного уровня в сроки неделя, 1 и 3 мес. Результаты. В обеих группах скрининг показал сопоставимые средние величины ВГД:  $26,7\pm3,2$  мм рт. ст. в группе с референтным препаратом и  $27,4\pm2,8$  мм рт. ст. в группе с Дорзиалом плюс. Спустя неделю терапии в группе с Косоптом офтальмотонус значимо снизился на 33% (до  $17.9\pm3.2$  мм pm. cm.), в группе с Дорзиалом плюс — на 31% (до  $18.9\pm1.7$  мм pm. cm.). Через месяц инстилляционного режима зафиксировано некоторое повышение  $P_0$ , примерно на 3% в обеих группах (до  $18,7\pm2,3$  и  $19,7\pm2,0$  мм рт. ст.). К концу срока наблюдения (3 мес) уровень снижения ВГД по сравнению с исходным оставался практически тем же самым, составив 30 и 29% (до  $18,6\pm1,8$  и  $19,5\pm2,3$  мм рт. ст.). Состояние глазной поверхности показало слабоотрицательную динамику времени разрыва слезной пленки и индекса OSDI в группе с референтным препаратом, проявившуюся в течение 3 мес терапии. В исследуемой группе при терапии бесконсервантным препаратом, содержащим увлажняющий компонент — гиалуронат натрия, отмечена значимая положительная динамика индекса OSDI, проявляемая сравнительной реструктуризацией степени выраженности оцениваемых признаков. Заключение. Препарат Дорзиал плюс снижает офтальмотонус у пациентов с ПОУГ в среднем на 30% от исходного уровня, что по гипотензивной эффективности сопоставимо с оригинальной фиксированной комбинацией Косопт. Анализ переносимости исследуемого препарата демонстрирует значимую положительную динамику состояния глазной поверхности уже в течение 3 мес терапии.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; прогрессирование глаукомы; комбинированная терапия глаукомы; бесконсервантная терапия глаукомы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Петров С.Ю., Калинина О.М., Журавлева А.Н., Филиппова О.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В., Косакян С.М., Маркелова О.И. Эффективность и безопасность гипотензивной терапии первичной глаукомы отечественным дженериком фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 52-60. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-52-60

### Effectiveness and safety of hypotensive therapy of primary glaucoma with a Russian generic fixed combination of dorzolamide and timolol

Sergey Yu. Petrov <sup>™</sup>, Olga M. Kalinina, Anastasia N. Zhuravleva, Olga M. Filippova, Lia V. Yakubova, Ljubov V. Vasilenkova, Srbui M. Kosakyan, Oksana I. Markelova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia glaucomatosis@gmail.com

Purpose: a comparative study of the efficacy and safety of the generic drug Dorzial Plus, an analogue of the original reference drug Cosopt®, in patients with primary open-angle glaucoma (POAG). Material and methods. The study involved 80 patients of both sexes aged 55-75 with newly diagnosed POAG of the initial and advanced stages with uncompensated intraocular pressure (IOP), of which 40 patients (study group) received Dorzial Plus and 40 patients (comparison group) received the reference drug (Cosopt®). Hypotensive efficacy of the drugs in both groups was assessed using a portable ophthalmic tonometer Icare PRO (Finland) by reducing IOP from the initial level after 1 week, 1 month and 3 months of treatment. Results. In both groups, the screening showed comparable average IOP values:  $26.7 \pm$ 3.2 mm Hg in the reference drug group and  $27.4 \pm 2.8$  mm Hg in the Dorzial Plus group. After 1 week of therapy with Cosopt, IOP showed a significant decrease of 33% (reduction to 17.9  $\pm$  3.2 mm Hg), while the group receiving Dorzial Plus demonstrated a 31% decrease (reduction to 18.9  $\pm$  1.7 mm Hg). After 1 month of the instillation regimen, a slight increase in  $P_0$  (of about 3%) was recorded in both groups (increase to  $18.7 \pm 2.3$  and  $19.7 \pm 2.0$  mm Hg, respectively). By the end of the 3 months' follow-up period, IOP decrease level with respect to the baseline remained practically the same, amounting to 30 and 29% (up to  $18.6 \pm 1.8$  and  $19.5 \pm 2.3$  mm Hg), respectively. The state of the ocular surface showed a slightly negative dynamics of tear film rupture time and OSDI index in the reference drug group, which could be observed throughout 3 months of therapy. In the study group, therapy with preservative-free drug containing a moisturizing agent (sodium hyaluronate) revealed a significantly changed OSDI index, manifesting itself in restructured severity of the evaluated features. Conclusion. Dorzial Plus reduces IOP in POAG patients by an average of 30% of the baseline, so that its hypotensive efficacy is comparable to the original fixed combination Cosopt. The tolerability analysis of the study drug demonstrates a significant positive dynamic of the state of the ocular surface as soon as 3 months after therapy start.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; progression of glaucoma; combination therapy of glaucoma; preservative-free glaucoma therapy

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Petrov S.Yu., Kalinina O.M., Zhuravleva A.N., Filippova O.M., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V., Kosakyan S.M., Markelova O.I. Effectiveness and safety of hypotensive therapy of primary glaucoma with a Russian generic fixed combination of dorzolamide and timolol. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 52-60 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-52-60

В связи с увеличением продолжительности жизни населения и развитием высокотехнологичных методов ранней диагностики глаукомы ожидается, что к 2030 г. число пациентов с этим диагнозом может составить более 120 млн человек [1, 2]. По данным ВОЗ, каждый год количество больных глаукомой увеличивается на 600 тыс. человек [3].

У 60% пациентов с глаукомой и глазной гипертензией медикаментозная терапия эффективна в достижении целевого внутриглазного давления (ВГД). При этом значительная часть пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, имеет развитую или далеко зашедшую стадию болезни и, как правило, нуждается в назначении двух или трех антиглаукомных препаратов для снижения ВГД на 30—35% от исходного уровня, что признано доказанным условием для предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [4]. В исследовании CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) 75% пациентов с впервые диагностированной первичной глаукомой получали несколько препаратов для контроля ВГД уже через 2 года от начала лечения [5].

Чтобы обеспечить соблюдение приверженности лечению у таких пациентов (по наблюдениям многих исследователей, она редко превышает порог в 50%), требуется назначение комбинированных препаратов [4].

В 2008 г. в России первой коммерчески доступной для клинического применения стала фиксированная комбинация (ФК), в состав которой входит ингибитор карбоангидразы местного действия (дорзоламид 2%) и неселективный антагонист α-адренорецепторов (тимолол 0,5%). И дорзоламид, и тимолол являются эффективными гипотензивными препаратами, которые давно используются в офтальмологической практике; при одновременном применении они оказывают аддитивный эффект. Эффективность ФК дорзоламид/тимолол превышает таковую при монотерапии индивидуальными компонентами и аналогична сочетанной терапии входящими в ее состав лекарственными средствами [6]. Максимальное снижение офтальмотонуса может составлять до 40% от исходного уровня [7].

Таким образом, ФК дорзоламид/тимолол может рассматриваться как полноценная альтернатива ана-

логам простагландинов в качестве терапии первого выбора.

Результаты ряда клинических исследований пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) указывают на то, что при местном применении ФК дорзоламид/тимолол улучшает некоторые показатели глазного кровотока (благодаря эффектам дорзоламида) [6].

Постмаркетинговые исследования подтвердили хороший профиль безопасности ФК дорзоламид/тимолол у больных ПОУГ. Так, местные побочные эффекты развиваются примерно в 3,1% случаев в виде чувства жжения и местных аллергических реакций; значимых системных нежелательных явлений у препарата не выявлено [8, 9].

В клинической практике накоплен значительный опыт применения  $\Phi$ K дорзоламид/тимолол, подтверждающий ее преимущества в эффективности, переносимости и удобстве использования для пациентов при сравнении с изолированным назначением составляющих эту комбинацию лекарственных средств.

Местная гипотензивная терапия, являющаяся доказанной эффективной стратегией лечения глаукомы, нередко ассоциируется с симптомами воспаления, аллергическими реакциями, нарушением стабильности прероговичной слезной пленки, дисфункцией мейбомиевых желез и другими разнообразными клиническими проявлениями синдрома «сухого глаза» (ССГ), объединяемыми в настоящее время термином «заболевания поверхности глаза» [10].

По данным разных авторов, частота развития ССГ у взрослых больных с ПОУГ колеблется в широком диапазоне от 11 до 100%. Большинство авторов ведущим фактором развития ССГ у больных с глаукомой считают инстилляции гипотензивных препаратов, содержащих консерванты, в особенности бензалкония хлорид (БАХ), концентрация которого варьирует от 0.002 до 0.004% [11, 12].

При этом выраженность симптомов ССГ коррелирует не только с количеством используемых препаратов, но и длительностью лечения [13].

Дозозависимое и кумулятивное токсическое действие консервантов в результате длительного использования антиглаукомных капель приводит к изменениям конъюнктивальной поверхности глаза, напоминающим плоскоклеточную метаплазию, и может провоцировать иммуновоспалительные реакции в трабекулярных клетках [14, 15], что отрицательно сказывается на исходе антиглаукоматозных фильтрующих операций [16, 17]. Каждая дополнительная капля БАХ-содержащего препарата увеличивает риск наступления ранней неудачи гипотензивной операции в 1,21 раза [18]. Таким образом, перечисленные выше аспекты местной гипотензивной терапии глаукомы открывают широкие перспективы применения фиксированных комбинированных бесконсервантных препаратов.

**ЦЕЛЬЮ** работы явилось сравнительное изучение эффективности и безопасности применения у пациентов с ПОУГ воспроизведенного препарата Дорзиал плюс — аналога референтного оригинального препарата Косопт<sup>®</sup>.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование, проведенное в 2021-2022 гг. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, включало 80 пациентов обоих полов в возрасте 55-75 лет (средний возраст  $-68,3\pm5,7$  года) с впервые выявленной ПОУГ начальной и развитой стадий с некомпенсированным ВГД.

Критерии включения: возраст 55—75 лет; пациенты обоих полов с впервые выявленной  $\Pi OY\Gamma$  I—II стадий; до-

пускается включение пациентов с артифакией, если диагноз «глаукома» был выставлен до экстракции катаракты не менее чем за 6 мес до исследования.

Критерии невключения:

- острота зрения с максимальной коррекцией ниже 0,4;
- наличие любой ретинальной патологии в анамнезе (макулярной дегенерации, отслойки сетчатки, хориоретинальной дистрофии и других ретинопатий);
- наличие острой или хронической воспалительной офтальмопатологии;
- наличие в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии;
  - отягощенный аллергологический анамнез;
- данные о гиперчувствительности к исследуемому препарату;
- любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

После включения пациенты были рандомизированы для получения сопоставимых групп по возрасту и уровню предоперационного офтальмотонуса. Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование.

Исследуемая группа (основная) включала 40 пациентов, получавших препарат Дорзиал плюс в виде глазных капель с режимом инстилляций 2 раза в сутки, группа сравнения — 40 пациентов, получавших референтный препарат (Косопт®) в виде глазных капель с режимом инстилляций 2 раза в сутки.

Характеристика препаратов. Дорзиал плюс, международное непатентованное название активных веществ — дорзоламид и тимолол, лекарственная форма — глазные капли, 1 мл препарата содержит активные вещества: дорзоламид —  $20\,\mathrm{Mf}$ , тимолол —  $5.0\,\mathrm{Mf}$ ; вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат —  $2.94\,\mathrm{Mf}$ , натрия гиалуронат —  $1.80\,\mathrm{Mf}$ , маннитол —  $16.0\,\mathrm{Mf}$ , 1 M раствор натрия гидроксида — до рН 5.6, вода для инъекций — до  $1\,\mathrm{Mf}$  (производитель OOO «Гротекс», Россия).

Косопт®, международное непатентованное название активных веществ — дорзоламид и тимолол, лекарственная форма — глазные капли, 1 мл препарата содержит активные вещества: дорзоламид — 20 мг, тимолол — 5.0 мг; вспомогательные вещества — бензалкония хлорид — 0.075 мг, натрия цитрат — 2.94 мг, гиэтеллоза — 4.75 мг, маннитол — 16.0 мг, 1 М раствор натрия гидроксида — до pH 5.6, вода для инъекций — до 1 мл (производитель AO «Сантен»,  $\Phi$ инляндия).

Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора оптотипов и набора корректирующих стекол.

Гипотензивную эффективность препаратов в обеих группах оценивали с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия) по снижению офтальмотонуса от исходного уровня в сроки неделя, 1 и 3 мес.

Стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному 30/2-тесту (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия).

По результатам оптической когерентной томографии (прибор ОСТ Spectralis SD-ОСТ (Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу Optic Disc/Optic Nerve Head определяли среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness) перипапиллярно; минимальную ширину нейроретинального пояска (MRW);

толщину слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки: слоя нервных волокон сетчатки в макуле (NFL); слоя ганглиозных клеток (GCL); внутреннего плексиформного слоя (IPL).

Основные показатели функциональных исследований в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Состояние глазной поверхности оценивали путем определения времени разрыва слезной пленки (ВРСП), а также фиксации субъективных жалоб по опроснику OSDI (Ocular Surface Disease Index) [19, 20]. ВРСП определяли при биомикроскопии в диффузном свете с синим кобальтовым фильтром после окрашивания глазной поверхности с помощью стерильных офтальмологических тест-полосок с флюоресцеином. Показатель ВРСП характеризует стадии ССГ: I (слабовыраженная) > 15 с, стадия IIa (легкая) — 10— 15 с, стадия IIb (средней тяжести) — 5—15 с и стадия III (тяжелая) < 5 с.

Опросник OSDI состоит из 12 вопросов, разделенных на 3 группы: наличие глазных симптомов за последнюю неделю (боль, жжение, ощущение инородного тела, чувствительность к свету, затуманивание зрения), связь этих симптомов со зрительной нагрузкой (чтение, просмотр телепередач, работа за компьютером) и влиянием факторов окружающей среды (ветер, кондиционированный или сухой воздух). Ответы оценивали по шкале от 0 до 4 баллов (в зависимости от выраженности и частоты проявления симптомов): 0 — «никогда», 1 — «редко», 2 — «наполовину», 3 — «часто», 4 — «постоянно». Во 2-й и 3-й подгруппах возможен ответ «неприменимо, невозможно дать ответ», в таком случае данный вопрос не участвует в расчете. Окончательное значение OSDI высчитывали по формуле:

 $OSDI = \frac{\text{сумма баллов за все отвеченные вопросы} \times 25}{\text{количество вопросов, на которые получен ответ}}$ 

Финальный индекс OSDI может находиться в интервале от 0 до 100 и классифицироваться как норма при OSDI  $\leq$  12, CCГ легкой степени при OSDI от 13 до 22, CCГ умеренной (средней) степени при OSDI от 23 до 32 и выраженная ССГ (тяжелой степени) при OSDI  $\geq$  33.

Общая продолжительность исследования составила 3 мес. Оценку офтальмотонуса проводили в сроки неделя, 1 и 3 мес, зрительных функций и морфометрии сетчатки — при скрининге и спустя 3 мес непрерывной терапии препаратами.

Статистический анализ выполнен в программах MS Excel 365 и Statistica 8.0. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для их анализа использованы среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных — долевые (%) и абсолютные значения. Для сравнения двух независимых групп применяли t-критерий Стьюдента, для сравнения двух зависимых групп — двусторонний t-критерий Стьюдента. Значимыми различия в выборочных данных считались при уровне значимости меньше 5% (p < 0,05).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

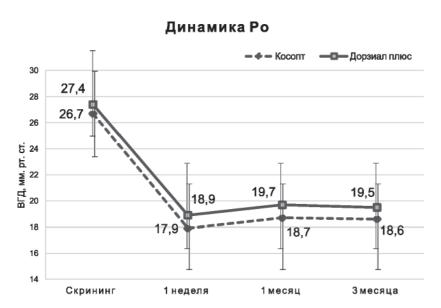
Внутриглазное давление. В обеих группах на этапе скринингового исследования получены сопоставимые средние величины ВГД:  $26.7 \pm 3.2$  мм рт. ст. в группе с референтным препаратом и  $27.4 \pm 2.8$  мм рт. ст. в группе с Дорзиалом плюс

**Таблица 1.** Основные исходные показатели в основной группе и группе сравнения **Table 1.** Main initial indicators in the main and comparison groups

Показатели Indicators	Группа сравнения 40 пациентов, 46 глаз Comparison group 40 patients, 46 eyes	Основная группа 40 пациентов, 43 глаза Main group 40 patients, 43 eyes
Острота зрения Visual acuity	$0,68 \pm 0,20$	$0,73 \pm 0,20$
Тонометрия, мм рт. ст. Tonometry, mm Hg	$26,7 \pm 3,2$	$27,4 \pm 2,8$
Статическая периметрия Static perimetry Стандартное отклонение (MD), дБ	-5,3 ± 2,1	-6,1 ± 2,2
Standard deviation (MD), dB Паттерн станд. отклонения, (PSD), дБ Standard deviation pattern (PSD), dB	$5,5 \pm 1,8$	$5,6 \pm 0,8$
Оптическая когерентная томография Optical coherent tomography		
Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), мкм Average peripapillary RNFL thickness, µm	$76,2 \pm 6,1$	$77,5 \pm 5,0$
Минимальная ширина нейроретинального пояска (MRW), мкм Minimal neuroretinal rim width, µm	$182,6 \pm 8,4$	$181,6 \pm 6,4$
Голщина слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки: Thickness of retinal ganglion cells layers complex: слой нервных волокон сетчатки в макуле (NFL), мкм	$11,5 \pm 0,3$	$11.7 \pm 0.4$
macular retinal nervous fiber layer, µm слой ганглиозных клеток в макуле (GCL), мкм macular ganglion cells layer, µm	$15,9 \pm 1,0$	14,2 ± 0,8
внутренний плексиформный слой (IPL), мкм inner plexiform layer, µm	$19,1 \pm 0,5$	$19,6 \pm 0,5$
Время разрыва слезной пленки, с Геаr film rupture time, s	$17,2 \pm 6,4$	$16.8 \pm 5.6$
Индекс OSDI, баллы OSDI index, points	$19,55 \pm 13,80$	$22,35 \pm 14,60$

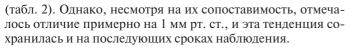
**Таблица 2.** Средние значения ВГД (мм рт. ст.) для исследуемых групп в разные сроки наблюдения **Table 2.** Average IOP (mmHg) values for the study groups at different periods of observation

Группы Groups	Скрининг Screening	1 неделя 1 week		1 месяц 1 month		3 месяца 3 months	
		M±σ	$\Delta P_{_0}$ от исх. значения To initial value	$M \pm \sigma$	ΔP <sub>0</sub> от исх. значения To initial value	$M \pm \sigma$	$\Delta P_0$ от исх. значения To initial value
Косопт Kosopt	$26,7 \pm 3,2$	$17,9 \pm 1,9$	33%	$18,7 \pm 2,3$	30%	$18,6 \pm 1,8$	30 %
Дорзиал плюс Dorzial plus	$27,4 \pm 2,8$	$18,9 \pm 1,7$	31%	$19,7 \pm 2,0$	28%	$19,5 \pm 2,3$	29 %
p	0,3623	0,5376			0,4745	0,3173	



**Рис. 1.** Динамика уровня офтальмотонуса в исследуемых группах. На диаграмме изображены основные характеристики выборочных данных по разным точкам/группам наблюдений

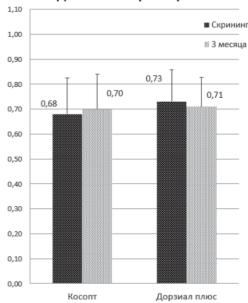
**Fig. 1.** Dynamics of the IOP level in the groups. The diagram shows the main characteristics of the sample data for different points/groups of observations



Спустя неделю терапии в группе с Косоптом офтальмотонус значимо снизился — на 33% (до  $17.9\pm3.2$  мм рт. ст.,  $p\le0.05$ ), в группе с Дорзиалом плюс — на 31% (до  $18.9\pm1.7$  мм рт. ст.,  $p\le0.05$ ). Через месяц инстилляционного режима зафиксировано некоторое повышение  $P_0$ , примерно на 3% в обеих группах (до  $18.7\pm2.3$  и  $19.7\pm2.0$  мм рт. ст.,  $p\le0.05$ ). К концу срока наблюдения (3 мес) снижение ВГД от исходного практически не изменилось, составив 30 и 29% (до  $18.6\pm1.8$  и  $19.5\pm2.3$  мм рт. ст.,  $p\le0.05$ ). Таким образом, среднее снижение офтальмотонуса в обеих группах оказалось сопоставимым и составило в среднем около 1/3 от исходного значения, статистически значимого различия между группами не отмечено (табл. 2, рис. 1). Полученные данные в целом соответствуют опубликованным в литературе [6].

Динамика функциональных показателей. В обеих группах к концу наблюдения (3 мес) не отмечено сколько-нибудь значимого изменения остроты зрения в сравнении с исходными данными: с  $0.68 \pm 0.20$  до  $0.70 \pm 0.20$  в группе с референтным препаратом,  $0.73 \pm 0.20$  до  $0.71 \pm 0.10$  в группе с

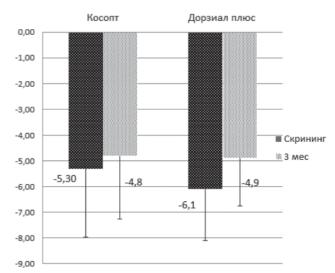
### Динамика остроты зрения



**Рис. 2.** Динамика остроты зрения в исследуемых группах

Fig. 2. Dynamics of visual acuity in the study groups

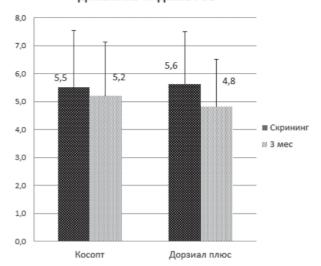
### Динамика индекса MD



**Рис. 3.** Динамика средней величины стандартного отклонения светочувствительности сетчатки (дБ)

Fig. 3. Dynamics of the average value of the standard deviation (dB)

### Динамика индекса PSD



**Рис. 4.** Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения светочувствительности сетчатки (дБ)

Fig. 4. Dynamics of the mean value of the standard deviation pattern (dB)



**Рис. 6.** Динамика показателя минимальной ширины нейроретинального пояска. MRW (мкм)

Дорзиал плюс

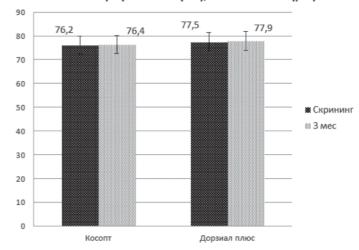
Fig. 6. Dynamics of the minimum width of the neuroretinal rim, MRW ( $\mu m$ )

Дорзиалом плюс. Достоверного различия между группами не отмечено (рис. 2).

Динамика периметрических индексов. В обеих группах к концу периода наблюдения (3 мес) отмечено достоверное увеличение средней величины MD: с -5,3  $\pm$  2,1 до -4,8  $\pm$  1,9 дБ в группе с референтным препаратом (p > 0,05) и с -6,1  $\pm$  2,2 до -4,9  $\pm$  1,8 дБ — с Дорзиалом плюс (p > 0,05) (рис. 3). Среднее значение PSD достоверно снизилось с 5,5  $\pm$  1,9 до 5,2  $\pm$  1,7 дБ в группе с Косоптом (p > 0,05) и с 5,6  $\pm$  2,0 до 4,8  $\pm$  1,9 дБ в группе с Дорзиалом плюс (p > 0,05) (рис. 4).

Статистически значимого различия между группами также не отмечено. Достоверная положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена реакцией ганглионарных клеток на существенное снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом непрямой нейропротекции.

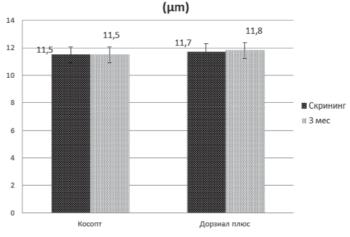
### Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), RNFL Thikness (µm)



**Рис. 5.** Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), RNFL Thickness (мкм)

Fig. 5. Dynamics of the average thickness of the retinal nerve fiber layer (peripapillary), RNFL Thickness ( $\mu$ m)

### Слой нервных волокон сетчатки в макуле, NFL



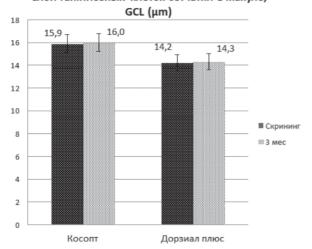
**Рис. 7.** Динамика слоя нервных волокон сетчатки в макуле, NFL (мкм)

Fig. 7. Dynamics of the macula retinal nerve fiber layer, NFL ( $\mu m$ )

Динамика показателей ОКТ. К концу 12-й недели в группе с референтным препаратом отмечена недостоверная слабоположительная динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (перипапиллярно) — с  $76.2\pm7.9$  до  $76.4\pm8.7$  мкм (р > 0.05), в группе с Дорзиалом плюс — также недостоверная слабоположительная: с  $77.5\pm7.1$  до  $77.9\pm9.3$  мкм (р > 0.05) (рис. 5). Статистически значимого различия между группами не отмечено, что может быть объяснено сопоставимым влиянием на анализируемые параметры исследуемого и референтного препарата.

В обеих группах к концу наблюдения была отмечена недостоверная слабоположительная динамика показателя минимальной ширины нейроретинального пояска (p > 0.05) (рис. 6). Статистически значимого различия между группами также не отмечено.

### Слой ганглиозных клеток сетчатки в макуле,



**Puc. 8.** Динамика слоя ганглиозных клеток в макуле, GCL (мкм) **Fig. 8.** Dynamics of the ganglion cell layer in the macula, GCL (µm)

### Оценка исходных значений OSDI в исследуемых группах



**Рис. 10.** Исходные значения OSDI в исследуемых группах (в баллах) по степени выраженности

**Fig. 10.** Baseline OSDI values in the study groups (in points) according to severity

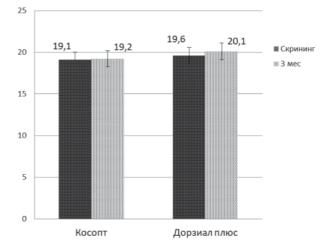
Толщина слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки. Отсутствие динамики толщины СНВС в макуле зафиксировано в обеих группах, что можно трактовать как стабилизацию исследуемого параметра (рис. 7).

Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки в макуле практически не изменилась в группе с референтным препаратом и слабо увеличилась спустя 3 мес применения Дорзиала плюс: с  $14,2\pm2,4$  до  $14,3\pm2,1$  мкм (р > 0,05) (рис. 8).

В обеих группах зафиксирована стабилизация толщины внутреннего плексиформного слоя: с  $19.1\pm3.8$  до  $19.2\pm3.1$  мкм в группе с референтным препаратом (р > 0.05) и с  $19.6\pm4.2$  до  $20.1\pm3.9$  мкм в группе с Дорзиалом плюс (р > 0.05) (рис. 9).

Таким образом, в результате 3-месячной терапии референтным препаратом и Дорзиалом плюс отмечено снижение офтальмотонуса, начиная с 1-й недели инстилляции, на 33 и 31% соответственно от исходного уровня  $P_0$ . К месяцу наблюдения зафиксировано незначительное снижение

### Внутренний плексиформный слой, IPL (µm)



**Рис. 9.** Динамика толщины внутреннего плексиформного слоя, IPL (мкм)

Fig. 9. Dynamics of the thickness of the inner plexiform layer, IPL (µm)

### Динамика значений OSDI в группе сравнения



**Рис. 11.** Динамика значения OSDI в группе с референтным препаратом (в баллах) по степени выраженности

**Fig. 11.** Dynamics of OSDI value in the reference drug group (in points) according to severity

гипотензивного эффекта: 30 и 28% от исходного  $P_0$ . К 3-му месяцу отмечена стабилизация офтальмотонуса до 30 и 29% от исходных значений, что позволяет оценить гипотензивную эффективность исследуемых препаратов как сопоставимую и соответствующую заявленной.

Концу 3-го месяца наблюдения следует отметить положительную динамику периметрических индексов — стандартного отклонения и паттерна стандартного отклонения в обеих группах. Вышеуказанные функциональные показатели, несмотря на некоторую субъективность, являются в определенной степени тензиозависимыми, реагируя на снижение  $P_0$  на 30% достоверной положительной динамикой, вследствие непрямой нейропротекции.

С учетом сравнимой гипотензивной эффективности исследуемых препаратов (порядка 30% от исходного уровня) результаты ОКТ также оказались сопоставимыми в обеих группах. Следует отметить положительную динамику средней толщины СНВС и слоя ганглиозных клеток сетчатки в маку-

ле. Выявлена стабилизация толщины слоя комплекса ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя.

Нежелательные явления. ВРСП в группе с референтным препаратом на момент скрининга составило  $17,2\pm6,4$  с, а спустя 3 мес терапии снизилось до  $13,5\pm3,8$  с. В группе с Дорзиалом плюс исходное ВРСП составило  $16,8\pm5,6$  с, увеличившись к концу наблюдения до  $23,4\pm8,3$  с. Описанные изменения оказались статистически недостоверными.

Значения индекса OSDI в начале исследования имели широкий разброс (от 0,00 до 61,4 балла). В группе с референтным препаратом среднее исходное значение OSDI составило 19,55  $\pm$  13,80 балла. Индекс OSDI  $\leq$  12 был определен в 18 (39,1%), от 13 до 22 — в 12 (26,1%), от 23 до 32 — в 5 (10,9%), более 32 баллов — в 11 (23,9%) глазах. В группе с Дорзиалом плюс среднее исходное значение OSDI составило 22,35  $\pm$  14,6 балла. Индекс OSDI  $\leq$  12 был определен в 16 (37,2%), от 13 до 22 — в 10 (23,3%), от 23 до 32 — в 6 (14,0%), более 32 баллов — в 11 (25,6%) глазах (рис. 10).

В группе с Косоптом к концу исследования индекс OSDI статистически незначимо увеличился в среднем на 4,1 балла, составив  $24,1\pm10,1$  балла. Индекс OSDI  $\leq 12$  был определен в 16 (34,8%), от 13 до 22- в 11 (23,9%), от 23 до 32- в 6 (13,0%), более 32 баллов — в 13 (28,3%) глазах (рис. 11).

В группе с Дорзиалом плюс к концу исследования индекс OSDI статистически значимо уменьшился в среднем на 10,4 балла, составив  $11,9\pm8,50$  балла ( $p\le0,05$ ). Индекс OSDI  $\le 12$  был определен в 24 (55,8%), от 13 до 22-8 8 (18,6%), от 23 до 32-8 7 (14,5%), более 32 баллов -8 4 (9,3%) глазах (рис. 12).

Таким образом, исследования состояния глазной поверхности показали слабоотрицательную динамику показателей ВРСП и индекса OSDI в группе с референтным препаратом, проявившуюся в течение 3 мес терапии, на что могло повлиять содержание в препарате консерванта — бензалкония хлорида. В основной группе при терапии бесконсервантным препаратом, содержащим увлажняющий компонент — гиалуронат натрия, отмечена значимая положительная динамика индекса OSDI, проявляющаяся сравнительной реструктуризацией степени выраженности оцениваемых признаков.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Препарат Дорзиал плюс по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальной фиксированной комбинацией Косопт и снижает уровень офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ в среднем на 30% от исходного значения. Гипотензивный эффект сопровождается непрямым нейропротекторным действием, выражающимся в положительной динамике функциональных показателей с различной степенью достоверности. Анализ переносимости исследуемого препарата демонстрирует значимую положительную динамику состояния глазной поверхности уже в течение 3 мес терапии.

### Jumepamypa/References

- Quigley H.A. 21st century glaucoma care. Eye (Lond). 2019; 33 (2): 254–60. doi: 10.1038/s41433-018-0227-8
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j. ophtha.2014.05.013
- 3. *Di Stefano A.F.* VISION 2020: the right to sight. A global initiative for the elimination of avoidable blindness. Optometry. 2001; 72 (10): 619–22.
- Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных препаратов (обзор литературы). РМЖ Клиническая офтальмология. 2007; 8 (4):

### Динамика значений OSDI в исследуемой группе



**Рис. 12.** Динамика значения OSDI в основной группе (в баллах) по степени выраженности

Fig. 12. Dynamics OSDI values in the study group (in points) according to severity

- 176–80. [Kuroedov A.V. Prospects of combined antiglaucoma drugs usage (literary review). RMJ Klinicheskaya oftal'mologiya. 2007; 8 (4): 176–80 (in Russian)].
- Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W., et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology. 2001; 108 (11): 1943–53. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00873-9
- Петров С.Ю., Волжанин А.В. Обзор клинического опыта терапии глаукомы и офтальмогипертензии фиксированной комбинацией дорзоламида и тимолола. РМЖ Клиническая офтальмология. 2017; (2): 100—6. [Petrov S. Yu., Volzhanin A.V. A review of the clinical experience of the therapy of glaucoma and ophthalmic hypertension with a fixed combination of dorzolamide and timolol. RMJ Klinicheskaya oftal mologiya. 2017; (2): 100—6 (in Russian)].
- Егоров Е.А., Егорова Т.Е. Сравнительное исследование эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола малеата (Косопт). РМЖ Клиническая офтальмология. 2008; (2): 51–4. [Egorov E.A., Egorova T.E. Comparative study of effect and safety of usage of fixed combination of dorsolamide and timolol maleate (Cosopt). RMJ Klinicheskaya oftal'mologiya. 2008; (2): 51–4 (in Russian)].
- Lesk M.R., Koulis T., Sampalis F., Sampalis J.S., Bastien N.R. Effectiveness and safety of dorzolamide-timolol alone or combined with latanoprost in open-angle glaucoma or ocular hypertension. Ann Pharmacother. 2008; 42 (4): 498–504. doi: 10.1345/aph.1K565
- Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. Глаукома. 2010; (1): 62–5. [Erichev V.P., Dugina A.E., Mazurova Yu.V. Fixed drug combinations: modern approach to glaucoma therapy. Glaucoma. 2010; 1: 62–5 (in Russian)].
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007).
   Ocul Surf. 2007; 5 (2): 75–92. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2
- Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? Clin. Ophthalmol. 2018; 12: 707–17. doi: 10.2147/OPTH.S150816
- Бржеский В.В., Радхуан М. Глаукома и синдром «сухого глаза» Офтальмологические ведомости. 2018; 7 (2): 37–49. [Brjesky V.V., Radkhuan M. Glaucoma and the dry eye syndrome. Ophthalmology journal. 2018; 7 (2): 37–49 (in Russian)]. doi: https://doi.org/10.17816/OV2014237-49
- Barisic F., Krolo I., Popovic-Suic S., et al. Prevalence of ocular surface disease in patients with glaucoma using topical antiglaucoma medications. J. Clin. Exp. Ophthalmol. 2014; 5 (2): 334–9. doi: 10.4172/2155-9570.1000334
- Baudouin C., Hamard P., Liang H., et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. Ophthalmology. 2004; 111 (12): 2186–92. doi: 10.1016/j. ophtha.2004.06.023
- 15. Villani E., Baudouin C., Efron N., et al. In vivo confocal microscopy of the ocular surface: from bench to bedside. Curr. Eye Res. 2014; 39 (3): 213–31. doi: 10.3109/02713683.2013.842592
- Sherwani R.K., R. K., Pervez M.A., et al. Conjunctival cytology in glaucomatous patients using long-term topical therapy. Journal of Cytology. 2008; 25 (2): 50–4.

- 17. Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю. и др. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал Глаукома. 2019; 18 (4): 96—107. [Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu., et al. The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. National Journal glaucoma. 2019; 18 (4): 96—107 (in Russian)]. https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08
- Boimer C., Birt C.M. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. J Glaucoma. 2013; 22 (9): 730–5. doi: 10.1097/ IJG.0b013e31825af67d
- Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G., Hirsch J.D., Reis B.L. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch. Ophthalmol. 2000; 118 (5): 615–21. doi: 10.1001/archopht.118.5.615
- Walt J., Rowe M., Stern K. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. Drug Inf. J. 1997; 31: 1436.

**Вклад авторов в работу:** С.Ю. Петров — концепция исследования, анализ литературы, финальное одобрение статьи; О.М. Калинина, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, Л.В. Якубова — сбор, обработка и анализ данных, написание и редактирование текста; Л.В. Василенкова, С.М. Косакян, О.И. Маркелова — сбор, обработка и анализ данных.

Authors' contribution: S.Yu. Petrov — concept of the study, literature analysis, final approval of the article; O.M. Kalinina, A.N. Zhuravleva, O.M. Filippova, L.V. Yakubova — data collection processing and analysis, writing and editing of the article; L.V. Vasilenkova, S.M. Kosakyan, O.I. Markelova — data collection, processing and analysis.

Поступила: 25.07.2022. Переработана: 07.08.2022. Принята к печати: 10.08.2022 Originally received: 25.07.2022. Final revision: 07.08.2022. Accepted: 10.08.2022

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Сергей Юрьевич Петров** — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы **Ольга Михайловна Калинина** — канд. мед. наук, заведующая отделом глаукомы

**Анастасия Николаевна Журавлева** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

**Ольга Маратовна Филиппова** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

**Лия Вагизовна Якубова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

**Любовь Васильевна Василенкова** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

**Србуи Мкртумовна Косакян** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы

**Оксана Игоревна Маркелова** — врач-офтальмолог, аспирант отдела глаукомы

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров, glaucomatosis@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

**Sergey Yu. Petrov** — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department **Olga M. Kalinina** — Cand. of Med. Sci., head of glaucoma unit

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department Lia V. Yakubova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

 ${f Ljubov}$  V.  ${f Vasilenkova}$  — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

 $\operatorname{\mathbf{Srbui}}$  M.  $\operatorname{\mathbf{Kosakyan}}$  — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, glaucoma department

Oksana I. Markelova — PhD student, glaucoma department

Contact information: Sergey Yu. Petrov,

glaucomatosis@gmail.com

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-61-66

### Новые методики синустрабекулэктомии с пролонгированным гипотензивным эффектом

Е.А. Сулейман<sup>™</sup>, С.Ю. Петров

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Россия

Длительный гипотензивный эффект в послеоперационном периоде является одной из главных задач современной хирургии глаукомы. **Цель** работы — разработка новых модификаций синустрабекулэктомии (СТЭ) для хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), направленных на снижение рубцевания, нормализацию и пролонгацию оттока внутриглазной жидкости по вновь сформированным путям. Материал и методы. В ходе первой операции формировали поверхностный склеральный лоскут. После проведения трабекулэктомии склеральный лоскут перекручивали посередине на 180°, далее фиксировали швами к склере. В ходе второй операции после формирования поверхностного склерального лоскута и проведения трабекулэктомии склеральный лоскут прошивали посередине и собирали таким образом, чтобы его ширина уменьшилась на 1/3-1/2, после чего фиксировали швами к склере. Операции выполнили 84 пациентам (84 глаза) в возрасте 43-86 лет (средний возраст -63,  $12\pm1$ , 17 года), в том числе 59 пациентам с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ и 25 пациентам с ПОУГ, имевшим в анамнезе лазерные и хирургические вмешательства. Пациентов разделили на группы: 1а — 28 пациентов (28 глаз), которым выполнили СТЭ с перекручиванием склерального лоскута, 16 — 29 пациентов (29 глаз), которым выполнили СТЭ с прошиванием склерального лоскута, 2 — контрольная группа — 27 пациентов (27 глаз), которым выполнена стандартная СТЭ. Длительность наблюдения составила 24 мес. Для пред- и послеоперационного обследования использованы стандартные методы: визометрия, тонометрия, компьютерная периметрия, тонография и др. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде проводили оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза, затем ультразвуковую биомикроскопию. Результаты. Спустя месяц после операции средний уровень офтальмотонуса был сопоставим во всех группах и оставался низким:  $1a-16,1\pm0,5$  мм рт. ст.,  $16-16,4\pm0,8$  мм рт. ст.,  $2-17,1\pm0,7$  мм рт. ст. Через год уровень ВГД оставался нормализованным как в основных, так и контрольной группах, через 24 мес эффект сохранялся в группе 1а в 82,1 % и в группе 16 — в 82,7 %, а включая пациентов, компенсированных на медикаментозном режиме, — в 92,8 и 96,4 %. В контрольной группе гипотензивный успех отмечался в 74 % случаев, а включая пациентов, компенсированных на медикаментозном режиме, — в 88,8 %. Заключение. Разработанные новые методики СТЭ для хирургического лечения глаукомы позволяют получить пролонгированный гипотензивный эффект.

**Ключевые слова:** глаукома; первичная открытоугольная глаукома; синустрабекулэктомия; модификация синустрабекулэктомии

Конфликт интересов: отсутствует.

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

**Для цитирования:** Сулейман Е.А., Петров С.Ю. Новые методики синустрабекулэктомии с пролонгированным гипотензивным эффектом. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 61-6. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-61-66

### New techniques of sinus trabeculectomy with prolonged hypotensive effect

Elena A. Suleiman<sup>™</sup>, Sergey Yu. Petrov

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia Elena-548@inbox.ru

Long-term hypotensive effect in the postoperative period is one of the main tasks of modern glaucoma surgery. **Purpose.** To develop new modifications of sinus trabeculectomy in the surgical treatment of primary open-angle glaucoma (POAG), aimed at reducing scarring, normalization and prolongation of the outflow of intraocular fluid along newly formed pathways. Material and methods. During the first operation, a superficial scleral flap was formed. After trabeculectomy, the scleral flap was twisted by 180° in the middle, then fixed with sutures to the sclera. During the second operation, after the formation of the superficial scleral flap, and the trabeculectomy, the scleral flap was stitched in the middle and assembled in such a way that its width decreased by 1/3-1/2, after which it was fixed with sutures to the sclera. The operation was performed on 84 patients (84 eyes) aged 43 to 86 years (mean age  $63.12 \pm 1.17$ ). Of these, 59 patients had POAG in advanced and far advanced stages, and 25 patients had a history of previous laser and surgical POAG interventions. The patients were divided into groups: 1a - 28 patients (28 eyes) who underwent sinus trabeculectomy with twisting the scleral flap, 1b - 29 patients (29 eyes) who underwent sinus trabeculectomy with stitching of the scleral flap and the control group – 27 patients (27 eyes) who underwent standard sinus trabeculectomy. The follow-up lasted 24 months. Standard methods (visometry, tonometry, computer perimetry, tonography, etc.) were used in the pre-surgical and post-surgical examination. In addition, we performed, in the early postoperative period, optical coherence tomography of the anterior eye segment followed by ultrasound biomicroscopy. Results. 1 month after surgery, the average IOP levels were simliar and remained low in all groups:  $1a-16.1\pm0.5$  mmHg,  $1b-16.4\pm0.8$  mmHg,  $2-17.1\pm0.7$  mmHg. By the 1st year of the study, normalized IOP was maintained in both the two main groups and the control group. By 24 months of the follow-up, the effect was retained in 82.1% in group 1a and in 82.7% in group 1b. If the patients were IOP compensated with medication, the effect rose to reach 92.8% and 96.4 %. In the control group, the hypotensive success rate was 74 %, if patients IOP were compensated with medication it rose to 88.8 %. Conclusion. The developed new methods of sinus trabeculectomy for surgical treatment of glaucoma ensures a prolonged hypotensive effect.

**Keywords:** glaucoma; primary open-angle glaucoma; sinus trabeculectomy; sinus trabeculectomy modified **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Suleiman E.A., Petrov S.Yu. New techniques of sinus trabeculectomy with prolonged hypotensive effect. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 61-6 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-61-66

Первичная открытоугольная глаукома ( $\Pi O Y \Gamma$ ) — хроническое заболевание, характеризующееся оптической нейропатией, прогрессирующей дегенерацией ганглиозных клеток сетчатки и слоя нервных волокон. Во всем мире глаукома является одной из ведущих причин необратимого снижения зрения, вплоть до слепоты.

В сложнейшем патогенетическом механизме глаукомы наиболее изученным фактором, приводящим к снижению зрительных функций, является повышение офтальмотонуса выше безопасного уровня, на нормализацию которого направлено большинство современных методов лечения заболевания. Среди них, по мнению ряда исследователей, именно хирургическое лечение позволяет добиться стойкой компенсации внутриглазного давления (ВГД) и тем самым создать условия для стабилизации зрительных функций. Трабекулэктомия, предложенная J. Cairns в 1968 г., до настоящего времени не претерпела значительных изменений и в большинстве стран остается наиболее часто применяемой методикой хирургического лечения глаукомы [1, 2]. Однако не всегда данное хирургическое вмешательство обеспечивает достижение стойкого гипотензивного результата [3, 4].

Основной причиной снижения гипотензивного эффекта фистулизирующих вмешательств в раннем послеоперационном периоде является рубцевание вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) в разные сроки после вмешательства [5, 6]. При прогнозировании исхо-

дов антиглаукомной хирургии выделяют ряд факторов, в той или иной степени приводящих к избыточному рубцеванию. Многие авторы считают немаловажной роль высокого исходного давления и далеко зашедшей стадии заболевания [7, 8]. Исследование, проведенное М. Briggs [9] (789 глаз, 591 пациент), показало, что предоперационными факторами риска являются молодой возраст, высокое давление, диабет. Однако в других работах связи между возрастом и результатом трабекулэктомии не выявлено [10, 11]. К факторам риска рубцевания относят также псевдоэксфолиативный синдром, сопровождающийся повышенной проницаемостью сосудов переднего отдела увеального тракта [12]. Другие клиникогистологические исследования свидетельствуют о снижении отдаленной эффективности синустрабекулэктомии (СТЭ) вследствие токсического влияния на конъюнктиву длительного применения местных гипотензивных препаратов [13, 14]. Определенное значение имеют иммунологические факторы, исследование которых способствует выявлению маркеров риска избыточного рубцевания [15].

Для профилактики рубцевания в зоне хирургического вмешательства используют различные типы препаратов: кортикостероиды, цитостатики, коллагенолитики. Кортикостероидные препараты уменьшают воспалительную реакцию, оказывают непосредственное действие на активность фибробластов и формирование соединительной ткани, однако в настоящее время степень их противорубцового

эффекта дискутируется [16]. Среди цитостатических препаратов наибольшее распространение в последние десятилетия получили 5-фторурацил и митомицин С [17—19]. Наилучший эффект их применения отмечается при интраоперационном и раннем послеоперационном применении. Однако возможно побочное действие, характерное для цитостатиков (кератопатии, наружная фильтрация, увеиты).

Указанные методы направлены на сохранение хирургически созданных путей оттока ВГЖ и эффективны при применении как во время операции, так и в первые дни после ее проведения. Как правило, в отдаленном периоде гипотензивная эффективность вмешательств снижается, и компенсация ВГД сохраняется в 40—78 % случаев (приблизительно в 50 % в сроки до 6 лет). Эффективных мер для сохранения результатов в отдаленном периоде практически не существует. Делаются попытки повторной активации ранее созданных путей оттока аb externo (нидлинг) и ab interno (транскорнеально), применяются лазерные методы лечения.

В связи с вышеперечисленным **ЦЕЛЬЮ** исследования стала разработка новых модификаций СТЭ для хирургического лечения ПОУГ, направленных на снижение рубцевания, стабилизацию и пролонгацию оттока ВГЖ по вновь сформированным путям.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данной работе представлены результаты оперативного лечения 84 пациентов (84 глаз) в возрасте от 43 до 86 лет (средний возраст —  $63,12\pm1,17$  года), в том числе 53 женщин, 31 мужчины, из них 59 пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ и 25 пациентов с ПОУГ, имевших в анамнезе лазерные и хирургические вмешательства. Все пациенты находились на амбулаторном и стационарном лечении в отделе глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Минимальный срок их наблюдения составил 2 года.

Исследуемые глаза не имели выраженной сопутствующей офтальмопатологии (миопии высокой степени, диабетической ретинопатии, последствий перенесенного увеита и кератита и т. д.), кроме катаракты и сухой формы возрастной макулярной дегенерации. Из общих заболеваний отмечали гипертоническую болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга, ишемическую болезнь сердца. Исключены больные с системными заболеваниями (ревматоидные заболевания) и сахарным диабетом.

Показаниями к оперативному лечению во всех случаях явились декомпенсация ВГД и/или отрицательная динамика зрительных функций на фоне максимальной гипотензивной терапии, включающей сочетание  $\beta$ -блокатора и ингибитора карбоангидразы, аналогов простагландинов.

В соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (основная) — 57 пациентов (57 глаз), которым были проведены модифицированные СТЭ, разделенные на подгруппы: 1а — 28 пациентов (28 глаз) — СТЭ с перекручиванием склерального лоскута, 16 — 29 пациентов (29 глаз) — СТЭ с прошиванием склерального лоскута; группа 2 (контрольная) — 27 пациентов (27 глаз), которым была проведена стандартная СТЭ.

Методики хирургических вмешательств. Хирургические вмешательства выполнялись в отделе глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

СТЭ с перекручиванием склерального лоскута, предложенная нами в 2018 г. [20], состоит из следующих этапов. В верхнем квадранте глазного яблока выкраивают конъюн-

ктивальный лоскут основанием к лимбу. Затем формируют поверхностный прямоугольный лоскут склеры на 2/3 ее толщины основанием к лимбу и размерами 5 мм основание и 7 мм боковая сторона. Далее у основания глубокого лоскута иссекают полоску трабекулярной ткани размером  $3 \times 1$  мм (трабекулэктомия). Проводят базальную иридэктомию. Затем склеральный лоскут однократно перекручивают посередине на  $180^\circ$  так, чтобы внутренняя поверхность его нижней части была обращена наружу, далее укладывают на место и по краям фиксируют швами к склере (нить 8-0). Проводят репозицию конъюнктивального лоскута с наложением на него непрерывного шва.

CT9 с прошиванием склерального лоскута проводится следующим образом. В верхнем квадранте глазного яблока выкраивают конъюнктивальный лоскут основанием к лимбу. Затем формируют поверхностный прямоугольный лоскут склеры на 2/3 ее толщины, как это принято, основанием к лимбу и размерами 5 мм основание и 7 мм боковая сторона. Далее у основания глубокого лоскута иссекают полоску трабекулярной ткани размером  $3 \times 1$  мм (трабекулэктомия). Проводят базальную иридэктомию. Затем склеральный лоскут по центру прошивают (нить 8-0) и собирают так, чтобы его ширина в центре уменьшилась на 1/3—1/2. Склеральный лоскут укладывают на место и по краям фиксируют швами. Проводят репозицию конъюнктивального лоскута с наложением на него непрерывного шва.

Обследование пациентов включало визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, кинетическую периметрию, тонометрию (бесконтактную и тонометром Маклакова — груз 10 г), гониоскопию, офтальмоскопию, электронную тонографию (Glautest 60, Россия), а также специальные методы: эхографию (Voluson 730 PRO, Kretz, Австрия), компьютерную (статическую) периметрию (Helderberg Engineering), оптическую когерентную томографию переднего отдела (ОКТ-ПОГ) (Helderberg Engineering ОСТ Spectralis, Германия), а также ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) (Accutome, США).

Осмотр больных проводили накануне операции, ежедневно во время нахождения пациента в стационаре, один раз в неделю в течение 1-го месяца наблюдения, один раз в месяц в течение 2—6 мес наблюдения и далее один раз в 3 мес. Срок наблюдения составил 24 мес.

Неинвазивность вмешательств и возможность получения томограмм заданного участка глаза в условиях реального времени явились определяющими при выборе ОКТ-ПОГ в качестве метода для оценки течения раннего послеоперационного периода. Исследование проводили на 1—7-е сутки после вмешательств.

В качестве контрольного метода на протяжении всего периода наблюдения использовали УБМ, которую проводили в сроки 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес. В ходе обследования оценивали состояние фильтрационной подушки ( $\Phi\Pi$ ), положение поверхностного склерального лоскута, состояние содержимого интрасклеральных и субконъюнктивальных полостей.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета Statistica 10.0, StatSoft Inc., США. Для расчета статистических величин применялся метод расчета показателей вариационного ряда. Определяли средние значения показателей (М), среднеквадратичное (стандартное) отклонение ( $\sigma$ ). Для параметрического анализа применялся метод расчета критерия Стьюдента при сравнении средних величин для несвязанных совокупностей, различия считали достоверными при р < 0.05.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Эффективность разработанных новых хирургических методик оценивалась в сравнении с традиционной СТЭ с учетом следующих критериев: структура и частота развития интра- и послеоперационных осложнений; длительность гипотензивного эффекта в раннем и позднем (до 24 мес) послеоперационном периодах; состояние гидродинамики в раннем и отдаленном послеоперационном периодах; состояние зрительных функций на поздних сроках наблюдения; состояние ФП по данным УБМ.

Исходное тонометрическое ВГД до операции в группах было сопоставимо и в среднем составило:  $1a-28,5\pm0.9$  мм рт. ст.,  $16-28,9\pm1.6$  мм рт. ст.,  $2-29,3\pm1.4$  мм рт. ст. Разница показателей офтальмотонуса в группах была статистически недостоверной ( $p \ge 0.05$ ). На момент выписки из стационара тонометрическое ВГД у всех пациентов было нормализовано и в среднем составляло в основных группах:  $1a-10.5\pm0.5$  мм рт. ст. и  $16-11.0\pm0.6$  мм рт. ст., в группе контроля ( $2)-11.8\pm0.4$  мм рт. ст. Таким образом, во всех группах наблюдалось достоверное снижение офтальмотонуса относительно дооперационного уровня (p < 0.001).

Спустя месяц после хирургического вмешательства средний уровень офтальмотонуса был сопоставим во всех группах и оставался низким:  $1a-16,1\pm0,5$  мм рт. ст.,  $16-16,4\pm0,8$  мм рт. ст.,  $2-17,1\pm0,7$  мм рт. ст. К году исследования нормализация ВГД сохранялась как в основных, так и контрольной группе (табл. 1).

В целом гипотензивный успех в группах сравнения оценивался как полный в случае снижения ВГД ниже 22 мм рт. ст. без гипотензивного режима (по данным тонометрии по Маклакову, груз массой 10 г) и как частичный — при тех же цифрах давления, но на медикаментозном режиме

(1—2 гипотензивных препарата). Неуспехом оперативного вмешательства считали отсутствие гипотензивного эффекта и проведение повторного антиглаукомного вмешательства в отдаленном послеоперационном периоде.

К 24 мес средний уровень тонометрического ВГД оставался нормализованным во всех 3 группах:  $1a-17.9\pm0.5$  мм рт. ст.,  $16-18.2\pm0.8$  мм рт. ст.,  $2-21.0\pm0.7$  мм рт. ст.

К моменту последнего осмотра в основных группах 1а и 16 полная компенсация офтальмотонуса наблюдалась в 82,1 % (23 глаза) и 82,7 % (24 глаза) случаев; частичная — в 10,7 % (3 глаза) и 13,7 % (4 глаза) случаев; неуспех — в 7,2 % (2 глаза) и 3,6 % (1 глаз) случаев соответственно. В контрольной группе полный гипотензивный успех отмечался в 74 % (20 глаз) случаев; частичный — в 14,8 % (4 глаза) случаев; неуспех — в 11,2 % (3 глаза) случаев.

Таким образом, гипотензивная эффективность предложенных микроинвазивных вмешательств к 24 мес наблюдения составила 82,1 и 82,7 %, а включая пациентов, компенсированных на медикаментозном режиме, — 92,8 и 96,4 %. В контрольной группе гипотензивный успех составил 74 %, а включая пациентов, компенсированных на медикаментозном режиме, — 88,8 %.

Клинически значимых интраоперационных осложнений не отмечали ни в одной из групп. Осложнениями раннего послеоперационного периода во всех группах явились цилиохориоидальная отслойка (ЦХО), гифема и реактивная гипертензия (табл. 2).

Суммарное количество послеоперационных осложнений достоверно реже (p < 0.05) наблюдалось после разработанных нами модификаций СТЭ (3 (10,6%) и 2 (6,8%) случая в группах 1а и 1б соответственно), чем после стандартной СТЭ (5 (18,5%) — в контрольной группе 2).

**Таблица 1.** Значения ВГД (мм рт. ст.) в исследуемых подгруппах на отдаленных сроках наблюдения ( $M\pm\sigma$ ) **Table 1.** IOP (mm Hg) values in the studied subgroups at long-term follow-up ( $M\pm\sigma$ )

Подгруппы Subgroups	ВГД IOP					
	исходное initial	1 мес 1 month	6 мес 6 month	12 мес 12 month	24 мес 24 month	
la основная группа la main group n = 28	$28,5 \pm 0,9$	$16,1 \pm 0,5$	$16,9 \pm 0,7$	$17,1 \pm 0,3$	$17,9 \pm 0,5$	
1б основная группа 1b main group n = 29	$28,9 \pm 1,6$	$16,4 \pm 0,8$	$17,1 \pm 0,3$	$18,0 \pm 0,5$	$18,2 \pm 0,8$	
2-я контрольная группа 2 control group n = 27	$29,3 \pm 1,4$	$17,1 \pm 0,7$	$18,1 \pm 0,4$	$19,6 \pm 0,5$	$21,0 \pm 0,7$	

**Примечание.** Здесь и в таблице 2: n — число глаз. **Note.** Here and in the table 2: n — number of eyes.

**Таблица 2.** Осложнения раннего послеоперационного периода **Table 2.** Complications of the early postoperative period

Подгруппы Subgroups	ЦХО Ciliochoroidal detachment		Гифема Hyphema		Гипертензия Hypertension		Всего Total		р
	n	%	n	%	n	%	n	%	
la основная группа la main group n = 28	_	_	2	7,1	1	3,5	3	10,6	< 0,05
16 основная группа 1b main group n = 29	2	6,8	_	_	_	_	2	6,8	< 0,05
2-я контрольная группа 2 control group n = 27	_	_	2	7,4	2	7,4	5	18,5	< 0,05
Bcero Total n = 84	2	6,8	4	14,5	3	10,9	10	35,9	< 0,05

### ОБСУЖДЕНИЕ

В 1968 г. J. Cairns (Кембридж, Великобритания) опубликовал первые результаты новой фистулизирующей операции, назвав ее «трабекулэктомия» [1]. В ходе операции после формирования конъюнктивального лоскута основанием к лимбу иссекали все видимые субконъюнктивальные ткани до склеры. Далее формировали склеральный лоскут. В отличие от классической современной трабекулэктомии, J. Cairns выкраивал его основанием к своду, т. е. от лимба. Затем склеральный лоскут герметично фиксировали 6 узловыми швами. Возможно, это было продиктовано идеей об отсутствии необходимости в послеоперационной субконъюнктивальной фильтрации.

В 1970 г. Р. Watson, коллега J. Cairns по клинике в Кембридже, описал опыт применения собственной модификации трабекулэктомии (90 случаев) [21, 22]. Основное отличие модификации от операции по J. Cairns в исполнении Р. Watson заключается в том, что поверхностный склеральный лоскут выкраивался основанием к лимбу (по J. Cairns — основанием к своду) и глубина лоскута составляла 2/3 толщины склеры (1/2 толщины по J. Cairns). Одновременно с этим в 1969 г. М.М. Краснов [23, 24] предложил свою модификацию трабекулэктомии, схожую с модификацией Р. Watson. Однако именно модификация по Р. Watson признана в международной литературе в качестве родоначальника современной вариации трабекулэктомии.

В 1971 г. в Казанском медицинском журнале, а в 1972 г. — в Британском офтальмологическом журнале А.П. Нестеров опубликовал результаты применения собственной модификации — «синустрабекулэктомии» (СТЭ) на 100 случаях [25]. Ссылаясь на работы J. Cairns, М.М. Краснова и Р. Watson, А.П. Нестеров указал на ряд недостатков вмешательства: сложность поиска шлеммова канала, (ШК) учитывая возможность его различного положения (переднее, заднее), и неэффективность трабекулэктомии при облитерации полости ШК.

Далее предлагались новые модификации СТЭ с целью пролонгации гипотензивного эффекта в отдаленные сроки после хирургического вмешательства. Уже в 1978 г. был предложен менее травматичный разрез конъюнктивы по лимбу. Помимо классического прямоугольного склерального лоскута стали также выполнять треугольный. Иссечение участка склерального лоскута заменили на расположение под лоскутом различных имплантов, иссечение полосок склеры в склеральном ложе (склеральное микродренирование по Лебехову), иссечение глубокого блока слоев склеры (проникающая глубокая склерэктомия), а также лазерный сутуролизис и съемные швы. Уменьшилась величина иссекаемого блока глубоких тканей, более того, все реже делался акцент на необходимости иссечения самого ШК, чаше удаляется сквозной роговично-лимбальный участок, поскольку основной путь оттока ВГЖ после СТЭ осуществляется в область  $\Phi\Pi$ . Для более эффективного оттока жидкости В.П. Артамонов в 1980 г. дополнил синусотомию с треугольным склеральным лоскутом высверливанием в нем сквозного круглого отверстия [26]. А.Э. Бабушкин и Ф.Р. Балтабаев продлили гипотензивный эффект синусотомии путем ее сочетания с задней циклоретракцией и образованием увеального кармана [27]. С целью снятия блока передней части склерального синуса и улучшения оттока ВГЖ через трабекулу Б.Н. Алексеев и С.Ф. Писецкая иссекали наружную стенку ШК вместе с участком корнеосклеральной ткани от склеральной шпоры до передней пограничной линии Швальбе [28].

Таким образом, данная классическая хирургическая методика лечения пациентов с глаукомой уверенно держит

лидирующие позиции благодаря относительной простоте выполнения, но постоянно модифицируется с целью достижения долгосрочного гипотензивного эффекта.

Разработанные нами оригинальные методики проникающих вмешательств у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ малотравматичны, безопасны, просты в техническом исполнении и позволяют добиться лучших функциональных результатов, чем традиционная СТЭ. Представленные методики позволяют сохранить длительный гипотензивный эффект за счет формирования стабильных путей оттока ВГЖ.

Сравнительный анализ уровня ВГД в течение всего срока наблюдения показал, что разница между основными и контрольной группами по этому показателю статистически достоверна (р ≤ 0,05), что позволяет сделать вывод о сопоставимости гипотензивного эффекта предложенных проникающих методик и СТЭ при развитой и далеко зашедшей стадиях ПОУГ. Однако в отдаленные сроки наблюдения (24 мес) полный гипотензивный успех в группах с предложенными операциями достигнут в большем проценте случаев, чем у пациентов после СТЭ (92–96 % против 88,8 %), что обусловлено безопасностью (суммарно послеоперационные осложнения достоверно реже (р < 0,05) встречались в основных группах, чем в контрольной) и атравматичностью их выполнения, приводящей в конечном итоге к минимизации послеоперационного рубцевания и пролонгированию гипотензивной эффективности.

### выводы

- 1. Разработаны и запатентованы новые проникающие методики хирургического лечения ПОУГ модификации СТЭ, позволяющие формировать новые пути оттока ВГЖ.
- 2. Установлено, что гипотензивная эффективность разработанных проникающих антиглаукомных операций у больных с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ на ранних сроках наблюдения идентична традиционной СТЭ, тогда как в отдаленные сроки наблюдения новые модификации показали лучшие результаты гипотензивной эффективности: к 24 мес средний уровень ВГД в основных группах:  $1a-17.9\pm0.5$  мм рт. ст.,  $16-18.2\pm0.8$  мм рт. ст. ниже, чем в контрольной  $(2)-21.0\pm0.7$  мм рт. ст.; при сравнении показателей офтальмотонуса в течение всего периода наблюдения разница была статистически достоверна.
- 3. Доказано, что разработанные новые проникающие антиглаукомные операции формируют надежные пути оттока ВГЖ, снижают суммарную частоту послеоперационных осложнений (гифема, ЦХО, реактивная гипертензия) по сравнению с традиционными методиками.

### Литература/References

- Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. Am. J. Ophthalmol. 1968; 66 (4): 673–9.
- Francis B.A., See R.F., Rao N.A., Minckler D.S., Baerveldt G. Ab interno trabeculectomy: development of a novel device (Trabectome) and surgery for open-angle glaucoma. J. Glaucoma. 2006; 15 (1): 68–73. doi: 10.1097/01. ijg.0000196653.77836.af.
- 3. Saheb H., Ahmed I.K. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. Curr. Opin. Ophthalmol. 2012; 23 (2): 96–104. https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32834ff1e7
- Acmaxos Ю.С., Егоров Е.А., Астахов С.Ю., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение «рефрактерной» глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2006; 7 (1): 25—7. [Astakhov Yu.S., Egorov E.A., Astakhov S. Yu., Bresel Yu.A. Surgical treatment of «refractory glaucoma». RMJ. Clinical Ophthalmology. 2006; 7 (1): 25—7 (in Russian)].
- Еричев В.П., Бессмертный А.М., Червяков А.Ю. Полностью фистулизируюшая операция как способ повышения эффективности хирургического лечения рефрактерной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002;
   59–62. [Erichev V.P., Bessmertny A.M., Chervyakov A.Yu. Fully fistulizing

- surgery as a way to increase the effectiveness of surgical treatment of refractory glaucoma. RMJ. Clinical Ophthalmology. 2002; (2): 59–62 (in Russian)].
- Журавлева А.Н., Сулейман Е.А., Киселева О.А. Хирургический вариант профилактики рубцевания при проведении синустрабекулэктомии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017; 13 (2): 372—5. [Zhuravleva A.N., Suleiman E.A., Kiseleva O.A. Surgical option for the prevention of scarring during sinustrabeculectomy. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2017; 13 (2): 372—5 (in Russian)].
- Еричев В.П. Основные направления гипотензивного лечения больных первичной глаукомой. Русский офтальмологический журнал. 2000; 1 (1): 18–21. [Erichev V.P. The main directions of hypotensive treatment of patients with primary glaucoma. Russkiy oftal'mologicheskiy zhurnal. 2000; 1 (1): 18–21 (in Russian)].
- Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы.
   РМЖ. Клиническая офтальмология. 2007; 8 (4): 144–7. [Egorov E.A. Adverse events of hypotensive glaucoma therapy. RMJ Clinical ophthalmology. 2007; 8 (4): 144–7 (in Russian)].
- 9. *Briggs M.C., Jay J.L.* Age over 46 years does not affect the pressure lowering effect of trabeculectomy in primary open angle glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 1999; 83 (3): 280–4. doi: 10.1136/bjo.83.3.280
- Agarwal H.C., Sharma T.K., Sihota R., Gulati V. Cumulative effect of risk factors on short-term surgical success of mitomycin augmented trabeculectomy. J. Postgrad. Med. 2002; 48 (2): 92–6.
- 11. Mietz H., Krieglstein G.K. Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: a clinical comparison with mitomycin. Ophthalmic Surg. Lasers. 2001; 32 (5): 358–69.
- Ehrnrooth P., Lehto I., Puska P., Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. Acta Ophthalmol Scand. 2002; 80 (3): 267–71. https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2002.800307.x
- Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. J. Glaucoma. 2001; 10 (3): 237–49. https://doi.org/10.1097/00061198-200106000-00017
- Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания тканей глаза после антиглаукоматозных операций. Вестник офтальмологии. 1993; 109 (1): 36–9. [Lebedev O.I. The concept of excessive scarring of eye tissues after anti-glaucomatous operations. Vestnik oftal'mologii. 1993; 109 (1): 36–9 (in Russian)].
- Starita R.J., Fellman R.L., Spaeth G.L., et al. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. Ophthalmology. 1985; 92 (7): 938–46. doi: 10.1016/s0161-6420(85)33931-3
- 17. Алексеев И.Б., Кощеева Е.А. Метод хирургического лечения пациентов с субкомпенсированной и некомпенсированной глаукомой, ранее

- перенесших фистулизирующую операцию. Глаукома. 2007; 1: 27–31. [*Alekseev I.B., Koshcheeva E.A.* Method of surgical treatment of patients with subcompensated and uncompensated glaucoma who have previously undergone fistulizing surgery. Glaucoma. 2007; 1: 27–31 (in Russian)].
- Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Пимениди М.К. Контролируемая цитостатическая терапия в ранние сроки после антиглаукоматозной хирургии (предварительные результаты). Вестник офтальмологии. 2007; 123 (1): 12—4. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Pimenidi M.K. Controlled cytostatic therapy in the early stages after antiglaucomatous surgery (preliminary results). Vestnik oftal'mologii. 2007; 123 (1): 12—4 (in Russian)].
- Wilson R.P., Steinmann W.C. Use of trabeculectomy with postoperative 5-fluorouracil in patients requiring extremely low intraocular pressure levels to limit further glaucoma progression. Ophthalmology. 1991; 98 (7): 1047–52. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32178-x.
- Киселева О.А., Сулейман Е.А., Бессмертный А.М. и др. Способ хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. Патент РФ № 2 701 593 C1; 2019. [Kiseleva O.A., Suleiman E.A., Bessmertny A.M., et al. Method of surgical treatment of primary open angle glaucoma. RU Patent № 2 701 593 C1: 2019 (in Russian)].
- Watson P.G., Barnett F. Effectiveness of trabeculectomy in glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1975; 79 (5): 831–45. doi: 10.1016/0002-9394(75)90745-x
- Watson P.G. Trabeculectomy: A modified ab externo technique. Ann. Ophthalmol. 1970; 2: 199-206.
- Краснов М.М., Колесникова Л.Н. Трабекулоэктомия в системе хирургического лечения глаукомы. Вестник офтальмологии. 1969; 85 (6): 54–7. [Krasnov M.M., Kolesnikova L.N. Trabeculectomy in the system of surgical treatment of glaucoma. Vestnik oftal mologii. 1969; 85 (6): 54–7 (in Russian)].
- Krasnov M.M. Microsurgery of glaucoma. Indications and choice of techniques. Am. J. Ophthalmol. 1969; 67 (6): 857–64.
- Nesterov A.P., Fedorova N.V., Batmanov Y.E. Sinus trabeculectomy. Preliminary results of 100 operations. Br. J. Ophthalmol. 1972; 56 (11): 833–9. doi: 10.1136/ bjo.56.11.833
- Артамонов В.П. Эффективность субсклеральной синусотомии при глаукоме. Вестник офтальмологии. 1980; 2: 5–8. [Artamonov V.P. The effectiveness of subcleral sinusotomy in glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 1980; 2: 5–8 (in Russian)].
- 27. Бабушкин А.Э., Балтабаев Ф.Р. Модификация синусотомии. Вестник офтальмологии. 1991; 107 (5): 7–9. [Babushkin A.E., Baltabaev F.R. Modification of a sinusotomy. Vestnik oftal'mologii. 1991; 107 (5): 7–9 (in Russian)].
- Алексеев Б.Н., Писецкая С.Ф. Способ лечения открытоугольной глаукомы. Патент РФ № 984474; 1980. [Alekseev B.N., Pisetskaya S.F. Method of surgical treatment of primary open angle glaucoma. RU Patent # 984474; 1980 (In Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Е.А. Сулейман — сбор, обработка и анализ данных, написание текста; С.Ю. Петров — концепция и дизайн исследования, финальное редактирование.

**Author's contribution:** E.A. Suleiman — data collection and processing, writing of the article; S.Yu. Petrov — concept and design of the study; final editing of the article.

Поступила: 11.04.2022. Переработана: 30.04.2022. Принята к печати: 12.05.2022 Originally received: 11.04.2022. Final revision: 30.04.2022. Accepted: 12.05.2022

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Елена Антуановна Сулейман — врач-офтальмолог

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

**Для контактов:** Елена Антуановна Сулейман, elena-548@inbox.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Elena A. Suleiman — PhD student, ophthalmologist

**Sergey Yu. Petrov** — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department

Contact information: Elena A. Suleiman, elena-548@inbox.ru

Cc BY



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-67-74

# Эффективность дополнительного медикаментозного сопровождения пациентов в ранние сроки после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза: оценка изменений тканей глазной поверхности и век

И.А. Филатова<sup>™</sup>, С.А. Шеметов, Ю.П. Кондратьева

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель** работы— оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием увлажняющего офтальмологического раствора Хилопарин-Комод® и смазывающего офтальмологического средства Парин-Пос® в комплексном медикаментозном сопровождении в ранние сроки после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза. **Материал и методы.** Клиническую группу составили 30 пациентов (40 глаз) в возрасте от  $18\,$ до  $75\,$ лет ( $M=58,46\pm7,31$ ), в том числе 7(23,3%) мужчин и 23(74,7%) женщины, из них 18 пациентов с птозом верхнего века (в 10 случаях — с двусторонним), 8— с заворотом и 4— с выворотом век. Всем пациентам выполнены реконструктивно-пластические операции на вспомогательном аппарате глаза. Устранение птоза верхнего века выполняли различными методиками в зависимости от вида птоза: пластика апоневроза леватора — 18 операций (в 8 случаях оперированы оба глаза, при этом одномоментно выполнена резекция 6лефарохалазиса), укорочение леватора — 4, подвешивание к 6рови — 4 (у 6вух пациентов оперированы оба глаза), тарзомиоэктомия — 2, устранение заворота — 8, устранение выворота — 4 операции. В послеоперационном периоде помимо инстилляций антисептиков и антибиотиков в качестве слезозаместительной и кератопротекторной терапии назначали на месяц комплекс Хилопарин-Комод® в инстилляциях 3 раза в течение дня и мазь Парин-Пос® на веки на ночь (закладывать под веки и наносить на веки). Всем пациентам до и через 2 нед, месяц и 3 мес после операции выполняли стандартное офтальмологическое обследование. Критериями оценки эффективности лечения были состояние кожи век по балльной шкале (Манчестерская шкала рубцов), результат биомикроскопии / биомикроскопии с окрашиванием флюоресцеином конъюнктивы и роговицы, проба Норна. Результаты. Во всех случаях применения комбинации препаратов Хилопарин-Комод® и Парин-Пос® отмечена хорошая субъективная переносимость, жалобы пациентов на дискомфорт из-за применения капель и мази отсутствовали. Заключение. Применение предложенной комбинации препаратов способствует улучшению состояния кожи век и заживлению ранки с формированием нежного рубчика, быстрому разрешению отечности конъюнктивы и век, профилактике развития микроэрозий роговицы, стабильности слезной пленки и минимизации отека эпителия роговицы.

**Ключевые слова:** ткани век и глазной поверхности; послеоперационное лечение; слезозаместительная и кератопротекторная терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Шеметов С.А., Кондратьева Ю.П. Эффективность дополнительного медикаментозного сопровождения пациентов в ранние сроки после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза: оценка изменений тканей глазной поверхности и век. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 67-74. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-67-74

The effectiveness of additional medical management of patients in the early stages after reconstructive interventions on the auxiliary apparatus of the eye: assessment of changes in the tissues of the ocular surface and eyelids

Irina A. Filatova<sup>™</sup>, Sergey A. Shemetov, Yulia P. Kondratieva

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya- Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia filatova13@yandex.ru

Purpose: to evaluate the effectiveness and safety of combination therapy using the moisturizing ophthalmic solution, Hyloparin-Comod®, and the lubricating ophthalmic agent Parin-Pos® in complex medical management in the early stages after reconstructive interventions on the auxiliary apparatus of the eye. **Material and methods.** The clinical group consisted of 30 patients (40 eyes) aged 18 to 75 ( $m = 58.46 \pm 7.31$ ), of which 7 (23.3%) were men; and 23 (74.7%) women. Of these, 18 patients had ptosis of the upper eyelid (of which 10 had bilateral ptosis), 8 had inversion of the eyelids and 4 had eversion. All patients underwent reconstructive plastic surgery on the auxiliary apparatus of the eye: ptosis of the upper eyelid was treated by various methods depending on its type: 18 patients received plastic surgery of the levator aponeurosis (in 8 cases on both eyes; simultaneously, blepharochalasis resection was performed), 4 patients underwent levator shortening, 4 patients underwent eyebrow suspension (of these, 2 patients had the procedure on both eyes, hanging to the eyebrow – 4 operations (both eyes were operated on in two patients), 2 had tarzomyectomy; 8 had elimination of inversion, and 4 had elimination of eversion. In the postoperative period, instillations of antiseptics and antibiotics were supplemented by tear replacement and keratoprotective therapy: Hyloparin-Comod® was instilled 3 times during the day, while Parin-Pos® ointment was placed under and on the eyelids before going to bed. The course of treatment lasted 1 month. All patients underwent a standard ophthalmological examination before surgery as well as 2 weeks, 1 month and 3 months after surgery. The criteria for evaluating the effectiveness of treatment were the condition of the eyelid skin on a pointwise scale (Manchester scar scale), the result of biomicroscopy / biomicroscopy with fluorescein staining of the conjunctiva and cornea, Norn test. Results. In all cases of the use of Hyloparin-Comod<sup>®</sup> and Parin-Pos<sup>®</sup> combination, good subjective tolerability was noted, the patients had no complaints of discomfort due to the use of drops or ointment. Conclusion. The results obtained demonstrate that the proposed combination of drugs contributes to improving the favorable condition of eyelid skin and wound healing with the formation of a delicate scar, rapid resolution of conjunctival and eyelid swelling, prevention of corneal microerosions, minimization of corneal epithelial edema and tear film stability.

**Keywords:** eyelid and ocular surface tissues; postoperative treatment; tear replacement and keratoprotective therapy **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Filatova I.A., Shemetov S.A., Kondratieva Y.P. The effectiveness of additional medical management of patients in the early stages after reconstructive interventions on the auxiliary apparatus of the eye: assessment of changes in the tissues of the ocular surface and eyelids. Russian ophthalmological journal; 2022; 15 (3): 67-74 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-67-74

Вспомогательный аппарат глаза выполняет не только косметическую функцию, придавая нашим глазам законченный образ. Основная функциональная нагрузка у структур вспомогательного аппарата глаза — механическая, опорная и защитная. Адекватное состояние век как основной структуры вспомогательного аппарата определяет комфорт и отсутствие жалоб у пациентов, вызываемых нарушением формы и функции век. Патология век: птоз, заворот или выворот, лагофтальм, колобомы, деформация различной этиологии — приводит к нарушению микроклимата на поверхности глазного яблока, провоцирует и поддерживает патологию тканей глазной поверхности. Хирургические вмешательства на веках с целью коррекции изменений их формы и функции, особенно в ранние сроки после операции, могут усиливать отрицательное влияние тканей вспомогательного аппарата на состояние глазной поверхности из-за послеоперационного отека, кровоизлияний, наличия швов.

Патология вспомогательного аппарата глаза встречается практически равнозначно во всех возрастных группах. Врожденные птозы, завороты, вывороты век оказывают отрицательное влияние на конъюнктиву и роговицу; врожденные аномалии в виде колобом или более серьезной патологии — аблефарии — за счет лагофтальма с течением времени приводят к развитию кератопатии и других заболеваний роговицы [1–3]. Сенильная патология век также вносит свой вклад в нарушение состояния тканей глазной поверхности. В последнее время при коррекции выворотов и заворотов век встречаются случаи неоднократных рецидивов после операций, проводимых в различных учреждениях, без учета причины и патогенеза процесса [4]. У пациентов молодого и трудоспособного возраста нередки посттравматические изменения век и периорбитальной области. К тому же, с учетом современных тенденций развития пластической и эстетической хирургии, растет число лиц с патологией тканей глазной поверхности после эстетической блефаропластики и других

пластических операций на средней и верхней трети лица [5]. Жалобы на сухость, дискомфорт, покраснение и воспаление глаз, а также болевой синдром, слезотечение и снижение зрения — постоянные спутники пациентов с нарушением структур вспомогательного аппарата глаза, а также в ранние сроки после реконструктивных вмешательств на веках.

Целью хирургического реконструктивного лечения на вспомогательном аппарате глаза является восстановление формы и функции век. Поскольку данный вид операций сопровождается гидропрепаровкой, подсепаровкой и перемещением собственных местных тканей или пересадкой свободных лоскутов кожи или слизистой, то после оперативного вмешательства окружающие ткани ожидаемо отечны и оказывают раздражающее воздействие на ткани глазной поверхности. Кроме того, послойное ушивание тканей и нередко используемые тракционные швы также оказывают хотя и не значительное, но травмирующее действие на глазное яблоко.

В раннем послеоперационном периоде после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза медикаментозное сопровождение традиционно включает инстилляции антисептиков, антибиотиков, по показаниям — глюкокортикостероидных или нестероидных противовоспалительных препаратов [1-4]. Воздействие измененных в послеоперационном периоде век на глазную поверхность ранее традиционно корректировали применением антибактериальных мазей или кератопротекторных гелей [1-4]. В последнее время после различных операций на глазу широкое применение находят слезозаменители [6-8]. Особый интерес представляет применение в послеоперационном периоде препаратов на основе гепарина [9, 10]. Гепарин низкомолекулярный оказывает местный стимулирующий репарацию эффект и обладает противовоспалительным, противоотечным действием, что крайне важно после хирургического реконструктивного лечения, сопровождающегося отеком век [11–15]. Применение препаратов на основе комбинации гепарина и гиалуроновой кислоты может способствовать также увлажнению глазной поверхности, купированию проявлений синдрома сухого глаза (ССГ), который также часто наблюдается как в предоперационный, так и послеоперационный период, принося пациентам дополнительный дискомфорт [11–15].

В последние годы появились публикации, посвященные успешному применению медицинских изделий на основе гепарина — Хилопарин-Комода® и Парин-Поса® (Ursapharm Arzneimittel GmbH, Германия) — как в монотерапии, так и в комплексном лечении с хорошей эффективностью у пациентов с ССГ различного генеза [11–15].

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность и безопасность применения комбинированной терапии с использованием увлажняющего офтальмологического раствора Хилопарин-Комод® и смазывающего офтальмологического средства Парин-Пос® в комплексном медикаментозном сопровождении в ранние сроки после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОЛЫ

Клиническое исследование выполнено в течение 2020—2021 гг. на базе отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» от 1964 г. с последующими изменениями и дополнениями на-

ционального стандарта Российской Федерации «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р ИСО 14155-2014) от 01.06.2015, Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также руководящих документов ІСН GCР и в рамках решения локального этического комитета № 47/2 от 06.02.2020.

Все пациенты были информированы о характере проводимого исследования по оценке эффективности и безопасности применения комбинированной терапии с использованием увлажняющего офтальмологического раствора Хилопарин-Комод® и смазывающего офтальмологического средства Парин-Пос® в комплексном медикаментозном сопровождении после реконструктивных вмешательств на вспомогательном аппарате глаза в ранние сроки после операций.

В исследование включены 30 пациентов с патологией вспомогательного аппарата глаза, которым было показано проведение реконструктивно-пластической операции на веках.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: возраст 18—75 лет; наличие показаний к проведению операции по поводу патологии вспомогательного аппарата глаза; наличие показаний к комбинированной терапии каплями Хилопарин-Комод® и мазью Парин-Пос® после проведения операции; подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера; наличие воспалительных заболеваний придаточных пазух носа, полости рта, кожи лица; невозможность отказаться от использования контактных линз на время участия в исследовании; наличие противопоказаний к комбинированной терапии каплями Хилопарин-Комод® и мазью Парин-Пос® (ношение контактных линз, повышенная чувствительность к любому компоненту, входящему в состав Хилопарин-Комода® и Парин-Поса®); наличие в анамнезе сведений о глазных хирургических вмешательствах в течение 6 мес до включения в исследование; положительный результат анализа крови на сифилис, ВИЧ; активная форма вирусного гепатита В или гепатита С; беременность и период грудного вскармливания.

Клиническую группу составили 30 пациентов (40 глаз) в возрасте от 18 до 75 лет (M =  $58,46 \pm 7,31$ ), в том числе 7 (23,3 %) мужчин и 23 (74,7 %) женщины, из них 18 пациентов с птозом верхнего века (в 10 случаях — с двусторонним), 8 — с заворотом и 4 — с выворотом век. Всем пациентам были выполнены реконструктивно-пластические операции на вспомогательном аппарате глаза. Устранение птоза верхнего века выполняли различными методиками в зависимости от вида птоза: пластика апоневроза леватора — 18 операций (в 8 случаях оперированы оба глаза, при этом одномоментно была выполнена резекция блефарохалазиса), укорочение леватора — 4, подвешивание к брови — 4 (у двух пациентов оперированы оба глаза), тарзомиоэктомия — 2 операции. Устранение заворота (8 операций) проводили пластикой местными тканями по методике Fox и комбинированными методами, устранение выворота (4 операции) — пластикой местными тканями по методу Кунта — Шимановского.

Всего выполнено 40 хирургических вмешательств. Общая продолжительность участия пациентов в исследовании составила 3 мес.

В послеоперационном периоде в качестве медикаментозного сопровождения всем пациентам применяли инстилляции антисептиков (окомистин или пиклоксидин) (3 раза в день в течение 3 нед) и антибиотиков (группы амингликози-

дов или фторхинолоновой кислоты) (3 раза в день в течение недели). В качестве слезозаместительной и кератопротекторной терапии назначали комплекс Хилопарин-Комод $^{\text{®}}$  в инстилляциях 3 раза в день, мазь Парин-Пос $^{\text{®}}$  на ночь закладывать за веко и наносить на веки. Курс лечения — месяп.

Все пациенты были осмотрены в первый день после операции. Затем им назначали вышеуказанное лечение и проводили регулярные осмотры и обследования в сроки 2 нед, месяц и 3 мес после операции и начала лечения.

Стандартное офтальмологическое обследование до и после операции включало визометрию, авторефрактометрию, пневмотонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию.

Эффективность применения комбинации препаратов оценивали по следующим параметрам:

- результаты внешнего осмотра состояния кожи век и ее оценка по балльной шкале (Манчестерская шкала рубцов) (табл. 1);
- результаты биомикроскопии / биомикроскопии с окрашиванием флюоресцеином вспомогательного аппарата глаза, конъюнктивы и роговицы; показатели, которые оценивали в исследовании, представлены в таблице 2;
- результаты пробы Норна (время разрыва слезной пленки (ВРСП) в секундах).

В исследовании была использована система электронного сбора данных (EDC, Electronic Data Capture), разработанная на базе программного обеспечения (ПО) OpenClinica, в которую были внесены все зарегистрированные данные по исследованию.

Статистическая обработка выполнена с использованием непараметрических статистических критериев (критерий Уилксона). Достоверными считали результаты (различия) с уровнем значимости  $p \le 0,05$ . Межгрупповое сравнение базовых количественных характеристик по подгруппам базовой терапии проводили с помощью t-теста (или теста Манна — Уитни) в зависимости от типа распределения данных. Для категориальных данных использовали  $\chi^2$ -критерий или точный тест Фишера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние раны и рубчика. Ранка кожи век после операции заживала во всех случаях без осложнений в обычные сроки. Кожные швы были сняты на 8—10-й день. Края раны во всех случаях были адаптированы, и в дальнейшем формировался тонкий нежный рубчик. Результаты внешнего осмотра состояния ранки и рубчика кожи век оценивали по балльной шкале (Манчестерская шкала рубцов). Следует отметить, что у всех пациентов к 3 мес после операции состояние рубчика соответствовало 5 баллам, что является нормой (рис. 1).

*Гиперемия и отечность век.* При внешнем осмотре кожи век гиперемии ни в одном случае не было

отмечено. Имели место незначительные подкожные кровоизлияния у 9 пациентов, которые разрешились в течение 6-9 дней.

Отечность век легкой степени выраженности была отмечена у 18 пациентов в течение 1-й недели и сохранилась до 2-й недели только у 5 пациентов. У 12 пациентов имела место умеренная отечность сроком до 2 нед, и у 7 из них легкая отечность разрешилась до месяца. Умеренная и длительная отечность век обусловлена большим объемом хирургического вмешательства (устранение выворота, устранение двустороннего птоза верхнего века одномоментно с устранением блефарохалазиса) (рис. 2).

Типеремия и от конъюнктивы. Гиперемия конъюнктивы в послеоперационном периоде отсутствовала у всех пациентов. Легкая выраженность отечности отмечена практически у всех пациентов в течение первых 3—4 дней. У 6 пациентов наблюдалась умеренно выраженная отечность, которая прошла в течение 14—21 дня, остаточная легкая отечность практически полностью разрешилась до месяца. Через месяц после операции легкий остаточный отек конъюнктивы отмечался только у 2 пациентов. Умеренную отечность конъюнктивы отмечали при устранении птоза трансконъюнктивальным доступом методом тарзомиоэктомии и при устранении выворота нижнего века методикой по Кунту — Шимановскому (рис. 3).

Таблица 1. Манчестерская шкала рубцов (MSS) Table 1. Manchester Scar Scale (MSS)

Характеристика (параметр) Characteristic (parameter)	Степень проявления Degree of manifestation	Баллы Scores
Цвет The color	Идеальный Perfect	1
	Небольшое несоответствие A slight discrepancy	2
	Заметное несоответствие Notable discrepancy	3
	Грубое несоответствие Gross inconsistency	4
Текстура The Texture	Матовая Matte	1
	Блестящая Brilliant	2
Рельеф The relief	Вровень с окружающей кожей Flush with the surrounding skin	1
	Немного выступает Slightly protruding	2
	Гипертрофический Hypertrophic	3
	Келоидный Keloid	4
Смещение окружающих тканей Displacement of the surrounding	Отсутствует No sign	1
tissues	Небольшое Small	2
	Умеренное Moderate	3
	Выраженное Expressed	4
Плотность рубца Scar density	Нормальная Normal	1
	Упругий рубец Elastic	2
	Плотный рубец Tight	3
	Жесткий рубец Hard	4

Таблица 2. Показатели, определяемые при осмотре кожи век, биомикроскопии / биомикроскопии с окрашиванием вспомогательного аппарата глаза, конъюнктивы и роговицы

**Table 2.** Indicators determined during examination of the eyelids skin, biomicroscopy / biomicroscopy with staining of the auxiliary apparatus of the eye, conjunctiva and cornea

Область обследования Examined area	Показатели Indicators	Переменные Variables
Веко OD, OS Eyelid OD, OS	Гиперемия Нурегетіа	Наличие и выраженность гиперемии (легкая, умеренно выраженная, выраженная)  Presence and severity of hyperemia (mild, moderate, severe)
	Отечность Swelling	Наличие и выраженность отечности (легкая, умеренно выраженная, выраженная) The presence and severity of swelling (mild, moderate, pronounced)
Конъюнктива OD, OS Conjunctiva OD, OS	Гиперемия Нурегетіа	Наличие и выраженность гиперемии (легкая, умеренно выраженная, выраженная) Presence and severity of hyperemia (mild, moderate, severe)
	Отечность Puffiness	Наличие и выраженность отечности (легкая, умеренно выраженная, выраженная) The presence and severity of swelling (mild, moderate, pronounced)
	Характер отделяемого The nature of the discharge	Отсутствует, гнойное, слизистое, прозрачное Absent, purulent, slimy, transparent
	Инъекция сосудов Injection of vessels	Наличие/отсутствие усиления сосудистого рисунка эпителия коньюнктивы Presence/absence of enhancement of vascular pattern of conjunctival epithelium
Pоговица OD, OS Cornea OD, OS	Степень отека эпителия The degree of epithelial edema	Выраженность отечности (легкая, умеренно выраженная, выраженная) Severity of swelling (mild, moderate, pronounced)
	Микроэрозии Microerosions	Наличие (отсутствуют/присутствуют) Availability (absent/present)

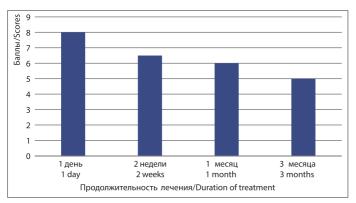
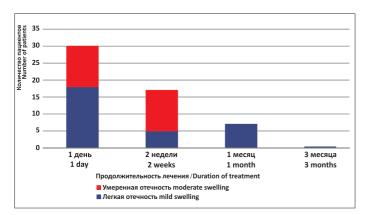
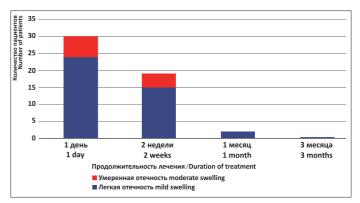


Рис. 1. Динамика состояния ранки и рубчиков кожи век по Манчестерской шкале в баллах в разные сроки после операции (медиана) Fig. 1. Dynamics of wounds and eyelid skin scars condition according to the Manchester Scar Scale in points at various times after surgery (median)



**Рис. 2.** Динамика отечности век в разные сроки после операции **Fig. 2.** Dynamics of eyelids swelling at various observation periods after surgery



**Рис. 3.** Динамика отечности конъюнктивы в разные сроки после операции

**Fig. 3.** Dynamics of conjunctival edema at various observation periods after surgery

Инъекция сосудов конъюнктивы наблюдалась только в течение 1-й недели после операции, что было расценено как реакция на перенесенное вмешательство. Начиная со 2-й недели сосудистая реакция бульбарной конъюнктивы и конъюнктивы задней поверхности тарзальной пластинки отсутствовала. За время наблюдения отделяемое из конъюнктивальной полости было только в виде слезы, отделяемого другого характера не отмечено.

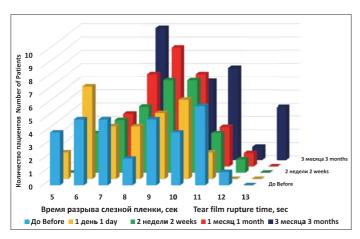
От в течение 1-й недели у 12 пациентов, у которых были наиболее объемные и продолжительные оперативные вмешательства (устранение выворота и устранение птоза с одномоментной резекцией блефарохалазиса). В 2 случаях имел место умеренно выраженный отек эпителия у пациентов с самым низким показателем пробы Норна (5 с) до операции на фоне ССГ. При осмотре через 2 нед и через месяц после хирургического вмешательства роговица не имела признаков отека эпителия. Микроэрозии не выявлены ни в одном случае.

Синдром сухого глаза. До операции у 45,5 % пациентов имелись признаки ССГ различной выраженности (показатель пробы Норна был в пределах 5–7 с, M=6,2). У 54,5 % пациентов время разрыва слезной пленки было в пределах нормы (показатель пробы Норна — 8–12 с, M=10,1). До операции пациенты с признаками ССГ нерегулярно получали различные слезозаменители. После хирургического вмешательства с первого дня назначения вышеуказанной схемы лечения пациенты не предъявляли жалобы на сухость. Имеющийся незначительный дискомфорт был связан с послеоперационной реакцией и отеком тканей. Изменения показателей пробы Норна представлены на рисунке 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях применения комбинации препаратов Хилопарин-Комод® и Парин-Пос® отмечена хорошая субъективная переносимость, жалобы пациентов на дискомфорт из-за применения капель и мази отсутствовали. Осложнений или нежелательных явлений ни в одном случае применения комбинации препаратов за время исследования не выявлено. На фоне комплексного лечения с применением мазевой формы (Парин-Пос®), наносимой на веки ежедневно, и инстилляций капель (Хилопарин-Комод®) уже через 2 недлечения значительно снизилось количество пациентов с отечностью век и конъюнктивы, а также у всех пациентов улучшились показатели пробы Норна, что обусловлено, скорее всего, терапевтическими эффектами гепарина, входящего в состав этих препаратов.

Обращаем внимание на интересное наблюдение: несмотря на то, что все изучаемые нами параметры приходили к показателям нормы в сроки от 2 нед до месяца, практически все пациенты продолжали использовать препараты до 3 мес, мотивируя это тем, что субъективно им комфортнее.



**Рис. 4.** Динамика результатов пробы Норна в различные сроки после операции

Fig. 4. Dynamics of Norn test results in various times after surgery

Эффективность применения комбинации препаратов Хилопарин-Комод $^{\text{®}}$  и мази Парин-Пос $^{\text{®}}$  в раннем послеоперационном периоде после реконструктивно-пластической операции на веках демонстрируют приводимые клинические примеры.

Клинический случай 1. Пациентка М., 69 лет, в течение последних 5 лет отмечает усиление опущения верхних век. Выполнена операция на ОU — устранение птоза верхних век пластикой апоневроза леватора с дополнительной резекцией блефарохалазиса (рис. 5). После операции пациентка получала лечение в виде инстилляций антисептиков (пиклоксидин) 3 раза в день 3 нед и антибиотиков (тобрекс) 3 раза в день в течение недели. В качестве слезозаместительной и кератопротекторной терапии назначали комплекс Хилопарин-Комод<sup>®</sup> в инстилляциях 3 раза в день, мазь Парин-Пос<sup>®</sup> закладывать за веко и наносить на веки на ночь. Курс лечения — месяц. В течение 10 дней после операции отмечали отек век и подкожные кровоизлияния, которые разрешились за одну неделю. Отек конъюнктивы был незначительно выражен в течение первой недели, реакции со стороны роговицы отмечено не было. Показатель пробы Норна, который составлял до операции 9 с, при измерении в динамике после операции вырос до 10-11-13 с. Субъективно пациентка жалоб после операции не предъявляла, но отметила, что применяла мазь Парин-Пос® на веки до 3 мес после операции, так как ей нравилось «чувство комфорта».

Клинический случай 2. Пациентка X., 76 лет, обратилась в Центр с жалобами на раздражение правого глаза из-за постоянно заворачивающегося нижнего века. Выполнена операция на OD — устранение заворота пластикой местными тканями комбинированным методом (рис. 6). После операции пациентка получала лечение в виде инстилляций антисептиков (окомистин) 3 раза в день 3 нед и антибиоиков (тобрекс) 3 раза в день в течение недели. В качестве слезозаместительной и кератопротекторной терапии назначали комплекс Хилопарин-Комод® в инстилляциях 3 раза в день, мазь Парин-Пос® закладывать за веко и наносить на веки на ночь. Курс лечения — месяц.

В послеоперационном периоде отмечали отек век легкой степени и подкожные кровоизлияния, которые разрешились за одну неделю. Отек конъюнктивы был выражен незначительно в течение 1-й недели. До операции наблюдался отек эпителия роговицы из-за раздражения заворачивающимися ресницами, который прошел через 3 дня после операции на фоне проводимого лечения.

Показатель пробы Норна до операции — 10 с, после операции при измерении в динамике 10-10-11 с. Субъективно пациентка жалоб после операции не предъявляла.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании проведенного исследования и наблюдения за динамикой состояния тканей глазной поверхности и век у пациентов после реконструктивных вмешательств на





**Рис. 5.** Пациентка с сенильным птозом верхних век обоих глаз. А — до операции. Б — через месяц после операции и проведенного курса лечения

**Fig. 5.** A patient with senile ptosis of the upper eyelids of both eyes. A — before the operation.  $\mathsf{E}$  — a month after the operation and the course of treatment.

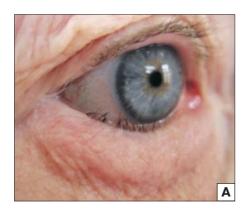




Рис. 6. Пациентка с атоническим заворотом нижнего века. А — до операции. Б — через 10 дней после операции на фоне проводимого курса лечения

**Fig. 6.** A patient with atonic inversion of the lower eyelid. A — before the operation.  $\mathsf{E}$  — 10 days after surgery and during the using the combination therapy

вспомогательном аппарате глаза в ранние сроки после операций доказана эффективность и безопасность применения инстилляций препарата Хилопарин-Комод® и мази Парин-Пос®. Полученные результаты демонстрируют, что предложенная комбинация препаратов оказывает благоприятное воздействие на состояние кожи век и заживление ранки с формированием нежного рубчика, способствует быстрому разрешению отечности конъюнктивы и век, профилактике развития микроэрозий роговицы, минимизации проявления отека эпителия роговицы и стабильности слезной пленки. В связи с этим считаем целесообразным применение комбинации препаратов Хилопарин-Комод® и Парин-Пос® в раннем послеоперационном периоде у пациентов после реконструктивно-пластических операций на вспомогательном аппарате глаза.

### Jumepamypa/References

- McCulley T.J., Kersten R.S., Kulwin D.R., Feuer W.J. Outcome and influencing factors of external levator palpebraesuperiosis aponeurosis advancement for blepharoptosis. Ophthalm. Plast. Reconsrt. Surg. 2003; 19 (5): 388–93. doi:10.1097/01.IOP.0000087071.78407.9A
- Hakimbashi M., Kikkawa D.O., Korn B.S. Complications of ptosis repair: prevention and management. chapter 30. In: Cohen A.J., Weinberg D.A. Evaluation and Management of Blepharoptosis. Springer Science+Busines Media, LLC; 2011: 275–87.
- 3. Филатова И.А. Врожденные и приобретенные аномалии развития и положения век. В кн: Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 315—30. [Filatova I.A. Congenital and acquired anomalies of the development and position of the eyelids. In: Ophthalmology. National manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 315—30 (in Russian)].
- Филатова И.А. Заболевания нервно-мышечного аппарата век. В кн: Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 365–77. [Filatova I.A. Diseases of the neuromuscular apparatus of the eyelids. In: Ophthalmology. National manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 365-77 (in Russian)].
- 5. Грищенко С.В., Филатова И.А., Виссарионова И.В., Малицкая О.А., Романова И.А. Дифференцированный подход к восстановительному лечению после блефаропластических операций. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2011; 2: 31—8. [Grishchenko S.V., Filatova I.A., Vissarionova I.V., Malitskaya O.A., Romanova I.A. Differentiated approach to rehabilitation treatment after blepharoplastic operations. Experimental and clinical dermatocosmetology. 2011; 2: 31—8 (in Russian)].
- Егоров Е.А., Романова Т.Б., Рыбакова Е.Г., Оганезова Ж.Г. Современные подходы к профилактике и лечению вторичного синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 17 (1): 1–5. [Egorov E.A., Romanova T.B., Rybakova E.G., Oganezova Zh.G. Modern approaches to the prevention and treatment of secondary dry eye syndrome. RMJ. Clinical ophthalmology. 2017; 17 (1): 1–5 (in Russian)].

- Егорова Г.Б., Федоров А.А., Митичкина Т.С. и др. Влияние слезозаместительной и корнеопротекторной терапии на состояние глазной поверхности при синдроме «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15 (1): 15–21. [Egorova G.B., Fedorov A.A., Mitichkina T.S., et al. Influence of tear substitutional and cornea-protective therapy on the ocular surface in the «dry eye» syndrome. Clinical ophthalmology. 2015; 15 (1): 15–21 (in Russian)].
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Brzeski V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. "Dry eye" syndrome and ocular surface disease: clinic, diagnostics, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian)].
- Ткаченко Н.В., Астахов С.Ю. Опыт применения хилопарина в клинической практике. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (4): 53–62. [Tkachenko N.V., Astakhov S. Yu. The experience of Hyloparin use in clinical practice. Oftalmologicheskie vedomosti. 2014; 7 (4): 53–62 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV2014452-62
- Егоров Е.А., Романова Т.Б., Кац Д.В. и др. Применение раствора Хилопарин-Комод® в офтальмологической практике (пилотное исследование).
   РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014; 14 (4): 207−12. [Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V., et al. Application of the solution Hyloparin-Comod® in ophthalmological practice (pilot study). RMJ. Clinical ophthalmology. 2014; 14 (4): 207−12 (in Russian)].
- Ygge J., Wenzel M. R., Philipson B., Fagerholm P. Cellular reactions on heparin surface modified versus regular PMMA Lenses during first postoperative month. A double-masked and randomized study using specular microphotography. Ophthalmology. 1990; 97 (9): 1216. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32433-8
- Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Слонимский Ю.Б. и др. Новые свойства слезозаместителя, содержащего гепарин, в условиях in vitro (потенциальный противовирусный и противовоспалительный эффект). Офтальмология. 2018; 15 (2): 182—8. [Chernakova G.M., Maychuk D. Yu., Slonimsky Yu.B., et al. New properties of the heparin-containing drug in vitro (potential antiviral and anti-inflammatory effects). Ophthalmology. 2018; 15 (2): 182—8. doi: org/10.18008/1816-5095-2018-2-182-188
- Егоров Е.А., Романова Т.Б., Оганезова Ж.Г., Тибиева З.У., Дзукаева Д.С. Результаты применения гепаринсодержащего смазывающего средства в лечении синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 17 (3): 135—40. [Egorov E.A., Romanova T.B., Oganezova J.G. Tibieva Z.U., Dzukaeva D.S. Results of application of heparin-containing lubricant in the treatment of dry eye syndrome. RMJ. Clinical ophthalmology. 2017; 17 (3): 135—40 (in Russian)].
- Ярцев В.Д. Местное применение гепарина при коррекции повреждений глазной поверхности. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018; 18 (2): 97–101. [Yartsev V.D. Topical application of heparin for the correction of ocular surface lesions RMJ. Clinical ophthalmology. 2018; 18 (2): 97–101 (in Russian)]. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-97-101
- Сафонова Д.М., Роот А.О., Ярцев В.Д., Нарбут М.Н. Опыт применения содержащей гепарин глазной мази у пациентов с синдромом «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019; 19 (1): 2—5. [Safonova D.M., Root A.O., Yartsev V.D., Narbut M.N. Clinical experience with heparincontaining eye ointment for dry eye. RMJ. Clinical ophthalmology. 2019; 19 (1): 2—5. doi: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-2-5

Вклад авторов в работу: И.А. Филатова — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, финальная подготовка статьи к публикаци; С.А. Шеметов, Ю.П. Кондратьева — сбор и обработка клинического материала.

Authors' contribution: I.A. Filatova — development of the concept and design of the study, writing of the article, final preparation of the article for publication; S.A. Shemetov, Yu.P. Kondratieva — collection and processing of clinical data.

Поступила: 03.06.2022. Переработана: 20.06.2022. Принята к печати: 25.06.2022 Originally received: 03.06.2022. Final revision: 20.06.2022. Accepted: 25.06.2022

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минэдрава России, ул. Садовая Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Ирина Анатольевна Филатова** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования, профессор кафедры непрерывного медицинского образования

**Сергей Александрович Шеметов** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела пластической хирургии и глазного протезирования

**Юлия Петровна Кондратьева** — канд. мед. наук, заведующая офтальмологическим отделением офтальмопластической хирургии и глазного протезирования

**Для контактов:** Ирина Анатольевна Филатова, filatova13@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

**Irina A. Filatova** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of plastic surgery and eye prosthetics, professor of chair of continuing medical education

**Sergey A. Shemetov** — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of plastic surgery and eye prosthetics

**Yulia P. Kondratieva** — Cand. of Med. Sci., head of the ophthalmological unit of ophthalmoplastic surgery and eye prosthetics

Contact information: Irina A. Filatova, filatova13@yandex.ru

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-75-79

### Оптико-биометрические показатели глаза у детей при ювенильной глаукоме, сочетанной с миопией

Ю.А. Хамроева $^{\bowtie}$ , Л.С. Хамраева

Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра офтальмологии, детской офтальмологии, ул. Богишамол, д. 223, Ташкент, 100140, Республика Узбекистан

**Цель** исследования — изучение оптико-биометрических показателей глаз детей с различными стадиями врожденной ювенильной глаукомы (ВЮГ), сочетанной с миопией. **Материал и методы.** Обследовано 17 больных (31 глаз) в возрасте от 11 до 17 лет (в среднем 14,0 ± 0,2 года) с установленным диагнозом ВЮГ. Всем пациентам перед хирургическим и консервативным лечением проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также определяли центральную толщину роговицы (ЦТР) на автоматическом бесконтактном тонометре — пахиметре (NIDEK, США) и показатель деформации роговицы по методике Шкребец. **Результаты.** Анализ показал возможную корреляцию 1) тонометрического внутриглазного давления ( $P_i$ ) и длины передне-задней оси (ПЗО) глаза, 2)  $P_i$  и отношения экскавации к диаметру диска зрительного нерва (Э/Д), 3) ПЗО глаза и ЦТР при терминальной стадии ВЮГ, а также 4) ПЗО и рефракции при начальной стадии ВЮГ. **Заключение.** У детей с ВЮГ, сочетанной с миопией, по мере прогрессирования глаукомного процесса отмечаются усиление миопической рефракции, снижение ригидности фиброзной оболочки глаза, претрабекулярные и трабекулярные изменения, удлинение ПЗО, повышение внутриглазного давления за счет дисбаланса между продукцией внутриглазной жидкости и ее оттоком, расширение экскавации диска зрительного нерва и уменьшение ЦТР.

**Ключевые слова:** врожденная ювенильная глаукома; внутриглазное давление; центральная толщина роговицы; ригидность; фиброзная оболочка глаза; миопия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Хамроева Ю.А., Хамраева Л.С. Оптико-биометрические показатели глаза у детей при ювенильной глаукоме, сочетанной с миопией. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 75-9. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-75-79

### Optical and biometric indicators of the eye in children with juvenile glaucoma combined with myopia

Yulduz A. Khamroeva<sup>™</sup>, Lola S. Khamraeva

Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Ophthalmology, Pediatric Ophthalmology, 223, Bogishamol St., Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100140 namozov.azizjon@mail.ru

**Purpose.** To analyze optical and biometric indicators of children's eyes with various stages of congenital juvenile glaucoma (CJG) combined with myopia. **Material and methods.** We examined 17 patients (31 eyes) aged 11 to 17 (averagely  $14.0 \pm 0.2$  years) diagnosed with CYG who underwent, prior to surgical or conservative treatment, a regular ophthalmological examination supplemented with the measurement of the central corneal thickness (on an automatic contactless tonometer-pachymeter by NIDEK, USA), and the index of corneal deformation (ICD) by the Shkrebets technique. **Results.** The analysis showed a possible correlation between 1) tonometric intraocular pressure  $(P_t)$  and the axial length of the eye, 2)  $P_t$  and the ratio of excavation to optic disk diameter (E/ON), 3) axial length of the eye and the central corneal

thickness at the terminal CYG stage, and 4) the axial length and the refraction at the initial stage of CYG. **Conclusion.** As the glaucomatous process progresses, children with CYG combined with myopia show an increase of myopic refraction, a decrease in fibrous membrane rigidity, pretrabecular and trabecular changes, axial elongation, increased IOP due to an imbalance between the production of intraocular fluid and its outflow, an expansion of the excavation of the optic disk and a decrease in the central corneal thickness.

**Keywords:** congenital juvenile glaucoma; intraocular pressure; central corneal thickness; rigidity; fibrous membrane of the eye; myopia

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Khamroeva Yu.A., Khamraeva L.S. Optical and biometric indicators of the eye in children with juvenile glaucoma combined with myopia. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 75-9 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-75-79

Ювенильная глаукома как самостоятельное заболевание впервые была описана в 1913 г. [1]. Значительно позже заболевание было включено в качестве составляющей первичной врожденной глаукомы в классификацию А.П. Нестерова и А.Я. Бунина, принятую Всесоюзным научным обществом офтальмологов в 1977 г. [2].

Своевременная диагностика этой патологии играет ведущую роль в профилактике слепоты и слабовидения, так как прогрессирование процесса быстро приводит к снижению зрительных функций [3]. В настоящее время актуальной проблемой становится сочетание глаукомного процесса с близорукостью. В обзорной статье П.И. Мусаева Гальбинура и соавт. представлены следующие особенности глаукомы, сочетанной с миопией: снижение глубины экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) с формированием мелкой и плоской экскавации, увеличение длины глаза по сравнению с миопией без глаукомы; чаще диагностируется глаукома с псевдонормальным внутриглазным давлением (ВГД) [4]. Характерным является также выраженность трофических изменений как в заднем отделе глаза, так и в оптических средах, дренажной системе и склере [5—7].

При оценке ВГД необходимо учитывать показатели рефракции, центральной толщины роговицы (ЦТР), передне-задней оси (ПЗО) глаза, так как функциональная неполноценность фиброзной и сосудистой оболочек глаза, изменение структурных компонентов соединительной ткани приводят к снижению оттока внутриглазной жидкости, ухудшению увеосклерального оттока [8] и повышению ВГД [9, 10]. При ЦТР 550 мкм и менее повышение офтальмотонуса у детей с прогрессирующей миопией может свидетельствовать о юношеской глаукоме [11]. При высокой миопии и тонкой роговице (менее 520 мкм) с нормальным и псевдонормальным ВГД [12] запущенные стадии глаукомы могут быть обусловлены неправильной интерпретацией показателей ВГД [13].

Согласно рекомендациям авторов [4], у эмметропа при глаукоме толерантным является ВГД до 19 мм рт. ст., при миопии высокой степени и длине ПЗО глаза меньше 25,0 мм - 16,0 мм рт. ст., больше 25,0 мм - 14,0 мм рт. ст.; при сочетании глаукомы с высокой миопией рекомендуемый уровень ВГД должен составлять соответственно 13,0 и 11,0 мм рт. ст. [4, 14].

Погрешности в интерпретации результатов тонометрии и тонографии у лиц с высокой миопией могут быть обусловлены наличием правильного астигматизма, приводящего к занижению показателей. По данным А.М. Юлдашевой, В.А. Усенко [14], при правильном астигматизме к значениям ВГД на каждые 4.0 дптр следует прибавлять 1 мм рт. ст.

В работах А.М. Набиева, У.Б. Захидова размеры ПЗО глаз больных с ювенильной глаукомой в сочетании с прогрессирующей миопией не соответствовали величине клинической рефракции, при этом у 89,1 % пациентов ВГД не

превышало 22,0 мм рт. ст. Это обстоятельство авторы связывают с увеличением размеров глазного яблока [15, 16].

Сочетание глаукомы и миопии не только значительно затрудняет раннюю диагностику глаукомы, но и утяжеляет ее клиническое течение. Поэтому разработка подходов к диагностике и лечению пациентов данной категории на основе оценки биомеханических характеристик глаза крайне актуальна [14].

В связи с этим комплексное изучение оптико-эхобиометрических параметров глаз детей с врожденной ювенильной глаукомой (ВЮГ), сочетающейся с миопией, может иметь значение для диагностики, мониторинга и лечения этого заболевания.

**ЦЕЛЬ** работы — изучить оптико-биометрические показатели глаз детей при различных стадиях ВЮГ, сочетанной с миопией.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены в глазном отделении клиники Ташкентского педиатрического медицинского института. Обследовано 17 больных (31 глаз) в возрасте от 11 до 17 лет (в среднем  $14,0\pm0,2$  года) с установленным диагнозом ВЮГ. Все пациенты госпитализированы впервые, хирургического и консервативного гипотензивного лечения они до этого не получали. При постановке диагноза и оценке уровня тонометрического ВГД (Pt) руководствовались классификацией Н.А. Качана, Т.К. Тойкулиева [16]. В І группу (начальная стадия ВЮГ) вошли 5 детей (10 глаз), во II (развитая стадия ВЮГ) — 4 (7 глаз), в III (далеко зашедшая стадия ВЮГ) — 4 (7 глаз), в IV (терминальная стадия ВЮГ) — 4 (7 глаз) пациента. Сочетание различных стадий заболевания на парных глазах выявлено у 4 детей, одинаковая стадия — на 2 глазах у 12 пациентов. Односторонний процесс отмечен у одного больного.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование: визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, рефрактометрию, измерение длины ПЗО глазного яблока (Accutome A, B-scan, США), определение ЦТР (автоматический бесконтактный тонометр — пахиметр фирмы NIDEK, США), тонометрию, упрощенную тонографию по А.П. Нестерову. Тонометрическое давление (Р<sub>1</sub>) измеряли по Маклакову грузиком 10 г, при этом использовали следующую градацию уровня Р<sub>1</sub>: I — нормальный (до 23 мм рт. ст. включительно); ІІ — субнормальный (24—26 мм рт. ст.); III — высокий (27—33 мм рт. ст.); IV — очень высокий (более 33 мм рт. ст.). Биомеханические изменения фиброзной оболочки глаза определяли ориентировочно по методике Г.В. Шкребец путем оценки показателя деформации роговицы (ПДР). ПДР представляет собой разность диаметров сплющивания роговицы на отпечатках тонометров веса 15 (Д15) и 5 (Д5) г (ПДР = Д15 – Д5). В норме ПДР равен

2,5—2,8 мм [12, 17]. Выбор указанного метода объясняется тем, что он является простым, ориентировочным и доступным в широкой клинической практике как в условиях поликлиники, так и в стационаре и может помочь интерпретировать показатели ВГД с учетом ЦТР [18]. Гониоскопию проводили при помощи гониолинзы Гольдмана: оценивали ширину угла, положение шлеммова канала по отношению к склеральной шпоре, наличие экзогенной и эндогенной пигментации и мезодермальной ткани, состояние гребенчатой связки, сосудов в прикорневой зоне радужки, гониосинехий и др.

Толщина роговицы оценивалась по градации Л.И. Балашевича и соавт. [19]: ультратонкая (менее 480 мкм), тонкая (481—520 мкм), нормальная (521—560 мкм), толстая (561—600 мкм) и ультратолстая (более 600 мкм). По данным Э.Э. Тугеевой, В.В. Бржеского [17], ЦТР здоровых детей в возрасте  $15.8 \pm 5.0$  года (соответственно возрасту обследуемых больных) составляет  $567.3 \pm 32.4$  мкм.

Статистическую обработку проводили с помощью современных стандартных пакетов Statsoft Statistica 6.0. Расчеты выполнялись в редакторе электронных таблиц MS Excel. Различия между средними величинами ( $M\pm\sigma$ ) считали достоверными при р  $\leq$  0,05. Коэффициент корреляции вычисляли по методу Пирсона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оптико-эхобиометрические показатели глаз обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, при начальной и развитой стадиях ВЮГ с миопией  $6,25\pm0,40$  и  $6,8\pm0,5$  дптр ЦТР имела показатели  $593,92\pm14,20$  и  $589,5\pm10,0$  мкм ( $p\le0,05$ ) мкм соответственно, что соответствует «толстой» роговице, при этом  $P_t$  считалось субнормальным, ПДР  $2,2\pm0,3$  и  $2,4\pm0,5$  мм, экскавация ДЗН практически одинаковая [17]. При далеко зашедшей стадии ВЮГ миопия возросла до 8,0 дптр, роговица также была «толстой» (ЦТР до 569,7 мкм),  $P_t$  имело высокие показатели, ПДР  $2,8\pm0,8$  мм, ширина экскавации доходила до  $0,77\pm0,60$ ; при терминальной стадии ВЮГ миопия усилилась до 10,0 дптр, ЦТР уменьшилась до «нормальных» величин — 559,5 мкм ( $p\le0,05$ ), ВГД было очень высоким, ПДР также увеличен до  $3,2\pm0,1$  мм. Необходимо отметить, что при начальной, развитой, далеко

зашедшей стадиях ВЮГ, сочетанной с миопией, толщина роговицы у детей соответствовала возрастным нормам. По мере прогрессирования глаукомного процесса происходило усиление миопической рефракции, ПДР, рост ПЗО глаза и ВГД, расширение экскавации ДЗН при уменьшении ЦТР.

Гониоскопически в начальной стадии заболевания в 31 % случаев отмечена персистирующая плотная гребенчатая связка, что соответствует претрабекулярной форме заболевания. В развитой стадии в 13 % выявлен гониодисгенез I степени, что также соответствует претрабекулярной форме. В остальных 10 % случаях определялась мембрана Баркана, что соответствует трабекулярной форме. В далеко зашедшей стадии в 23 % диагностировано аномальное прикрепление мышцы Брюкке (трабекулярная форма), при терминальной стадии также отмечена трабекулярная форма: недоразвитие трабекулы в 16 % и аномальное развитие синуса в 7 % случаях.

Тонографические показатели глаз обследованных пациентов представлены в таблице 2.

Анализ гидродинамики показал повышение истинного ВГД по мере нарастания тяжести заболевания, при этом высокие показатели  $P_0$  и коэффициента Беккера, по нашему мнению, могут указывать на нарушение баланса между продукцией внутриглазной жидкости и ее оттоком при ВЮГ, сочетанной с миопией.

Результаты корреляционного анализа связи между  $P_t - \Pi 3O$ ,  $P_t - 9/Д$ ,  $P_t - \Pi TP$ ,  $\Pi T$ 

Корреляционный анализ показал возможную зависимость между  $P_t$  и ПЗО глаза,  $P_t$  и Э/Д, ПЗО глаза и ЦТР при терминальной стадии ВЮГ, а также между ПЗО глазного яблока и рефракцией при начальной стадии ВЮГ, сочетанной с миопией. По мере прогрессирования глаукомного процесса рост степени миопии в среднем соответствовал приросту ПЗО.

Рост ПЗО глаза, уменьшение ЦТР, увеличение ПДР, расширение экскавации ДЗН указывают на значительные изменения биомеханических свойств фиброзной оболочки растушего глаза с ВЮГ, сочетанной с миопией, что, несомненно, будет являться предметом научных исследований в будущем.

**Таблица 1.** Оптико-биометрические и биомеханические параметры глазного яблока у обследованных детей ( $M\pm m$ ) **Table 1.** Opto-biometric and biomechanical parameters of the eyeball of the examined children ( $M\pm m$ )

Параметры Parameters	Группа Group								
	I n = 10	II n = 7	III n = 7	IV n = 7					
ЦТР, мкм ССТ, µm	593,92 ± 14,20	589,5 ± 10,0*	$569,6 \pm 16,7$	559,5 ± 1,5*					
Тонометрия 10,0 г грузом, мм рт. ст. Maklakov tonometry 10.0 g, mm Hg	$24.4 \pm 0.6$ *	$26,7 \pm 0,3$	$29,7 \pm 0,2$	$33,2 \pm 0,2$					
ПЗО, мм AL, mm	$24,70 \pm 0,77$	$24,90 \pm 0,16$	25,50 ± 0,31*	$25,7 \pm 0,2$					
Миопическая рефракция, дптр Myopic refraction, D	6,25 ± 0,40*	$6,8 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,5*$	$9,5 \pm 1,0$					
ПДР, мм рт. ст. ICD, mm Hg	$2,2 \pm 0,3$	2,4 ± 0,5*	$2,8 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,1*$					
Экскавация ДЗН Optic disc excavation	$0,44 \pm 0,20$	0,45 ± 0,30*	$0,77 \pm 0,60$	0,87 ± 1,60*					
Острота зрения с коррекцией Visus with correction	$0,57 \pm 0,10*$	$0,45 \pm 0,10$	$0.35 \pm 0.10$ *	$0,010 \pm 0,002$					

**Примечание.** n — количество глаз, \* — различие достоверно,  $p \le 0.05$ .

**Note.** n — number of eyes, ICD — index of corneal deformation, \* — difference is significant,  $p \le 0.05$ .

**Таблица 2.** Тонографические показатели глаз обследованных детей (M  $\pm$  m) **Table 2.** Tonographic parameters of the eye of the examined children (M  $\pm$  m)

Показатель тонографии Tonography indicator	Группа Group						
	I n = 10	II n = 7	III n = 7	IV n = 7			
Истинное ВГД $P_0$ , мм рт. ст. IOP $P_0$ , mm Hg	21,1 ± 0,2'	22,9 ± 1,3*	26,2 ± 0,8*	$27,2 \pm 0,2'$			
Коэффициент легкости оттока (С), мм³/мин/мм рт. ст Coefficient of outflow facility (С), mm³/min/mm Hg	$0,25 \pm 0,02'$	$0.10 \pm 0.02*$	0,08 ± 0,02**	$0.03 \pm 0.01**$			
Минутный объем водянистой влаги (F), мм <sup>3</sup> /мин Minute volume of aqueous humor (F), mm <sup>3</sup> /min	5,2 ± 1,2*	$3,2 \pm 1,2*$	$1,20 \pm 0,08*$	1,10 ± 0,02**			
Коэффициент Беккера ( $P_0/C$ ) Becker coefficient ( $P_0/C$ )	74,8 ± 10,2*	90,2 ± 8,0*	$108,0 \pm 20,3**$	127,0 ± 15,6*			

**Примечание.** n — количество глаз, \* — различие достоверно,  $p \le 0.05$ , \*\* — p < 0.01; ' — p > 0.05. **Note.** n — number of eyes, \* — difference is significant,  $p \le 0.05$ , \*\* — p < 0.01; ' — p > 0.05.

**Таблица 3.** Корреляционная связь между оптико-биометрическими и биомеханическими параметрами глаза при различных стадиях ВЮГ, сочетанной с миопией

**Table 3.** Correlation between optical-biometric and biomechanical parameters of the eye at various stages of congenital juvenile glaucoma combined with myopia

Параметры Parameters	Группа Group								
	I n = 10	II n = 7	III n = 7	IV n = 7					
Р <sub>t</sub> — ПЗО IOP — AL	r = 0,1	r = 0,2	r = 0,3	r = 0,5					
Р <sub>1</sub> — Э/Д IOP — E/ON	r = 0,1	r = 0,2	r = 0,35	r = 0,6					
P <sub>t</sub> — ЦТР IOP — ССТ	r = 0,3	r = 0,3	r = 0,23	r = 0,01					
П3O — ЦТР AL — ССТ	r = 0,14	r = 0,22	r = 0,4	r = 0,5					
ПЗО — рефракция AL — refraction	r = 0,5	r = 0,4	r = 0,2	r = 0,1					

**Примечание.** n — количество глаз, r — коэффициент корреляции, r = от 0.7 до 1 — сильная взаимосвязь; r = от 0.3 до 0.7 — средняя взаимосвязь; r = до 0.3 — слабая взаимосвязь.

Note. n — number of eyes, r — is the correlation coefficient, r = from 0.7 to — 1 strong relationship; r = from 0.3 to 0.7 moderate relationship; r = up to 0.3 weak relationship.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ВЮГ, сочетанной с миопией, у детей  $14,0\pm0,2$  года по мере прогрессирования глаукомного процесса отмечается усиление миопической рефракции соответственно росту ПЗО, снижение ригидности фиброзной оболочки глаза, претрабекулярные и трабекулярные изменения, повышение ВГД за счет дисбаланса между продукцией внутриглазной жидкости и ее оттоком, расширение экскавации ДЗН и уменьшение ЦТР.

### Литература/References

- Краснов М.М. Микрохирургия глауком. Москва: Медицина; 1980. [Krasnov M.M.Microsurgery of glaucoma. Moscow: Meditsina; 1980. (in Russian)].
- Нестеров А.П. Первичная глаукома. Москва: Медицина; 1982.
   [Nesterov A.P. Primary glaucoma. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).
- Егоров Е.А., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. 4-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Erichev V.P., eds. National guidance of glaucoma. 3<sup>rd</sup> edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian)]. doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384
- Мусаев Гальбинур П.И., Ализаде Л.В., Ахмедова С.Н. Миопия и глаукома. Oftalmologiya (Азербайджан). 2014; 2 (15): 98–107. [Musayev Gal'binur P.I., Alizade L.V., Akhmedova S.N. Myopia and glaucoma. Oftalmologiya (Azerbaijan). 2014; 2 (15): 98–107 (in Russian)]. https://www.oftalmologiya. az/journal/articles/2014/15/98-107.pdf

- Еричев В.П., Филиппова О.М. Особенности рефракции у пациентов с сочетанной патологией: глаукома, катаракта и миопия. Клиническая офтальмология. 2003; 2: 57–60. [Erichev V.P., Filippova O.M. Features of refraction in patients with combined pathology: glaucoma, cataract and myopia. Clinical ophthalmology. 2003; 2: 57–60 (in Russian)].
- Козаченко Г.М. Морфогистохимическая характеристика дренажной зоны склеры при открытоугольной глаукоме в сочетании с близору-костью. Вопросы офтальмологии. Омск. 1994: 59—61. [Kozachenko G.M. Morphohistochemical characteristics of the drainage zone of the sclera in open-angle glaucoma in combination with myopia. Issues of ophthalmology. Omsk. 1994: 59—61 (in Russian)].
- Макашова Н.В., Елисеева Э.Г. Взаимосвязь изменений зрительных функций и диска зрительного нерва у больных глаукомой в сочетании с миопией. Вестник офтальмологии. 2007; 1: 9—11. [Makashova N.V., Yeliseyeva E.G. The relationship of changes in visual functions and the optic nerve disk in patients with glaucoma in combination with myopia. Vestnik oftal'mologii. 2007;1: 9—11 (in Russian)].
- Золотарев А.В., Карлова Е.В., Николаева Г.А. Роль трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока. Клиническая офтальмология. 2006; 2: 67–69. Zolotarev A.V., Karlova YE.V., Nikolayeva G.A. The role of the trabecular apparatus in the implementation of uveoscleral outflow. Clinical ophthalmology. 2006; 2: 67–9 (in Russian)].
- Котляр К.Е., Макаров Ф.Н., Смольников В.А. и др. Биомеханический анализ традиционных и современных представлений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Глаукома. 2005; 1: 41—59. [Kotlyar K.E., Makarov F.N., Smol'nikov V.A., et al. Biomechanical analysis of traditional and modern ideas about the pathogenesis of primary open angle glaucoma. Glaucoma. 2005; 1: 41—59 (in Russian)].

- Селезнев А.В., Насу К.Х. Динамика миопической болезни у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани. Офтальмохирургия. 2012; 4: 73–76. [Seleznev A.V., Nasu K.H. Dynamics of myopic disease in persons with connective tissue dysplasia syndrome. Ophthalmosurgery. 2012; 4: 73–6 (in Russian)].
- Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение детей с врожденной глаукомой». Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 11 (1): 39—40. [The federal clinical guidelines on "Diagnostics, medicamentous and surgical treatment of the children with congenital glaucoma". Russian pediatric ophthalmology. 2016; 11 (1): 39—40 (in Russian)]. https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-1-33-51
- Шкребец Г.В. Изучение биомеханических свойств фиброзной капсулы глаза при близорукости высокой степени с разным клиническим течением. Российский офтальмологический журнал. 2011; 2: 69—71. [Shkrebets G.V. Study of biomechanical properties of the fibrous capsule in high myopia with different clinical courses. Russian ophthalmological journal. 2011; 2: 69—71 (in Russian)].
- 13. Шевченко М.В., Братко О.В., Шугурова Н.Е. Клиническая оценка биомеханических особенностей фиброзной оболочки у больных глаукомой в сочетании с миопической рефракцией. Известия Самарского научного центра РАН. 2015; 17: 5 (3): 898–903. [Shevchenko M.V., Bratko O.V., Shugurova N.E. Clinical evaluation of biomechanical parameters of the fibrous capsule in patients with glaucoma and myopia. Clinical medicine. Izvestija of Samara Scientific Center of the RAS. 2015; 17: 5(3): 898–903 (in Russian)].
- Юлдашев А.М., Усенко В.А. Клинико-анатомические особенности глаза у пациентов с сочетанием миопии высокой степени и ювенильной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2017; 4: 244—7. [Yuldashev A.M., Usenko V.A.

- Clinical and anatomical features of the eye in patients with a combination of high-grade myopia and juvenile glaucoma. Clinical ophthalmology. 2017; 4: 244–7 (in Russian)]. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-244-247
- Набиева А.М., Захидова У.Б. Клинические критерии диагностики ювенильной глаукомы при прогрессирующей миопии. Клиническая офтальмология. 2011; 2: 59. [Nabieva A.M., Zakhidov U.B. The clinical criteria for the diagnosis of juvenile glaucoma in progressing myopia. Clinical ophthalmology. 2011; 2: 59 (in Russian)].
- 16. *Качан Н.А., Тойкулиев Т.К.* Классификация врожденной глаукомы. Глаукома. 2004; 4: 46–7. [*Kachan N.A., Toykuliyev T.K.* Classification of congenital glaucoma. Glaucoma. 2004; 4: 46–4 (in Russian)].
- Тугеева Э.Э., Бржеский В.В. Особенности измерения внутриглазного давления у детей. Офтальмологические ведомости. 2016; 9: 3: 24–31. [Tugeyeva E.E., Brzheskiy V.V. Features of measuring intraocular pressure in children. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2016; 9: 3: 24–31 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV9323-31
- 18. Аветисов Э.С., Бубнова И.А., Антонов А.А. Еще раз о диагностических возможностях глаза в трактовке развития глаукомы, миопии и сочетанной патологии. Вестник офтальмологии. 2008; 5: 19–21. [Avetisov E.S., Bubnova I.A., Antonov A.A. Once again about the diagnostic capabilities of the eye in the interpretation of the development of glaucoma, myopia and combined pathology. Vestnik oftal'mologii. 2008; 5: 19–21 (in Russian)].
- Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Никулин С.А. и др. Влияние толщины роговицы на пневмотонометрические показатели внутриглазного давления. Офтальмохирургия. 2005; 1: 31—3. [Balashevich L.I., Kachanov A.B., Nikulin S.A., et al. Influence of corneal thickness on pneumotonometric indicators of intraocular pressure. Ophthalmic surgery. 2005; 1: 31—3 (in Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Ю.А. Хамроева — анализ литературы, сбор и анализ клинических данных, написание статьи; статистическая обработка и анализ результатов; Л.С. Хамраева — анализ литературы и клинических данных, курация больных, окончательное научное редактирование статьи.

**Authors' contribution:** Yu.A. Khamroeva — literature analysis, collection and analysis of clinical data, article writing; statistical processing and analysis of results; L.S. Khamraeva — analysis of literature and clinical data, curation of patients, final scientific editing of the article.

Поступила: 10.09.2021. Переработана: 10.10.2021. Принята к печати: 11.10.2021 Originally received: 10.09.2021. Final revision: 10.10.2021. Accepted: 11.10.2021

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра офтальмологии, детской офтальмологии, ул. Богишамол, д. 223, Ташкент, 100140, Республика Узбекистан

**Юлдуз Абдурашидовна Хамроева** — канд. мед. наук, ассистент **Лола Салимовна Хамраева** — канд. мед. наук, доцент

Для контактов: Юлдуз Абдурашидовна Хамроева, namozov.azizjon@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Ophthalmology, Pediatric Ophthalmology, 223, Bogishamol St., Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100140

**Yulduz A. Khamroeva** — Cand. of Med. Sci., assistant professor **Lola S. Khamraeva** — Cand. of Med. Sci., associate professor

Contact information: Yulduz A. Khamroeva, namozov.azizjon@mail.ru

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-80-84

# Оценка плотности стекловидного тела у молодых людей с сахарным диабетом I типа с помощью мультиспиральной компьютерной томографии

Н.М. Юлдашева $^{1} \boxtimes$ , Ф.С. Таджиева $^{2}$ 

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из серьезных осложнений сахарного диабета (СД). Несмотря на многолетние исследования патогенеза ДР, роль стекловидного тела (СТ) в ее развитии изучена недостаточно. Цель работы — продемонстрировать возможности мультиспиральной компьютерной томографии в оценке плотности СТ у пациентов с СД І типа. Материал и методы. С помощью мультиспиральной компьютерной томографии определена плотность СТ у 97 условно здоровых лиц (группа контроля) и 137 пациентов с СД І типа (основная группа) в возрасте 10—35 лет. Кроме того, в обеих группах определяли системные показатели: уровень гликемии и показатели липидного обмена. Результаты. У пациентов с СД І типа плотность стекловидного тела в центральных и преретинальных отделах оказалась выше, чем у здоровых лиц. Группы наблюдения статистически значимо различались по уровню гликемии, достоверных различий показателей липидного обмена не выявлено. Заключение. Мультиспиральная компьютерная томография — достаточно чувствительный метод исследования, позволяющий фиксировать даже весьма малую разницу в плотности основных компонентов СТ у условно здоровых лиц и пациентов с СД І типа. Повышение плотности СТ у пациентов с СД І типа, очевидно, связано с более высоким уровнем гликозилирования.

**Ключевые слова:** стекловидное тело; сахарный диабет I типа; мультиспиральная компьютерная томография; диабетическая ретинопатия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Юлдашева Н.М., Таджиева Ф.С. Оценка плотности стекловидного тела у молодых людей с сахарным диабетом I типа с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 80-4. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-80-84

## Assessing the density of the vitreous body in young people with type I diabetes using multispiral computer tomography

Nodira M. Juldasheva¹ <sup>™</sup>, Feruza S. Tadzhieva²

<sup>1</sup> Acad. Yo.Kh. Turakulov Center of Endocrinology, 56, Mirzo Ulugbek Ave, Tashkent, 100125, Uzbekistan <sup>2</sup> Urgench branch, Tashkent Medical Academy, 28, Al-Khorazmiy St., Urgench, 220100, Uzbekistan nodira\_alieva73@list.ru

Diabetic retinopathy (DR) is one of the severe complications of diabetes mellitus (DM). Despite the multiyear research of DR pathogenesis, the role of the vitreous body in DR development has not been sufficiently studied. **Purpose:** to demonstrate the potentials of multispiral computer tomography for assessing the density of the vitreous body in patients with type I diabetes. **Material and methods.** 97 practically healthy

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> РСНПМЦ эндокринологии им. академика Ё.Х. Туракулова, пр-т Мирзо Улугбека, д. 56, Ташкент, 100125, Узбекистан

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, ул. Ал-Хоразмий, д. 28, Ургенч, 220100, Узбекистан

individuals (the control group) and 137 patients with type I diabetes (the main group), aged 10 to 35, were tested by multispiral computer tomography to assess their vitreous density. **Results.** DM type I patients showed a higher vitreous body density in the central and preretinal areas than healthy individuals. The two observation groups showed a statistically significant difference in the level of glycemia only, whilst no reliable difference in lipid metabolism was revealed. **Conclusion.** Multispiral computer tomography is a sufficiently sensitive testing method which allows registering even minor differences in the density of the main components of the vitreous body between healthy people and patients with type I diabetes. The higher density of the vitreous body in type I DM patients is probably associated with a higher level of glycosylation.

**Keywords:** vitreous; type I diabetes mellitus; multispiral computer tomography; diabetic retinopathy **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Juldasheva N.M., Tadzhieva F.S. Assessing the density of the vitreous body in young people with type I diabetes using multispiral computer tomography. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 80-4 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-80-84

Одной из актуальных задач офтальмологии в течение многих десятилетий является визуализация стекловидного тела (СТ), т. е., как написал J. Sebag [1], «сделать видимым то, что создано быть невидимым». Отсутствие информативных методов качественной и количественной оценки состояния СТ затрудняет изучение его структуры у здоровых и болеющих лиц, а также инволюции СТ в ходе старения. Так, осмотр СТ при биомикроофтальмоскопии ограничен узкой полоской, в которой удается совместить взор наблюдателя и пучок света от осветителя. В таких условиях исследователь сталкивается с ограничением поля обзора и утратой глубины изображения при оценке тонких структур СТ. Биомикроофтальмоскопия с применением высокодиоптрийных линз различных конструкций значительно оптимизировала обследование, позволив изучать СТ на достаточно тонком уровне, визуализируя его патологические включения (тяжи, астероидный гиалоз, кровоизлияния и т. д.). Однако эти изменения, как правило, регистрировали в далеко зашедших стадиях заболевания. Революционным достижением в диагностике патологии СТ явилось ультразвуковое (УЗ) исследование. При УЗ-сканировании удается получить двухмерное или трехмерное изображение всего СТ с визуализацией ретиновитреальных взаимоотношений. Ввиду безопасности, репрезентативности и возможности визуализации СТ при непрозрачном хрусталике УЗ-сканирование является безусловным лидером в диагностике поражения СТ при различных патологиях. Однако, несмотря на внедрение более современных датчиков 20 и 25 Гц, визуализация тонких структур или ранних изменений СТ при патологии невозможна. Остается сомнительной даже дифференциальная диагностика витреошизиса и полной задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) [2].

Еще одно открытие в офтальмологической диагностике — оптическая когерентная томография (ОКТ) — позволило значительно продвинуться вперед в диагностике ретиновитреальных взаимоотношений, но оценка самого СТ при ОКТ невозможна [3].

Наконец, все существующие на сегодняшний день методы исследования СТ являются качественными. Прижизненного количественного метода оценки состояния СТ в клинической практике все еще нет. Для оценки, к примеру, биомеханических свойств СТ могли быть полезными количественные характеристики плотности, растяжимости или сжимаемости СТ. Ведь указанные характеристики обеспечивают буферные свойства СТ при его движениях, травмах и т. д. [4]. Вероятно, изменения этих свойств могут быть самыми ранними клиническими проявлениями витреопатии.

Разработка и внедрение более информативных методов исследования СТ могут улучшить понимание его строения,

функций и роли в развитии патологии этой «загадочной» интраокулярной структуры.

**ЦЕЛЬ** работы — продемонстрировать возможности мультиспиральной компьютерной томографии как метода оценки плотности СТ у пациентов с сахарным диабетом (СД).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для сравнительной оценки состояния СТ условно здоровых лиц и пациентов с СД нами были обследованы 254 человека, которых разделили на 2 группы. Группу I составили 97 условно здоровых пациентов (194 глаза), а группу II составили 157 пациентов (314 глаз) с СД I типа. В обе группы включали лиц в возрасте от 10 до 35 лет. Выбор данного возрастного диапазона был обусловлен тем, что до 10 лет СТ недостаточно развито, а с 35 лет регистрируют его возрастные изменения [5].

Комплексное обследование включало визометрию с определением максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ), субъективную и объективную рефрактометрию, тонометрию по Маклакову и транспальпебральную тонометрию с помощью ИГД-03, статическую и кинетическую периметрию, биомикроскопию и биомиокроофтальмоскопию с использованием высокодиоптрийных линз (60 и 78 D). Кроме того, у всех пациентов определяли уровень гликемии натощак и после еды (постпрандиальная гликемия), а также уровень гликированного гемоглобина. Регистрировали также показатели липидного обмена в крови: уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности. Были собраны анамнестические данные о случаях гипергликемии, повышении АД, наследственности и наиболее частых жалобах.

Кроме перечисленных методов обследования была использована также мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) СТ. К преимуществам МСКТ относятся: возможность одновременной визуализации костных и мягкотканных структур, быстрота исследования, возможность его проведения у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, и у детей и объективность метода. Однако МСКТ обладает существенными недостатками, к которым относится наличие лучевой нагрузки, в том числе и на хрусталик. Эффективная доза облучения при КТ области орбит, которой мы пользовались при проведении обследования СТ, составляет 2,1 мГр. Это значительно меньше эффективной дозы облучения на МСКТ хрусталика — 50—150 мГр. Методика МСКТ была стандартной при проведении на различных аппаратах: Somatom Emotion-16 и SIEMENS 16 срезовый (в данном исследовании). Спиральный характер сканирования, по данным различных авторов, уменьшает время исследования и снижает лучевую нагрузку. Толщина томографического среза в нашем исследовании составила 0,75 мм (минимальная составляла 0,5 мм), что позволило достоверно визуализировать тонкие мягкотканные структуры.

Плотность СТ регистрировали в единицах НU (единица Хаунсфилда). Шкала единиц Хаунсфилда (денситометрический показатель, НU) — шкала линейного ослабления излучения по отношению к дистиллированной воде, рентгеновская плотность которой была принята за 0 HU (при стандартных давлении и температуре). В таблице 1 представлены денситометрические показатели тканей организма человека и животных

Стандарты, указанные в таблице 1, были выбраны для практического применения в компьютерной томографии живых организмов (в том числе человека), так как их анатомические структуры в значительной степени состоят из связанной воды.

Нами ранее была впервые предложена методика прижизненной регистрации плотности СТ на МСКТ [6].

При МСКТ регистрировали плотность СТ — максимальную и минимальную в двух точках. Первая точка — центральные отделы СТ, соответствующие месту прохождения центрального — клокетова — канала; вторая точка — в преретинальных отделах в 1-2 мм от поверхности сетчатки и в 2,5-3,0 рd от места выхода зрительного нерва.

Статистические методы исследования. Ввод, накопление, хранение данных исследования осуществляли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Exell for Windows 2010. Статистическую обработку осуществляли с помощью табличного редактора Excel и пакета программ Statistica for Windows. Описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных в медицинских исследованиях методов: расчета среднего арифметического значения, определения характеристик вариации признаков (среднего квадратического отклонения), вычисления стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Как было отмечено выше, обе группы пациентов были ранжированы по возрасту и полу: средний возраст пациентов в группе I составил  $18,7\pm8,1$  года, в группе II —  $19,4\pm7,9$  года.

Тщательный сбор жалоб и анамнеза пациентов обеих групп показал следующие результаты. Так, у пациентов группы I в анамнезе не было ни одного случая повышенной гликемии. У пациентов группы II СД дебютировал в возрасте от года до 33 лет, при этом статическая медиана данного показателя составила 12 лет. На момент осмотра длительность СД у пациентов группы II колебалась от 1 до 21 года (в среднем  $8,7\pm4,9$  года). Ни один пациент в группе I не имел отягощенной наследственности по СД и диабетической ретинопатии (ДР). В группе II наследственность по СД была отягощена у 19 (12,1 %) пациентов, а по ДР — у 8 (5,1 %) пациентов.

Снижение зрения вдаль пациенты группы I отмечали лишь в 14 (14,4%) случаях. В то время как в группе II жалобы

на снижение зрения вблизи отмечали 6 (3,82%) пациентов и еще 45 (29,2%) пациентов жаловались на снижение зрения вдаль. В группе I ни в одном случае не отмечали таких жалоб, как искажение предметов, блики или искажение цветов. Напротив, в группе II пациенты отмечали искажение цветов в 3 (3,8%) случаях, искажение предметов — в 12 (7,6%) случаях и блики — в 34 (53,4%) случаях.

Наиболее частой причиной снижения зрения у пациентов в группе I были различные виды аномалии рефракции: миопия слабой степени — в 23,6 % случаев и гиперметропия слабой степени — в 5,1 % случаев. У пациентов группы II частота аномалий рефракции не отличалась от группы I: миопия слабой степени отмечена в 36,3 %, гиперметропия слабой степени — в 10,8 %.

МКОЗ у пациентов I группы составила  $0.99 \pm 0.33$ , в группе II —  $0.95 \pm 0.13$ , варьируя в этой группе от 0.3 до 1.0.

Данные тонометрии по Маклакову в обеих группах оставались в пределах нормы и колебались в группе I от 18 до 23 мм рт. ст. (в среднем  $20,6\pm1,9$  мм рт. ст.), а в группе II — от 16 до 22 мм рт. ст. (в среднем  $18,6\pm1,8$  мм рт. ст.).

Суммарное поле зрение по 4 меридианам в обеих группах также находилось в пределах возрастной нормы и составило в группе  $I = 247,1 \pm 21,9^{\circ}$ , а в группе  $I = 252,6 \pm 6,5^{\circ}$ .

Из системных биохимических показателей наиболее значимыми, по данным литературы, принято считать уровень гликемии и показатели липидного обмена. Показатели липидного обмена в группах наблюдения представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в группе I средний показатель уровня общего холестерина составил 4,6  $\pm$  1,2 ммоль/л, а в группе II — 4,35  $\pm$  1,40 ммоль/д (p = 0,51). Средний уровень триглицеридов в группе I составил 1,47  $\pm$  0,46 ммоль/л, а в группе II — 1,30  $\pm$  0,88 ммоль/л (p = 0,47). Средний уровень липопротеидов низкой плотности в группе I составил 3,30  $\pm$  1,45 ммоль/л, а в группе II — 2,65  $\pm$  0,78 (p = 0,41). И наконец, уровень липопротеидов высокой плотности в группе I составил 1,02  $\pm$  0,33 ммоль/л, а в группе II — 1,27  $\pm$  0,30 ммоль/л (p = 0,64). Представленные результаты

**Таблица 1.** Средние денситометрические показатели структур организма в единицах Хаунсфилда

 Table 1. Average densitometric indices of organism structures in

 Hounsfield units

Вещество Substance	HU
Воздух Air	- 1000
Жир Fat	- 120
Вода Water	0
Мягкие ткани Soft tissues	+ 40
Кости Bones	+ 400 и выше

**Таблица 2.** Липидный профиль пациентов групп наблюдения ( $M \pm SD$ ) **Table 2.** Lipid profile of patients in the observation groups ( $M \pm SD$ )

Группа Group	Общий холестерин, ммоль/л Триглицериды, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l Triglycerides, mmol/l		ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l
I	$4,6 \pm 1,2$	$1,47 \pm 0,46$	$3,30 \pm 1,45$	$1,02 \pm 0,33$
II	$4,35 \pm 1,40$	$1,30 \pm 0,88$	$2,65 \pm 0,78$	$1,27 \pm 0,30$
p	0,51	0,47	0,41	0,64

**Примечание.** ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности. **Note.** LDL — low density lipoproteins; HDL — high density lipoproteins.

свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы в показателях липидного обмена в группах наблюдения.

Показатель гликемии натощак в группе I составил  $4,80\pm0,63$  ммоль/л, в то время как в группе II он был 1,8 раза выше  $-8,58\pm2,49$  ммоль/л. Постпрандиальная гликемия в группе I  $-5,90\pm0,68$  ммоль/л — оказалась уже в 2,3 раза выше, чем группе II:  $13,6\pm3,5$  ммоль/л. Средний уровень гликированного гемоглобина в группе I составил  $6,40\pm0,38\,\%$ , а в группе II он был существенно выше  $-10,5\pm2,3\,\%$ . Таким образом, изменения углеводного обмена — основной системный фактор, отличающийся в группах наблюдения.

Наиболее значимые различия между группами регистрировали по данным МСКТ (плотность хрусталика и СТ). Ни у одного пациента групп I и II мы не выявили признаков помутнения хрусталика по данным биомикроскопии. Однако по данным МСКТ у пациентов группы I плотность хрусталика варьировала от +71 до +94 HU, а у пациентов группы II — от +67 до +136 HU. Это значит, что даже коллагеновые структуры хрусталика, расположенные достаточно далеко от сетчатки, но подверженные гликозилированию вследствие избытка глюкозы во внутриглазной жидкости, подвергаются уплотнению.

По данным биомикроскопии с высокодиоптрийными линзами СТ пациентов обеих групп наблюдения оставалось прозрачным. Однако данные МСКТ демонстрировали иные показатели. Так, у пациентов группы I (условно здоровых лиц) минимальный показатель плотности преретинальных отделов СТ колебался от +1 до +5 HU (в среднем  $2,5\pm1,3$  HU). Максимальный показатель в преретинальных отделах колебался от +1 до +13 HU, в среднем составляя  $5,6\pm2,6$  HU.

В центральных отделах минимальный показатель плотности СТ в группе I варьировал от +1 до +7 HU, в среднем составляя 3,3+1,3 HU. Максимальный показатель плотности СТ в центральных отделах колебался от +3 до +16 HU и в среднем составил  $5,9\pm2,3$ HU.

У пациентов группы II (болеющих СД I типа) минимальный показатель плотности преретинальных отделов СТ колебался от +1 до +14 HU, в среднем — 4,2  $\pm$  2,8 HU. Максимальный показатель плотности преретинальных отделов СТ в центральных отделах колебался от +3 до +20 HU, в среднем составив 9,18  $\pm$  4,70 HU.

В центральных отделах СТ группы II минимальный показатель плотности колебался от 3 до 14 HU, составляя в среднем 4,9  $\pm$  3,1 HU. Максимальный показатель плотности центральных отделов СТ варьировал от +3 до +26 HU, составив в среднем 11,1  $\pm$  5,5 HU.

Наши результаты показывают, что у пациентов с СД I типа плотность СТ по данным МСКТ достоверно выше, чем СТ условно здоровых пациентов как в центральных, так и преретинальных отделах.

В одном и том же глазу у пациентов группы I показатели в преретинальных отделах СТ колебались от +1 до +11 HU, в среднем составляя  $2,9\pm2,6$  HU. В центральных отделах разница между минимальным и максимальным показателями была несколько меньше: от +1 до +9 HU, в среднем  $2,6\pm1,9$  HU.

У пациентов группы II в одном и том же глазу различия между минимальными и максимальными показателями в преретинальных отделах СТ составили от 1 до 17 HU, в среднем достигая  $4.9 \pm 3.9$ . В центральных отделах эта разница между минимальным и максимальным показателем варьировала от 1 до 22 HU, в среднем составляя  $6.2 \pm 4.7$  HU.

Подобное статистически значимое повышение разницы между минимальными и максимальными показателями плотности в одном и том же глазу еще раз свидетельству-

ет об уплотнении отдельных структур СТ (вероятнее всего, коллагеновых волокон вследствие гликозилирования) и отсутствии изменений со стороны жидкой части СТ (гиалуронана) у пациентов с СД I типа.

### ОБСУЖЛЕНИЕ

Одной из актуальных задач офтальмологии в течение многих десятилетий является визуализация СТ — структуры, изначально предназначенной быть прозрачной и невидимой [7]. Изучение гистологического строения СТ в различных экспериментах и постмортальном периоде продемонстрировало, что его изменения при СД развиваются раньше, чем изменения в сетчатке [8]. Как отметили J. Faulborn и соавт. [9], при СД наблюдается уплотнение преретинальных отделов СТ. Однако есть мнение, что подобные изменения могут быть посмертными [10]. Как было отмечено ранее, несмотря на то, что нам удается визуализировать само СТ и его тесные взаимоотношения с сетчаткой, мы не можем количественно зарегистрировать плотность СТ прижизненно. Другими словами, мы все еще не можем четко разграничить изменения, обусловленные заболеванием, и посмертные изменения.

Полученные нами результаты показывают, что МСКТ достаточно чувствительный метод исследования, позволяющий зафиксировать тонкую разницу в плотности двух основных компонентов СТ у условно здоровых лиц и пациентов СД I типа. На наш взгляд, минимальный показатель плотности СТ по данным МСКТ ответствен за плотность жидкой части СТ, вероятно, гиалуронана, а максимальный показатель отражает изменения коллагенового остова СТ. Поскольку наиболее значимое увеличение мы зарегистрировали именно для максимального показателя плотности, то можно предположить, что нарастание общей плотности СТ у пациентов с СД I типа обусловлено увеличением плотности или жесткости именно коллагеновых структур СТ. В нашем исследовании мы также продемонстрировали, что статистически значимо группы наблюдения отличались лишь по показателям гликемии. Это дает нам основание предполагать, что увеличение плотности коллагеновых структур СТ связано с повышением уровня сахара в крови и других биологических жидкостях организма. Вероятно, уплотнение коллагеновых структур обусловлено их гликозилированием за счет высокого уровня гликемии, как об этом сообщалось в ряде работ [11–13]. Существенное значение имеет тот факт, что наше исследование проведено in vivo, в связи с этим можно считать, что зарегистрированное нами уплотнение СТ есть результат воздействия СД I типа, а не следствие его посмертных изменений, как об этом сообщалось в некоторых публикациях [14].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

МСКТ — достаточно чувствительный метод исследования, позволяющий зафиксировать разницу в плотности двух основных компонентов СТ у условно здоровых лиц и пациентов с СД I типа. Повышение плотности СТ у пациентов с СД I типа, очевидно, связано с более высоким уровнем гликозилирования. Изучение роли СТ в развитии ДР, а также клиническая диагностика его уплотнения на ранних стадиях диабетической витреопатии расширит терапевтические или хирургические возможности контроля этого заболевания.

### Jumepamypa/References

 Sebag J. Imaging vitreous. Eye. 2002; 16: 429–39. https://doi.org/10.1038/ ci.ava 6700201

- Moon S.Y., Park S.P., Kim Y.K. Evaluation of posterior vitreous detachment using ultrasonography and optical coherence tomography. Acta Ophthalmol. 2020; 98 (1): p. e29-e35. doi:10.1111/aos.14189
- Wang M.D., Truong C., Mammo Z., et al. Swept Source Optical Coherence Tomography compared to ultrasound and biomicroscopy for diagnosis of posterior vitreous detachment. Clin. Ophthalmol. 2021 Feb; 15: 507–12. doi: 10.2147/OPTH.S297307
- Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реал Тайм; 2015. [Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time, 2015 (in Russian)].
- Sebag J. Structure, function, and age-related changes of the human vitreous.
   In: Schepens C.L., Neetens A., eds. The vitreous and vitreoretinal interface.
   Springer, New York, NY. 1987. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1901-7\_3
- Yuldasheva N.M., Kushalieva, F.A., Iljasov, S.S., et al. Estimation of vitreous density by multispiral computed tomography (pilot report). Asian Journal of Science and Technology. 2018; 9 (10): 8845–6.
- Sebag J. Seeing the invisible: the challenge of imaging vitreous. J. Biomed. Opt. 2004; 9: 38–46.
- Sebag J. Abnormalities of human vitreous structure in diabetes. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1993; 231: 257–60.
- Faulborn J., Dunker S., Bowald S. Diabetic vitreopathy findings using the celloidin embedding technique. Ophthalmologica. 1998; 212 (6): 369–76. doi: 10.1159/000027370. PMID: 9841345

- 10. Ледянкина И.А., Вавилов А.Ю., Найденова Т.В. Влияние экзо- и эндогенных факторов на изменение оптической плотности стекловидного тела в посмертном периоде. Проблемы экспертизы в медицине. Научно-практический журнал. Ижевск. 2005; 2: 19–21. [Ledjankina I.A., Vavilov A.Ju., Najdenova T.V. The influence of exogenous and endogenous factors on the change in the optical density of the vitreous body in the postmortem period. Problems of expertise in medicine. Scientific and practical journal. Izhevsk. 2005; 2: 19–21 (in Russian)].
- Pulido J.S. Experimental nonenzymatic glycosylation of vitreous collagens occurs by two pathways. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1996; 94: 1029–72.
- Sulochana K.N., Ramprasad S., Coral K., et al. Glycation and glycoxidation studies in vitro on isolated human vitreous collagen. Med. Sci. Monit. 2003 Jun; 9 (6): BR220-4. PMID: 12824944.
- Stitt A.W., Moore J.E., Sharkey J.A., et al. Advanced glycation end products in vitreous: Structural and functional implications for diabetic vitreopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998; 39 (13): 2517–23. PMID: 9856760
- Ермакова Ю.В. Стекловидное тело как объект исследования в судебной медицине. Вестник судебной медицины. 2012; 2 (1): 43—4. [Ermakova Ju. V. Vitreous body as an object of research in forensic medicine. Bulletin of forensic medicine. 2012; 2 (1): 43—5 (in Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Н.М. Юлдашева — анализ литературы, сбор и анализ клинических данных, окончательное научное редактирование статьи; Ф.С. Таджиева — анализ литературы и клинических данных, сбор, статистическая обработка и анализ результатов; написание статьи. **Authors' contribution:** N.M. Juldasheva — literature analysis, collection and analysis of clinical data, final scientific editing of the article; F.S. Tadzhieva — clinical data collection, statistical processing and analysis, writing of the article.

Поступила: 14.05.2021. Переработана: 14.07.2021. Принята к печати: 15.07.2021 Originally received: 14.05.2021. Final revision: 15.07.2021. Accepted: 16.07.2021

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

РСНПМЦ эндокринологии им. академика Ё.Х. Туракулова, д. 56, пр-т Мирзо Улугбека, Ташкент, 100125, Узбекистан

Нодира Махмуджановна Юлдашева — д-р мед. наук, научный руководитель отдела патологии сетчатки и зрительного нерва при эндокринных заболеваниях

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, ул. Ал-Хоразмий, д. 28, Ургенч, 220100, Узбекистан

Феруза Султанбаевна Таджиева — ассистент кафедры факультетской и госпитальной хирургии

Для контактов: Нодира Махмуджановна Юлдашева, nodira\_alieva73@list.ru

Acad. Yo.Kh. Turakulov Center of Endocrinology, 56, Mirzo Ulugbek Ave, Tashkent, 100125, Uzbekistan

**Nodira M. Juldasheva** — Dr. of Med. Sci., scientific director of the department of retina and optic nerve pathology in endocrine diseases

Urgench branch, Tashkent Medical Academy, 28, Al-Khorazmiy St., Urgench, 220100, Uzbekistan

Feruza S. Tadzhieva - PhD, assistant of faculty and hospital surgery chair

Contact information: Nodira M. Juldasheva, nodira\_alieva73@list.ru





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-85-91

### Роль конъюнктивального лимфоангиогенеза в формировании фильтрационных подушек после непроникающей глубокой склерэктомии

Т.Н. Юрьева<sup>1, 2, 3</sup>, Ю.В. Малышева<sup>1 ⊠</sup>, С.И. Колесников<sup>4</sup>, Н.В. Волкова<sup>1, 2, 3</sup>

**Цель** работы — изучить концентрацию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGFA) в слезной жидкости (СЖ) пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) на различных этапах периоперационного периода и провести иммуногистохимическую идентификацию лимфатических структур фильтрационных подушек ( $\Phi\Pi$ ) в группах, отличающихся по гипотензивному эффекту операции. Материал и методы. На основании критериев клинической эффективности НГСЭ спустя 12 мес после нее пациенты с ПОУГ были разделены на 2 группы: 1-я группа с наличием гипотензивного эффекта HICO (n=23; средний возраст —  $63.7\pm4.4$  года) и 2-я группа — с отсутствием эффекта  $H\Gamma C\Im (n=21, 64, 3\pm 3, 9\, года)$ . Концентрацию VEGF A (121 и 165) в СЖ определяли методом И $\Phi$ A с использованием набора «VEGF-ИФА-Бест» («Вектор Бест», Россия). Иммуногистохимическое исследование образцов конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани проведено через 12—18 мес после НГСЭ у 12 пациентов с ПОУГ и у 8 пациентов без глаукомы (группа контроля) в возрасте  $62,36\pm6,31$  года. **Результаты.** Установлены значимые различия в концентрации VEGF A (121 и 165) в СЖ через 2 нед  $u\ 2$ мес после операции в 2 группах. Избыточное рубцевание  $\Phi\Pi$  сопровождалось исходно низким уровнем VEGF A, его умеренным повышением через 2 нед после операции и значительным подавлением к 2 мес после операции, что значительно отличалось от 1-й группы (двукратное увеличение VEGF A установлено ко 2-му месяцу после операции). В образцах тканей 1-й группы с функииональными диффузными  $\Phi\Pi$  определялось от 5 до 7 сосудов, имеющих лимфатическую принадлежность. В образцах с рубцовыми изменениями ФП лимфатические сосуды не обнаружены. Подопланин определялся в отдельных клетках и сфероподобных образованиях, которые могут представлять собой редуцированные лимфатические сосуды. Заключение. Показана важная роль VEGFA в конъюнктивальном лимфоангиогенезе. Подавление конъюнктивального лимфоангиогенеза и последующий «гипотензивный неуспех» НГСЭ у части паииентов на фоне проводимой противовоспалительной и антифиброзной терапии диктуют необходимость ее оптимизации, разработки новых методов лечения, направленных на активацию пролимфоангиогенных факторов.

**Ключевые слова:** непроникающая глубокая склерэктомия; открытоугольная глаукома; лимфатический отток; фильтрационные подушки; конъюнктивальный лимофоангиогенез; иммуногистохимическое исследование **Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В., Колесников С.И., Волкова Н.В. Роль конъюнктивального лимфоангиогенеза в формировании фильтрационных подушек после непроникающей глубокой склерэктомии. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 85-91. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-85-91

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Иркутский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Лермонтова, д. 337, Иркутск, 664033, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Юбилейный мкр-н, д. 100, Иркутск, 664049, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул., Красного Восстания д. 1, Иркутск, 664003, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ул.Тимирязева, д. 16, Иркутск, 664003, Россия

## The role of conjunctival lymphangiogenesis in filtering blebs formation after non-penetrating deep sclerectomy

Tatiana N. Yuryeva<sup>1, 2, 3</sup>, Julia V. Malysheva<sup>1 ⊠</sup>, Sergei I. Kolesnikov<sup>4</sup>, Natalia V. Volkova<sup>1, 2, 3</sup>

Purpose: to study the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF A) in the tear fluid (TF) of patients with primary open-angle glaucoma after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) at different stages of the perioperative period and to perform immunohistochemical identification of the lymphatic structures of filtering blebs in groups differing in the hypotensive effect of the surgery. Material and methods. 12 months after surgery, POAG patients were divided into 2 groups. Group 1 was composed of patients who experienced a hypotensive effect after NPDS (n = 23; mean age 63.7  $\pm$  4.4 years), while group 2 had no such effect of NPDS (n = 21, mean age  $64.3 \pm 3.9$  years). The concentration of VEGFA (121 and 165) in TF was determined by ELISA method (VEGF-ELISA-Best, Vector Best, Russia). Immunohistochemical examination of conjunctival and subconjunctival tissue samples was performed 12 to 18 months after NPDS in 12 POAG patients and 8 patients aged  $62.36 \pm 6{,}31$  with no glaucoma, which served as a control group. **Results.** Significant differences in the concentration of VEGF A (121 and 165) in TF were found in two groups 2 weeks and 2 months after the surgery. Excessive scarring of filtering blebs was accompanied by an initially low level of VEGFA, its moderate increase 2 weeks after surgery and significant suppression 2 months after surgery, which was significantly different from group 1 (a twofold VEGF A increase has been established toward the second month after surgery). From 5 to 7 vessels with lymphatic character were found in tissue samples of group 1. Podoplanin was found in individual cells and sphere-like formations, which may represent reduced lymphatic vessels. Conclusion. The study showed an important role of VEGFA in conjunctival lymphangiogenesis. Suppression of conjunctival lymphangiogenesis and subsequent "hypotensive failure" of glaucoma surgery in some patients who underwent anti-inflammatory and antifibrosis therapy requires optimization, the development of new treatment methods aimed at activating prolymphangiogenic factors.

**Keywords:** non-penetrating deep sclerectomy (NPDS); open-angle glaucoma; lymphatic outflow; filtering blebs; conjunctival lymphangiogenesis; immunohistochemical examination

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Yuryeva T.N., Malysheva J.V., Kolesnikov S.I., Volkova N.V. The role of conjunctival lymphangiogenesis in filtering blebs formation after non-penetrating deep sclerectomy. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 85-91 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-85-91

В настоящее время, несмотря на многообразие инстилляционных лекарственных препаратов, оказывающих местное гипотензивное действие, а также широкое внедрение лазерных методов лечения глаукомы, наиболее действенным способом борьбы с нарушением гидродинамики глаза по-прежнему остаются антиглаукомные операции фистулизирующего и фильтрующего типа, в результате которых формируется новый, субконъюнктивальный, путь оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) с образованием так называемой фильтрационной подушки ( $\Phi\Pi$ ) [1–3]. Многочисленные исследования показали, что важным условием, необходимым для оптимального функционирования ФП, является эффективный, достаточный отток содержащейся в ней внутриглазной влаги [4, 5]. В экспериментальном исследовании с использованием водной ангиографии с индоцианином зеленым и флюоресцеином и оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего сегмента доказано наличие субконъюнктивальных и интрасклеральных пространств, являющихся, по мнению ряда авторов, частью анатомических путей оттока водянистой влаги из передней камеры [6-8].

Позднее в других работах были опубликованы ангиографические изображения  $\Phi\Pi$  и сообщающихся с ними субконъюнктивальных клапанных структур. Впоследствии гистологические исследования подтвердили их лимфоидную идентичность. Кроме того, на основании данных водной ангиографии был сделан вывод об отсутствии отводящих лимфоподобных конъюнктивальных структур от субтеноновых отграниченных кистовидных  $\Phi\Pi$  [9].

Несмотря на тот известный факт, что трабекулэктомия и непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) являются наиболее эффективными антиглаукомными операциями, практически в каждом втором случае при их проведении не формируются оптимально функциональные ФП, а наблюдается их кистозное перерождение либо формирование обширных плоскостных склероконъюнктивальных сращений, что приводит к нарушению оттока влаги через сформированный канал и повышению внутриглазного давления (ВГД) [10,11].

Известно, что заживление ран, в том числе хирургических, является сложным динамическим процессом, который находится под постоянным биохимическим контролем

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 337, Lermontov St., Irkutsk, 664033, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny District, Irkutsk, 664049, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia mal-julia@bk.ru

регуляторных молекул, обеспечивающих специфическое взаимодействие между клетками и компонентами внеклеточного матрикса [12, 13], а также ангио- и лимфоангиогенез в ране, что в целом приводит к восстановлению структурной целостности ткани [14—16].

В связи с этим наиболее перспективным для понимания процессов, лежащих в основе формирования функциональных  $\Phi\Pi$  после антиглаукомных операций, представляется изучение роли конъюнктивального лимфоангиогенеза с позиций исследования содержания регуляторных белков [17, 18], в частности эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), а также иммуногистохимической идентификации лимфатических капилляров в области  $\Phi\Pi$ .

**ЦЕЛЬ** работы — изучить концентрацию VEGF в слезной жидкости (СЖ) пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) после НГСЭ на различных этапах периоперационного периода и провести иммуногистохимическую идентификацию лимфатических структур  $\Phi\Pi$  в группах, отличающихся по гипотензивному эффекту операции.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обследование 44 пациентов с развитой стадией ПОУГ в возрасте 50-70 лет (средний возраст —  $63,6\pm4,8$  года) с декомпенсированным уровнем ВГД на фоне максимальной местной гипотензивной медикаментозной терапии, которые были прооперированы методом НГСЭ с обязательным выполнением лазерной десцеметопунктуры в послеоперационном периоде (через 14-18 дней после операции). Все операции выполнялись одним хирургом и имели сопоставимый объем вмешательства.

Обследования и манипуляции проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта.

На основании критериев клинической эффективности НГСЭ [19] спустя 12 мес после операции пациенты с глаукомой были разделены на 2 группы: 1-я группа — с наличием гипотензивного эффекта НГСЭ (n = 23; средний возраст —  $63.7 \pm 4.4$  года) и 2-я группа — с отсутствием эффекта НГСЭ (n = 21,  $64.3 \pm 3.9$  года).

Критерии включения в 1-ю группу были следующие: 1) ВГД (IOPg)  $\leq$  16 мм рт. ст. без местной гипотензивной терапии и отсутствие прогрессирования глаукомного процесса; 2) пути оттока функциональны,  $\Phi\Pi$  по данным биомикроскопии и ОКТ — диффузная разлитая с разреженным внеклеточным матриксом. При несоответствии хотя бы одному из вышеперечисленных критериев больные были отнесены ко 2-й клинической группе.

После НГСЭ пациенты наблюдались в условиях реальной клинической практики, по показаниям получали необходимый и сопоставимый объем противовоспалительной и цитостатической терапии согласно рекомендациям и руководствам по лечению глаукомы [20–22]. Пациенты обеих групп в послеоперационном периоде помимо инстилляционной местной антибактериальной и противовоспалительной терапии (левофлоксацин 0,5 %, дексаметазон 0,1 % и непафенак 0,1 % по убывающей схеме) получали субконъюнктивальные инъекции кортикостероидов и антиметаболитов № 3, им также были проведены микроинвазивные нидлинг-ревизии ФП (№ 3–6) в сроки от 2 до 6 нед после НГСЭ.

Обследование пациентов с ПОУГ проводилось до хирургического лечения, а также через 2 нед, 2 и 12 мес после него. Определяли ВГД (ORA, Reichert, США), оценивали

степень воспалительной реакции глаза по данным биомикроскопии и состояние вновь созданных путей оттока ВГЖ по данным ОКТ (Anterior Segment OCT CASIA2, Tomey).

Уровень VEGF A 165 и 121 определяли в СЖ методом ИФА (с использованием набора «VEGF-ИФА-Бест», «Вектор Бест») в предоперационном периоде, через 2 нед и 2 мес после операции. СЖ в количестве 100 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода. Для стандартизации результатов исследования за 28 дней все пациенты клинической группы были переведены на единую схему местной медикаментозной терапии (тимолол, бринзоламид/дорзоламид, бримонидин), а за 48 ч до операции ее отменяли.

У 12 пациентов через 12—18 мес после НГСЭ проведено ультраструктурное исследование образцов конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани  $\Phi\Pi$ , которые были получены путем иссечения во время повторных оперативных вмешательств. В 8 случаях это были нефункциональные рубцовоизмененные  $\Phi\Pi$  (группа 2), в 4 случаях — функциональные, разлитые  $\Phi\Pi$ , со значительным смещением на роговицу или темпоральную/назальную половину глазного яблока, что являлось причиной зрительного и косметического дискомфорта для пациентов и требовало хирургической коррекции (группа 1).

Кроме того, проведено иммуногистохимическое исследование образцов конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани пациентов контрольной группы, которая включала 8 мужчин в возрасте  $62,36\pm6,31$  года, не страдающих глаукомой и прооперированных по поводу начальной возрастной катаракты методом факоэмульсификации хрусталика. Во время выполнения хирургического доступа для субтеноновой анестезии были иссечены образцы конъюнктивы и подлежащей субконъюнктивальной ткани достаточного размера в зоне, идентичной расположению  $\Phi\Pi$ . Согласие на исследование было получено у всех пациентов.

Образцы ткани фиксировали непосредственно после их получения в условиях операционной в 3,7 % параформальдегиде. Далее препараты иссекали косыми срезами на отдельные кусочки, трехкратно отмывали от транспортировочной среды и проводили иммуногистохимическое окрашивание на экспрессию ядер клеток (DAPI) и подопланина — маркера эндотелия лимфатических сосудов [23] по отработанному протоколу с помощью первичных (разведение 1:40) и вторичных (разведение 1:2000) антител, меченых Alexa Fluor 488. Ультраструктурное исследование препаратов проводили на лазерном конфокальном микроскопе LSM 710 (Zeiss). Исследуемая ткань анализировалась послойно в виде 2D-срезов, объемных Z-стеков или путем формирования ортогональных проекций выбранных участков.

Статистическая обработка результатов клинического исследования проводилась с применением методов непараметрической статистики с расчетом критерия Манна — Уитни. Достоверными считали показатели с уровнем значимости p < 0,05. Для характеристики рассеяния в выборке высчитывали медиану (Ме) и межквартильный интервал (25/75%-ный процентиль). Сравнительный анализ изменения концентрации регуляторного белка VEGF A 121 и 165 в СЖ проводился с применением способа построения линейных графиков нескольких переменных в программе Statistica.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

У пациентов обеих групп через 2 нед после НГСЭ произошло умеренное повышение ВГД (таблица) за счет формирования рубцовых склеро-конъюнктивальных сращений по периферии  $\Phi\Pi$  на фоне умеренной и выраженной воспалительной реакции тканей глаза в проекции хирургического

вмешательства. Биомикроскопическими признаками послеоперационной воспалительной реакции глаза являлись: увеличение диаметра конъюнктивальных сосудов, появление штопорообразной извитости вен, наличие сосудистых шунтов и петехиальных конъюнктивальных геморрагий в области  $\Phi\Pi$  (рис. 1).

По данным ОКТ переднего сегмента глаза содержимое  $\Phi\Pi$  представлено сочетанием участков (локусов) рыхлого и жесткого внеклеточного матрикса (ВКМ), что в целом явилось показанием к проведению активной терапии для ограничения воспалительной реакции и процессов пролиферации в области хирургического вмешательства.

В результате проведенного лечения у больных 1-й группы через 2 и 12 мес после операции ВГД было компенсировано без применения дополнительной гипотензивной терапии за счет формирования диффузных  $\Phi\Pi$  с содержимым в виде разреженного, рыхлого ВКМ с множественными щелевидными пространствами (рис. 2).

У пациентов 2-й группы, несмотря на проводимые в послеоперационном периоде лечебные мероприятия, гипотензивный эффект НГСЭ не был достигнут. По данным ОКТ на ранних этапах послеоперационного периода основу ФП составлял жесткий ВКМ (рис. 3), а в сроки 6-12 мес вновь созданные пути оттока ВГЖ подверглись тотальной рубцовой трансформации у всех пациентов.

На следующем этапе работы для реализации поставленной цели проведен сравнительный анализ изменения концентрации VEGF A 121 и 165 в СЖ в периоперационном

периоде. Установлено, что до операции уровень VEGFA в СЖ пациентов 1-й группы в 2 раза превышал значения этого по-казателя у больных 2-й группы ( $p_{1-2}=0,001$ ) и в среднем составил 1018 [856; 1409] пг/мл. При этом во всех случаях спустя 2 нед после НГСЭ произошло значительное снижение содержания этого регуляторного белка до 604,0 [452; 705] пг/мл с последующим практически двукратным ростом концентрации VEGF A ко 2-му месяцу послеоперационного периода (1015,0 [826; 1137]) пг/мл ( $p_{1-2}=0,001$ ) (рис. 4).

Для больных 2-й группы был характерен более низкий исходный уровень VEGF A — 617,0 [503,0—709,0] пг/мл ( $p_{1-2}=0,001$ ), умеренное повышение концентрации исследуемого фактора в раннем послеоперационном периоде и значительное подавление до 439 [390; 437] пг/мл через 2 мес после НГСЭ, что принципиально отличалось от показателей больных группы сравнения ( $p_{1-2}=0,001$ ) (рис. 5).

Анализ результатов иммуногистохимического исследования образцов  $\Phi\Pi$  и конъюнктивальной ткани лиц группы контроля позволил выявить значительные различия в количестве лимфатических капилляров. Иммуногистохимическое исследование и лазерная конфокальная микроскопия фрагментов ткани лиц контрольной группы показали наличие от 1 до 2 лимфатических капилляров в нижних слоях лишь в 3 из 8 образцов (рис. 6).

В образцах пациентов 1-й группы с функциональными диффузными ФП определялось от 5 до 7 сосудов с различными вариантами экспрессии подопланина. Наблюдалось равномерное распределение подопланина



Рис. 1. Биомикроскопическая картина воспалительной реакции глаза в области хирургического вмешательства через 2 нед после НГСЭ

**Fig. 1.** Biomicroscopic picture of the eye inflammatory reaction in the area of surgical intervention 2 weeks after nonpenetrating deep sclerectomy

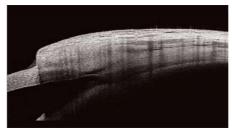
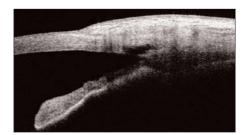


Рис. 2. ОКТ функциональной ФП после НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2)

Fig. 2. OCT of a functioning filtering bleb after nonpenetrating deep sclerectomy (Anterior Segment OCT CASIA2)



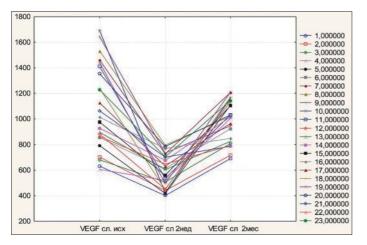
**Рис. 3.** OKT нефункциональной ФП спустя 2 мес после НГСЭ (Anterior Segment OCT CASIA2)

**Fig. 3.** OCT non-functioning filtering bleb two months after nonpenetrating deep sclerectomy (Anterior Segment OCT CASIA2)

**Таблица.** Уровень ВГД (мм рт. ст.) пациентов с ПОУГ на различных этапах периоперационного периода **Table.** IOPg (mm Hg) in POAG patients at different stages of perioperative period (nonpenetrating deep sclerectomy)

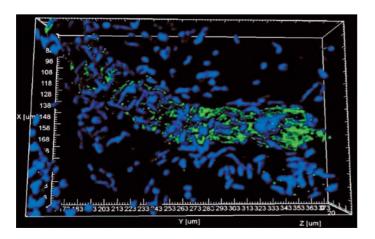
Сроки наблюдения Terms of observation	1-я группа, медиана IQR 1 group, median IQR n = 23	2-я группа, медиана IQR 2 group, median IQR n = 21	U-критерий Манна — Уитни Mann — Whitney U test
До операции Before surgery	17,1 11,5–28,0	19,9 12,2–27,2	$p_{1-2} > 0.05$
Через 2 нед после операции 2 weeks after surgery	18,5* 14,1–22,4	18,6* 16,9–20,4	$p_{1-2} > 0.05$
Через 2 мес после операции 2 months after surgery	14,6* 12,0–15,4	16,8 15,9–18,3	$p_{1-2} = 0,001$
Через 12 мес после операции 12 months after surgery	15,2* 12,3–15,8	19,7 16,4–21,6	$p_{1-2} = 0,001$

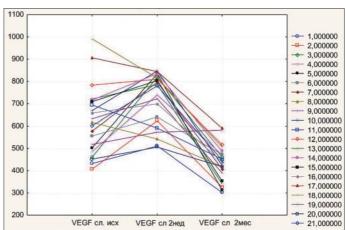
**Примечание.** \* — без дополнительной гипотензивной терапии. **Note.** \* — without additional hypotensive therapy.



**Рис. 4.** Линейный график изменения концентрации VEGF A в СЖ пациентов 1-й группы в периоперационном периоде

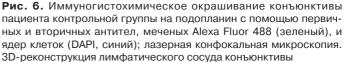
**Fig. 4.** Linear graph of VEGF A concentration changes in the tear of patients of group 1 in the perioperative period



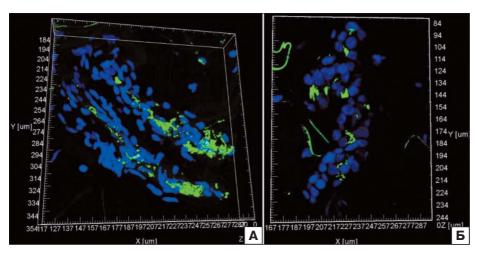


**Рис. 5.** Линейный график изменения концентрации VEGF A в слезе в периоперационном периоде у пациентов 2-й группы

**Fig. 5.** Linear graph of VEGF A concentration changes in the tear of patients of group 2 in perioperative period



**Fig. 6.** Immunohistochemical staining of the conjunctiva on podoplanin using primary and secondary antibodies, labeled Alexa Fluor 488 (green) and cell nuclei (DAPI, blue); laser confocal microscopy. 3D reconstruction of the conjunctival lymphatic vessel of a control group patient



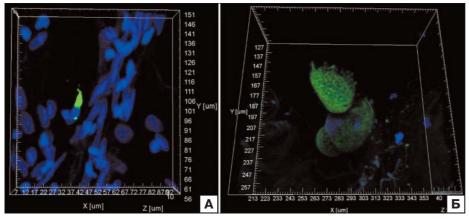
**Рис. 7.** Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы пациента из 1-й группы на подопланин с помощью первичных и вторичных антител, меченых Alexa Fluor 488 (зеленый), и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия. Равномерная (A) и локальная (Б) экспрессия подопланина (зеленый) в стенках лимфатических сосудов. 3D-реконструкция продольных сосудов. Подопланин выделен в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3

**Fig. 7.** Immunohistochemical staining of the conjunctiva of 1st group patient on podoplanin using primary and secondary antibodies, labeled Alexa Fluor 488 (green) and cell nuclei (DAPI, blue); laser confocal microscopy. Even (A) and local (B) expression of podoplanin (green) in the walls of lymphatic vessels in group 1. 3D reconstruction of longitudinal vessels. Podoplanin is highlighted in the "surface" mode in the Imaris® Bitplane 7.2.3 program

вдоль сосуда (рис. 7, А) либо его локальная экспрессия в отдельных участках, вероятно, связанная с анатомическими изгибами сосуда (рис. 7, Б). У пациентов 2-й группы с нефункциональными, рубцово-измененными ФП ни в одном случае лимфатические сосуды не были выявлены. Определялись лишь единичные клетки с достаточным уровнем экспрессии подопланина (рис. 8, А) и отдельные сфероподобные образования, в стенках которых локализованы ядра и очень большое количество подопланина (рис. 8. Б). возможно, представляющие собой редуцированные лимфатические сосуды.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что VEGF А представляет собой регуляторный белок, который специфически действует на эндотелиальные клетки и оказывает различные эффекты, включая опосредованное повышение проницаемости сосудов, индукцию васкулогенеза, рост эндотелиальных клеток, стимулирование миграции клеток, а также ингибирование апоптоза [24].



**Рис. 8.** Иммуногистохимическое окрашивание конъюнктивы пациента из 2-й группы на подопланин с помощью первичных и вторичных антител, меченых Alexa Fluor 488 (зеленый), и ядер клеток (DAPI, синий); лазерная конфокальная микроскопия, 3D-реконструкция: А — отдельная клетка с высокой экспрессией подопланина; Б — участок лимфатического сосуда (предположительно редуцированный лимфатический сосуд в виде сферы); высокое содержание подопланина (зеленый). Хорошо видны два ядра (синий цвет) в стенке сосуда. Ядра клеток выделены в режиме «поверхность» в программе Imaris® Bitplane 7.2.3

**Fig. 8.** Immunohistochemical staining of the conjunctiva of  $2^{nd}$  group patient on podoplanin using primary and secondary antibodies, labeled Alexa Fluor 488 (green) and cell nuclei (DAPI, blue); laser confocal microscopy. 3D reconstruction: A — a single cell with high expression of podoplanin; 5 — a section of a lymphatic vessel (presumably a reduced lymphatic vessel in the form of a sphere); high content of podoplanin (green). Two cores (blue) in the vessel wall are clearly visible. Cell nuclei are isolated in the "surface" mode in the Imaris® Bitplane 7.2.3 program

Согласно недавним исследованиям, процессы лимфоангиогенеза лежат в основе образования функциональной ФП после антиглаукомной операции [25, 26]. В связи с этим формирование диффузных функциональных ФП в ответ на противовоспалительную и антифиброзную терапию у пациентов 1-й группы, вероятно, связано с исходно высоким содержанием VEGF A, небольшим снижением его концентрации через 2 нед, которое сменилось пиковым подъемом и активным ростом лимфатических сосудов на поздних этапах послеоперационного периода. В свою очередь, подавление уровня VEGF A у пациентов 2-й группы через 2 мес после НГСЭ может обусловливать недостаточность конъюнктивального лимфоангиогенеза и позволяет предположить важную роль этого регуляторного белка в механизмах формирования функциональной ФП после НГСЭ в целом.

С учетом имеющихся данных о том, что лимфатические сосуды могут редуцироваться, если длительно не выполняют свои функции [27], единичные клетки и микросферы с повышенной экспрессией подопланина в некоторых образцах нефункциональных  $\Phi\Pi$ , подвергшихся рубцовой трансформации, можно рассматривать как редуцированные лимфатические сосуды.

Таким образом, учитывая множественные векторы биологического действия VEGF A, можно предположить, что вариабельность его содержания в СЖ в послеоперационном периоде обусловлена активностью как лимфоангиогенеза, так и гемангиогенеза, всегда сопутствующего пролиферативной фазе воспалительного процесса, а также влиянием противовоспалительной терапии, подавляющей провоспалительные факторы, являющиеся активатором васкулогенеза [28].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали важную роль VEGFA в конъюнктивальном лимфоангиогенезе, который является одним из ключевых механизмов формирования функциональных  $\Phi\Pi$ . Подавление конъюнктивально-

го лимфоангиогенеза и последующий «гипотензивный неуспех» антиглау-комной операции у части пациентов на фоне проводимой противовоспалительной и антифиброзной терапии диктуют необходимость ее оптимизации, а также разработки новых методов лечения, направленных на активацию пролимфоангиогенных факторов.

### Jumepamypa/References

- 1. Chang L., Cheng Q., Lee D.A. Basic science and clinical aspects of wound healing in glaucoma filtering surgery. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 1998; 14 (1): 75–95. doi: 10.1089/jop.1998.14.75
- 2. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синустрабекулэктомии. Глаукома. 2013; 2: 53—60. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskij A.S., et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. Glaukoma. 2013; 2: 53—60 (in Russian)].
- 3. Goldsmith J.A., Ahmed I.K., Crandall A.S. Nonpenetrating glaucoma surgery. Ophthalmol. Clin. North. Am. 2005; 18 (3): 443–60. doi: 10.1016/j. ohc.2005.05.008
- 4. Akiyamaa G., Saraswathya S., Bogarina Th., et al. Functional, structural, and molecular identification of lymphatic outflow from subconjunctival blebs. Exp. Eye Res. 2020 Jul; 196: 108049. doi: 10.1016/j. exer.2020.108049
- Khoo Y.J., Abdullah A.A.H., Yu D.Y., et al. Use of trypan blue to assess lymphatic function following trabeculectomy. Clin. Exp. Ophthalmol. 2019; 47 (7): 892–7. doi: 10.1111/ceo.13534
- Черных В.В., Бородин Ю.И., Бгатова Н.П. и др. Роль лимфатической системы в увеосклеральном оттоке внутриглазной жидкости. Офтальмохирургия. 2015; 2: 74—9. [Chernyh V.V., Borodin Ju.I., Bgatova N.P., et al. The role of the lymphatic system in the uveoscleral outflow of aqueous humor. Oftal'mokhirurgija. 2015; https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34088840&selid=23932385; 2: 74—9 (in Russian)].
- Bouhenni R.A., Al Jadaan I., Rassavong H., et al. Lymphatic and Blood Vessel Density in Human Conjunctiva After Glaucoma Filtration Surgery. J. Glaucoma. 2016; 25 (1): e35–8. doi: 10.1097/IJG.0000000000000199
- 8. *Huang A.S., Saraswathy S., Dastiridou A., et al.* Aqueous Angiography with Fluorescein and Indocyanine Green in Bovine Eyes. Transl. Vis. Sci. Technol. 2016; 5 (6): 5. doi: 10.1167/tvst.5.6.5
- Huang A.S., Saraswathy S., Dastiridou A., et al. Aqueous angiography-mediated guidance of trabecular bypass improves angiographic outflow in human enucleated eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016; 57 (11): 4558–65. doi: 10.1167/jovs.16-19644
- Егоров А.В., Городничий В.В., Петров С.Ю. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 17 (1): 25—34. [Egorov A.V., Gorodnichij V.V., Petrov S.Ju., et al. Early and long-term outcomes of glaucoma surgery the results of multicenter study in CIS countries. RMZh. Klinicheskaja oftal mologija. 2017; 17 (1): 25—34 (in Russian)]. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-1-25-34
- Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты. Офтальмология. 2017; 14 (1): 5–11. [Petrov S.Ju. Modern methods of controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. Risk factors and antimetabolites. Oftal'mologija. 2017; 14 (1): 5–11 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2017-1-5-11
- Захидов А.Б., Селезнев А.В., Газизова И.Р. и др. Интраоперационное применение антиметаболитов в хирургии глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2020; 19 (1): 40–5. [Zahidov A.B., Seleznev A.V., Gazizova I.R., et al. Intraoperative use of antimetabolites in glaucoma surgery. Nacional'nyj zhurnal glaukoma. 2020; 19 (1): 40–5 (in Russian)]. doi: 10.25700/NJG.2020.01.06
- 13. Петров С.Ю., Волжании А.В., Рыжкова Е.Г. и др. Сравнительный анализ анатомо-топографических и рефракционных изменений после операций фильтрующего и фистулизирующего типов. Национальный журнал глаукома. 2020; 19 (2): 23−9. [Petrov S.Ju., Volzhanin A.V., Ryzhkova E.G., et al. Comparison of the anatomical, topographic and refractive shift in the eyes after the penetrating and non-penetrating glaucoma surgery. Nacional'nyj zhurnal glaukoma. 2020; 19 (2): 23−9 (in Russian)]. doi: 10.25700/NJG.2020.02.03

- 14. Волкова Н.В., Шуко А.Г., Малышев В.В. Ретроспективный анализ факторов риска развития рубцовых изменений путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующих антиглаукоматозных операций. Сообщение 1. Глаукома. 2010; 3: 35-40. [Volkova N.V., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Retrospective analysis of risk factors of intraocular fluid outflow pathways scar development after fistulasing antiglaucomatous surgery. Report 1. Glaukoma. 2010; 3: 35-40 (in Russian)].
- 15. Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Неадекватная репаративная регенерация в фистулизирующей хирургии глаукомы. Офтальмохирургия. 2014; 3: 60-6. [Volkova N.V., Shchuko A.G., Malysheva Ju.V., Yurieva T.N. Inadequate reparative regeneration in fistulazing glaucoma surgery. Oftal'mohirurgija. 2014; 3: 60-6 (in Russian)].
- 16. Chester D., Brown A.C. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. Matrix Biol. 2017; Jul.: 124-40. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.004
- Stepanova O.I., Krylov A.V., Lioudyno V.I. Gene expression for VEGF-A, VEGF-C, and their receptors in murine lymphocytes and macrophages. Biochemistry (Mosc). 2007; 72 (11): 1194-8. doi: 10.1134/s0006297907110041
- Арутюнян И.В., Кананыхина Е.Ю., Макаров А.В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013; VIII (1): 12-8. [Arutjunjan I.V., Kananyhina E.Ju., Makarov A.V. The role of VEGF-A165 receptors in angiogenesis. Cell transplantation and tissue engineering. 2013; VIII (1): 12-8 (in Russian)].
- 19. Колесников С.И., Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В. и др. Клинико-иммунологическая оценка эффективности непроникающей глубокой склерэктомии в раннем послеоперационном периоде. Acta Biomedica Scientifica. 2019; 4 (4): 70-6. [Kolesnikov S.I., Jur'eva T.N., Malysheva Ju.V., et al. Clinical and immunological evaluation of the effectiveness of non-penetrating deep sclerectomy in the early postoperative period. Acta Biomedica Scientifica. 2019; 4 (4): 70-6 (in Russian)]. doi.org/10.29413/ABS.2019-4.4.10
- Клинические рекомендации. Глаукома, ПОУГ, 2020. ЭСАВОГ. [Clinical recommendations. Glaucoma, POAG, 2020. ESAVOG. (in Russian)]. Available at: http://avo-portal.ru/doc/fkr/odobrennye-nps-i-utverzhdennye-avo/ item/246-glaukoma-otkrytougolnava
- 21. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные

- препараты и новые тенденции. Офтальмология. 2017; 14 (2): 99-105. [Petrov S.Ju. Modern methods of controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. Anti-inflammatory drugs and new trends. Oftal'mologija. 2017; 14 (2): 99–105 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2017-2-99-105
- Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Эффективность нидлинга в пролонгации отдаленного гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии. Современные технологии в офтальмологии. 2020; 35 (4): 142-3. [Petrov S.Ju., Safonova D.M. Efficacy of bleb needling after trabeculectomy. Sovremennye tehnologii v oftal'mologii. 2020; 35 (4): 142–3 (in Russian)]. doi: https://doi. org/10.25276/2312-4911-2020-4-142-143
- Бгатова Н.П., Куликова И.С., Ломакин А.И. и др. Сравнительный анализ экспрессии молекулярных маркеров лимфатических сосудов LYVE-1 и подопланин при раке нижней губы и меланоме кожи. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; 33 (6): 79-85. [Bgatova N.P., Kulikova I.S., Lomakin A.I., et al. Comparative analysis of expression of molecular markers of lymphatic vessels LYVE-1 and podoplanin at the lower lip cancer and skin melanoma. Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2013; 33 (6): 79-85 (in Russian)1.
- Achen M.G., Stacker S.A. Molecular control of lymphatic metastasis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008; 1131: 225-34. doi: 10.1196/annals.1413.020
- Yücel Y.H., Johnston M.G., Ly T., et al. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel "uveolymphatic" outflow pathway. Exp. Eye Res. 2009; 89 (5): 810–9. doi: 10.1016/j.exer.2009.08.010
- Huang A.S., Penteado R.C., Saha S.K., et al. Fluorescein aqueous angiography in live normal human eyes. J. Glaucoma. 2018; 27 (11): 957-64. doi: 10.1097/ IJG.0000000000001042
- Grüntzig J., Hollmann F. Lymphatic vessels of the eye old questions new insights. Ann. Anat. 2019; 221 (Jan.): 1–16. doi: 10.1016/j.aanat.2018.08.004
- Шамитова Е.Н., Сымулова И.С., Леванова М.М., Кашеварова Э.А. Механизмы и факторы ангиогенеза. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 9: 30-4. [Shamitova E.N., Symulova I.S., Levanova M.M., Kashevarova E.A. Mechanisms and factors of angiogenesis. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2019; 9: 30-4 (in Russian)]

Вклад авторов в работу: Т.Н. Юрьева — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи и редактирование, разработка методологии, руководство исследованием; Ю.В. Малышева — проведение исследования, написание текста статьи и редактирование, обзор литературы, подготовка и сбор данных, подготовка черновика статьи и финальная подготовка статьи к публикации, статистическая обработка данных и их интерпретация; С.И. Колесников — проведение исследования, финальная подготовка статьи к публикации, статистическая обработка данных и их интерпретация; Н.В. Волкова — проведение исследования, обзор литературы, подготовка и сбор данных, подготовка черновика статьи.

Author's contribution: T.N. Yuryeva — concept and study design, writing and editing of the article, developing of the methodology, project supervising; Yu.V. Malysheva — performing of the research, writing and editing of the article, literature review, data collection and analysis, writing the draft of the article, performing of the research, final preparation of the article for the publication, data collection, analysis and interpretation; S.I. Kolesnikov — performing of the research, final preparation of the article for the publication, data collection, processing and interpretation; N.V. Volkova — performing of the research, literature review, data collection and analysis, preparation of the draft of the article.

Поступила: 26.01.2022. Переработана: 29.01.2022. Принята к печати: 31.01.2022 Originally received: 26.01.2022. Final revision: 29.01.2022. Accepted: 31.01.2022

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

- ¹ Иркутский филиал ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Лермонтова, д. 337, Иркутск, 664033. Россия
- 2 Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, мкр-н Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664049, Россия
- <sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Красного Восстания, д. 1, Иркутск, 664003, Россия

Татьяна Николаевна Юрьева — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе 1, профессор кафедры офтальмологии<sup>2</sup>, профессор кафедры глазных болезней<sup>3</sup>

**Юлия Витальевна Малышева** — врач-офтальмолог<sup>1</sup>

Наталья Васильевна Волкова — канд. мед. наук, заведующая научно-образовательным отделом<sup>1</sup>, доцент кафедры офтальмологии<sup>2</sup>, доцент кафедры глазных болезней<sup>3</sup>

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ул. Тимирязева, д. 16, Иркутск, 664003, Россия

Сергей Иванович Колесников — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного ученого секретаря президиума РАН, советник РАН

Для контактов: Юлия Витальевна Малышева, mal-julia@bk.ru

- <sup>1</sup> Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eve Microsurgery Clinic, 337, Lermontov St., Irkutsk, 664033, Russia
- <sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny District, Irkutsk, 664049, Russia
- Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

Tatiana N. Yuryeva — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director for science<sup>1</sup>, professor of chair of ophthalmology<sup>2</sup>, professor of chair of eye diseases2

Julia V. Malysheva — ophthalmologist<sup>1</sup>
Natalia V. Volkova — Cand. of med. Sci., head of scientific and educational department<sup>1</sup>, associate professor, chair of ophthalmology<sup>2</sup>, associate professor, chair of eye diseases3

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16, Timiryazev St., İrkutsk, 664003, Russia

Sergei I. Kolesnikov — academician of the Russian Academy of Sciences, Dr of Med. Sci., professor, deputy chief of scientific secretary of the presidium of the Russian Academy of Sciences, counselor of the Russian Academy of Sciences

Contact information: Julia V. Malysheva, mal-julia@bk.ru





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-92-98

### Оценка влияния диагностического ультразвука высокой акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте

М.С. Зайцев<sup>™</sup>, Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина, Н.В. Балацкая, Е.В. Яни, К.Е. Селиверстова ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва. 105062. Россия

**Цель** работы — изучить влияние диагностического ультразвука высокой акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте. Материал и методы. Исследования выполнены на 46 кроликах (92 глаза) породы шиншилла, из них 38 кроликов (76 глаз) составили основную группу и 8 интактных кроликов (16 глаз) — контрольную группу. Животным основной группы воздействовали на глазное яблоко через закрытое веко высокоинтенсивным ультразвуком (MI0,9-1,0,TI1,5-2,0,I), Ispta. 3 50 мВт/см<sup>2</sup>) в течение 30 мин в режимах цветового допплеровского картирования и импульсной допплерографии. У животных этой группы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) прижизненно определяли толщину роговицы до и сразу после воздействия ультразвука (у 20 кроликов), а также через 2 нед после него (у 18 кроликов). В эти же сроки в сыворотке крови и стекловидном теле определяли содержание белков теплового шока HSP27 (HSPB1) и HSP60 (HSPD1) и медиаторов воспаления: моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-8 (IL-8). Патогистологическое исследование энуклеированных глаз кроликов с морфологической и морфометрической оценкой тканей сетчатки проводилось в 1-е сутки и через 2 нед после воздействия ультразвука. Результаты. Сразу после ультразвукового облучения и через 2 нед после него структурных изменений роговииы по данным OKT не обнаружено. Количественная оценка концентрации HSP27 (HSPB1), HSP60 (HSPD1), MCP-1, IL-6 и IL-8 в сыворотке крови и стекловидном теле не выявила статистически достоверных изменений этих показателей в динамике после воздействия ультразвука. Морфологическое исследование с определением морфометрических характеристик позволило с высокой достоверностью установить отсутствие структурных изменений слоев сетчатки в разные сроки после воздействия высокоинтенсивного ультразвука. Заключение. Установлено отсутствие немедленных и отсроченных биоэффектов воздействия диагностического ультразвука высокой акустической мощности продолжительностью до 30 мин на биологические среды и ткани глаза животных.

**Ключевые слова:** эксперимент; ультразвук; биоэффекты; акустическая мощность; сетчатка; белки теплового шока; медиаторы воспаления; цветовое допплеровское картирование

Конфликт интересов: отсутствует.

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

**Для цитирования:** Зайцев М.С., Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Балацкая Н.В., Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Оценка влияния диагностического ультразвука высокой акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте. Российский офтальмологичский журнал. 2022; 15 (3): 92-8. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-92-98

### Experimental assessment of the impact of high acoustic power ultrasound diagnostics on animal eyes

Maxim S. Zaitsev<sup>⊠</sup>, Tatiana N. Kiseleva, Ksenia V. Lugovkina, Natalia V. Balatskaya, Elena V. Jani, Ksenia E. Seliverstova Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia zaicev1549@yandex.ru

Purpose: to study the impact of diagnostic ultrasound of high acoustic power on animal eye tissues in the experiment. Material and methods. 46 Chinchilla rabbits (92 eyes) were divided into the main group of 38 rabbits (76 eyes) and the control group of 8 rabbits (16 intact eyes). Animals of the main group were exposed for 30 minutes, through closed eyes, to high-intensity ultrasound (MI 0.9–1.0, TI 1.5–2.0, Ispta.3 50 mW/cm²) by colour Doppler imaging and pulsed Doppler. All animals of this group had corneal thickness measured by optical coherence tomography (OCT) before and immediately after exposure to ultrasound (20 rabbits) and also 2 weeks later (18 rabbits). During the same time span, the content of heat shock proteins HSP27 (HSPB1), HSP60 (HSPD1) and inflammatory mediators: monocytic chemotactic protein-1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in blood serum and vitreous was determined. Histopathological examinations of the enucleated eyes of rabbits with morphological and morphometric assessment of retinal tissues were performed on the 1st day and 2 weeks after exposure to ultrasound. Results. Immediately after ultrasound exposure and 2 weeks later OCT data reflected no structural changes in the cornea. Quantitative assessment of the levels of HSPD1, HSPB1, MCP-1, IL-6 and IL-8 in blood serum and vitreous did not reveal statistically significant changes after ultrasound exposure. A morphological study including an assessment of morphometric characteristics revealed the absence of apoptotic changes in the layers of the retina at different times after exposure to high-intensity ultrasound. Conclusions. We established no immediate or delayed bioeffects of high acoustic power diagnostic ultrasound exposure lasting up to 30 minutes on the biological media and ocular tissues of animals.

**Keywords:** experiment; ultrasound; bioeffects; acoustic power; retina; heat shock proteins; inflammatory mediators; colour Doppler imaging

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Zaitsev M.S., Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Balatskaya N.V., Jani E.V., Seliverstova K.E. Experimental assessment of the impact of high acoustic power ultrasound diagnostics on animal eyes. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 92-8 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-92-98

Ультразвуковая диагностика занимает одну из лидирующих позиций среди неинвазивных методов исследования в медицине. Значительный научно-технический прогресс привел к разработке и внедрению в клиническую практику высокоинформативных ультразвуковых методов (цветовой и энергетический допплер, объемная эхография, соноэластография и др.), которые в сочетании со стандартными режимами позволили расширить диагностические возможности ультразвука.

Эффективность специализированной офтальмологической помощи во многом зависит от использования новых, высокотехнологичных методов диагностики и лечения [1-3]. В настоящее время доказана высокая информативность ультразвукового исследования (УЗИ) в режимах цветового допплеровского картирования (ШДК) и импульсной допплерографии в оценке состояния гемодинамики в сосудах глаза при различных заболеваниях органа зрения [2]. Допплеровские методы имеют огромное значение в диагностике и определении тактики лечения сосудистой и опухолевой патологии глаза, витреоретинальных поражений у больных с сахарным диабетом. Современное цифровое оборудование для проведения высокотехнологичных методик ультразвукового сканирования значительно повышает информативность исследования и обеспечивает качественную диагностику на раннем этапе развития патологии. Однако в офтальмологии применение этих методов ограничено ввиду отсутствия достоверной информации о биэффектах высокоинтенсивного ультразвука на ткани глаза.

С момента внедрения ультразвука в клиническую медицину активно изучались вопросы его воздействия на биологические ткани. На начальном этапе развития метода его безопасность связывали с уровнем интенсивности ультразвуковых волн или акустической мощности [4, 5].

Известно, что ультразвуковая волна способна оказывать механическое, термическое и биологическое воздействие на ткани человеческого организма [3, 5]. Механический эффект вызван изменениями давления акустических импульсов, воздействующих на структуры органа зрения. Термическое воздействие обусловлено преобразованием ультразвуковой энергии в тепловую непосредственно под датчиком на поверхности исследуемой зоны. В совокупности эти два эффекта определяют биологическое действие ультразвука и могут приводить к повышению проницаемости клеточных мембран, разрушению митохондрий, разрыву лизосом и гибели клетки. Для оценки безопасности диагностического ультразвука используются такие параметры, как тепловой (ТІ) и механический (МІ) индексы.

Согласно рекомендациям международных профессиональных организаций FDA (Food and Drug Administration) и American Institute of Ultrasound in Medicine, верхний нормативный безопасный предел для усредненной по времени мощности ультразвука (ISPTA) для исследования внутренних органов составляет  $720 \text{ mBT/cm}^2$ , для исследования органа зрения — не более  $50 \text{ mBT/cm}^2$  с индексами TI < 1.0 и MI < 0.23 [6]. Диагностические уровни ISPTA при выполнении УЗИ в стандартном В-режиме слишком малы и не пред-

ставляют какой-либо опасности для биологических тканей. Современные методы УЗИ, такие как ЦДК с импульсной допплерографией, объемная эхография, соноэластография, характеризуются более высокими значениями ISPTA [3]. Следует отметить, что качество получаемых эхограмм и, соответственно, информативность количественных показателей в ходе исследования напрямую зависят от интенсивности ультразвуковых сигналов или акустической мощности [7–9]. Наибольшая интенсивность акустической энергии отмечается при проведении ЦДК и импульсной допплерографии, что теоретически может привести к неблагоприятному воздействию на биологические ткани глаза. Однако при снижении акустической мощности, и соответственно MI и TI, снижается качество изображения сосудистых структур глаза и орбиты. Поэтому вопросы безопасности эхографии глазного яблока и орбиты с использованием высокотехнологичных многофункциональных ультразвуковых диагностических приборов на сегодняшний день остаются открытыми.

**ЦЕЛЬЮ** настоящей работы явилось изучение влияния диагностического ультразвука высокой акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование *in vivo* выполнено на 46 кроликах (92 глаза) — самцах породы шиншилла в возрасте 3-5 месяцев средней массой тела 2,0-2,5 кг, из них 38 кроликов (76 глаз) составили основную группу и 8 интактных кроликов (16 глаз) — контрольную группу.

Основные правила содержания и ухода за животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Санитарным правилам по содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденным МЗ СССР 06.07.73, приказу МЗ СССР № 755 от 12. 08.77 и положениям Хельсинкской декларации.

Животным основной группы после предварительной инстилляционной анестезии конъюнктивы 0,4% раствором оксибупрокаина (инокаин) проводилось УЗИ обоих глаз в режиме ЦДК и импульсной допплерографии с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Voluson E8 при максимальной акустической мощности (МІ 0,9—1,0, ТІ 1,5—2,0, Іspta.3 50 мВт/см²) в течение 30 мин.

Инструментальное обследование животных включало прижизненную оценку толщины роговицы в оптической зоне с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ) на приборе Zeiss Visante ОСТ до и сразу после воздействия ультразвука (у 20 кроликов), а также через 2 нед после него (у 18 кроликов). В эти же сроки выполнены исследования содержания белков теплового шока HSP27 (HSPB1) и HSP60 (HSPD1), медиаторов воспаления моноцитарно-

го хемотаксического протеина-1 (МСР-1), интерлейкина-6 (IL-6), интрелейкина-8 (IL-8) в сыворотке крови (СК) и стекловидном теле (СТ) методом иммуноферментного анализа (ИФА; ELISA) с помощью тест-систем Cloud-Clone Corp. (КНР). Учет результатов выполнен на мультифункциональном фотометре Cytation 5 (ВіоТек Instruments Inc., США) при длине волны 450 нм. СК забиралась прижизненно в вышеуказанные сроки наблюдения, СТ — постмортально, перед энуклеацией.

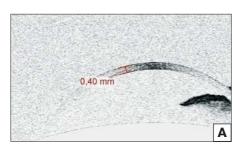
Для проведения гистологического исследования с оценкой толщины сетчатки энуклеацию глазного яблока у кроликов осуществляли в первые сутки (20 кроликов, 40 глаз) и через 2 нед (18 кроликов, 36 глаз) после ультразвукового воздействия. Аутопсийный материал погружался в криогель, подвергался заморозке в жидком азоте и хранился при температуре -87 °C. Срезы толщиной 20 мкм были приготовлены в криомикротоме Thermo Fisher HM525 NX при температуре -20 °C, помещены на адгезивные полилизиновые стекла и окрашены гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. Патогистологическая оценка препаратов выполнялась на универсальном микроскопе LEICA DM4000 В LED с видеокамерой LEICA DFC7000 Т. Для морфометрического анализа изображений использовано программное обеспечение LAS V4.8 Software (Leica Microsystems, Switzerland).

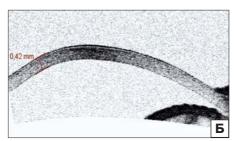
Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартного пакета программы GraphPad Prism, версия 8.00 для Windows (GraphPad Software, Inc). Для определения распределения полученных данных использовался Shapiro — Wilk's тест. Поскольку данные исследования имели нормальное распределение, межгрупповые различия нормально анализировали с применением однофакторного ANOVA-теста с поправкой Tukey. Уровень статистической значимости считался достоверным при p < 0.05.

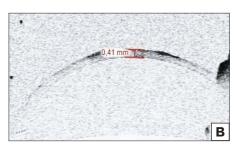
### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

ОКТ переднего отдела глаз кроликов показало незначительное увеличение средних значений центральной толщины роговицы от  $400 \pm 21$  до  $410 \pm 23$  мкм сразу после акустического воздействия и  $411 \pm 22$  мкм (р  $\geq 0,1$ ) через 2 нед (рис. 1, A-B). Качественная оценка состояния роговицы не выявила изменений рефлективности ее слоев. Несмотря на наиболее близкое расположение роговицы к источнику высокоинтенсивного ультразвука, достоверных изменений структурных и биометрических характеристик роговицы в динамике по сравнению с таковыми в группе контроля не выявлено (р  $\geq 0,05$ ).

Анализ результатов лабораторных исследований показал отсутствие достоверных изменений показателей HSP60 (HSPD1), HSP27 (HSPB1), MCP-1 и IL-8 в СК и СТ в динамике после воздействия высокоинтенсивного ультразвука







**Рис. 1.** Оптическая когерентная томография роговицы кролика: А — до воздействия ультразвука; Б — сразу после воздействия ультразвука; В — через 2 нед после воздействия ультразвука высокой акустической мощности

**Fig. 1.** Optical coherence tomography (OCT) of rabbit cornea: A — before ultrasound exposure; B — immediate after ultrasound exposure; B — in 2 weeks after exposure of high acoustic power ultrasound

у животных основной группы по сравнению с контрольной (табл. 1, 2). Поскольку уровень IL-6 в сыворотке крови в группе контроля и основной группе в динамике не достигал пороговых значений, регистрировать и оценивать концентрацию этого показателя не представлялось возможным. В СТ животных основной группы статистически достоверных изменений концентрация IL-6 после воздействия ультразвука по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Следует отметить, что в СТ у всех животных концентрация белка HSP60 была в 4 раза выше, чем в сыворотке крови, однако статистически достоверных различий между этими показателями до и после ультразвукового воздействия в динамике не отмечалось (p > 0,75). Значения HSPB1, MCP-1 и IL-8 в сыворотке крови почти соответствовали таковым в СТ, межгрупповые различия также не выявлялись (p > 0,25).

При гистологическом исследовании тканей сетчатки кроликов дифференцировалось 8 слоев (рис. 2). У животных и контрольной, и основной группы после воздействия ультразвука четко визуализировались все слои, без каких- либо структурных нарушений. Гистологическое исследование с морфометрической оценкой ретинальной ткани животных показало статистически недостоверные изменения толщины сетчатки после воздействия диагностического ультразвука максимальной акустической мощности в течение 30 мин. Среднее значение общей толщины сетчатки составило  $164,70\pm50,79$  мкм в группе контроля,  $165,00\pm57,96$  и  $162,70\pm40,79$  мкм сразу после воздействия высокоинтенсивного ультразвука и через 2 нед после него соответственно (рис. 3). Показатели толщины слоя ганглиозных клеток и

нервных волокон сетчатки у всех животных отличались вариабельностью и находились в пределах 14,0—87,0 мкм, что, вероятно, обусловлено проведением измерения на различных по удаленности от центрального отдела сетчатки участках.

В результате гистологического исследования с морфометрической оценкой ретинальной ткани у кроликов основной группы сразу и через 2 нед после воздействия диагностического ультразвука высокой акустической мощности структурных и клеточных изменений сетчатки не выявлено.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ультразвуковой диагностики, в том числе в офтальмологии, связано с совершенствованием компьютерной техники и использованием современных ультразвуковых диагностических сканеров, оснащенных различными датчиками и системой компьютерной обработки изображений. На сегодняшний день комбинация изображения в режиме «серой шкалы» с другими высокотехнологичными методиками: ЦДК, энергетическим допплером, трехмерной реконструкцией — значительно расширила диагностические возможности качественной и количественной оценки структур глаза и орбиты, анализа показателей кровотока, плотности и эластичности тканей. В рутинной клинической практике большинство зарубежных и отечественных специалистов не используют высокотехнологичные допплеровские методы в офтальмологии вследствие отсутствия доказательной базы безопасности высокоинтенсивного ультразвука. Этот вопрос на сегодняшний день до сих пор остается дискутабельным.

**Таблица 1.** Средние концентрации белков теплового шока и медиаторов воспаления (pg/ml) в сыворотке крови в эксперименте *in vivo* **Table 1.** Mean levels of heat shock protein and inflammatory mediators in blood serum (pg/ml) in experiment in vivo

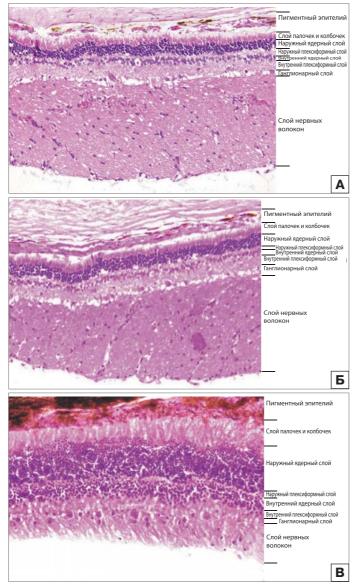
Показатели Indices	Контрольная группа Control group	Основная группа* Main group					
	n = 8	до воздействия before exposure n = 38	сразу после воздействия immediately after exposure $n=20$	через 2 нед after 2 weeks n = 18			
HSP60 (HSPD1)	$1,33 \pm 0,62$	$1,23 \pm 0,79$	$1,41 \pm 0,65$	$1,30 \pm 0,68$			
HSP27 (HSPB1)	$1,12 \pm 0,11$	$1,18 \pm 0,16$	$1,15 \pm 0,20$	$1,20 \pm 0,17$			
MCP-1	$0,72 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,02$			
IL-6	abs	abs	abs	abs			
IL-8	$21,30 \pm 2,44$	$20,56 \pm 2,90$	$20,83 \pm 2,77$	$20,92 \pm 0,52$			

Примечание. n- число глаз, \* — достоверность различий показателей относительно контрольной группы p>0,4, abs — отсутствие данных. Здесь и в таблице 2: HSP60 (HSPD1) (Heat Shock 60kDa Protein 1) — митохондриальный белок, регулирующий гомеостаз митохондриальных функций; HSP27 (HSPB1) (Heat Shock Protein Family B 1) — малый белок теплового шока, поддерживающий клеточный гомеостаз; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1; IL-6 — интерлейкин-6; IL-8 — интерлейкин-8. Note. n- number of eyes, \* — reliability of indices relative to the control group p>0.4, abs — absence of the data. Here and in table 2: HSP60 (HSPD1) (Heat Shock 60kDa Protein 1) — mitochondrial protein regulating homeostasis of mitochondrial functions; HSP27 (HSPB1) (Heat Shock Protein Family B 1) — small heat shock protein maintaining cellular homeostasis; MCP-1 — monocytic chemotactic protein-1; IL-6 — interleukin-6; IL-8 — interleukin-8.

**Таблица 2.** Средние концентрации белков теплового шока и медиаторов воспаления (pg/ml) в стекловидном теле эксперименте *in vivo* **Table 2.** Mean levels of heat shock protein and inflammatory mediators (pg/ml) in vitreous in experiment in vivo

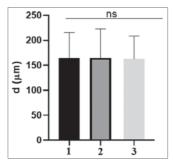
Показатели Indices	Контрольная группа Control group	Основная группа* Main group					
	n = 16	сразу после воздействия immediately after exposure $n=40$	через 2 нед after 2 weeks n = 36				
HSP60 (HSPD1)	5,98 ± 3,24	$6,58 \pm 2,80$	$6,0 \pm 3,2$				
HSP27 (HSPB1)	$1,16 \pm 0,13$	$1,15 \pm 0,20$	$1,20 \pm 0,17$				
MCP-1	$0,70 \pm 0,08$	$0,690 \pm 0,005$	$0,68 \pm 0,01$				
IL-6	$10,9 \pm 3,12$	$10,10 \pm 3,58$	$11,32 \pm 2,34$				
IL-8	$23,10 \pm 2,78$	$23,75 \pm 2,93$	$22,82 \pm 3,82$				

**Примечание.** n — число глаз, \* — достоверность различий показателей относительно контрольной группы p > 0,25. **Note.** n — number of eyes, \* — reliability of indices relative to the control group p > 0.25.



**Рис. 2.** Гистологическая картина сетчатки кролика. Окраска гематоксилином-эозином: A-B группе контроля,  $\times$  200; B-C сразу после воздействия ультразвука,  $\times$  200; B-C через 2 нед после воздействия ультразвука высокой акустической мощности,  $\times$  250

**Fig. 2.** Histological picture of rabbit retina. H & E: A — control,  $\times$  200; B — immediately after ultrasound exposure,  $\times$  200; B — 2 weeks after exposure of high acoustic power ultrasound,  $\times$  250



**Рис. 3.** Средние показатели общей толщины сетчатки кроликов (мкм): 1-в группе контроля, 2- сразу после воздействия ультразвука, 3-через 2 нед после воздействия ультразвук, ns - отсутствие статистической достоверности (р > 0,05)

**Fig. 3.** Mean indices of total thickness of rabbit retina: 1 - control, 2 - immediately after ultrasound exposure, 3 - 2 weeks after ultrasound exposure, ns - no statistical significance (p > 0.05)

В литературе имеются лишь единичные сообщения, подтверждающие безопасность проведения УЗИ глазного яблока с использованием высокоинтенсивных акустических сигналов. Н. Palte и соавт. [10] изучали морфологические изменения глаз животных с помощью различных приборов и режимов эхографии в эксперименте *in vivo* после длительного акустического воздействия. Авторы подвергали в течение 10 мин непрерывной инсонации глаза 8 кроликов, при этом на правый глаз устанавливался трансдьюсер частотой излучения от 4 до 8 МГц с параметрами MI = 1,0, TI = 0,8, на левый глаз — 40 МГц (MI и TI составляли 0,3). Результаты гистологических исследований не выявили признаков повреждения оболочек обоих глаз опытных животных [10].

L. Zha и соавт. [7] исследовали безопасность проведения соноэластографии сдвиговой волны (ARFI) в эксперименте на 126 крысах, варьируя мощность ультразвукового сигнала (5, 10, 20, 50 и 100 %) и кратность исследования (5–10 повторов). Для оценки анатомо-функционального состояния органа зрения на 1, 3 и 7-е сутки после акустического воздействия выполняли биомикроскопическое и электрофизиологическое исследование с оценкой лабораторных показателей фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), уровня экспрессии медиаторов воспаления IL-6, IL-8 в крови и патоморфологическое исследование тканей глаза. Полученные результаты показали отсутствие каких-либо структурных нарушений со стороны глазного яблока, а уровень IL-6, IL-8 и ФНО- $\alpha$  (р > 0,05) оказался в пределах допустимых значений во всех группах животных [7].

Известно, что интерлейкины участвуют в регуляции воспалительной реакции и вносят значительный вклад в регуляцию синтеза острофазных белков, сопутствующих острому и хроническому воспалительному процессу. Нами впервые изучена концентрация цитокинов (IL-6, IL-8) в СТ животных после акустического воздействия на глазное яблоко и показано статистически недостоверное изменение этих показателей в ближайший и отсроченный период высокоинтенсивного акустического воздействия.

Особое внимание в нашем эксперименте уделено изучению концентрации белков теплового шока и провоспалительного фактора МСР-1 в СТ и СК. Как известно, хемокины, в частности МСР-1, играют важную роль в развитии воспаления и регулировании миграции моноцитов и макрофагов. Ряд исследований показали взаимосвязь повышения концентрации МСР-1 и развития макулярного отека [11].

Быстрое повышение температуры, связанное с высокоинтенсивным акустическим воздействием, может способствовать увеличению выработки белков теплового шока. Однако в литературе отсутствуют сведения о влиянии ультразвука на их синтез в биологических тканях и средах. Высокие уровни белков теплового шока наблюдаются после воздействия различных стрессирующих факторов — при инфекциях, воспалительных процессах, внешних воздействиях токсинов, ультрафиолетовом облучении, гипертермии [11-13]. При воздействии любого стрессорного фактора возрастает активность белков теплового шока в клетке, подвергнутой стрессу, они интенсивно связываются с денатурирующими белками и поддерживают поврежденные белки в состоянии, способном к последующему восстановлению. Изменение уровня HSP60 и HSP27 ведет к снижению окислительного фосфорилирования и подавляет клеточную пролиферацию [12, 14]. Поэтому необходимость исследования белков теплового шока в структурах глаза и сыворотке крови при воздействии ультразвукового облучения является обоснованной.

Нами впервые выполнено исследование белков HSP60 и HSP27 в СТ и СК животных в эксперименте. Результаты

исследования свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений белков теплового шока и провоспалительных факторов в СТ и СК в ближайшем и отсроченном периоде после воздействия высокоинтенсивного ультразвука.

К.Э. Слободин [9] в эксперименте in vivo исследовал влияние ультразвука частотой 12 М $\Gamma$ ц и МI = 1,2-1,3 в режимах В-сканирования и ЦДК в течение 30 мин на ткани глаз 15 кроликов. При этом контрольный глаз подвергался воздействию ультразвуковых волн лишь в режиме В-сканирования при MI не более 0,3 на протяжении 10 мин [9]. В результате гистологического исследования энуклеированных глаз животных, выполненного через 12-14 ч после ультразвукового воздействия, структурных изменений оболочек обоих глаз не выявлено, что согласуется с результатами нашего исследования. Кроме того, нами впервые проведена морфометрическая оценка состояния сетчатки в динамике после акустического воздействия на глазное яблоко и установлено отсутствие достоверного влияния диагностического ультразвука высокой акустической мощности с MI 0,9-1,0 и TI 1,5-2,0 на толщину ретинальной ткани животных.

Таким образом, офтальмологические ультразвуковые системы В-сканирования не позволяют использовать дополнительные режимы для улучшения визуализации структур глазного яблока. Значительную трудность представляет дифференциальная диагностика витреоретинальной патологии и внутриглазных новообразований, а также сосудистой и воспалительной патологии. Поэтому внедрение в клиническую практику высокотехнологичных ультразвуковых диагностических систем и использование режимов ЦДК и импульсной допплерографии могут значительно повысить информативность диагностики офтальмопатологии и являются необходимыми на сегодняшний день. Нами впервые проведено экспериментальное исследование *in vivo* с использованием комплекса инструментальных, лабораторных и гистологических методов для изучения безопасности применения ЦДК с импульсной допплерографией в офтальмологии.

### выводы

- 1. Установлено отсутствие немедленных и отсроченных биоэффектов высокоинтенсивного диагностического ультразвука (MI = 0,9, TI = 1,5–2,0) продолжительностью воздействия до 30 мин на оптические среды и ткани глаза животных в эксперименте.
- 2. Использование высокотехнологичных допплеровских исследований (ЦДК, импульсная допплерография) не

оказывает негативного влияния на оптические среды и оболочки глаза на микроструктурном и молекулярном уровне.

### Литература/References

- Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Зайцев М.С. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии. Офтальмология. 2018; 15 (4): 447–54. [Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Zaitsev M.S. The safety of diagnostic ultrasound in ophthalmology. Oftal mologiya. 2018; 15 (4): 447–54 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-4-447-454
- Киселева Т.Н., Бедретдинов А.Н. Эхоконтрастирование в диагностике патологии органа зрения: перспективы применения. Офтальмология. 2021; 18 (2): 216–21. [Kiseleva T.N., Bedretdinov A.N. Echocontrasting in the diagnosis of pathology of the organ of vision: prospects for application. Oftal'mologiya. 2021;18 (2): 216–21 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2021-2-216-221
- Киселева Т.Н. Глава 2.Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей под редакцией Нероева В.В., Киселевой Т.Н. М.: Икар; 2019. [Kiseleva T.N. Chapter 2. Ultrasound Investigations in Ophthalmology: A Guide for Physicians. Moskva: Ikar; 2019 (in Russian)].
- Forward H., Yazar S., Hewitt A.W., Khan J., et al. Multiple prenatal ultrasound scans and ocular development: 20-year follow-up of a randomized controlled trial. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2014; 44 (2): 166–70. doi: 10.1002/ uog.13399
- Sheiner E., Freeman J., Abramowicz J.S. Acoustic output as measured by mechanical and thermal indices during routine obstetric ultrasound examinations. Journal of Ultrasound in Medicine. 2005; 24: 1665

  –70.
- 6. Medical Ultrasound Safety. Second Edition.AIUM.2009: 7–53.
- Zha L., Chen K.Q., Zheng X.Z., Wu J. The safety and feasibility of diagnostic acoustic radiation force impulse elastography used for eyes. A preliminary in vivo study. Med Ultrason. 2017; 19 (2): 185–9. doi: 10.11152/mu-996
- King R.L., Liu Y., Harris G.R. Quantification of Temperature Rise within the Lens of the Porcine Eye Caused by Ultrasound Insonation. Ultrasound Med Biol. 2017 Feb; 43 (2): 476–81. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.021
- 9. Слободин К.Э. Лучевая диагностика повреждений глаз: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2007. [Slobodin K.E. Radiation diagnosis of eye injuries: A guide for physicians. Sankt-Peterburg:Izdatel'skii dom SPbMAPO, 2007 (in Russian)].
- Palte H.D., Gayer S., Arrieta E., et al. Are ultrasound-guided ophthalmic blocks injurious to the eye? A comparative rabbit model study of two ultrasound devices evaluating intraorbital thermal and structural changes. Anesth Analg. 2012; 115 (1): 194–201. doi.org/10.1213/ANE.0b013e318253622
- Du Z., Wu X., Song M., et al. Oxidative damage induces MCP-1 secretion and macrophage aggregation in agerelated macular degeneration (AMD). Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 2016; 254 (12): 2469–76.
- 12. *Parma B., Ramesh, V., Gollavilli, P.N., et al.* Metabolic disruption of non-small cell lung cancer by mitochondrial targeting of HSPD1. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2021; 40: 248. doi.org/10.1186/s13046-021-02049-8
- Roh M.I., Kim H.S., Song J.H., et al. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with naive, recurrent and regressed CNV associated with amd after bevacizumab treatment. 2009 Apr; 29 (4): 523–9. doi: 10.1097/ IAE.0b013e318195cb15
- Ricci F., Staurenghi G., Lepre T., et al. Haplotypes in IL-8 gene are associated to age-related macular degeneration: a casecontrol study. PloS one. 2013 Jun 19; 8 (6): e66978. doi: 10.1371/journal.pone.0066978

**Вклад авторов в работу:** М.С. Зайцев — написание статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Т.Н. Киселева — разработка концепции и дизайна исследования; К.В. Луговкина — написание статьи; Н.В. Балацкая, Е.В. Яни, К.Е. Селиверстова — сбор данных и их интерпретация

Author's contribution: M.S. Zaitsev — writing of the article, final preparation for publication; T.N. Kiseleva — concept and design of the study; K.V. Lugovkina — writing of the article; N.V. Balatskaya, E.V. Jani, K.E. Seliverstova — data collection and interpretations.

Поступила: 07.05.2022. Переработана: 17.06.2022. Принята к печати: 20.06.2022 Originally received: 07.05.2022. Final revision: 17.06.2022. Accepted: 20.06.2022

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Максим Сергеевич Зайцев** — младший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

**Татьяна Николаевна Киселева** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

**Ксения Вадимовна Луговкина** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

**Наталья Владимировна Балацкая** — канд. мед. наук, начальник отдела иммунологии

**Елена Владимировна Яни** — канд. мед. наук, и. о. начальника отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

**Ксения Евгеньевна Селиверстова** — канд. мед. наук, заведующая отделением инфекционных и аллергических заболеваний глаз

**Для контактов:** Максим Сергеевич Зайцев, zaicev1549@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Maxim S. Zaicev — junior researcher of ultrasound department

 $\begin{tabular}{ll} \textbf{Tatiana N. Kiseleva} & - \begin{tabular}{ll} Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound department \end{tabular}$ 

 ${f Ksenija}\ {f V.}\ {f Lugovkina}-{f Cand.}$  of Med. Sci., researcher of ultrasound department

**Natalia V. Balatskaya** — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmic department of immunology

**Elena V. Yani** — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases

Ksenija  $\bar{E}$ . Seliverstova — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases

Contact information: Maxim S. Zaicev, zaicev1549@yandex.ru





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111

# Воздействие фрактальной зрительной стимуляции на здоровую сетчатку кролика: функциональные, морфометрические и биохимические исследования

В.В. Нероев, М.В. Зуева<sup>⊠</sup>, Н.В. Нероева, Д.В. Фадеев, И.В. Цапенко, Т.Д. Охоцимская, В.И. Котелин, Т.А. Павленко, Н.Б. Чеснокова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель** работы — изучить динамику электрофизиологической активности сетчатки здоровых кроликов при различной длительности курсов фрактальной стимуляции (ФС) для получения новых научных данных о характере воздействия на сетчатку низкоинтенсивных зрительных фрактальных сигналов, самоподобных во временном масштабе. **Материал и методы.** Двенадцать здоровых кроликов (24 глаза) породы шиншилла обследованы до и после курсов ФС, длящихся 1, 4 и 12 нед, с помощью электроретинографических (ЭРГ), морфометрических (оптической когерентной томографии) и биохимических (определение дофамина в слезе) методов. Для ФС кроликов разработан прибор со светодиодным излучателем, формирующим нелинейную флуктуацию яркости на основе фрактальных функций Вейерштрасса — Мандельброта. Обоснован выбор используемых в работе параметров фрактального сигнала. Регистрировали паттерн-ЭРГ и ганцфельд-ЭРГ по стандартам ISCEV и фотопическую ритмическую ЭРГ на 8,3, 10, 12 и 24 Гц. **Результаты.** Отрицательного воздействия 12-недельного курса ФС на активность и морфологию сетчатки и на дофаминергические процессы в глазу здорового животного не обнаружено, что говорит о безопасности применения низкоинтенсивной ФС в клинике. Отмечено значимое увеличение амплитуды низкочастотных ритмических ЭРГ, укорочение пиковой латентности и возрастание амплитуды b-волны скотопической и фотопической ЭРГ. **Заключение.** Для оценки возможных терапевтических эффектов ФС необходимо продолжение исследований на животных моделях и у пациентов с патологией сетчатки. С учетом динамики активности сетчатки в данной работе в дальнейших исследованиях рекомендована продолжительность курсов ФС от недели до месяца.

**Ключевые слова:** фрактальные зрительные сигналы; фотостимуляция; нейропластичность; электроретинограмма; оптическая когерентная томография; катехоламины

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В., Фадеев Д.В., Цапенко И.В., Охоцимская Т.Д., Котелин В.И., Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б. Воздействие фрактальной зрительной стимуляции на здоровую сетчатку кролика: функциональные, морфометрические и биохимические исследования. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 99-111. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111

### Impact of fractal visual stimulation on healthy rabbit retina: functional, morphometric and biochemical studies

Vladimir V. Neroev, Marina V. Zueva<sup>™</sup>, Natalia V. Neroeva, Denis V. Fadeev, Irina V. Tsapenko, Tatiana D. Okhotsimskaya, Vladislav I. Kotelin, Tatiana A. Pavlenko, Natalia B. Chesnokova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia visionlab@yandex.ru

Purpose: to investigate the changes of electrophysiological activity of healthy rabbit retina occurring in courses of fractal stimulation (FS) of varied duration in order to obtain new scientific data on how fractal visual signals of low intensity, self-similar with respect to time, affect the retina. Material and methods. 12 healthy Chinchilla rabbits (24 eyes), were examined before and after FS courses that lasted 1, 4 or 12 weeks, using electroretinographic (ERG), morphometric (optical coherence tomography) and biochemical methods (detection of dopamine in the tear). For FS of rabbits, a device with an LED emitter was developed, which generates nonlinear brightness fluctuation based on the Weierstrass — Mandelbrot fractal functions. The choice of fractal signal parameters used in the work was substantiated. Pattern ERG and ganzfeld ERG were registered according to ISCEV standards; also, photopic flicker ERG was recorded at 8.3, 10, 12, and 24 Hz. Results. No negative effects of a 12-month FS course on the activity and morphology of the retina, or on dopaminergic processes in the eye of a healthy animal were found, which confirms the safety of using low-intensity FS in the clinic. A statistically significant increase in the amplitude of low-frequency flicker ERGs, a shortening of peak latency, and an increase in the amplitude of the b-wave of the scotopic and photopic ERGs was noted. Conclusion. To assess possible therapeutic effects of FS, we need to continue the investigation on animal models and human patients with retinal pathology. Considering the changes of retinal activity as revealed in the present paper, we recommend the duration of FS courses from 1 week to 1 month for future studies.

**Keywords:** fractal visual signals; photostimulation; neuroplasticity; electroretinogram; optical coherence tomography; catecholamines

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Neroev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V., Fadeev D.V., Tsapenko I.V., Okhotsimskaya T.D., Kotelin V.I., Pavlenko T.A., Chesnokova N.B. Impact of fractal visual stimulation on healthy rabbit retina: functional, morphometric and biochemical studies. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 99-111 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111

Для восстановления зрительных функций сегодня применяют различные виды стимуляционной терапии, в том числе транскраниальную, транскорнеальную и чрескожную магнитную и электрическую стимуляции, стимуляцию ритмичными звуковыми и световыми сигналами [1-3]. Эти методы основаны на пластичности центральной нервной системы (ЦНС) и направлены на восстановление нарушенных нейронных связей в сетчатке и головном мозге. Ввиду недостаточной эффективности существующих методов нейропротекции и нейрореабилитации актуален поиск новых подходов к стимулированию репаративных процессов и компенсации функционального дефицита. В стимулирующей терапии важно учитывать, что физиологические ритмы здорового организма имеют сильно коррелированную фрактальную динамику, которая теряется при заболеваниях и старении [4-11]. Поэтому следует с осторожностью использовать периодические сигналы, неадекватные физиологическим ритмам здорового человека.

С другой стороны, потенциал пластичности нервной ткани снижается с возрастом и при нейродегенеративных заболеваниях [12], что может ослабить эффект любых технологий реабилитации, основанных на механизмах нейропластичности. Предполагается, что при дегенеративных заболеваниях сетчатки и мозга воздействие зрительными

сигналами, имеющими фрактальную динамику, будет положительно влиять на пластичность нервной ткани, повышая эффективность нейропротекции и реабилитации [13—16]. В доклинических и начальных стадиях нейродегенеративных заболеваний сетчатки и головного мозга описаны ранние изменения, характеризующие адаптивную пластичность [17, 18]. Поэтому стимулирующая терапия, активирующая адаптивную пластичность, будет способствовать защите и восстановлению нарушенных соединений и ослаблению патологического процесса.

Фракталами называют геометрические паттерны, обладающие свойствами самоподобия и масштабной инвариантности. Эти свойства означают, что структура фрактального объекта остается неизменной при изменении масштаба (увеличении изображения) [19—25]. Фрактальная размерность D, впервые предложенная Бенуа Мандельбротом для описания сложных геометрических форм, количественно определяет сложность фрактальных паттернов [19]. Для природных фракталов описаны значения D в диапазоне от 1,3 до 1,9. Однако наиболее распространенные природные геометрические фракталы имеют значения D от 1,3 до 1,5 [26]. Примерами таких фракталов являются ветвление деревьев, облака, русла рек, контур морских береговых линий, рельеф гор и многие другие.

Подобно тому, как геометрические фракталы представляют собой самоподобные структуры, сохраняющие одну и ту же форму в различных пространственных масштабах, фрактальные процессы являются самоподобными во временном масштабе [27, 28]. Хорошо документировано, что колебания разнообразных физиологических ритмов здорового организма также обладают фрактальной динамикой [7, 8].

Существенно, что ранее никто не изучал воздействие на сетчатку ни геометрических (пространственных) фракталов, ни временных самоподобных структур, близких по параметрам к свойствам природных статистических фракталов. В то же время имеются данные, которые позволяют предположить их высокий терапевтический потенциал. Например, показано, что геометрические фракталы могут влиять на размерность электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и фиксационные движения глаз [29], а зрительные сигналы [30] и фрактальные аудиотоны и световые сигналы изменяют динамику походки у здоровых людей [30, 31] и лиц с болезнью Паркинсона [32]. Описаны технические устройства, практически реализующие метод фрактальной фототерапии [33]. Для внедрения метода фрактальной стимуляции (ФС) в клинику необходимо обосновать наиболее эффективные параметры сигналов и определить безопасную продолжительность курсов фотостимуляции, чтобы исключить передозировку воздействия фрактальной фототерапии.

**ЦЕЛЬ** работы — изучение динамики электрофизиологической активности сетчатки здоровых кроликов при различной длительности курсов ФС для получения новых научных данных о характере воздействия на сетчатку низкоинтенсивных зрительных фрактальных сигналов, самоподобных во временном масштабе.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования. Исследование включало 12 здоровых кроликов (24 глаза) породы советская шиншилла, самцов в возрасте 2,5—3,0 мес и массой 1,7—2,1 кг. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями международных стандартов по использованию животных в доклинических исследованиях, принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) [34, 35] и Положением ARVO об использовании животных в офтальмологических и зрительных исследованиях [36]. Протоколы исследования утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Кролики легко переносят процедуру неинвазивной электроретинографии (ЭРГ) и не требуют общей анестезии. Однако для минимизации возможного дискомфорта и дистресса у кроликов перед ЭРГ желательна легкая седация, поэтому перед процедурой вводили 2% раствор ксилазина гидрохлорида (Rometar, Bioveta, Inc., Чехия) внутримышечно в дозе 4,0 мг/кг массы тела. При выполнении ЭРГ и ФС кроликов фиксировали в удерживающем устройстве (рестрейнере).

Фрактальная фотостимуляция. Учитывая нефронтальное расположение глаз кролика, мы создали конструкцию подвижного излучателя для стимуляции кроликов и других лабораторных животных фрактальными оптическими сигналами (рис. 1). Положение и угол поворота излучателей в конструкции легко изменяются, что позволяет приспосабливать прибор к глазам различных лабораторных животных. В техническом устройстве для расчета фрактального сигнала используется функция Вейерштрасса — Мандельброта по аналогии с ранее созданным прибором для ФС человека [33]. Фрактальный сигнал имеет самоподобную структуру. Паттерн сигнала на следующем уровне самоподобия повторяет паттерн на предыдущем уровне самоподобия с более высо-

кой частотой. В используемом нами фрактальном сигнале частота паттернов каждого следующего уровня самоподобия увеличивалась в 2,5 раза (b=2,5). Излучатель создает нелинейные колебания яркости сигнала с фрактальной размерностью Хаусдорфа — Безиковича (D) в диапазоне от 1 до 2 и уровнем самоподобия от 2 до 10. В устройстве использован светодиод WS2812B [37]. Мощность сигнала при ФС колебалась от 0 до 40 единиц по шкале от 0 до 255 (максимум). Фрактальный стимулятор создавал световое излучение в видимой области спектра, близкое к белому. Измеренная фактическая максимальная освещенность на уровне роговицы, на расстоянии 10-15 см от излучателей, составляла 8-12 лк, варьируя в диапазоне 0:8-12 лк.

Кролики содержались в виварии при 12-часовом цикле «свет/темнота». Ежедневные 20-минутные сеансы ФС проводили бинокулярно, у бодрствующих животных без премедикации, с 9 до 11 ч утра, 5 раз в неделю, кроме выходных. Изучали параметры ЭРГ до и после завершения курсов ФС, длящихся 1, 4 и 12 нед.

Анализ литературы позволил нам обосновать выбор параметров  $\Phi$ С, обеспечивающий оптимальный режим  $\Phi$ С для последующей трансляции метода в клинику. Так, частота паттерна сигнала на первом уровне самоподобия составляла 9-11  $\Gamma$ ц. Связано это с тем, что мелькающие зрительные стимулы в данном диапазоне частот могут изменять корковую активность и улучшать эпизодическую память [38, 39]. Мелькание с частотой 9,5-11,0  $\Gamma$ ц облегчает запоминание и извлечение из памяти односложных слов у молодых и пожилых взрослых. Более того, показано, что у пожилых когнитивно здоровых людей вспоминание слов в отдаленные сроки после их запоминания достоверно улучшалось только после предъявления вспышек с частотой, близкой к 10,2  $\Gamma$ ц, но не ниже 9,0 и не выше 11,0  $\Gamma$ ц [38], что было учтено в наших исследованиях.

В эксперименте использовали низкую интенсивность светового излучения, не нарушающую существующие стандарты безопасности. Создаваемая фотостимулятором максимальная освещенность на уровне роговицы (8—12 лк) многократно ниже предельно допустимых уровней, регламентируемых сводом норм и правил (СНиП) «Естественное и искусственное освещение» [40]. Выбор фрактальной размерности D был обоснован тем, что она входит в т. н. средний диапазон (1,3-1,5), характеризующий естественные и

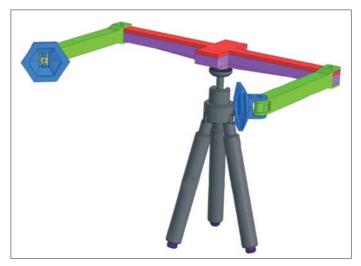


Рис. 1. Схематическое изображение фрактального фотостиму-

Fig. 1. The schematic design of fractal photostimulator

искусственные фракталы, которые имеют максимальную эстетическую привлекательность ([26, 41], см. также «Обсуждение»). Значение D, равное 1,4, как мы предполагаем, может быть оптимальным для обеспечения максимального терапевтического эффекта в будущих клинических исследованиях с учетом не только данных литературы, но и результатов собственных исследований. Так, ранее было показано клинически значимое улучшение световой чувствительности сетчатки и периметрического индекса MD после 2-недельного курса фрактальной фототерапии с D, равной 1,4, и аналогичным светодиодным излучателем у пациентов с глаукомой в ходе ограниченных клинических испытаний [33].

Оптическая когерентная томография сетчатки. Оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки выполняли на приборе Spectralis HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Германия) по протоколам Line и Macular Map. Кроликов фиксировали так, чтобы зрительные полоски, расположенные примерно на 3 мм вентральнее диска зрительного нерва, находились в центре изображения [42]. Исследования SD-OCT проводили в динамике до и после курсов фрактальной фототерапии продолжительностью 1, 4 и 12 нед. Количественный анализ выполняли с использованием протокола Macular Map. Использование этого протокола у человека позволяет проводить анализ всей толщины сетчатки и послойную сегментацию, которая осуществляется в автоматическом режиме. В данном исследовании у кроликов наиболее правильные и воспроизводимые результаты были получены для анализа всей толщины сетчатки. Послойный анализ сетчатки был возможен, но качественный анализ сканов показал, что количественные результаты не всегда были правильными, так как сегментация производилась автоматически.

Исследование содержания дофамина в слезе. Биохимические исследования выполнены у 9 из 12 здоровых половозрелых животных, включенных в данное пилотное исследование. Слезную жидкость отбирали утром с помощью кругов из фильтровальной бумаги диаметром 5 мм. Фильтровальную бумагу на 5 мин закладывали в нижний конъюнктивальный мешок, а потом помещали в пробирки с физиологическим раствором для элюирования компонентов слезы в соотношении 50 мкл на один кружок. Элюат слезы центрифугировали для отделения нерастворимых компонентов, надосадочную жидкость использовали для биохимических исследований.

Электроретинографические исследования. Электроретинографические исследования проводили в светонепроницаемой, экранированной от электромагнитных помех регистрационной кабине с использованием диагностического комплекса RETIport/scan21 (Roland Consult, Германия). Методика исследования и условия регистрации потенциалов соответствовали стандартам ISCEV (Международное общество клинической электрофизиологии зрения) для исследований человека [43] и учитывали особенности записи ЭРГ у кроликов [44]. Кроликов пеленали теплым полотенцем для поддержания температуры тела, рестрейнер помещали на платформе у купола ганцфельд-стимулятора.

Зрачки расширяли комбинацией растворов 0,8% тропикамида и 5% фенилэфрина гидрохлорида. Для анестезии роговицы наносили 0,5% раствор проксиметакаина, а для предотвращения ее высыхания — 1,4% раствор гидроксиэтилцеллюлозы (проводящая среда). Затем на роговицу в качестве активного электрода накладывали контактную линзу ERG-Jet (Fabrinal, Швейцария). Игольчатые электроды из нержавеющей стали  $(0,4\times13\text{ мм})$  служили референтным и заземляющим электродами. Они помещались подкожно,

на лоб между двумя глазами (ипсилатерально к регистрирующему электроду). Запись велась при значении импеданса менее  $2 \ \kappa Om$ .

Паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) регистрировали при монокулярной стимуляции кролика. Первым исследовали правый глаз. Транзиентную и стационарную (steady-state) ПЭРГ [45] записывали в ответ на реверсивные черно-белые (шахматные) стимулы (угловой размер — 16,0,8 и  $0,3^{\circ}$ , контраст — 97 %) с частотой инверсии 2 и 8 об/с соответственно.

Скотопические и фотопические ЭРГ регистрировали одновременно от обоих глаз во время бинокулярной стимуляции. Предварительно животных адаптировали к темноте в течение 30 мин. Сначала в условиях темновой адаптации регистрировали ЭРГ при силе стимула 0,01 фотопических кд • с • м<sup>2</sup> (темно-адаптированная 0,01 ЭРГ, реакция палочковой системы) и стандартного стимула 3,0 фотопических кд • с • м<sup>2</sup> (темно-адаптированная 3,0 ЭРГ или смешанная палочко-колбочковая ЭРГ). Затем кроликов более 10 мин адаптировали к освещению 30 фотопических кд • м<sup>2</sup>. На этом световом фоне регистрировали колбочковую ЭРГ на стандартный стимул, предъявляемый с частотой 1 Гц. Далее в тех же условиях (световая адаптация, световой фон и стандартные стимулы) регистрировали фотопические ритмические ЭРГ (РЭРГ), вызванные мельканиями с частотой 8,3, 10, 12 и 24 Гц [46].

ЭРГ регистрировали за несколько дней до стимуляции и после курсов ФС продолжительностью 1, 4 и 12 нед. Исследование выполняли в одно и то же время: с 9:00 до 12:00, чтобы избежать циркадных влияний на ответы сетчатки. В темно-адаптированной максимальной (смешанной палочко-колбочковой) ЭРГ и свето-адаптированной (колбочковой) ЭРГ амплитуду а-волны измеряли от изолинии, а амплитуду b-волны — от пика а до пика b. Амплитуду b-волны палочковой ЭРГ определяли от изолинии. Пиковые латентности оценивали от начала стимула до кульминации волн ЭРГ. Индекс b/а рассчитывали как отношение амплитуду b- и а-волн ЭРГ. Аналогичным образом определяли амплитуду и пиковую латентность компонентов Р50 и N95 транзиентной ПЭРГ. Амплитуду РЭРГ и стационарной ПЭРГ рассчитывали от негативного до позитивного пика.

Статистический анализ. Размер выборки в нашем пилотном исследовании был обусловлен необходимостью использовать минимальное количество животных, привлеченных к эксперименту, которое в то же время должно быть достаточным для решения поставленной задачи (рекомендации по планированию экспериментов в Положении ARVO об использовании животных в офтальмологии и исследованиях зрения [36]). По этой же причине для ограничения необходимого количества проб мы не включали контралатеральный глаз в качестве контроля, используя для статистической обработки данные обоих глаз (24 глаза 12 кроликов). В рамках дизайна эксперимента оба глаза подвергались фотостимуляции и контролем служили исходные данные исследований, полученные до фотостимуляции. Статистический анализ параметров ЭРГ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft Inc, США). Для количественных переменных был проведен тест на нормальность. Учитывая, что распределение исследуемых величин было близко к нормальному, для определения влияния ФС на функцию сетчатки использовали t-критерий Стьюдента. Достоверность различий оценивали при критических пороговых значениях р < 0,05. Также, учитывая небольшой размер выборки (24 глаза), достоверность различий дополнительно определяли непараметрическими методами (U-критерий Манна — Уитни). Данные представлены в виде

 $M\pm 1SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), медианы и процентили (Q25 и Q75). При анализе данных ОКТ выполнен расчет  $M\pm SD$ , а в анализе данных биохимических исследований представлена ошибка средней ( $M\pm m$ ).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Оптическая когерентная томография сетчатки. Результаты показали отсутствие динамики показателей ОКТ сетчатки за весь период наблюдения, толщина сетчатки оставалась стабильной (рис. 2). До лечения общая толщина сетчатки кроликов в группе в среднем составляла  $168,2\pm1,0\,$  мкм (M  $\pm$  SD). В дальнейшем на  $7,30\,$  и 90-е сутки наблюдения ее среднее значение составило  $168,8\pm2,6,166,5\pm3,7\,$  и  $68,5\pm3,1\,$  мкм соответственно. Отмеченные небольшие колебания значений толщины сетчатки не были статистически значимыми и не выходили за пределы допустимой погрешности измерений прибора. Качественный анализ томограмм показал отсутствие патологических изменений в слоях сетчатки в течение всего периода наблюдения. Слои нейроэпителия визуализировались четко по всей длине. Дифференцировка слоев не нарушена.

Биохимические исследования содержания дофамина в слезе здоровых кроликов. Базовые (до эксперимента) значения дофамина в слезе здоровых кроликов составляли  $13,01\pm0,20\,\mathrm{nr/mn}$  (М  $\pm$  m). После курсов ФС продолжительностью неделя, месяц и 3 мес содержание дофамина составило в среднем  $18,60\pm6,10,\ 14,63\pm4,05$  и  $16,98\pm4,24$  соответственно. На всех сроках наблюдения отсутствовали статистически значимые изменения содержания дофамина в слезе по сравнению с исходными значениями.

Электроретинография. Таблицы 1—5 включают результаты статистического анализа данных, полученных до и после курсов фрактальной фотостимуляции, длящихся 1, 4 и 12 нед. Отрицательного влияния фототерапии на амплитудные и временные параметры всех регистрируемых видов ЭРГ не выявлено. Амплитуда а-волны скотопической и фотопической ЭРГ не претерпела существенных изменений на всех сроках наблюдения, и ее значения в таблицах не приведены. Не обнаружено также существенных изменений пиковой латентности волн Р50 и N95 транзиентной ПЭРГ при любой длительности ФС.

Параметрический и непараметрический статистический анализ показал общие закономерности реакции сетчатки на ФС, которые состояли в следующем. Амплитуды Р50 и N95 пиков транзиентной ПЭРГ (табл. 1, рис. 3) и стационарной ПЭРГ (табл. 2, рис. 4) несколько возросли после месячного курса ФС. Однако эти изменения были незначительными или малозначимыми. Наибольшее увеличение ам-

плитуды было обнаружено для компонента N95 ПЭРГ для стимула  $16^{\circ}$  (p < 0,05).

Репрезентативные скотопические и фотопические ответы сетчатки кролика до и после курсов ФС показаны на рисунках 5 и 6. Амплитуда b-волны палочковой ЭРГ достоверно возросла после недельного (p < 0,01) и 4-недельного куров ФС (p < 0,001) (табл. 3). В эти же сроки отмечено сокращение пиковой латентности b-волны палочковой ЭРГ (p < 0,01 и p < 0,05 для 1-й и 4-й недель соответственно). После 12-недельного курса ФС амплитуда и пиковая латентность b-волны палочковой ЭРГ сохраняли исходные значения, зарегистрированные до фотостимуляции. Амплитуда b-волны темно-адаптированной ЭРГ в ответах на стандартный стимул (максимальная или смешанная ЭРГ), также как и в палочковой ЭРГ, увеличилась после недельного (p < 0,05) и 12-недельного курсов (p < 0,01) ФС.

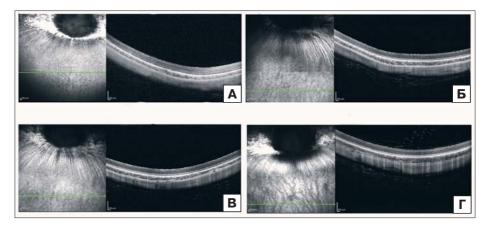
Амплитуда волны b в свето-адаптированной (колбочковой) ЭРГ значительно возросла — почти на 20 % по сравнению с исходными значениями (p < 0,01) после 4 и 12 нед ФС (табл. 4, рис. 6), а также несколько сократилась ее пиковая латентность (p < 0.05). Выявлено увеличение амплитуды стандартной фотопической 30-Гц РЭРГ на всех сроках наблюдения: на 7 (p < 0.01), 30 и 90-е сутки (p < 0.001). Фотопические низкочастотные РЭРГ, зарегистрированные после 4-недельного курса ФС, показали возрастание амплитуды на всех частотах (табл. 5, рис. 7). Однако эти изменения были статистически значимыми только для РЭРГ на 8,3, 10 и 12 Гц, но не для ответа сетчатки на мелькания 24 Гц. Наиболее значимые изменения выявлены для РЭРГ на стимулы частотой 8,3 и 10 Гц (p < 0,001). Возрастание амплитуды РЭРГ на частоте 8,3 Гц отмечено уже после недельного курса ФС. Амплитуда РЭРГ на частотах 10 и 12 Гц оставалась повышенной через 90 дней эксперимента.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Оптическая когерентная томография сетчатки. В сетчатке кролика отсутствует макулярная область, однако имеется зрительная полоска (visual streak), зона с наибольшей плотностью фоторецепторов, которая расположена около 3 мм вентральнее диска зрительного нерва [42, 47]. Анатомический размер глаза кролика близок к человеческому глазу, что позволяет использовать прибор SD-ОСТ без дополнительных насадок. Исследование не требует анестезии лабораторных животных и позволяет анализировать динамику изменений сетчатки *in vivo* [48]. SD-ОСТ-исследование проводили для объективной оценки влияния ФС на архитектонику сетчатки и выявления тонких структурных изменений, если таковые имеются, или документации отсутствия негативных

Рис. 2. Томограммы сетчатки (ОКТ) кролика до (А) и после курсов фрактальной фотостимуляции продолжительностью неделя (Б), месяц (В) и 3 мес (Г). Качественный анализ томограмм не выявил патологических изменений в слоях сетчатки в течение всего периода наблюдения. Слои нейроэпителия визуализировались четко по всей длине; дифференцировка слоев не нарушена

**Fig. 2.** The OCT tomograms of the rabbit retina before (A) and after the courses of fractal photostimulation with duration 1 week (Б), 1 month (B), and 3 months (Γ). A qualitative analysis of the tomograms shows no pathological changes in the retinal layers of the neuroepithelium were visualized clearly along the entire length; the differentiation of the layers was not impaired



**Таблица 1.** Транзиентная паттерн-ЭРГ **Table 1.** Transient pattern ERG

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U-test
					литуда, <sub>1</sub>				
		Г	1		nplitude, į				
0	13,98		2,95	11,2	19,0	11,80	13,25	15,40	
1	12,77	p = 0,43	5,33	6,3	18,4	7,50	13,40	16,00	0,82
4	17,02	p = 0,20	3,22	12,3	20,5	14,80	17,00	20,50	*0,09
12	14,05	p = 0.98	3,65	9,4	18,3	11,70	14,25	16,40	1,00
			16°	, N95 амі 6°, N95 аі	плитуда, nplitude,	мкВ µV			
0	10,47		6,36	6,2	23,1	6,80	8,25	10,20	
1	13,57	p = 0.29	4,33	7,7	18,3	10,00	14,30	16,80	0,18
4	18,07	p = 0.02	4,95	13,2	23,2	14,30	17,95	20,80	0,04
12	12,05	p = 0.63	2,70	9,5	15,6	10,20	12,45	13,95	0,17
					плитуда, і mplitude,				
0	6,20		1,33	5,1	7,6	5,20	5,80	6,70	
1	6,03	p = 0,86	2,08	2,8	8,9	4,80	6,30	7,10	1,00
4	7,15	p = 0.30	1,22	5,4	8,9	6,40	6,95	8,10	0,13
12	8,35	**p = 0,05	1,42	6,3	9,5	7,45	8,80	9,25	0,04
					плитуда, mplitude,				
0	5,60		3,26	3	11,8	3,60	4,55	6,00	
1	4,30	p = 0,39	3,16	2,1	7,9	2,80	5,35	6,30	0,94
4	6,12	p = 0.73	1,42	4,4	7,7	4,70	6,20	7,50	0,31
12	7,15	p = 0,36	1,41	5,4	8,6	6,05	7,30	8,25	0,17
					плитуда, прlitude,				
0	5,80		3,85	1,9	10,1	2,50	5,10	9,40	
1	6,30	p = 0.85	4,89	2,1	14,7	3,30	5,70	9,50	0,94
4	8,02	p = 0.33	2,40	4,4	11,1	6,90	7,90	9,95	0,24
12	4,93	p = 0,68	2,43	1,7	7,0	3,05	5,50	6,80	0,91
			0,3	°, N95 ам 3°, N95 а	плитуда, mplitude,	мкВ µV			•
0	3,58		3,14	0,7	7,6	1,20	2,35	7,30	
1	5,03	p = 0,36	2,72	0,8	8,1	3,50	5,15	7,50	0,39
4	6,47	*p = 0.08	2,51	3,7	9,7	4,00	6,15	9,10	0,13
12	4,18	p = 0,74	2,13	1,0	5,5	3,00	5,10	5,35	0,91

**Примечание.** \* — тенденция к увеличению амплитуды, \*\* — статистически значимо (p < 0.05). Здесь и в таблицах 2-5: М — среднее, SD — стандартное отклонение, Min — минимум, Max — максимум, Q25 — нижний квартиль, Median — медиана, Q75 — верхний квартиль. **Note.** \* — the tendency to the increase in the amplitude, \*\* — statistically significant (p < 0.05). Here and in the table 2-5: M — average value, SD — standard deviation, Min — minimum, Max — Maximum, Q25 — lower quartile, Q75 — upper quartile.



Рис. 3. Репрезентативные кривые транзиентной ПЭРГ в правом (I) и левом (II) глазах кролика № 11 до (A) и через неделю (Б), месяц (В) и 3 мес (Г) ФС. Размер стимула (сверху вниз):  $16 (1, 2), 0,8 (3, 4), 0,3^{\circ} (5, 6)$  Fig. 3. Representative curves of the transient PERG in the right (I) and left (II) eyes of rabbit № 11 before (A) and after 1 week (Б), 1 month (B), and 3 months (Г) of the FS. Stimulus size (top to bottom):  $16 (1,2), 0.8 (3,4), 0.3^{\circ} (5,6)$ 

**Таблица 2.** Стационарная паттерн-ЭРГ **Table 2.** Steady-state pattern ERG

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U-test
						амплитуда			
		Stea	ady-state p	pattern E	RG, 16°, a	ımplitude, µ	ıV		
0	11,27		2,78	7,1	15	10,20	10,85	13,60	
1	9,78	p = 0.29	2,49	6,1	12,5	8,10	10,05	11,90	0,48
4	13,65	*p = 0,10	2,04	9,7	15,2	13,50	14,30	14,90	0,24
12	12,13	p = 0.58	1,90	9,5	13,9	10,80	12,55	13,45	0,76
						амплитуда amplitude, µ			
0	6,20		3,23	0,2	9,3	5,20	7,30	7,90	
1	7,23	p = 0.49	3,02	1,7	9,7	6,20	8,15	9,50	0,42
4	7,12	p = 0.54	1,33	5,6	8,9	5,90	7,10	8,10	0,82
12	7,75	p = 0.35	1,50	6,5	9,5	6,50	7,50	9,00	0,61
						амплитуда amplitude, į	*		
0	6,22		3,02	2,3	11,2	4,30	6,05	7,40	
1	6,12	p = 0.94	2,81	2,1	9,2	3,40	6,75	8,50	0,94
4	6,50	p = 0.84	1,35	5,4	8,8	5,50	5,95	7,40	0,94
12	6,18	p = 0.98	1,31	4,5	7,7	5,35	6,25	7,00	0,91

**Примечание.** \* — тенденция к увеличению амплитуды. **Note.** \* — the tendency to the increase in the amplitude.

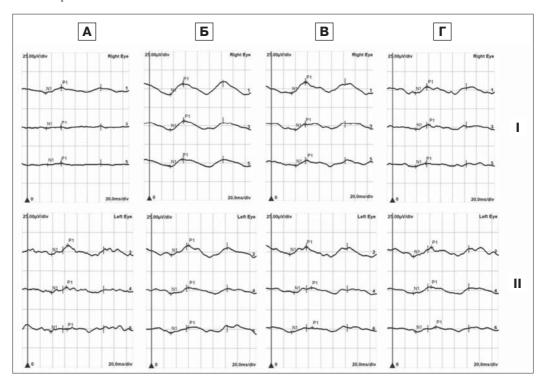


Рис. 4. Репрезентативные кривые стационарной ПЭРГ в правом (I) и левом (II) глазах кролика № 11 до (A) и через неделю (Б), месяц (В) и 3 мес (Г) исследования ФС. Размер стимула (сверху вниз): 16 (1, 2),  $0.8 (3, 4), 0.3^{\circ} (5, 6)$ 

**Fig. 4.** Representative curves of the steady-state PERG in the right (I) and left (II) eyes of rabbit № 11 before (A) and after 1 week (Б), 1 month (B), and 3 months (Γ) of the FS. Stimulus size (top to bottom): 16 (1,2), 0.8 (3,4), 0.3° (5,6)

Таблица 3. Скотопическая ЭРГ полного поля (стандарт ISCEV) Table 3. Dark-adapted full-field ERGs (ISCEV Standard)

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U- test	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	Скотопическая ЭРГ 0,01, b-волна, пиковая латентность, мс ERG scotopic 0.01, b-wave, peak latency, ms									
0	66,67		3,93	61,1	71,4	64,00	66,65	70,20		
1	58,35	***p = 0,00	5,65	54,0	65,9	54,00	55,50	65,20	***0,04	
4	61,17	***p = 0,04	4,36	56,4	66,9	56,40	61,05	65,20	**0,06	
12	68,28	p = 0.58	2,28	65,8	70,5	66,35	68,40	70,20	0,61	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	Скотопическая ЭРГ 0,01, b-волна, амплитуда, мкВ											
	ERG scotopic 0.01, b-wave, amplitude, μV											
0	171,64		9,66	156,4	180,8	169,70	172,40	178,90				
1	192,96	***p = 0,01	11,80	182,6	209,5	183,20	189,90	208,90	***0,01			
4	199,27	***p = 0,00	10,78	190,8	215,7	191,00	194,05	210,00	***0,00			
12	184,30	p = 0.09	9,54	179,0	198,6	179,30	179,80	189,30	0,11			
		Скотоп	ическая Э	PΓ 3,0, b-	волна, пик	овая латент	ность, мс					
			ERG scc	topic 3.0, b	-wave, peal	k latency, m	S					
0	40,78		2,16	38,20	43,4	39,30	40,20	43,20				
1	42,10	p = 0.07	4,35	36,82	45,6	37,90	41,15	44,60	0,24			
4	39,40	p = 0,07	2,13	37,00	43,4	38,70	39,00	39,30	0,19			
12	41,93	p = 0.08	2,11	40,00	44,1	40,40	40,85	43,55	0,10			
		Ск	отопичес	кая ЭРГ 3,0	), b-волна,	амплитуда.	мкВ					
						plitude, μV						
0	185,22		9,61	175,9	199,7	178,10	183,00	189,40				
1	199,06	***p = 0,03	10,76	183,2	209,2	195,10	199,10	208,70	*0,10			
4	189,64	p = 0,47	7,69	181,7	201,5	184,10	189,90	191,00	0,31			
12	212,17	***p = 0,00	8,78	204,8	222,3	206,80	207,40	221,20	***0,04			

**Примечание.** \*— тенденция к увеличению амплитуды, \*\*— тенденция к уменьшению пиковой латентности, \*\*\*— статистически значимо (p < 0.05).

Note. \*— the tendency to the increase in the amplitude, \*\*— the tendency to the decrease in the peak latency, \*\*\*— statistically significant (p < 0.05).

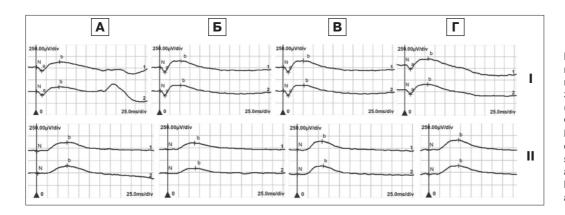


Рис. 5. Репрезентативные кривые палочковой ЭРГ 0,01 (I) и максимальной скотопической ЭРГ 3,0 (II) в правом (1) и левом (2) глазах кролика № 11 до (А) и через 1 (Б), 4 (В) и 12 нед (Г) ФС Fig. 5. Representative curves of rod ERG 0.01 (I) and maximal scotopic ERG 3.0 (II) in the right (1) and left (2) eyes of rabbit № 11 before (A) and after 1 (B), 4 (B), and 12 weeks (Γ) of FS

Таблица 4. Фотопическая ЭРГ полного поля (стандарт ISCEV) Table 4. Light-adapted full-field ERGs (ISCEV Standard)

		,								
Курс, нед	M	t-тест Стьюдента	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни	
Course, weeks		Student's t-test							Mann — Whitney U-test	
Фотопическая ЭРГ 3,0, b-волна, пиковая латентность, мс										
ERG photopic 3.0, b-wave, peak latency, ms										
0	30,33		1,34	28,4	31,7	29,10	30,70	31,40		
1	29,83	p = 0.33	0,45	29,4	30,5	29,40	29,75	30,20	0,48	
4	29,23	**p = 0.04	0,46	28,5	29,9	29,10	29,25	29,40	0,24	
12	29,13	**p = 0,04	0,90	28,2	29,9	28,35	29,20	29,70	0,17	
Фотопическая ЭРГ 3,0, b-волна амплитуда, мкВ										
ERG photopic 3.0, b-wave, amplitude, μV										
0	100,48		8,55	89,3	111,3	94,80	103,50	103,50		
1	108,48	p = 0.20	5,13	105,0	116,1	105,50	106,35	111,45	*0,09	
4	120,93	**p = 0.00	10,17	103,2	133	118,10	121,75	127,80	**0,03	
12	119,90	**p = 0.00	10,71	110,9	129,5	112,50	123,50	129,30	*0,07	
Фликер-ЭРГ, 30 Гц, амплитуда, мкВ										
Standard photopic flicker ERG, 30 Hz, amplitude, μV										
0	48,17		4,59	34,2	43,9	44,60	49,50	50,60		
1	62,75	** p = 0,00	8,23	53,6	72,8	56,45	62,30	69,05	**0,01	
4	61,02	** p = 0,00	9,17	51,9	75,4	52,40	59,55	67,30	**0,01	
12	59,80	** p = 0,00	7,77	51,7	67,5	53,20	60,00	66,40	**0,00	

**Примечание.** \* — тенденция к увеличению амплитуды, \*\* — статистически значимо (p < 0.05). **Note.** \* — the tendency to the increase in the amplitude, \*\* — statistically significant (p < 0.05).

Рис. 6. Репрезентативные кривые ЭРГ колбочек (I) и фликер-ЭРГ 30 Гц (II) в правом (1) и левом (2) глазах кролика № 11 до (A) и после 1 (Б), 4 (В) и 12 нед ( $\Gamma$ ) ФС

**Fig. 6.** Representative curves of cone ERG (I) and flicker 30-Hz ERG (II) in the right (1) and left (2) eyes of rabbit N11 before (A) and after 1 (B), 4 (B), and 12 weeks ( $\Gamma$ ) of FS



Таблица 5. Фликер-ЭРГ на разной частоте раздражителей Table 5. Photopic flicker ERGs on different frequency of stimuli

Курс, нед Course, weeks	M	t-тест Стьюдента Student's t-test	SD	Min	Max	Q25	Median	Q75	U-тест Манна — Уитни Mann — Whitney U-test	
Фликер-ЭРГ 8,3 Гц, амплитуда, мкВ										
Flicker ERG 8.3 Hz, amplitude, μV										
0	109,15		7,48	101,9	115,8	102,70	109,45	115,60		
1	150,48	**p = 0.00	2,10	148,7	153,5	149,15	149,85	151,80	**0,03	
4	170,18	**p = 0.00	7,15	161,1	178,6	165,80	170,50	174,55	**0,02	
12	108,33	p = 0.853	3,07	104,9	110,8	104,90	109,30	110,80	1,00	
Фликер-ЭРГ 10 Гц, амплитуда, мкВ										
Flicker ERG 10 Hz, amplitude, μV										
0	98,95		7,75	92,3	107,3	92,35	98,10	105,55		
1	92,33	p = 0.24	5,84	87,7	98,9	87,70	90,40	98,90	0,23	
4	139,26	**p = 0.00	7,84	128,0	148,0	137,40	137,60	145,30	**0,02	
12	149,37	**p = 0,00	4,65	144,6	153,9	144,60	149,60	153,90	*0,06	
				ер-ЭРГ 12						
_				ker ERG 12					1	
0	96,95		4,51	92,9	101,7	93,10	96,60	100,80		
1	104,55	p = 0.22	9,22	94,5	115,1	97,10	104,30	112,00	0,34	
4	129,58	**p = 0.00	9,97	120,8	138,7	120,95	129,40	138,20	**0,03	
12	125,33	**p = 0.00	8,68	119,4	135,3	119,40	121,30	135,30	*0,06	
			Флик	ер-ЭРГ 24	Гц, ампли	туда, мкВ				
			Flic	cker ERG 2	4 Hz, ampl	itude, v				
0	82,08		7,98	72,8	92,2	76,70	81,65	87,45		
1	80,76	p = 0.81	9,71	64,7	90,7	80,70	83,10	84,60	0,90	
4	95,23	**p = 0,04	7,07	86,3	101,0	89,55	96,80	100,90	*0,05	
12	74,73	p = 0,26	6,41	69,3	81,8	69,30	73,10	81,80	0,40	

**Примечание.** \* — тенденция к увеличению амплитуды, \*\* — статистически значимо (p < 0.05). **Note.** \* — the tendency to the increase in the amplitude, \*\* — statistically significant (p < 0.05).



Рис. 7. Репрезентативные кривые низкочастотных мерцаний фликер-ЭРГ в правом (1) и левом (2) глазах кролика № 11 до (A) и после 1 (Б), 4 (B) и 12 нед ( $\Gamma$ ) ФС

Fig. 7. Representative curves of the low-frequency flicker ERGs in the right (1) and left (2) eyes of rabbit № 11 before (A) and after 1 (Б), 4 (B), and 12 weeks (Γ) of FS

эффектов нового метода фотостимуляции. Настоящее исследование не выявило значимых анатомических изменений в сетчатке даже после 3-месячного курса ФС. Таким образом, подтверждено, что воздействие фрактальными световыми сигналами безопасно для структуры сетчатки и может использоваться в клинических исследованиях без вреда и опасности передозировки.

Влияние фрактальной оптической стимуляции на содержание дофамина в слезе. Слезная жидкость является доступным, неинвазивно получаемым материалом, часто используемым для диагностики нарушений обменных процессов при различных патологических состояниях органа зрения, затрагивающих тканевые структуры как переднего, так и заднего отдела глаза [49, 50]. Дофамин играет важную роль в регуляции различных физиологических процессов в глазу, так как в тканях глаза, с одной стороны, широко представлены дофаминергические нервные волокна, а с другой стороны, дофамин является предшественником нейромедиаторов симпатической нервной системы — адреналина и норадреналина, т. е. содержание дофамина влияет на состояние процессов в глазу, регулируемых симпатической нервной системой. Кроме того, дофамин участвует в ауторегуляции сосудов сетчатки, а также в регуляции передачи и обработке зрительного сигнала. Изменение содержания в глазу дофамина имеет место при местных и системных нейродегенеративных процессах. Поэтому своевременное обнаружение увеличения или уменьшения содержания катехоламинов в крови и тканях помогает ранней диагностике таких заболеваний и подбору адекватной терапии [51, 52].

Известно, что катехоламины участвуют в обеспечении нейропластичности ЦНС [53]. Для понимания условий применения фрактальной фотостимуляции с целью активации нейропластичности у животных с моделями ретинальной патологии и в клинике и изучения возможных механизмов терапевтического воздействия было необходимо в условиях эксперимента определить потенциальные негативные эффекты фрактальной фототерапии на здоровых глазах при длительных воздействиях.

В нашем эксперименте не выявлено влияния низкоинтенсивной ФС на местную дофаминергическую и симпатическую систему здорового глаза. Отсутствие изменения содержания дофамина в слезной жидкости при 3-месячном курсе ФС свидетельствует о том, что это воздействие не оказывает значимого влияния на дофаминергические процессы в глазу здорового животного. Дальнейшие исследования по влиянию ФС на ретинальную пластичность необходимо провести на животных моделях ретинальной патологии.

Электроретинография. Наши результаты показывают отсутствие негативных эффектов длительных курсов ФС на ЭРГ здоровых кроликов. С другой стороны, ФС значительно увеличивала амплитуды и сокращала пиковые латентности b-волн скотопической и фотопической ЭРГ, а также повышала амплитуды РЭРГ на всех частотах. Наиболее значительное увеличение амплитуды для фотопических низкочастотных ритмических ответов выявлено на мелькания 8,3, 10 и 12 Гц. Поскольку в низкочастотной РЭРГ преобладает вклад активности фоторецепторов [46], эти данные свидетельствуют о влиянии фотостимуляции на активность колбочек. Для РЭРГ с частотой 8,3 Гц эффект ФС появлялся уже после одной недели ФС, оставался статистически значимым через 30 сут и уменьшался при более длительном (3-месячном) курсе ФС. Такая же динамика обнаружена и для амплитуды и пикового времени палочковой b-волны.

Обнаруженные эффекты можно расценить как положительное влияние фрактальных мельканий на активность сет-

чатки, но следует отметить, что говорить о терапевтическом эффекте по результатам исследования на здоровой сетчатке преждевременно и необходимы последующие экспериментальные и клинические исследования влияния  $\Phi$ С при ретинальной патологии. Однако результаты, полученные в данном эксперименте, говорят о том, что для изучения механизмов воздействия на сетчатку фрактальной фототерапии на животных моделях и в клинике следует использовать, как наиболее перспективный, 4-недельный курс  $\Phi$ С. Более того, учитывая, что уже после первой недели  $\Phi$ С выявлено достоверное увеличение амплитуд PЭРГ на 8,3 и 30  $\Gamma$ ц, альтернативой 30-дневному курсу в клинических исследованиях можно считать фрактальную терапию продолжительностью 1-2 нед.

Функциональную активность ганглиозных клеток сетчатки (ГСК) в работе оценивали по изменениям транзиентной и стационарной ПЭРГ. Наибольшая амплитуда ПЭРГ для здоровых глаз кроликов документирована для паттернов 16°, а меньшие амплитуды — для стимулов с угловыми размерами 0,8° и 0,3°. Ответы ПЭРГ на крупные стимулы могут отражать активность широкопольных ГКС. ON и OFF альфа-ГКС, описанные в сетчатке кролика, имеют большие сомы и широкие дендритные ветвления во внутреннем плексиформном слое [54, 55]. Плотность альфа-клеток имеет максимальное значение (около 55/мм<sup>2</sup>) в зрительной полоске [55]. Однако сетчатка кролика содержит различные типы ГКС, различающиеся по своей морфологии и физиологии [47]. Нами отмечено небольшое возрастание амплитуды ПЭРГ через месяц ФС в ответах сетчатки на паттерны всех размеров и, следовательно, влияние теоретически на все типы ГКС сетчатки кролика. Однако статистически значимый эффект обнаружен только для стимула 16°. Выявленные закономерности необходимо проверить на моделях патологии сетчатки, где ФС, в отличие от здоровой сетчатки, может показать другое воздействие на активность ретинальных нейронов.

Обоснование технологии и параметров фрактальной фотостимуляции. Визуальная внешняя среда во многом определяет зрительное восприятие, обработку зрительной информации и поведение человека, которые в ней формируются и функционируют [20, 56, 57]. Примечательно, что зрительная система человека эволюционировала, адаптируясь для обеспечения обработки изображений фракталов среднего диапазона, господствующих в природе. Исследования показывают, что естественные и искусственные геометрические фракталы имеют общий принцип эстетической привлекательности для наблюдателя, который зависит от визуальной сложности фракталов. Большинство людей предпочитают фрактальные изображения средней сложности [26, 57, 58]. D. Aks и J. Sprott [58] показали, что эстетически предпочтительной для многих людей является фрактальная размерность 1,3, которая согласуется с доминирующими фрактальными паттернами природы. С другой стороны, удивительно, что самая приятная музыка, по мнению многих слушателей, имеет фрактальную размерность, близкую к 1,4 [59]. Обработка зрительной информации у человека улучшается при просмотре фракталов со средними значениями D [22]. При этом отмечено, что фракталы с D = 1,3 индуцировали максимальное увеличение ответа ЭЭГ как в альфа-, так и в бета-диапазоне [24, 25]. Индивидуальные различия в зрительном восприятии фрактальных объектов могут зависеть от генетических факторов [60]. Некоторые расхождения в результатах исследований могут быть также связаны с тем, что эстетическое восприятие различно для точных и статистических фракталов [26].

Документировано, что природные и антропогенные геометрические фракталы, включая искусство и архитектуру, могут влиять на физиологическое состояние наблюдателя [26, 61, 62] и подавлять физиологический ответ на стресс [62]. Многочисленными исследованиями установлено, что в организме человека потеря фрактальной сложности различных анатомических структур и функциональной активности связана с патологией и старением [4–11]. Это также относится к сетчатке и зрительной системе и проявляется, например, в динамике нейронных разрядов в зрительной системе кошки [63, 64], в сложности ветвления сосудов сетчатки [65] и дендритов зрительной системы [66, 67]. Аберрантная ритмическая активность ГКС (периодический ритм вместо фрактальной динамики) развивается при массивной дегенерации фоторецепторов [68–70].

Предполагается, что объективно существующая связь между функциями головного мозга, включая зрительную систему, и пространственно-временной структурой зрительных и других сенсорных раздражителей окружающей среды влияет на человека на протяжении всей его жизни [14]. Зрительные сигналы с фрактальной структурой в стимуляционной терапии могут способствовать восстановлению зрительной системы и мозга за счет активации нейропластичности [13—15]. Представляется логичным использовать фрактальные сигналы для синхронизации ритмов физиологических колебаний для сохранения, поддержания и восстановления их здоровой сложной динамики. Динамические зрительные фракталы, включая фрактальное мелькание, могут служить основой для новых стратегий диагностики и лечения заболеваний головного мозга и сетчатки [13, 14, 71].

По данным литературы, наиболее перспективными для фрактальной стимулирующей фототерапии в клинике, в том числе в офтальмологии, могут быть сигналы со средней фрактальной размерностью от 1,3 до 1,5. В настоящем исследовании нами использовалась фрактальная размерность флуктуации яркости оптического сигнала, равная 1,4. Результаты показали активирующий эффект ФС на биоэлектрические ответы сетчатки, наиболее выраженный при продолжительности курса от 1 до 4 нед. Однако главным выводом данного исследования является то, что 3-месячный курс низкоинтенсивной ФС не оказывает негативного влияния на функцию и структуру сетчатки.

Можно ожидать, что терапия с использованием сигналов с фрактальной динамикой будет активировать адаптивную нейропластичность, повышая эффективность других методов зрительной реабилитации при дегенеративных заболеваниях зрительной системы и ЦНС. Терапевтические эффекты могут быть связаны с активацией синаптической и дендритной пластичности, включая усиление и формирование новых синаптических связей в соответствии с теорией D. Hebb [72], прорастанием нейронов и усложнением ветвления дендритов во внутренней сетчатке и латеральном коленчатом теле. D. Hebb рассматривал повышенную синаптическую эффективность после повторной стимуляции постсинаптической клетки пресинаптическим нейроном как объяснение синаптической пластичности и адаптации нейронов при обучении мозга: «Cells that fire together wire together» [73]. Ремоделирование нейронных связей является проявлением адаптивной нейропластичности. ФС может воздействовать на нейротрофические факторы и усиливать экспрессию генов, которые контролируют синтез белка и передачу сигналов нейронами, как это показано для электростимуляции [74]. Установлено, например, что транскорнеальная электростимуляция приводит к усилению освобождения нейротрофических факторов, ингибированию

синтеза провоспалительных цитокинов и усилению хориоретинальной циркуляции. Отметим, что повышение ретинальной активности, обнаруженное нами при ФС здоровых кроликов, еще недостаточно, чтобы говорить о терапевтических возможностях нового метода. Однако предполагается, что дальнейшие исследования на животных моделях выявят объективные признаки усиления адаптивной пластичности сетчатки, индуцированной ФС. Данное пилотное исследование позволяет рекомендовать диапазон длительности курса ФС от недели до месяца, который позволит избежать передозировки и в рамках которого врач при персонифицированном подходе может безопасно маневрировать количеством сеансов ФС для разных пациентов.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Впервые описано влияние ФС на функциональную активность сетчатки кролика. Длительная стимуляция низкоинтенсивными оптическими сигналами фрактальной динамики с D, равной 1,4, не оказывала отрицательного воздействия на функциональную активность и структуру здоровой сетчатки. Отмечены положительные эффекты ФС, которые включали сокращение пиковой латентности и увеличение амплитуды b-волны скотопической и фотопической ЭРГ и РЭРГ. Показана целесообразность использования в последующих исследованиях курсов ФС продолжительностью от 1 до 4 нед. Результаты исследования могут иметь клиническое значение для исключения передозировки и рекомендации оптимальных режимов ФС для терапии ретинальной патологии в экспериментальных и клинических исследованиях.

#### Jumepamypa/References

- Serruya M.D., Kahana M.J. Techniques and devices to restore cognition. Behav. Brain Res. 2008; 192 (2): 149. doi: 10.1016/j.bbr.2008.04.007
- Krawinkel L.A., Engel A.K., Hummel F.C. Modulating pathological oscillations by rhythmic non-invasive brain stimulation — a therapeutic concept? Front. Syst. Neurosci. 2015; 9; Art 33. doi:10.3389/fnsys.2015.00033
- Sabel B.A., Flammer J., Merabet L.B. Residual vision activation and the brain-eyevascular triad: dysregulation, plasticity and restoration in low vision and blindness a review. Restor. Neurol. Neurosci. 2018 36: 767—91. doi: 10.3233/RNN-180880
- Lipsitz L.A., Goldberger A.L. Loss of "complexity" and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. JAMA. 1992 Apr 1; 267 (13): 1806–9. PMID: 1482430.
- Hausdorff J.M., Peng C.K., Ladin Z., Wei J.Y., Goldberger A.L. Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. J. Appl Physiol. 1995; 78: 349. doi: 10.1152/jappl.1995.78.1.349
- Hausdorff J.M., Mitchell S.L., Firtion R., et al. Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington's disease. J Applied Physiol. 1997; 82 (1): 262–9. doi: 10.1152/jappl.1997.82.1.262
- Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M., et al. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. Proc Nat Acad Sci USA. 2002; 99: 2466–72. https://doi.org/10.1073/pnas.012579499
- Peng C.K., Mietus J.E., Liu Y., et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. Ann Biomed Eng. 2002; 30: 683–692. doi: 10.1114/1.1481053
- 9. Dauwels J., Srinivasan K., Reddy M.R., et al. Slowing and loss of complexity in Alzheimer's EEG: Two sides of the same coin? Int. J. Alzheim Dis. 2011; 2011, Art ID 539621. https://doi.org/10.4061/2011/539621
- Takahashi A.C., Porta A., Melo R.C., et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. Intern. Emerg. Med. 2012; 7: 229–35. doi: 10.1007/s11739-011-0512-z
- Sleimen-Malkoun R., Temprado J.J., Hong S.L. Aging induced loss of complexity and dedifferentiation: consequences for coordination dynamics within and between brain, muscular and behavioral levels. Front. Aging Neurosci. 2014; 27: 6: 140. doi: 10.3389/fnagi.2014.00140
- Gilbert C.D., Li W. Adult visual cortical plasticity. Neuron. 2012; 75 (2): 250–64. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.030
- Zueva M.V. Dynamic fractal flickering as a tool in research of non-linear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain. World Appl. Sci. J. 2013; 27 (4): 462–8. doi: 10.5829/idosi. wasj.2013.27.04.13657

- Zueva M.V. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scaleinvariance and fractal complexity of the visible world. Front. Aging Neurosci. 2015; 7: 135. https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00135
- Зуева М.В. Технологии нелинейной стимуляции: роль в терапии заболеваний головного мозга и потенциал применения у здоровых лиц. Физиология человека. 2018; 44 (3): 62—73. doi:10.7868/S0131164618030074 [Zueva M.V. Technologies of nonlinear stimulation: role in the treatment of diseases of the brain and the potential applications in healthy individuals. Human Physiology. 2018; 44 (3): 289—99]. doi: 10.1134/S0362119718030180
- 16. Зуева М.В., Ковалевская М.А., Донкарева О.В. и др. Фрактальная фототерапия в нейропротекции глаукомы. Офтальмология. 2019; 16 (3): 317—28. [Zueva M.V., Kovalevskaya M.A., Donkareva O.V., et al. Fractal phototherapy in neuroprotection of glaucoma. Ophthalmology in Russia. 2019; 16 (3): 317—28 (in Russian)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-317-328
- Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. Exp Neurol. 2017; 298: 137–47. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001
- Gidday J.M. Adaptive plasticity in the retina: Protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. Cond. Med. 2018; 1 (2): 85–97. PMID: 31423482
- Мандельброт Б. Фрактальная геометрия природы (The Fractal Geometry of Nature). Перевод на русский язык. Москва: Институт компьютерных исследований; 2002. [Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Macmillan; 1983 (In Russian)].
- Field D.J. Relationships between the statistics of natural images and the response properties of cortical cells. J. Opt. Soc. Am. 1987; 4: 2379

  –94.
- 21. Bassingthwaighte J.B., Liebovitch L.S., West B.J. Fractal Physiology. Oxford, N.Y.;
- Field D.J., Brady N. Visual sensitivity, blur and the sources of variability in the amplitude spectra of natural scenes. Vis Res. 1997; 37: 3367–83. doi: 10.1016/ s0042-6989(97)00181-8
- Crownover R.M. Introduction to Fractals and Chaos. Jones and Bartlett Publishers: Boston-London, 1995.
- Hagerhall C.M., Laike T., Küller M., et al. Human physiological benefits of viewing nature: EEG responses to exact and statistical fractal patterns. Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci. 2015; 19 (1): 1–12.
- 25. Hagerhall C.M., Laike T., Taylor R.P., et al. Investigation of EEG response to viewing fractal patterns. Percept. 2008; 37: 1488–94. doi: 10.1068/p5918
- Taylor R.P., Spehar B., Wise J.A., et al. Perceptual and physiological responses to the visual complexity of fractal patterns. Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci. 2005; 9 (1): 89–114. doi: 10.1007/978-3-322-83487-4\_4
- Belair J., Glass L., van der Heiden U., Milton J. Dynamical disease: mathematical analysis of human illness. New York: American Institute of Physics Press, 1995.
- Beuter A., Glass L., Mackey M., Titcombe M.S. Nonlinear dynamics in physiology and medicine. New York: Springer-Verlag, 2003.
- Namazi H., Kulish V., Akrami A. The analysis of the influence of fractal structure of stimuli on fractal dynamics in fixational eye movements and EEG signal. Scientific Res. 2016; 6: 26639. https://doi.org/10.1038/srep26639
- Sejdić E., Fu Y., Pak A., Fairley J.A., Chau T. The effects of rhythmic sensory cues on the temporal dynamics of human gait. PLoS One. 2012; 7 (8): e43104. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043104
- Hunt N., McGrath D., Stergiou N. The influence of auditory-motor coupling on fractal dynamics in human gait. Sci. Rep. 2014; 4: 5879. https://doi.org/10.1038/ srep05879
- 32. Hove M.J., Suzuki K., Uchitomi H., Orimo S., Miyake Y. Interactive rhythmic auditory stimulation reinstates natural 1/ftiming in gait of Parkinson's patients. PLoS One. 2012; 7 (3): e32600. doi: 10.1371/journal.pone.0032600
- 33. Зуева М.В., Каранкевич А.И. Стимулятор сложноструктурированными оптическими сигналами и способ его использования. Евразийский Патент № 035247, 20.05.2020. [Zueva M.V., Karankevich A.I. Stimulator with complex-structured optical signals and method of its use. Eurasian Patent N 035247 B1 2020. Moscow: Eurasian Patent Organization (EAPO) Office (In Russian)].
- 34. Principles on Good Laboratory Practice. OECD series on principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. No 1 Available 27 November 2021 at https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciples ofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm
- Srinivasan K., Tikoo K., Jena G.B. Good Laboratory Practice (GLP) Requirements for Preclinical Animal Studies, in the Book: Nagarajan P., Gudde R., Srinivasan R., eds. Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices. Springer, Singapore; 2021.
- ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Visual Research. http://www.arvo.org/about\_arvo/policies/statement\_for\_the\_use\_of\_animals in ophthalmic and visual research/. Accessed 30 Oct 2016
- WS2812B Datasheet and Specifications (2016). Intelligent control LED integrated light source. WORLDSEMI CO., LIMITED, Jan, 2016, V1.0. Available 13 January 2022 at https://voltiq.ru/datasheets/WS2812B\_datasheet\_EN.pdf

- Williams J. Frequency-specific effects of flicker on recognition memory. Neuroscience. 2001; 104: 283. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00579-0
- Williams J., Ramaswamy D., Oulhaj A. 10 Hz flicker improves recognition memory in older people. BMC Neurosci. 2006; 7 (5): 21. doi: 10.1186/1471-2202-7-21
- СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95. [SR 52.13330.2016 Natural and artificial lighting. Updated edition of SRR 23-05-95 (in Russian)]. Available at: http:// docs.cntd.ru/document/456054197
- Пьянкова С.Д. Фрактально-аналитические исследования в психологии: особенности восприятия самоподобных объектов. Психологические исследования. 2019; 9 (46): 12. [Pyankova S.D. Fractal analysis in psychology: perception of self-similar objects. Psikhologicheskie issledovaniya. 2016; 9 (46): 12 (in Russian)]. http://psystudy.ru/index.php/eng/v9n46e/1278-pyankova46.html
- 42. Famiglietti E.V., Sharpe S.J. Regional topography of rod and immunocytochemically characterized "blue" and "green" cone photoreceptors in rabbit retina. Vis. Neurosci. 1995; 12 (6), 1151–75. doi: 10.1017/s0952523800006799
- McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Doc. Ophthalmol. 2015; 130 (1): 1–12. https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7
- Gjörloff K., Andréasson S., Ehinger B. Standardized full-field electroretinography in rabbits. Doc. Ophthalmol. 2004; 109 (2): 163–8. doi: 10.1007/s10633-004-3024 5
- Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). Doc. Ophthalmol. 2013; 126: 1–7. https://doi. org/10.1007/s10633-012-9353-y
- 46. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретинальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. Российский офтальмологический журнал. 2009; 1 (2): 18—23. [Zueva M.V., Neroev V. V., Tsapenko I.V., et al. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the method of flicker ERG of a wide range of frequencies. Russian ophthalmological journal. 2009; 1 (2): 18—23 (in Russian)].
- Rockhill R.L., Daly F.J., MacNeil M.A., Brown S.P., Masland R.H. The diversity of ganglion cells in a mammalian retina. J. Neurosci. 2002; 22 (9), 3831–43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-03831.2002
- Muraoka Y., Ikeda H.O., Nakano N., Hangai M., Toda Y. Real-time imaging of rabbit retina with retinal degeneration by using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. PloS One. 2012; 7 (4):e36135. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0036135
- Чеснокова Н.Б. Клиническое значение биохимического исследования слезной жидкости. МРЖ. 1986; VIII (3): 7–11. [Chestnokova N.B. Clinical significance of the biochemical study of the tear fluid. MRZH. 1986; VIII (3): 7–11 (in Russian)]
- Петрович Ю.А., Терехина Н.А. Биохимия слезы и ее изменение при патологии. Вопросы медицинской химии. 1990; 3: 13—9. [Petrovich Y.A., Terekhina N.A. Biochemistry of a tear and its change in pathology. Voprosy meditsinskoj khimii. 1990; 3: 13—9 (in Russian)].
- Веселова И.А., Сергеева Е.А., Македонская М.И. и др. Методы определения маркеров нейромедиаторного обмена в целях клинической диагностики. Журнал аналитической химии. 2016; 71 (12): 1235—149. [Veselova I.A., Sergeeva E.A., Makedonskaya M.I., et al. Journal of Analytical Chemistry. 2016; 71 (12): 1155—68 (in Russian)].
- Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Угрюмов М.В. Патология органа зрения как одно из проявлений болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (9): 124—31. [Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Ugrumov M.V. Ophthalmic disorders as a manifestation of Parkinson's disease. J. Neurology and Psychiatry named after Korsakov. 2017; 117 (9): 124—31 (in Russian)].
- Marzo A., Bai J., Otani S. Neuroplasticity regulation by noradrenaline in mammalian brain. Curr. Neuropharmacol. 2009 Dec; 7 (4): 286–95. doi: 10.2174/157015909790031193
- Peichl L. Alpha ganglion cells in mammalian retinae: common properties, species differences, and some comments on other ganglion cells. Vis. Neurosci. 1991; 7 (1–2):155–69. doi: 10.1017/s0952523800011020
- Famiglietti E.V. Class I and class II ganglion cells of rabbit retina: A structural basis for X and Y (brisk) cells. J. Comp. Neurol. 2004; 478: 323–346. https:// doi.org/10.1002/cne.20268
- Spehar B., Clifford C., Newell B., Taylor R.P. Universal aesthetic of fractals. Copmuters & Graphics. 2003; 27 (5): 813–20. https://doi.org/10.1016/S0097-8493(03)00154-7
- Taylor R.P., Spehar B., von Donkelaar P., Hagerhall C.M. Perceptual and physiological responses to Jackson Pollock's fractals. Front. Hum. Neurosci. 2011; 5: 1–13. https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00060
- Aks D., Sprott J. Quantifying aesthetic preference for chaotic patterns. Empir. Stud. Arts. 1996; 14 (1): 1–16. https://doi.org/10.2190/6V31-7M9R-T9L5-CDG9

- Hazard C., Kimport C., Johnson D. Fractal Music. Research Project. 1998–1999.
   Available August 2015 at http://www.tursiops.cc/fm and January 2022 at https://ru.scribd.com/document/309739163/Fractal-Music
- Pyankova S.D., Chertkova Y.D., Scobeyeva V.A., Chertkova E.R. Influence of genetic factors on perception of self-similar objects. Psychol. Subculture Phenomenol. Contemp. Tendencies Dev. 2019; doi:10.15405/epsbs.2019.07.69.
- 61. *Taylor R.P.* Reduction of physiological stress using fractal art and architecture. Leonardo. 2006; 39 (3): 245–51. doi:10.1162/leon.2006.39.3.245
- Salingaros N.A. Fractal art and architecture reduce physiological stress. J. Biourbanism. 2012; 2: 11–28. https://patterns.architexturez.net/system/files/jbu-ii-2012-2\_nikos-a-salingaros.pdf
- Teich M. C., Heneghan C., Lowen S.B., Ozaki T., Kaplan E. Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. J. Opt. Soc. Am. A. 1997; 14 (3): 529–46. doi:10.1364/josaa.14.000529
- Lowen S.B., Ozaki T., Kaplan E., Saleh B.E.A., Teich M.C. Fractal features of dark, maintained, and driven neural discharges in the cat visual system. Methods. 2001; 24: 377–94. doi: 10.1006/meth.2001.1207
- Cheung N., Donaghue K.C., Liew G., et al. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. Diabetes Care. 2009; 32 (1): 106–10. doi: 10.2337/dc08-1233
- Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. Vis Res. 2011; 51 (2): 243–50. https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.08.003

- Liu M., Duggan J., Salt T.E., Cordeiro M.F. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. Exp. Eye Res. 2011; 92: 244–50. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.014
- 88. Strettoi E., Porciatti V., Falsini B., Pignatelli V., Rossi Ch. Morphological and functional abnormalities in the inner retina of the rd/rd mouse. J. Neurosci. 2002; 22 (13): 5492–504. doi:10.1523/jneurosci.22-13-05492.2002
- Ivanova E., Yee C.W., Baldoni R., Sagdullaev B.T. Aberrant activity in retinal degeneration impairs central visual processing and relies on Cx36- containing gap junctions. Exp. Eye Res. 2016; 150: 81–9. doi: 10.1016/j.exer.2015.05.013
- Zeck G. Aberrant activity in degenerated retinas revealed by electrical imaging. Front. Cell Neurosci. 2016; 10: 25. https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00025
- Cheng W., Law P.K., Kwan H.C., Cheng R.S. Stimulation therapies and the relevance of fractal dynamics to the treatment of diseases. Open J. Regenerative Medicine. 2014; 3 (4): 73–94. doi:10.4236/ojrm.2014.34009
- Hebb D.O. The Organization of Behavior. New York: Wiley & Sons, 1949. https://doi.org/10.1002/1097-4679(195007)6:3<307::AID-JCLP2270060338>3.0.CO;2-K
- Löwel S., Singer W. Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. Science. 1992; 255 (5041): 209–12. doi: 10.1126/science.1372754
- Sehic A., Guo Sh., Cho K.-S., et al. Electrical stimulation as a means for improving vision. Am. J. Pathol. 2016; 186:2783e2797. doi:10.1016/j. ajpath.2016.07.017

**Вклад авторов в работу:** В.В. Нероев — концепция исследования, финальное одобрение статьи; М.В. Зуева — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Н.В. Нероева — анализ литературы, интерпретация результатов; Д.В. Фадеев, И.В. Цапенко, Т.Д. Охоцимская, В.И. Котелин, Т.А. Павленко — сбор, обработка и анализ данных: Н.Б. Чеснокова — интерпретация результатов работы, редактирование статьи.

**Author's contribution:** V.V. Neroev — concept of the study, final approval of the article; M.V. Zueva — concept and design of the study, writing and editing of the article; N.V. Neroeva — literature analysis, interpretation of the results; D.V. Fadeev, I.V. Tsapenko, T.D. Okhotsimskaya, V.I. Kotelin, T.A. Pavlenko — data collection processing and analysis; N.B. Chesnokova — interpretation of the results, editing of the article.

Поступила: 21.03.2022. Переработана: 01.04.2022. Принята к печати: 05.04.2022 Originally received: 21.03.2022. Final revision: 01.04.2022. Accepted: 05.04.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID: 0000-0002-0161-5010

**Владимир Владимирович Нероев** — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, директор, ORCID: 0000-0002-8480-0894

**Наталия Владимировна Нероева** — канд. мед. наук, врач отдела патологии сетчатки, ORCID: 0000-0003-1038-2746

**Денис Владимирович Фадеев** — научный сотрудник научного экспериментальной центра, ORCID: 0000-0003-1858-2005

**Ирина Владимировна Цапенко** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID ID: 0000-0002-0148-8517

**Татьяна Дмитриевна Охоцимская** — канд. мед. наук, врачофтальмолог отделения патологии сетчатки, ORCID: 0000-0003-1121-4314

Владислав Игоревич Котелин — научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID: 0000-0003-4675-9648

**Татьяна Аркадьевна Павленко** — канд. мед. наук, руководитель отдела патофизиологии и биохимии, клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8032-4248

**Наталия Борисовна Чеснокова** — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии, ORCID: 0000-0002-7856-8005

**Для контактов:** Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Marina V. Zueva — Dr. Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID: 0000-0002-0161-5010

 $\begin{tabular}{ll} \textbf{Vladimir V. Neroev} - a cade mician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of pathology of the retina and optic nerve, director, ORCID: 0000-0002-8480-0894 \end{tabular}$ 

Nataliya V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID: 0000-0003-1038-2746

**Denis V. Fadeev** — researcher, scientific experimental center, ORCID: 0000-0003-1858-2005

**Irina V. Tsapenko** — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID: 0000-0002-0148-8517

**Tatiana D. Okhotsimskaya** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID: 0000-0003-1121-4314

**Vladislav I. Kotelin** — researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID: 0000-0003-4675-9648

**Tatiana A. Pavlenko** — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry, clinical diagnostic laboratory, ORCID: 0000-0001-8032-4248

**Natalia B. Chesnokova** — Dr. of Biol. Sci., professor, chief specialist, department of pathophysiology and biochemistry, ORCID: 0000-0002-7856-8005

Contact information: Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru

#### ЭКПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-112-117

## Изменение активности альфа-2-макроглобулина и содержания эндотелина в слезной жидкости при моделировании атрофии ретинального пигментного эпителия у кроликов

Н.В. Нероева, Н.Б. Чеснокова ≅, Л.А. Катаргина, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, П.А. Илюхин, О.А. Уткина ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель** работы — оценить возможность использования определения уровня альфа-2-макроглобулина (lpha,-МГ) и эндотелина-1(ЭТ-1) в слезной жидкости (СЖ) для характеристики локальных метаболических сдвигов при моделировании атрофии ретинального пигментного эпителия (РПЭ). **Материал и методы.** Для воспроизведения модели атрофии РПЭ использовали 22 кролика породы новозеландский альбинос, которым в один глаз субретинально вводили бевацизумаб или физиологический раствор. Забор СЖ проводили до и через 3 мес после инъекции. Во второй серии эксперимента слезу забирали до и на 3, 14 и 21-е сутки после введения бевацизумаба. В СЖ определяли активность  $\alpha_{\gamma}$ -М $\Gamma$  ферментативным методом и концентрацию  $\Im T$ -1 методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** В СЖ кроликов активность  $\alpha$ ,-М $\Gamma$  через 3 мес после введения бевацизумаба оставалась в пределах нормы, а после введения физиологического раствора была повышена в среднем вдвое. Содержание ЭТ-1 в СЖ кроликов на 3-и сутки после введения бевацизумаба достоверно увеличивалось как в оперированном, так и парном глазу более чем в 1,5 раза. Заключение. Субретинальное введение бевацизумаба не оказывает длительного повреждающего воздействия на сетчатку в отличие от введения физиологического раствора, которое ведет к повышению активности 2-МГ в слезе. Кратковременное увеличение содержания  $\Im T$ -1 в слезе после введения бевацизумаба может свидетельствовать о повышении тонуса сосудов глаза в этот период. Исследование активности  $\alpha_2$ - $M\Gamma$ и содержания  $\Im T$ -1 в СЖ может быть использовано для мониторинга локальных метаболических сдвигов при воспроизведении атрофии РПЭ, а также для оценки течения посттрансплантационного процесса и адекватности проводимой терапии.

Ключевые слова: альфа-2-макроглобулин; эндотелин-1; слезная жидкость; атрофия ретинального пигментного эпителия; бевацизумаб

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Чеснокова Н.Б., Катаргина Л.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Илюхин П.А., Уткина О.А. Изменение активности альфа-2-макроглобулина и содержания эндотелина в слезной жидкости при моделировании атрофии ретинального пигментного эпителия у кроликов. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 112-7. https://doi. org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-112-117

## Changes of alpha-2-macroglobulin activity in tear fluid in experimental retinal pigment epithelium atrophy of rabbits

Natalia V. Neroeva, Natalia B. Chesnokova <sup>⊠</sup>, Ludmila A. Katargina, Tatiana A. Pavlenko, Olga V. Beznos, Pavel A. Ilyukhin, Olga A. Utkina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia nchesnokova2012@yandex.ru

**Purpose.** To assess the validity of alpha-2-macroglobulin ( $\alpha_2$ -MG) activity and endothelin-1 (ET-1) concentration for the characterization of local metabolic disorders in experimental retinal pigment epithelium atrophy (RPE). **Material and methods.** To reproduce RPE atrophy, 22 New Zealand Albino rabbits were given a subretinal injection of bevacizumab or saline. Tear fluid was collected before the injection and 3 months after it. In the second series of the experiment, tear fluid was also collected on the 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th days after bevacizumab injection. Tear fluid was analyzed for the activity of  $\alpha_2$ -MG using the fermentation method and for ET-1 concentration by the immunoenzymatic method. **Results.** 3 months after bevacizumab injection,  $\alpha_2$ -MG activity in the tear remained normal, while after saline injection it was, on average, twice as high as the initial one. ET-1 concentration showed a significant increase of over 1.5 times on the 3rd day after bevacizumab injection both in the tear of the operated and the contralateral eyes. **Conclusion.** Subretinal bevacizumab injection had no significant lasting damaging effect on the retina, as opposed to saline injection that led to an increase of  $\alpha_2$ -MG activity in the tear. A transitory increase of ET-1 concentration in the tears after bevacizumab injection may indicate vascular tone elevation in the eye during this period. The study of  $\alpha_2$ -MG activity and ET-1 concentration in the tear may be used to monitor local metabolic shifts in experimental RPE atrophy development, as well as to assess the post-transplantation process and therapy adequacy.

**Keywords:** alpha-2-macroglobulin; endothelin-1; tear fluid; retinal pigment epithelium atrophy; bevacizumab **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Neroeva N.V., Chesnokova N.B., Katargina L.A., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Ilyukhin P.A., Utkina O.A. Changes of alpha-2-macroglobulin activity in tear fluid in experimental retinal pigment epithelium atrophy of rabbits. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 112-7 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-112-117

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является наиболее распространенной причиной необратимой потери зрения у лиц старше 65 лет в развитых странах. Около 200 млн человек во всем мире страдают этим заболеванием, и на него приходится 9% всех случаев слепоты [1]. Основным фактором, приводящим к необратимой потере зрения при ВМД и других патологиях сетчатки, таких как пигментный ретинит, врожденные дистрофии сетчатки и др., является нарушение функционирования и атрофия клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ). Возможности терапии этих заболеваний крайне ограничены и не всегда приводят к положительным результатам. Большие перспективы открывает разработка методов пересадки РПЭ, и в настоящее время в этом направлении во всем мире проводится много исследований [2-4]. Плюрипотентные стволовые клетки, получаемые путем генетического репрограммирования дифференцированных клеток, можно дифференцировать в клетки пигментного эпителия сетчатки, что открывает возможности для клеточной терапии при атрофии РПЭ [5].

Для разработки метода пересадки РПЭ, помимо создания клеточной культуры, способной заменить пигментный эпителий, требуется воспроизвести адекватную модель атрофии РПЭ, доставить в область атрофии клетки и создать условия для их приживления. В последние годы с целью изучения данной патологии были предложены различные экспериментальные модели [6, 7].

В мировой офтальмологической практике широко применяется анти-VEGF-терапия, однако после нее могут возникать вторичные атрофические изменения РПЭ. В связи с этим представляется актуальным применение анти-VEGFпрепаратов для моделирования атрофии РПЭ [2]. При моделировании атрофии РПЭ и пересадке клеток необходимо проводить оценку состояния сетчатки. Современные методы офтальмологического обследования (оптическая когерентная томография (ОКТ), ультразвуковые и электрофизиологические исследования) позволяют прижизненно неинвазивно выявлять тончайшие структурные и функциональные изменения в сетчатке. Однако этим изменениям предшествуют метаболические сдвиги, которые можно выявить с помощью исследования слезной жидкости (СЖ), получаемой неинвазивным путем и позволяющей оценивать динамику локального процесса в глазу на всех этапах. Нервная и гуморальная регуляция продукции СЖ находится в тесной взаимосвязи с регуляцией всех тканевых структур глаза, поэтому изменение метаболических процессов в СЖ отражает изменение метаболизма не только структур, омываемых ею, но и внутриглазных, в том числе сетчатки [8]. Исследование состава СЖ в качестве неинвазивного метода оценки течения послеоперационного процесса при моделировании атрофии РПЭ и прогноза возникновения осложнений после трансплантации клеток представляется перспективным и ранее не проводилось. В качестве биомаркеров для оценки течения указанных процессов нами были выбраны высокомолекулярный белок альфа 2-макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ) и пептид эндотелин-1 (ЭТ-1), присутствующие в СЖ.

Белок острой фазы воспаления α<sub>3</sub>-МГ участвует в регуляции множества физиологических процессов в норме и при патологии [9, 10]. Он обладает очень широким спектром действия благодаря способности блокировать активность протеолитических ферментов всех классов и выводить их из организма. Поэтому α<sub>2</sub>-МΓ участвует в регуляции практически всех протеолитических каскадов в иммунной системе, системе гемостаза, ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой системах и др. Этот белок связывает, транспортирует или удаляет множество соединений, включая цитокины, факторы роста, аполипопротеины. Обладая шаперонной активностью, α<sub>2</sub>-МΓ поддерживает правильную конфигурацию белков, предотвращая их агрегацию, которая происходит при патологических процессах, в том числе нейродегенеративных. Показано участие  $\alpha_2$ -МГ в регуляции метаболических процессов как в центральной нервной системе (ЦНС), так и сетчатке [11]. При нейродегенеративных заболеваниях ЦНС обнаружено увеличение содержания α<sub>2</sub>-МГ в биологических жидкостях: в спинномозговой жидкости при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [12, 13] и в СЖ при болезни Паркинсона [14]. Изменение уровня α,-МГ в этих биологических жидкостях рассматривается в качестве биомаркера нейродегенеративных заболеваний ЦНС и может быть использовано для контроля эффективности проводимой терапии [13].

ЭТ-1 — это олигопептид, который является самым сильным и продолжительным по действию из всех известных вазоконстрикторов. Помимо регуляции тонуса сосудов ЭТ-1 оказывает влияние на клеточную пролиферацию и миграцию, ангиогенез, апоптоз, на все звенья свертывающей системы крови, синтез коллагена, обеспечение нейроваскулярных взаимодействий и многие другие процессы, а также считается маркером повреждения эндотелия сосудов [15]. В сетчатке присутствуют все компоненты эндотелиновой системы, и изменение их содержания наблюдается практически при любой ретинальной патологии [16]. ЭТ-1 играет важную роль в ауторегуляции ретинальных сосудов и нейроваскулярных взаимодействиях, необходимых для обеспечения этого процесса, участвует в патогенезе дегенеративных процессов в сетчатке [17]. В условиях гипоксии ЭТ-1 ускоряет индуцированную глутаматом гибель нейронов сетчатки [18]. Повышение уровня ЭТ-1, происходящее при многих патологических процессах в сетчатке, является одним из важнейших патогенетических факторов, вызывающих апоптоз ганглиозных клеток. Ранее было показано, что концентрация ЭТ-1 в СЖ повышается при глаукоме и диабетической ретинопатии, при которых происходят нейродегенеративные процессы в сетчатке [19]. Обоснованием выбора ЭТ-1 в качестве биомаркера в настоящей работе послужили также данные о том, что интравитреальное введение антиангиогенных препаратов, нейтрализующих действие VEGF, вызывает увеличение содержания ЭТ-1 в водянистой влаге [20]. Кроме того, показано, что увеличение содержания ЭТ-1 в крови является надежным индикатором наличия васкулопатии аллотрансплантата при пересадке сердца [21].

**ЦЕЛЬ** работы — оценить возможность использования определения уровня  $\alpha_2$ -МГ и ЭТ-1 в СЖ для характеристики состояния сетчатки экспериментальных животных с различными моделями атрофии РПЭ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 22 кролика (44 глаза) породы новозеландский альбинос (самцы в возрасте 2,5—3 мес

весом около 2,0 кг). Работа проводилась согласно правилам использования экспериментальных животных и в соответствии с международными принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и принципами гуманности, изложенными в директиве Европейского сообщества (86/609/EC).

Атрофию РПЭ моделировали путем субретинального введения в один глаз физиологического раствора (0,9% NaCl) или раствора бевацизумаба, содержащего 0,025 мг препарата, ранее описанным методом [22]. Парный глаз оставался интактным.

В первую серию экспериментов включены кролики, у которых забор СЖ проводили через 3 мес после воспроизведения модели атрофии РПЭ с помощью бевацизумаба (7 животных) или физиологического раствора (7 животных). Для определения нормального уровня активности  $\alpha_2$ -МГ в СЖ у всех животных (14 кроликов, 28 глаз) была взята СЖ до начала эксперимента.

Во вторую серию экспериментов вошли кролики, у которых модель атрофии РПЭ воспроизводили путем субретинального введения бевацизумаба, а забор СЖ проводили до и далее на 3, 14 и 21-е сутки после операции (8 животных).

СЖ забирали из обоих глаз с помощью кружков из фильтровальной бумаги  $\emptyset$  5 мм, которые помещали за нижнее веко на 5 мин, затем компоненты слезы элюировали в течение 20 мин физиологическим раствором в соотношении 50 мкл на один кружок, центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, и супернатант использовали для исследований. В элюате слезы определяли активность  $\alpha_2$ -МГ ферментативным методом со специфическим субстратом N-бензоил-DLаргинин-р-нитроанилидом (БАПНА) [23]. Активность  $\alpha_2$ -МГ выражали в нмоль/мин мл слезы. Измерения проводили на фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США). Концентрацию ЭТ-1 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью диагностического набора ELISA kit for Endothelin-1 (Clone Corp, США).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистического пакета Microsoft Excel и Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий между группами с уровнем значимости не менее 95% был применен непараметрический U-критерий Манна — Уитни.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение активности  $\alpha_2$ -МГ в СЖ кроликов на поздних сроках (3 мес) после воспроизведения модели атрофии РПЭ путем введения физиологического раствора или бевацизумаба выявило различия между этими группами животных. В СЖ кроликов, у которых воспроизводили модель атрофии РПЭ путем введения раствора бевацизумаба, уровень активности  $\alpha_2$ -МГ оставался в пределах нормы. При введении физиологического раствора в опытном глазу активность  $\alpha_2$ -МГ в этот период достоверно повышалась в среднем вдвое. При этом активность  $\alpha_2$ -МГ в СЖ опытного глаза статистически достоверно превышала активность в парном глазу (рис. 1). В парном глазу отклонений активности  $\alpha_2$ -МГ в СЖ от нормы в обеих группах не отмечено.

Поскольку для воспроизведения модели атрофии РПЭ для дальнейшей работы был выбран бевацизумаб, то задачей следующего этапа исследований явилось изучение активности  $\alpha_2$ -МГ и содержания ЭТ-1 в СЖ в ранний период после его введения. Обнаружено, что при данном способе моделирования активность  $\alpha_2$ -МГ в СЖ не изменялась на ранних этапах после операции (таблица). Это свидетельствует о низкой травматичности операции и эффективности ее медикаментозного сопровождения.

Содержание ЭТ-1 в слезе кроликов на 3-и сутки после введения бевацизумаба достоверно увеличивалось как в оперированном, так и парном глазу более чем в 1,5 раза (рис. 2). Увеличение ЭТ-1 в слезе, по-видимому, отражает кратковременную реакцию сосудов глаза на оперативное вмешательство.

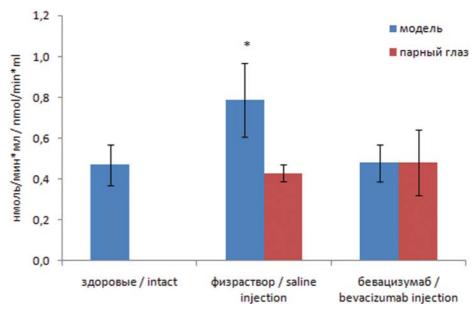
#### ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на большое количество экспериментальных работ по воспроизведению модели атрофии РПЭ и его пересадке, исследования состава СЖ в этих работах не проводилось. Нами впервые проведена оценка возможности использования СЖ для характеристики локальных метаболических сдвигов при воспроизведении разных моделей атрофии РПЭ у кроликов с целью выявления в СЖ биологически активных соединений, изменение содержания которых можно было бы использовать для мониторинга посттрансплантационного процесса и раннего прогноза осложнений.

Определение активности  $\alpha_2$ -МГ в СЖ кроликов на поздних сроках (3 мес) после воспроизведения модели атрофии РПЭ путем введения физиологического раствора или бевацизумаба выявило различия между этими группами животных. Введение физиологического раствора вызывало в среднем по группе практически двукратное увеличение активности α,-МГ в СЖ оперированного глаза, при этом в парном глазу активность оставалась на уровне нормы. При введении бевацизумаба изменений активности α,-МГ в СЖ оперированного и парного глаза не выявлено. При динамическом наблюдении за животными обеих групп по данным ОКТ и исследования аутофлюоресценции стойкая дегенерация РПЭ визуализировалась с 30-го дня после хирургического вмешательства, но в разные сроки наблюдения не было обнаружено существенных различий между группами. В обеих группах в зоне оперативного вмешательства определялось истончение нейроэпителия и хориоидеи, атрофия РПЭ, утрата хориокапилляров. На снимках аутофлюоресценции глазного дна определялась зона гипофлюоресценции с точечными участками гиперфлюо-

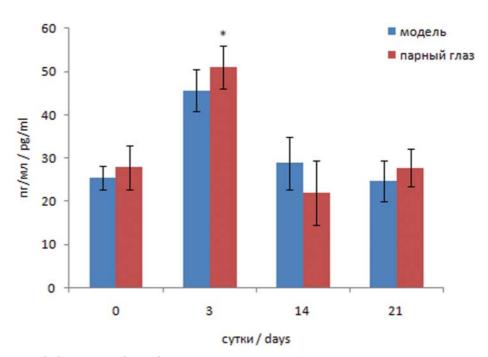
ресценции вокруг. Результаты морфологического исследования показали, что физиологический раствор оказывает более выраженный негативный эффект на РПЭ, сетчатку и хориоидею [2].

Повышенный уровень активности  $\alpha_2$ -МГ в СЖ через 3 мес после субретинального введения физиологического раствора свидетельствует о незавершенности активного де-



**Рис. 1.** Активность  $\alpha_2$ -МГ в СЖ кроликов через 3 мес после моделирования атрофии РПЭ.  $^*$  — p < 0.01 по сравнению с парным глазом

**Fig. 1.** Alpha 2-MG activity in tears of rabbits 3 months after the retinal pigment epithelium atrophy. Blue bars — operated eye, red bars — controlateral eye. \* — p < 0.01 as compared to the controlateral eye



**Рис. 2.** Содержание ЭТ-1 в СЖ кроликов после моделирования атрофии пигментного эпителия с помощью бевацизумаба. \* — p < 0,01 по сравнению с исходным уровнем **Fig. 2.** ET-1 concentration in tears of rabbits with retinal pigment epithelium atrophy modelled via the bevacizumab injection. Blue bars — operated eye, red bars — controlateral eye. \* — p < 0.01 as compared to the initial level

структивного процесса в сетчатке, тогда как после введения бевацизумаба активность  $\alpha_2$ -М $\Gamma$  в этот период находится на уровне нормы, что означает отсутствие активного посттравматического воспалительного процесса.

Целью второй серии исследований явилось изучение активности  $\alpha_2$ -МГ и содержания ЭТ-1 в СЖ в первые 3 нед после воспроизведения модели атрофии РПЭ с помощью

**Таблица.** Активность  $\alpha_{3}$ -МГ в СЖ кроликов после субретинального введения бевацизумаба (нмоль/мин  $\times$  мл) Table. Alpha 2-MG activity in tears of rabbits with retinal pigment epithelium atrophy modelled via the bevacizumab subretinal injection  $(nmol/min \times ml)$ 

Глаза Eyes	До операции Before injection	3-и сутки Day 3	14-е сутки Day14	21-е сутки Day 21
Модель Model eye n = 8	$0,57 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,27$
Парный глаз Controlateral eye n = 8	$0,54 \pm 0,05$	$0,60 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,41$

бевацизумаба. Полученные результаты показали отсутствие изменения активности α,-МГ в СЖ в ранние сроки после введения бевацизумаба, по-видимому, потому, что в этот период проводилась адекватная противовоспалительная терапия. Однако на 3-и сутки после введения бевацизумаба происходило существенное увеличение содержания ЭТ-1 в СЖ оперированного и парного глаза. Ввиду сильного вазоконстрикторного действия ЭТ-1 это может свидетельствовать о повышении тонуса сосудов глаза в этот период не только в оперированном, но и парном глазу. Однако уже на 14-е сутки содержание ЭТ-1 в СЖ нормализовалось.

Таким образом, при различных способах воспроизведения модели атрофии РПЭ, которая затрагивает очень небольшую по площади область сетчатки, по активности α,-МГ и содержанию ЭТ-1 в СЖ можно судить о характере течения посттравматического процесса и адекватности проводимой терапии. Исследование СЖ при глазной патологии можно отнести к развиваемому в настоящее время направлению в клинической диагностике и особенно в трансплантологии жидкостной биопсии, когда для оценки патологического процесса во внутренних органах, чтобы дополнительно не травмировать ткани, используют биологические жидкости, метаболизм которых связан с обменными процессами в этом органе. Так, определение уровня ЭТ-1 и α,-МГ в биологических жидкостях используется для оценки состояния трансплантатов внутренних органов [21, 24]. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что исследование метаболических процессов в СЖ. в частности уровня ЭТ-1 и α<sub>2</sub>-МГ. может быть использовано для мониторинга посттрансплантационного процесса и адекватности проводимой терапии при пересадке РПЭ.

#### выволы

- 1. Определение концентрации α<sub>2</sub>-МГ в СЖ через 3 мес после воспроизведения модели атрофии РПЭ у кроликов показало, что при моделировании с помощью физиологического раствора наблюдается реакция со стороны СЖ, отражающая его продолжительное повреждающее воздействие. При моделировании атрофии РПЭ путем введения бевацизумаба такой реакции не отмечено, что свидетельствует о менее агрессивном характере повреждения по сравнению с таковым при введении физиологического раствора.
- 2. Существенное увеличение содержания ЭТ-1 в СЖ оперированного и парного глаза на 3-е сутки после введения бевацизумаба свидетельствует о возможном повышении тонуса сосудов обоих глаз в этот период. Эта реакция носит временный характер и на 14-е сутки уже не выявляется.
- 3. На основании полученных результатов можно предположить, что определение активности α<sub>2</sub>-МΓ и концентрации ЭТ-1 в СЖ может быть использовано в качестве неинвазивного метода для мониторинга характера течения посттрансплантационного процесса при пересадке РПЭ,

оценки эффективности медикаментозной терапии и раннего прогноза осложнений.

#### Jumepamypa/References

- Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2014; 2 (2): e106-e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-16
- Нероева Н.В., Нероев В.В., Илюхин П.А. и др. Моделирование атрофии ретинального пигментного эпителия. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 58-63. [Neroeva N.V., Neroev V.V., Ilyukhin P.A., et al. Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 58-63 (in Russian)]. doi:10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63
- M'Barek B.K., Habeler W., Monville C. Stem cell-based RPE therapy for retinal diseases: engineering 3D tissues amenable for regenerative medicine. Adv. Exp. Med. Biol. 2018; 1074; 625-662. doi:10.1007/978-3-319-75402-4
- Zarbin M., Sugino I.E. Concise Review: Update on retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration. Stem Cells Transl. Med. 2019; 8 (5): 466-77. doi: 10.1002/sctm.18-0282
- Харитонов А.Е., Сурдина А.В., Лебедева О.С., Богомазова А.Н., Лагаркова М.А. Возможности использования плюрипотентных стволовых клеток для восстановления поврежденного пигментного эпителия сетчатки глаза. Acta Naturae 2018; 10 (3): 30-9. [Kharitonov A.E., Surdina A.V., Lebedeva O.S., Bogomazova A.N., Lagarkova M.A. Possibilities for using pluripotent stem cells for restoring damaged eye retinal pigment epithelium. Acta Naturae. 2018; 10 (3): 30-9 (in Russian)].
- Seah I., Liu Z., Soo Lin Wong D., et al. Retinal pigment epithelium transplantation in a non-human primate model for degenerative retinal diseases. J. Vis. Exp. 2021; 172. doi: 10.3791/62638
- Нероев В.В., Нероева Н.В., Зуева М.В. и др. Электроретинографические признаки ремоделирования сетчатки после индукции атрофии пигментного эпителия сетчатки в эксперименте. Вестник офтальмологии. 2021; 137 (4): 24-30. [Neroev V.V., Neroeva N.V., Zueva M.V., et al. Electroretinographic signs of retinal remodeling after experimental induction of retinal pigment epithelium atrophy. Vestnik oftal'mologii. 2021;137 (4): 24-30 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma202113704124
- 8. Безнос О.В., Чеснокова Н.Б. Методические подходы и интерпретация биохимических исследований слезной жидкости в офтальмологии. Российский офтальмологический журнал 2012; 5 (2): 101-6. [Beznos O.V., Chesnokova N.B. Methodic approaches and interpretation of biochemical analyses of tear fluid in ophthalmology. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (2): 101-6 (in Russian)].
- Rehman A.A., Ahsan H., Khan F.H. α-2-Macroglobulin: a physiological guardian. J. Cell. Physiol. 2013; 228 (8): 1665–1675. doi: 10.1002/jcp.24266
- Cater J.H., Wilson M.R., Wyatt A.R. Alpha-2-Macroglobulin, a hypochloriteregulated chaperone and immune system. Modulator Oxid. Med. Cell Longev. 2019; 2019: 5410657. doi: 10.1155/2019/5410657
- Barcelona P.F., Luna J.D., Chiabrando G.A., et al. Immunohistochemical localization of low density lipoprotein receptor-related protein 1 and alpha(2)-Macroglobulin in retinal and choroidal tissue of proliferative retinopathies. Exp. Eye Res. 2010; 91 (2): 264-72. doi: 10.1016/j.exer.2010.05.017
- Varma V.R., Varma S., An Y., et al. Alpha-2 macroglobulin in Alzheimer's Disease: a marker of neuronal injury through the RCAN1 pathway. Mol. Psychiatry. 2017; 22 (1): 13-23. doi: 10.1038/mp.2016.206
- Gupta A.K., Pokhriyal R., Khan M.I., et al. Cerebrospinal fluid proteomics for identification of α,-macroglobulin as a potential biomarker to monitor pharmacological therapeutic efficacy in dopamine dictated disease states of Parkinson's disease and schizophrenia. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019; 15:2853-67. doi: 10.2147/NDT.S214217
- Bogdanov V., Kim A., Nodel M., et al. A pilot study of changes in the level of catecholamines and the activity of alpha-2-macroglobulin in the tear fluid of

- patients with Parkinson's disease and parkinsonian mice. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (9): 4736. doi: 10.3390/ijms22094736
- Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В. Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (1): 117–23. [Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Grigoriev A.V. The role of the endothelin system in the pathogenesis of eye diseases. Vestnik ophthalmologii. 2020; 136 (1): 117–23 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2020136011117
- 16. Torbidoni V., Iribarne M., Ogawa L., et al. Endothelin-1 and endothelin receptors in light-induced retinal degeneration. Exp. Eye Res. 2005; 81 (3): 265–75. doi:10.1016/j.exer.2004.12.024
- Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. EPMA J. 2015; 6: 21. doi:10.1186/s13167-015-0043-1
- Kobayashi T., Oku H., Fukuhara M., et al. Endothelin-1 enhances glutamateinduced retinal cell death, possibly through ETA receptors. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46 (12): 4684–90. doi:10.1167/iovs.05-0785
- Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Н.Г. и др. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (4): 20–3. [Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Davydova N.G., et al. Level of

- tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (4): 20–3 (in Russian)].
- Cabral T., Lima L.H., Mello L.G.M., et al. Bevacizumab injection in patients with neovascular age-related macular degeneration increases angiogenic biomarkers. Ophthalmol. Retina. 2018; 2 (1): 31–7. doi:10.1016/j.oret.2017.04.004
- Parikh R.V., Khush K., Pargaonkar V.S., et al. Association of endothelin-1 with accelerated cardiac allograft vasculopathy and late mortality following heart transplantation. J. Card. Fail. 2019; 25 (2): 97–104. doi:10.1016/j. cardfail.2018.12.001
- 22. *Нероева Н.В., Нероев В.В., Катаргина Л.А. и др.* Способ моделирования атрофии ретинального пигментного эпителия. Патент РФ № 2709247; 2019. [*Neroeva N.V., Neroev V.V., Katargina L.A., et al.* The way of modeling of the retinal pigment epithelium atrophy. RU Patent № 2709247; 2019 (in Russian)].
- Chuang W.H., Liu P.C., Hung C.Y., Lee K.K. Purification, characterization and molecular cloning of alpha-2-macroglobulin in cobia, Rachycentron canadum. Fish Shellfish Immunol. 2014; 41 (2): 346–55. doi: 10.1016/j.fsi.2014.09.016
- Janciauskiene S., Royer P.J., Fuge J., et al. Plasma acute phase proteins as predictors of chronic lung allograft dysfunction in lung transplant recipients. J. Inflamm. Res. 2020; 13:1021-8. doi: 10.2147/JIR.S272662

**Вклад авторов в работу:** Н.В. Нероева — научное редактирование; Н.Б. Чеснокова — концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование; Л.А. Катаргина — концепция и дизайн исследования; О.В. Безнос — проведение исследований, обработка данных, подготовка иллюстраций; П.А. Илюхин — воспроизведение экспериментальных моделей; Т.А. Павленко, О.А. Уткина — провеление исследований

**Authors' contribution:** N.V. Neroeva — scientific editing; N.B. Chesnokova — concept and research design, article writing, scientific editing; L.A. Katargina — concept and research design; O.V. Beznos — data collection and processing, preparation of illustrations; P.A. Ilyukhin — experimental modeling; T.P. Pavlenko; O.A. Utkina — animal clinical examination, data collection and processing.

Поступила: 26.01.2022. Переработана: 01.03.2022. Принята к печати: 01.03.2022 Originally received: 26.01.2022. Final revision: 01.03.2022. Accepted: 01.03.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Наталья Владимировна Нероева** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Наталья Борисовна Чеснокова** — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии

**Людмила Анатольевна Катаргина** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе

**Татьяна Аркадьевна Павленко** — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии

Ольга Валерьевна Безнос — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии

**Павел Андреевич Илюхин** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва **Ольга Александровна Уткина** — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Для контактов: Наталья Борисовна Чеснокова, nchesnokova2012@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve

**Natalya B. Chesnokova** — Dr. of Biol. Sci., professor, chief specialist, department of pathophysiology and biochemistry

**Lyudmila A. Katargina** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of children's eye pathology, deputy director

**Tatyana A. Pavlenko** — Cand. of Med. Sci., head, department of patophysiology and biochemistry

 ${f Olga\ V.\ Beznos}$  — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

**Pavel A. Ilyukhin** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, researcher, department of pathology of the retina and optic nerve

Olga A. Utkina — PhD student, department of pathology of the retina and optic nerve

Contact information: Natalya B. Chesnokova, nchesnokova2012@yandex.ru





https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-118-122

## Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде глазных капель при ишемических процессах в глазу

Н.Б. Чеснокова<sup>1</sup>, О.А. Кост<sup>2</sup>, О.В. Безнос<sup>1 ⊠</sup>, А.В. Григорьев<sup>1</sup>, П.В. Биневский<sup>2</sup>, Т.А. Павленко<sup>1</sup>

 $extbf{ extit{Herb}}$  работы — оценить влияние местного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента ( $uA\Pi\Phi$ ) эналаприлата в виде глазных капель на интенсивность кровотока в сосудах глаза, выраженность гипоксии, активность  $A\Pi\Phi$  и общую антиоксидантную активность (АОА) в водянистой влаге кроликов с экспериментальной ишемией глаза. Материал и методы. Транзиторную ишемию глаза у 30 кроликов породы шиншилла воспроизводили путем субконъюнктивального введения 0,2мл 1 % фенилэфрина. Степень выраженности ишемии оценивали по величине минутного объема кровотока (МОК), который определяли с помощью офтальмоплетизмографии. Эналаприлат  $0,125\,\%$  применяли в виде инстилляций. Активность  $A\Pi\Phi$  в водянистой влаге измеряли спектрофлюорометрическим методом со специфическим субстратом 0,1 мМ Z-Phe-His-Leu. Выраженность гипоксии оценивали по уровню лактата в водянистой влаге, который измеряли ферментативным амперометрическим методом. Уровень AOA определяли путем регистрации кинетики хемилюминесценции в модельной системе «гемоглобин —  $H_2O_2$  люминол». **Результаты.** Однократная инстилляция и $A\Pi\Phi$  в здоровый интактный глаз кролика вызывает уменьшение MOK и активности  $A\Pi\Phi$  в водянистой влаге. При ишемии активность  $A\Pi\Phi$  и уровень лактата в водянистой влаге увеличиваются, в то время как АОА снижается. Инстилляция иАПФ на фоне ишемии приводит к нормализации МОК, активности АПФ, концентрации лактата и AOA в водянистой влаге. Заключение. При инстилляционном способе введения и $A\Pi\Phi$  способны проникать во внутренние структуры глаза. Инстилляция и $A\Pi\Phi$  на фоне ишемии глаза вызывают значительное увеличение глазного кровотока и снижение повышенной при ишемии активности  $A\Pi\Phi$  во внутриглазной жидкости. Противоишемический эффект и $A\Pi\Phi$ сопровождается антигипоксическим и антиоксидантным действием. Таким образом, иАПФ в виде глазных капель могут найти применение в офтальмологии в качестве противоишемического средства.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; гипоксия; ишемия глаза; водянистая влага; антиоксидантная активность; лактат; офтальмоплетизмография Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Безнос О.В., Григорьев А.В., Биневский П.В., Павленко Т.А. Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде глазных капель при ишемических процессах в глазу. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 118-22. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-118-122

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

 $<sup>^2</sup>$  ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

## Experimental evidence for the topical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in eye drops for eye ischemia treatment

Natalya B. Chesnokova¹, Olga A. Kost², Olga V. Beznos¹ <sup>™</sup>, Andrey V. Grigoryev¹, Peter V. Binevski², Tatyana A. Pavlenko¹

**Purpose:** to evaluate the topical use effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (iACE) Enalaprilat in eye drops on eye blood flow volume, hypoxia degree, ACE activity, and total antioxidant activity (TAA) in aqueous humor of rabbits with experimental ocular ischemia. **Material and methods.** Transient ocular ischemia in 30 Chinchilla rabbits was induced by subconjunctivally injecting 0.2 ml of 1 % Phenylephrine. Ocular ischemia degree was assessed by the minute volume of blood flow (MBF), determined with the help of ophthalmic plethysmography. 0.125 % Enalaprilat was administered by instillations. ACE activity in aqueous humor was measured using a spectrofluorometric assay with 0.1 mM Z-Phe-His-Leu substrate; the degree of hypoxia was estimated by the level of lactate in aqueous humor, which was determined by the enzymatic amperometric method. TAA was determined by registering chemiluminescence kinetics in the hemoglobin- $H_2O_2$ -luminol model system. **Results.** A single instillation of iACE in the intact rabbit eye caused a decline of MBF value and ACE activity in aqueous humor. In ocular ischemia, ACE activity and the lactate level in aqueous humor are increasing, while TAA is decreasing. Enalaprilat instillation in the eyes with ischemia lead to the normalization of MBF, ACE activity, lactate level and TAA in aqueous humor. **Conclusion.** Topical iACE in eye drops can penetrate eye tissues. Instillations of iACE during ischemia cause a remarkable increase of eye blood flow and reduce ACE activity, which is increased in ischemia. The anti-ischemic effect of iACE is accompanied by antihypoxant and antioxidant effects. Thus, iACE in eye drops can be used in ophthalmology as an anti-ischemic agent.

**Keywords:** angiotensin-converting enzyme; angiotensin-converting enzyme inhibitors; hypoxia; ocular ischemia; aqueous humor; antioxidant activity; lactate; ophthalmic plethysmography

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Chesnokova N.B., Kost O.A., Beznos O.V., Grigoryev A.V., Binevski P.V., Pavlenko T.A. Experimental evidence for the topical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in eye drops for eye ischemia treatment. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 118-22 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-118-122

Ишемия тканей глаза является ведущим звеном патогенеза многих заболеваний, таких как ретинопатии различной этиологии, глаукома, травмы глаза, ишемический синдром и др. [1, 2]. Она приводит к тканевой гипоксии, окислительному стрессу и может провоцировать патологическую неоваскуляризацию сетчатки и гибель ганглиозных клеток [3].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важнейшую роль в регуляции кровообращения. Ключевым компонентом РАС является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — Zn-карбоксипептидаза с двумя каталитическими центрами. АПФ катализирует образование вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II) из ангиотензина I (АТ I) и расщепление вазодилататора брадикинина. Сочетание этих факторов приводит в конечном счете к уменьшению интенсивности кровотока [4].

Ингибиторы АПФ (иАПФ) широко используются для лечения артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. В последнее время появляется все больше сведений о функциональном значении локальной РАС в глазу, где ее компоненты синтезируются и работают независимо от циркуляторной РАС [7, 8]. Известно, что инстилляции иАПФ снижают внутриглазное давление (ВГД) [9, 10]. Это означает, что они способны проникать в ткани глаза не только из кровотока, но и с поверхности глаза,

проходя через конъюнктиву, склеру и роговицу. Ранее нами было показано, что и  $A\Pi\Phi$  в виде глазных капель уменьшают воспаление и ускоряют восстановление кровообращения в зоне послеожоговой ишемии при щелочном ожоге глаза [11].

**ЦЕЛЬ** работы — оценить влияние и АП $\Phi$  в виде глазных капель на интенсивность кровотока в глазу, выраженность ишемии и тканевой гипоксии, активность АП $\Phi$  и антиоксидантный потенциал водянистой влаги на модели транзиторной ишемии глаза у кроликов.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 кроликах породы шиншилла, самцах массой 2,0—2,5 кг. Животные содержались в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и корму. Все эксперименты проводились согласно положениям об использовании животных в офтальмологических исследованиях ARVO.

Транзиторную ишемию глаза индуцировали путем субконъюнктивального введения 0,2 мл фенилэфрина 1 % (мезатон, ОАО «Дальхимфарм», Россия) под местной анестезией оксибупрокаином 0,4 % (инокаин, Sentiss Pharma, Индия) [12].

Во всех экспериментах ишемию вызывали в обоих глазах, иАПФ закапывали в один глаз, парный служил контро-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia <sup>2</sup> Department of Chemistry, Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia olval2011@mail.ru

лем (инстилляция буферного раствора). В проведенных нами ранее исследованиях наиболее выраженный противоишемический эффект наблюдался после двукратной инстилляции иАПФ: сразу после индукции ишемии и через 15 мин. Данный режим был использован и в настоящем эксперименте.

Для количественной оценки выраженности ишемии использовали офтальмоплетизмограф ОП-А (СКТБ «Оптимед», Россия). Метод офтальмоплетизмографии (ОПГ) основан на регистрации пульсовых колебаний объема глазного яблока в течение сердечного цикла, возникающих как следствие пульсации внутриглазных сосудов. Колебания регистрировали с помощью датчиков, установленных на роговице глаза. Датчики фиксировали на роговице обоих глаз, и запись вели одновременно. Перед измерением однократно вводили ветранквил 1 % (Ceva Sante Animale, France) 0,09 мл/кг, внутримышечно. Введение седативного препарата обеспечивает стабильные значения частоты пульса и артериального давления, а низкая подвижность животного позволяла проводить ОПГ в течение 3 ч. После завершения сеанса плетизмографии глаза обрабатывали антибиотиком.

Основной показатель ОПГ, используемый в исследовании, — минутный объем кровотока (МОК) — суммарная величина объема крови, протекающей во время сердечного цикла через системы цилиарных и ретинальных сосудов за минуту.

В качестве ингибитора АПФ использовали эналаприлат 0,125 % (энап, KRKA, Slovenia), который закапывали по 40 мкл в глаз. В качестве плацебо использовали физиологический раствор, рН которого доводили до  $7.0\pm0.1$ .

Водянистую влагу забирали путем парацентеза под местной анестезией оксибупрокаином 0,4~% (инокаин, Sentiss Pharma, India).

Степень гипоксии оценивали по уровню лактата в водянистой влаге, который определяли ферментативным амперометрическим методом на анализаторе Biosen (ЕКF, Германия). Общую антиоксидантную активность (AOA) в водянистой влаге измеряли хемилюминесцентным методом с использованием модельной системы «гемоглобин —  $H_2O_2$  — люминол» [13] с регистрацией на хемилюминометре

Lum-1200 (OOO «ДИСофт», Россия). В качестве стандарта для построения калибровочной кривой использовали тролокс (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-carboxylic acid, Sigma-Aldrich, США), AOA выражали в мкМ тролокса.

Активность АПФ в водянистой влаге определяли спектрофлюориметрическим методом со специфическим субстратом Z-Phe-His-Leu (Bachem, Швейцария) [14] с регистрацией на многофункциональном фотометре для микропланшетов Infinite M-200 (Тесап, Австрия).

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, входящих в стандартный комплект Microsoft Office, а также статистического пакета Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Все данные представлены в виде  $M \pm m$ . При сравнении экспериментальных групп использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при р < 0.05.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Однократная субконъюнктивальная инъекция фенилэфрина 1 % вызывала снижение МОК. Минимальное значение отмечалось через 90 мин (рис. 1, A), после чего МОК в глазу с ишемией вновь увеличивался, но спустя 3 ч еще не достигал уровня контрольного глаза.

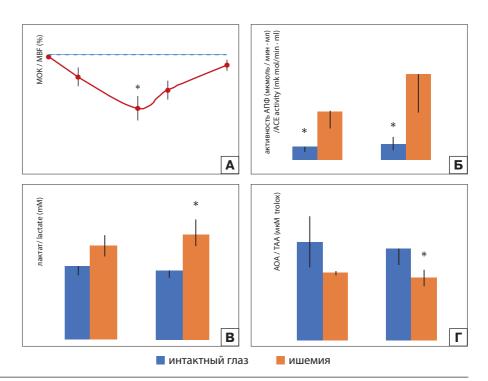
Анализ водянистой влаги, взятой спустя 2 и 3 ч после индукции ишемии, показал, что транзиторная ишемия глаза сопровождается значительным увеличением активности  $A\Pi\Phi$  и концентрации лактата и одновременным снижением AOA (рис. 1, B— $\Gamma$ ).

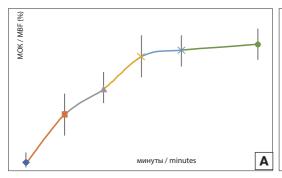
Инстилляция иАПФ в интактный глаз кролика вызывала значительное, статистически достоверное (p < 0,01) увеличение МОК по сравнению с парным глазом, в который закапывали плацебо (рис. 2, A). Активность АПФ в водянистой влаге, взятой через 3 ч после инстилляции, оказалась в 4,6 раза ниже, чем в контрольном глазу (p < 0,01) (рис. 2, Б).

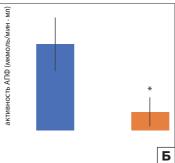
В эксперименте, в котором изучалось влияние инстилляций эналаприлата на развитие ишемии глаза, ишемию индуцировали в обоих глазах кролика. В один глаз закапывали эналаприлат 1,25 %, а парный служил контролем. На фоне

**Рис. 1.** Динамика показателей, характеризующих развитие ишемии, в водянистой влаге кролика через 120 и 180 мин после индукции транзиторной ишемии глаза: МОК (А), концентрация АПФ (Б), концентрация лактата (В), АОА (Г). Здесь и на рисунках 2 и 3: МОК — минутный объем кровотока, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, AOA — антиокислительная активность. \* — p < 0.01

**Fig. 1.** Dynamics of some parameters indicating ischemia in the rabbit eye 120 and 180 minutes after the induction of transitory ocular ishemia: MBF (A), ACE concentration (B), lactate concentration (B) and TAA ( $\Gamma$ ) in aqueous humor. In A) red curve — ishemic eye, blue curve — intact eye. Red bars – ishemic eye, blue bars — intact eye. \* — p < 0.01. Here and in figures 2 and 3: MBF — minute blood flow, ACE — angiotensin-converting enzyme, TAA — total antioxidant activity; whiskers — SEM







**Рис. 2.** Влияние однократной инстилляции 1,25 % эналаприлата в глаз здорового кролика на МОК (A) и активность АПФ в водянистой влаге (Б). \* — p < 0,05

**Fig. 2.** Effect of the single instillation of 0,04 ml of 1,25 % Enalaprilat on the ocular minute blood flow (A) and on the ACE activity ( $\varepsilon$ ) in the aqueous humor of healthy rabbit. \* — p < 0.05

инстилляций эналаприлата МОК снижался значительно меньше, чем в контрольном глазу (р < 0,01 через 120 мин) (рис. 3, A). Активность АПФ в водянистой влаге снижалась более чем на 3 ч (р < 0,01), а повышения концентрации лактата и снижение АОА не наблюдались (рис. 3, Б— $\Gamma$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Ренин-ангиотензиновая система является одной из ключевых протеолитических систем, контролирующих широкий спектр физиологических процессов, в том числе регуляцию кровообращения. Согласно современным представлениям, в организме функционирует не только системная РАС, но и локальные тканевые РАС [15, 16].

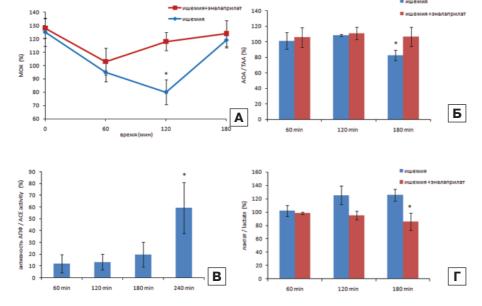
В глазу обнаружено много компонентов РАС [17, 18], что предполагает активную работу этой системы в данном органе как в норме, так и при патологии. Ее ключевой фермент АПФ был найден в слезе, сетчатке, цилиарном теле, водянистой влаге, радужке, хориоидее, конъюнктиве и склере [8]. Установлена связь локальной РАС глаза со многими заболеваниями [18, 19]. Ингибиторы АПФ могут стать перспективными лекарственными средствами для лечения заболеваний глаз.

При системном применении иАПФ должны преодолеть гематоофтальмический барьер, поэтому проникают в глаз в низкой концентрации. При заболеваниях глаз предпочтительно их местное применение, что позволит избежать системных побочных эффектов и достичь необходимой концентрации в тканях глаза. Мы показали эффективность применения иАПФ

в виде глазных капель при экспериментальном щелочном ожоге роговицы [20]. На модели сочетанного щелочного ожога роговицы и конъюнктивы инстилляции и $\Lambda\Pi\Phi$  также значительно ускоряли восстановление кровообращения в зоне послеожоговой ишемии конъюнктивы [11].

Показано, что ишемия сетчатки у мышей, индуцированная повышением ВГД, приводила к усилению продукции активных форм кислорода и появлению многочисленных клеток, несущих рецепторы АТ І. Предварительное введение иАПФ препятствовало усилению окислительного стресса, блокировало стимуляцию экспрессии рецепторов АТ І и уменьшало повреждение сетчатки, вызванное ишемией [21].

В основе модели ишемии, используемой в нашей лаборатории, лежит спазм кровеносных сосудов, вызванный субконъюнктивальным введением фенилэфрина. Уменьшение МОК продолжается не менее 2 ч и сопровождается значительным повышением активности АПФ в водянистой влаге, что в свою очередь приводит к увеличению активности мощного вазоконстриктора AT II. Ишемия вызывает рост концентрации лактата в водянистой влаге, что свидетельствует о развитии гипоксии, и уменьшение общей АОА вследствие активации свободнорадикальных процессов и активного расходования антиоксидантов. После инстилляции иАПФ на фоне ишемии мы не наблюдали повышения активности АПФ. Этот эффект подкреплялся антигипоксическим действием (что доказывает отсутствие повышения концентрации лактата) и подавлением окислительного стресса (отсутствие снижения АОА).



**Рис. 3.** Влияние инстилляций 1,25 % эналаприлата на фоне экспериментальной ишемии глаза на МОК (A), АОА (Б), активность АПФ (B), концентрацию лактата ( $\Gamma$ ) в водянистой влаге. \* — p < 0,01

**Fig. 3.** Effect of the instillation of 0,04 ml of 1.25 % Enalaprilat to the rabbit eye with experimental ishemia on the minute blood flow (A), total antioxidant activity ( $\rm E$ ), ACE activity (B), lactat concentration ( $\rm F$ ) in the aqueous humor. In A): blue curve — ishemic eye, red curve — ishemic eye after enalaprilat instillation. In E) and Γ): blue bars — ishemic eye, red bars — ishemic eye after Enalaprilat instillation. \* — p < 0.01

Давно известно, что иАПФ способны снижать ВГД [9, 10]. Этот факт вкупе с представленными данными об антиишемическом действии эналаприлата свидетельствует о том, что иАПФ, применяемые в виде глазных капель, способны проникать во внутренние структуры глаза.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Инстилляция иАПФ на фоне ишемии глаза вызывают значительное усиление глазного кровотока и снижение повышенной в результате ишемии активности АПФ во внутриглазной жидкости. Противоишемический эффект иАПФ сопровождается антигипоксическим и антиоксидантным действием. При инстиляционном способе введения иАПФ способны проникать во внутренние структуры глаза. Таким образом, иАПФ в виде глазных капель могут найти применение в офтальмологии в качестве противоишемических лекарственных средств.

#### Jumepamypa/References

- Rivera J.C., Dabouz R., Noueihed B., et al. Ischemic retinopathies: oxidative stress and inflammation. Oxid. Med. Cell. Longev. 2017; 2017: 3940241. doi: 10.1155/2017/3940241
- Terelak-Borys B., Skonieczna K., Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome a systematic review. Med. Sci. Monit. 2012; 18 (8): RA138-44. doi: 10.12659/
- Aouiss A., Idrissi A.D., Kabine M., Zaid Y. Update of inflammatory proliferative retinopathy: Ischemia, hypoxia and angiogenesis. Curr. Res. Transl. Med. 2019; 67 (2): 62-71. doi:10.1016/j.retram.2019.01.0
- Sturrock E.D., Anthony S., Danilov S.M. Peptidyl-dipeptidase A/angiotensin I-converting enzyme. In: Rawlings N.D., Salvesen G., eds. Handbook of Proteolytic Enzymes, 3<sup>d</sup> ed. Oxford: Academic Press; 2012.
- Jobs A., Abdin A., de Waha-Thiele S., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in hemodynamic congestion: a meta-analysis of early studies. Clin. Res. Cardiol. 2019; 108 (11): 1240-8. doi: 10.1007/s00392-019-01456-4
- Dézsi C.A., Szentes V. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on prothrombotic processes and myocardial infarction risk. Amer. J. Cardiovasc. Drugs. 2016; 16 (6): 399-406. doi: 10.1007/s40256-016-
- Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system - Focus on eye. The Open Ophthalmol. J. 2017; 11: 122-42. doi: 10.2174/1874364101711010122
- White A.J.R., Cheruvu S.C., Sarris M. et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16 (1): 59-66. doi: 10.1177/1470320314549791

- Чеснокова Н.Б. Кост О.А. Никольская И.И. и дл. Впияние местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на внутриглазное давление, гидродинамику глаза и активность ангиотензинпревращающего фермента в слезе и водянистой влаге (экспериментальное исследование). Российский офтальмологический журнал. 2009; 2 (1): 42–9. [Chesnokova N.B., Kost O.A., Nikolskaya I.I., et al. The impact of topical application of angiotensin-converting enzyme inhibitors on intraocular pressure, eye hydrodynamics and the activity of angiotensin-converting enzyme in the tear and aqueous humor. An experimental study. Russian ophthalmological journal. 2009; 2 (1): 42–9 (in Russian)].
- Shah G.B., Sharma S., Mehta A.A., Goyal R.K. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000; 36 (2): 169-75.
- Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Никольская И.И. и др. Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения ишемии тканей глаза на модели постожоговой ишемии конъюнктивы. Вестник офтальмологии. 2008; 124 (4): 28-31. [Chesnokova N.B., Kost O.A., Nikol'skaja I.I., et al. Experimental rationale for local use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of ocular tissue ischemia on a model of postburn
- conjunctival ischemia. Vestnik Oftal'mologii. 2008; 124 (4): 28—31 (in Russian)]. Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Мустафаева К.Н. Способ моделирования ишемии глаза. Патент РФ № 2620014; 2017. [Chesnokova N.B., Grigoryev A.V., Mustafayeva K.N. The way of eye ishemia modelling. Patent RF № 2620014; 2017 (in Russian)1
- Гулидова О.В., Любицкий О.Б., Клебанов Г.И., Чеснокова Н.Б. Изменение антиокислительной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз. Бюлл. экспер. биол. мед. 1999; 128 (11): 571-4. [Gulidova O.V., Lubitsky O.B., Klebanov G.I., Chesnokova N.B. Changes of tears antioxidant activity in experimental eye burns. Bulleten' Experimental'noy Biologii i Mediciny. 1999; 128 (11): 571–4 (in Russian)]. doi:10.1007/bf02433426 Piquilloud T., Reinharz A., Roth M. Studies on the angiotensin converting enzyme
- with different substrates. Biochim. Biophys. Acta. 1970; 206 (1): 136–42. *Ehlers M.R., Riordan J.F.* Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning
- its biological role. Biochemistry. 1989; 28 (13): 5311–8.
- Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol. Rev. 2006; 86 (3): 747–803. doi:10.1152/physrev.00036.2005 *Igić R.* Four decades of ocular renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems
- (1977–2017). Exp. Eye Res. 2018; 166: 74–83. doi: 10.1016/j.exer.2017.05.007 Choudhary R., Singh M., Kapoor M.S., Singh A., Bodakhe S.H. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. J. Curr. Ophthalmol. 2016; 29 (1):
- 7–16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009

  Giese M.J., Speth R. C. The ocular renin-angiotensin system: a therapeutic target for the treatment of ocular disease. Pharmacol. Ther. 2014; 142 (1): 11–32. doi: 10.1016/j.
- рharmthera.2013.11.002 *Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Никольская И.И. и др.* Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении воспалительных процессов в глазу. Вестник офтальмологии. 2008; 124 (2): 16-9. [Chesnokova N.B., Kost O.A., Nikol'skaia I.I., et al. Experimental rationale for local use of angiotensin-converting enzyme in the treatment of inflammatory processes in the eye. Vestnik Oftal'mologii. 2008; 124 (2): 16–19 (in Russian)].
- Fukuda D., Enomoto S., Nagai R., Sata M. Inhibition of rennin-angiotensin system attenuates periadventitial inflammation and reduces atherosclerotic lesion formation. Biomed. Pharmacother. 2009; 63 (10): 754-61. doi: 10.1016/j.biopha.2009.02.006

Вклад авторов в работу: Н.Б. Чеснокова — концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование; О.А. Кост — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; О.В. Безнос — проведение исследований, статистическая обработка данных, написание текста, подготовка иллюстраций; А.В. Григорьев, П.В. Биневский, Т.А. Павленко — проведение исследований.

Authors' contribution: N.B. Chesnokova — concept and design of the research, article writing and editing; O.A. Kost — concept and design of the research, article editing; O.V. Beznos — data collection and processing, writing of the article, preparation of illustrations; A.V. Grigoryev, P.V. Binevski, T.A. Pavlenko — data collection and processing.

Поступила: 07.09.2021. Переработана: 30.09.2021. Принята к печати: 06.10.2021 Originally received: 07.09.2021. Final revision: 30.09.2021. Accepted: 06.10.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии

Ольга Валерьевна Безнос — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии

Андрей Владимирович Григорьев — канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

Ольга Алексеевна Кост — канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник кафедры химической энзимологии

Петр Витальевич Биневский — канд. хим. наук, старший научный сотрудник кафедры химической энзимологии

Для контактов: Ольга Валерьевна Безнос, olval2011@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, chief specialist, department of pathophysiology and biochemistry

Olga V. Beznos — researcher, department of pathophysiology and biochemistry

Andrey V. Grigoryev — Cand. of Med. Sci., head of clinical diagnostic laboratory

**Tatyana A. Pavlenko** — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry

Department of Chemistry, Moscow State University, GSP-1, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Olga A. Kost — Cand. of Chem. Sci., leading researcher, department of chemical enzymology

Peter V. Binevski — Cand. of Chem. Sci., senior researcher, department of chemical enzymology

Contact information: Olga V. Beznos, olval2011@mail.ru

Cc BY



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-123-127

### Применение локального УФА-кросслинкинга при язве роговицы у ребенка. Клинический случай

И.Р. Мамакаева<sup>™</sup>, А.В. Плескова, Е.Н. Иомдина, Л.А. Катаргина

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель** работы — оценить результаты применения локального ультрафиолетового  $(Y\Phi A)$  кросслинкинга в комплексном лечении рецидивирующей язвы роговицы у ребенка. Пациент К., 6 лет, находился на лечении в отделе патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» с диагнозом «язва роговицы». Из анамнеза: болен в течение 2 лет, периоды ремиссии чередовались с обострением, при иммунологическом обследовании выявлена сенсибилизация к вирусу простого герпеса I и II типа (IgG = 3,2 при норме < 0,18). Комплексное лечение включало медикаментозную терапию и локальный  $\mathcal{Y}\Phi A$ -кросслинкинг роговицы (7 процедур по 6 мин через день). По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) на фоне лечения зафиксирована положительная динамика: уменьшение глубины и площади инфильтрата роговицы. Через месяц после последней процедуры отмечено купирование воспалительного процесса и постепенное восстановление прозрачности роговицы, снижение ее васкуляризации. Через 2 мес зона инфильтрата просветлела на всем протяжении. По ОКТ выявлено постепенное уменьшение толщины инфильтрата и его замещение прозрачной тканью роговицы. Заключение. Полученный эффект свидетельствует о значительной перспективности применения локального  $V\Phi A$  роговичного кросслинкинга в качестве компонента комплексного лечения кератитов и язв роговицы у детей.

Ключевые слова: роговичный УФА-кросслинкинг; кератит; язва роговицы Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Мамакаева И.Р., Плескова А.В., Иомдина Е.Н., Катаргина Л.А. Применение локального УФАкросслинкинга при язве роговицы у ребенка. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 123-7. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-123-127

### Local corneal UVA crosslinking used for corneal ulcer treatment in a child. A clinical case

Indira R. Mamakaeva<sup>⊠</sup>, Alla V. Pleskova, Elena N. Iomdina, Lyudmila A. Katargina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia imamakaeva@mail.ru

Purpose: to evaluate the results of corneal ultraviolet (UVA) crosslinking used in the complex treatment of recurrent corneal ulcer in a child. Patient K., 6, was treated in the department of children eye pathology with the diagnosis of corneal ulcer. The case history said the patient was sick for 2 years, periods of remission alternated with exacerbation. Immunological examination revealed sensitization to herpes simplex virus types 1 and 2 (IgG = 3.2 with the norm of < 0.18). The combined treatment included drug therapy and local UVA crosslinking of the cornea (7 procedures per 6 minutes every other day). Optical coherence tomography showed positive changes during treatment: the depth and area of cornea infiltrate became smaller. I month after the last procedure, the inflammatory process was stopped and the corneal clarity gradually restored whilst vascular activity became less intense. After 2 months, the infiltrate area became clear throughout. OCT revealed a gradual decrease of the infiltrate thickness and a replacement of the cornea with a transparent tissue. Conclusion. Local corneal UV-crosslinking used as part of the complex treatment of keratitis and corneal ulcers in children is a very promising method for implementation in clinical practice. **Keywords:** UVA-corneal crosslinking; keratitis; corneal ulcer

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Mamakaeva I.R., Pleskova A.V., Iomdina E.N., Katargina L.A. Local corneal UVA crosslinking used for corneal ulcer treatment in a child. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 123-7 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-123-127

Кератиты составляют около 9-13 % всех воспалительных заболеваний глаз у детей. В 60-70 % случаев причиной кератитов является герпетическая инфекция, вызванная herpes simplex, herpes zoster или цитомегаловирусом [1]. Бактериальные, грибковые и токсико-аллергические кератиты встречаются реже. При локализации процесса в центральной зоне роговицы кератит может привести к значительному снижению остроты зрения, вплоть до инвалидизации. В связи с этим весьма актуальным является поиск новых эффективных методов лечения кератитов и восстановления прозрачности роговицы у детей после перенесенного воспалительного процесса.

В последние годы для лечения воспалительных заболеваний роговицы бактериального генеза у взрослых стал применяться кросслинкинг роговичного коллагена, индуцированный ультрафиолетом А-диапазона (УФА) [2–11]. Роговичный кросслинкинг — фотополимеризация стромальных волокон коллагена — является результатом комбинированного влияния фотосенсибилизирующего вещества (раствора рибофлавина — витамина  $B_2$ ) и УФ-излучения с длиной волны 365-370 нм. Данная технология изначально была разработана для стабилизации процесса кератэктазии при кератоконусе [12] и в настоящее время широко применяется для лечения этого заболевания, в том числе и у детей [13, 14].

Стандартная технология проведения УФА-кросслинкинга роговицы для лечения кератоконуса описана в 2003 г. в Дрезденском протоколе [12]. Оптимальными являются следующие этапы процедуры: предварительное насыщение деэпителизированной роговицы 0,1 % раствором рибофлавина в течение 20—30 мин и последующие его инстилляции каждые 1—2 мин в течение 30 мин УФА-воздействия при длине волны излучения 370 нм и мощности 3 мВт/см².

В последние годы для лечения кератоконуса и язвенных поражений роговицы стала применяться ускоренная процедура кросслинкинга, при которой снижение продолжительности УФА-облучения (до 5-10 мин) компенсируется пропорциональным повышением его мошности (до 9-10 мBт/см<sup>2</sup>) [8, 9]. Однако, по мнению ряда авторов, уменьшение времени воздействия при увеличении его мощности не дает такого же результата, как использование стандартного протокола [15, 16]. В то же время недавно сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» совместно с Елатомским приборным заводом было разработано устройство для локального кросслинкинга, позволяющее при короткой продолжительности процедуры (2-7 мин) и мощности, соответствующей Дрезденскому протоколу, получить значительный лечебный эффект при язвах роговицы бактериального генеза [17]. Исследование эффективности локального УФА роговичного кросслинкинга при кератитах у животных, а также при его использовании у ограниченного контингента пациентов с бактериальными язвами затяжного течения показало весьма обнадеживающие результаты [2, 6]. Неоспоримыми преимуществами устройства для локального УФА-кросслинкинга являются компактность, мобильность, удобство применения, а также, что немаловажно в педиатрической практике, отсутствие необходимости лежачего положения пациента при проведении процедуры.

Данные о применении УФА-кросслинкинга для лечения кератитов и язв роговицы касаются взрослых пациентов [2–5, 7–11, 14–16, 18, 19], соответствующих сообщений об использовании данной технологии у детей в доступной литературе мы не нашли. Кроме того, на сегодняшний день нет единого мнения о возможности применения такого лечения при язвах роговицы на фоне активной вирусной инфекции [20].

В данной работе впервые описано применение локального УФА роговичного кросслинкинга у ребенка с использованием нового устройства.

**ЦЕЛЬ** работы — оценить результаты применения локального УФА-кросслинкинга роговицы в комплексном лечении рецидивирующего кератита с изъязвлением у ребенка.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки состояния глаза в динамике использовали биомикроскопию с фоторегистрацией и флюоресцеиновым тестом, а также оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отдела глаза. Ребенок местно и системно получал противовоспалительную и кератопротекторную терапию, а также прошел курс лечения методом локального УФА-кросслинкинга роговицы с помощью нового устройства. Использование локального УФА роговичного кросслинкинга для лечения кератитов и язвенных поражений роговицы у детей с помощью нового устройства проводилось на основании разрешения этического комитета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (протокол № 56 от 21.10.2021).

Алгоритм проведения процедуры кросслинкинга был следующим. Вначале в течение 20 мин каждые 2 мин проводились инстилляции 0,1 % раствора рибофлавина по 1—2 капли для насыщения роговицы препаратом. Инстилляции рибофлавина каждые 30 с продолжались и во время процедуры кросслинкинга. На это время прибор переводился в режим паузы. Процедура проводилась по технологии ері-оп, когда эпителий роговицы не удаляется. Использовалась более низкая, чем в стандартном Дрезденском протоколе, мощность излучения (2 мВт/см²), продолжительность процедуры УФА-воздействия составляла 6 мин и контролировалась управляющим блоком устройства. УФА-кросслинкинг роговицы проводили через день, всего проведено 7 процедур. Во время процедуры ребенок находился в положении сидя, УФА-воздействие осуществляли в ручном режиме и направляли непосредственно на зону изъязвления. Прибор располагали так, чтобы луч падал перпендикулярно зоне дефекта роговицы, на расстоянии 2-3 см от ее передней поверхности (рис. 1).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Ребенок К., 6 лет. Соматически здоров. В *анамнезе* перенесенная ветряная оспа в возрасте 6 мес. Впервые жалобы появились в 2019 г., в возрасте 4 лет, когда на фоне ОРВИ на-



**Рис. 1.** Проведение локального корнеального УФА-кросслинкинга ребенку с рецидивирующей язвой роговицы

**Fig. 1.** Local UVA crosslinking procedure performing to the child with recurrent corneal ulcer

блюдалось покраснение правого глаза. Окулистом по месту жительства был диагностирован конъюнктивит. Проводилось стандартное противовоспалительное и кератопротекторное лечение, без эффекта. Отмечалась отрицательная динамика в виде появления светобоязни, слезотечения, усиления гиперемии конъюнктивы. Зрение на ОD снизилось до 0,2 н/к. Проходил стационарное лечение по месту жительства с диагнозом: «ОD — кератоувеит неясной этиологии, острое течение». Получал противовоспалительное лечение, противовирусную и антибиотикотерапию. Лечение: дексаметазон, гентамицин, сигницеф, офтальмоферон, кератопротекторы. Острота зрения ОD при выписке составила 0,9 н/к.

Отмечалась положительная динамика: резорбция преципитатов на эндотелии, уменьшился отек эндотелия. Сохранялось дисковидное помутнение роговицы парацентрально на 5 ч. Далее, в течение 1,5 года, жалоб не предъявлял. Однако, со слов мамы, периодически отмечалась гиперемия конъюнктивы, которая купировалась на фоне инстилляций противовоспалительных препаратов и кератопротекторов.

В августе 2021 г. снова на фоне ОРВИ появились жалобы на гиперемию конъюнктивы, слезотечение, светобоязнь. По месту жительства диагностирован рецидивирующий кератит с изъязвлением. На фоне лечения отмечалась кратковременная незначительная положительная динамика с частыми рецидивами каждые 10—14 дней. Сохранялось помутнение роговицы с зоной изъязвления. В доступной нам медицинской документации точных данных о времени возникновения дисковидного помутнения роговицы, а также его размерах и глубине поражения не найдено. Был направлен в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» для дообследования и лечения.

Клиническая картина при поступлении выглядела следующим образом: острота зрения OD — 0,9 н/к, ВГД OD — в норме, при биомикроскопии OD выявлены отек и гиперемия век, небольшая мацерация век, смешанная инъекция конъюнктивы век и глазного яблока, перикорнеальная

инъекция средней степени, умеренное количество слизисто-гнойного отделяемого, в парацентральной зоне роговицы дисковидное помутнение с дефектом (изъязвлением) диаметром 3 мм, доходящим до глубоких слоев стромы роговицы, с прорастанием новообразованных сосудов в меридиане 5 ч, эндотелиопатия роговицы. Во влаге передней камеры выявлены воспалительные элементы на 0,5+. Глубжележащие структуры и среды были без изменений. Оценка клинического состояния по шкале определения степени тяжести язвы роговицы соответствовала 6 баллам [2]. По данным ОКТ переднего отрезка глаза при поступлении толщина роговицы в области дефекта — 869 мкм, толщина роговицы по краям дефекта в горизонтальном срезе — 1053 и 1059 мкм. Толщина инфильтрата — 385 мкм (в зоне дефекта) (рис. 2). Иммунологическое обследование выявило значительное повышение титров IgG к вирусу простого герпеса I и II типа (3,2 при норме < 0,18).

Пациенту была назначена системная и местная противовоспалительная и кератопротекторная терапия в сочетании с УФА-кросслинкингом роговицы (7 процедур по 6 мин через день).

Изменения в клиническом состоянии глаза были отмечены уже на 7-е сутки (после 3-й процедуры УФА-кросслинкинга). Уменьшилась глубина язвенного дефекта, его размер. В дальнейшем эта тенденция сохранялась.

Состояние глаза при выписке: острота зрения OD = 0.9 Sph + 0.25 = 1.0. ВГД 12 мм рт. ст. (пневмотонометрия). Глаз спокоен, дефект роговицы уменьшился по площади и глубине, полностью эпителизирован, сформировалось дисковидное помутнение роговицы диаметром 1.0 мм, сосуды практически запустели (рис. 3). На ОКТ выявлено уменьшение толщины роговицы в области дефекта до 748 мкм, толщины роговицы по краям дефекта — до 758 и 779 мкм, а также уменьшение толщины инфильтрата до 349 мкм. Передняя камера средней глубины, равномерная, влага прозрачная, глубжележащие структуры и среды без динамики. Ребенок был выписан под амбулаторное наблюдение.

Осмотр через месяц. Через месяц острота зрения — 1,0. При биомикроскопии глаз спокоен, выявлена положительная динамика в виде формирования кольцевидной зоны «просветления» по краю помутнения. На ОКТ установлено уменьшение толщины роговицы в области дефекта до 559 мкм, толщины роговицы по краям дефекта — до 567 и 639 мкм, уменьшение толщины инфильтрата практически в 2 раза (до 162 мкм) (рис. 4).

Осмотр через 2 мес. Через 2 мес зона инфильтрата просветлела на всем протяжении. По ОКТ выявлено продолженное уменьшение толщины инфильтрата и постепенное замещение прозрачной тканью роговицы. Толщина роговицы в области дефекта уменьшилась до 488 мкм, толщина роговицы по краям дефекта — до 608 и 674 мкм, отмечено также



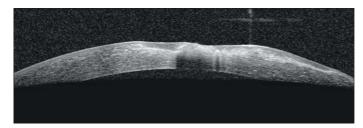
**Рис. 2.** ОКТ переднего отрезка глаза при поступлении (до проведения УФА-кросслинкинга роговицы)

**Fig. 2.** OCT of the anterior segment of the eye on admission (before UVA corneal crosslinking)



**Рис. 3.** ОКТ переднего отрезка после 7 процедур УФА-кросслинкинга роговицы

Fig. 3. OCT of the anterior segment after 7 procedure of UVA corneal crosslinking



**Рис. 4.** ОКТ переднего отрезка через месяц после УФА-кросслинкинга роговицы

Fig. 4. OCT of the anterior segment 1 month after UVA corneal crosslinking

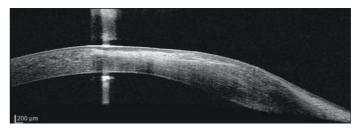
незначительное дальнейшее уменьшение толщины инфильтрата — до 152 мкм (рис. 5).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые у ребенка для лечения язвы роговицы был использован новый прибор для локального УФА-кросслинкинга. Лечение язвы роговицы с помощью 7 процедур кросслинкинга на фоне инстилляций 0,1 % раствора рибофлавина длительностью 6 мин с интервалом в один день показало высокую терапевтическую эффективность, обеспечило эпителизацию роговицы с повышением остроты зрения и снизило васкуляризацию роговицы в исходе воспаления. Продолженный эффект сохранялся через 2 мес после курса терапии. Таким образом, данная методика с применением нового устройства для локального корнеального УФА-кросслинкинга открывает значительные перспективы в лечении язвенных поражений роговицы у детей, требует дальнейшего изучения и внедрения в широкую клиническую практику.

#### Jumepamypa/References

- Colby C., ed. Corneal diseases in children. Challenges and controversies. New York: Springer, 2017.
- Яни Е.В., Иомдина Е.Н., Поздлякова В.В., Голикова В.А., Селиверстова К.Е.
  Лечение язв роговицы затяжного течения с помощью ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена. Клинические случаи. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 106—12. [Yani E.V., Iomdina E.N., Pozdnyakova V.V., Golikova V.A., Seliverstova K.E. Treatment of protracted corneal ulcers using ultraviolet corneal collagen crosslinking. Clinical cases. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 106—12 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-106-112
- Хрипун К.В., Кобинец Ю.В., Данилов П.А. и др. Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении кератитов смешанной этиологии: случай успешного применения. Офтальмологические ведомости. 2020; 13 (3): 87–96. [Khripun K.V., Kobinets Y.V., Danilov P.A., et al. Corneal collagen cross-linking in mixed etiology keratitis treatment: a case of successful use. Ophthalmology journal. 2020; 13 (3): 87–96 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV26057
- Каспарова Е.А., Федоров А.А., Ян Б. Клинические результаты модифицированного кросслинкинга в лечении гнойных кератитов и язв роговицы. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (3): 64—73. [Kasparova E.A., Fedorov A.A., Yan B. Clinical results of modified crosslinking in the treatment of purulent keratitis and corneal ulcers. Vestnik oftal'mologii. 2020; 136 (3): 64—73 (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/oftalma202013603164
- Ченцова Е.В., Вериго Е.Н., Макаров П.В., Хазамова А.И. Кросслинкинг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 93—100. [Chentsova E.V., Verigo E.N., Makarov P.V., Khazamova A.I. Crosslinking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (3): 93—100 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100



**Рис. 5.** ОКТ переднего отрезка через 2 мес после УФА-кросслинкинга роговицы

Fig. 5. OCT of the anterior segment 2 months after UVA corneal crosslinking

- Нероев В.В., Яни Е.В., Иомдина Е.Н. и др. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинта (экспериментальное исследование). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 48—57. [Neroev V.V., Yani E.V., Iomdina E.N., et al. Treatment of corneal ulcers using local ultraviolet crosslinking (experimental study). Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 48—57 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57
- Makdoumi K., Mortensen J.C. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. Cornea. 2010; 29 (12): 1353–8. https://doi.org/10.1097/ ICO.0b013e3181d2de91
- Hafezi F., Randleman J.B. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. J. Refract. Surg. 2014; 30: 438–9. https://doi.org/10.3928/108159 7X-20140609-01
- Knyazer B., Krakauer Y., Baumfeld Y., et al. Accelerated PACK-CXL for moderate therapy-resistant infectious keratitis. Cornea. 2018; 37: 528–31. https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001498
- Murchison C.E., Petroll W.M., Robertson D.M. Infectious keratitis after corneal crosslinking: systematic review. J. Cataract Refract. Surg. 2021 Aug 1; 47 (8): 1075–80. doi: 10.1097/j.jcrs.000000000000620
- Zloto O., Barequet I.S., Weissman A., et al. Does PACK-CXL change the prognosis of resistant infectious keratitis? J. Refract. Surg. 2018 Aug 1; 34 (8): 559–563. doi: 10.3928/1081597X-20180705-01
- Wollensak G., Sporl E., Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. J. Ophthalmology. 2003; 100 (1): 44–9. https://doi.org/10.1007/ s00347-002-0700-3
- 13. *McAnena L., O'Keefe M.* Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. JAPOS. 2015; 19: 228–32.
- Greenstein S. A., Hersh P. S. Corneal crosslinking for progressive keratoconus and corneal ectasia: summary of US Multicenter and Subgroup Clinical Trials. Translational Vision Science & Technology. 2021; 10 (5): 13. doi: 10.1167/ tyst 10.5.13
- Mastropasqua L. Collagen cross-linking: when and how? A review of the state
  of the art of the technique and new perspectives. Eye and Vision. 2015; 2: 19.
  doi:10.1186/s40662-015-0030-6
- Said D.G., Elalfy M.S., Gatzioufas Z., et al. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. Ophthalmology. 2014; 121 (7): 1377–82. http:// dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.011
- 17. *Иомдина Е.Н., Ханджан А.Т., Яни Е.В. и др.* Устройство для кросслинкинга роговицы. Патент РФ № 199825 от 22.09. 2020, бюл. No 27. [*Iomdina E.N., Khandzhian A.T., Yani E.V., et al.* Device for corneal crosslinking. Patent RU # 199825, 22.09. 2020; bull. 27 (in Russian)].
- Price M.O., Tenkman L.R., Schrier A., et al. Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. J. Refract. Surg. 2012; 28 (10): 706–13. doi: 10.3928/1081597X-20120921-06-17
- Papaioannou L., Miligkos M., Papathanassiou M. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: a systematic review and Metaanalysis. Cornea. 2016; 35 (1): 62–71.
- Wróblewska-Czajka E, Nowińska A, Dobrowolski D., Szkodny D., Wylegala E.
   A retrospective study of herpetic keratitis in patients with keratoconus after crosslinking surgery. J. Clin. Med. 2021; 10 (12): 2684. doi:10.3390/jcm10122684

**Вклад авторов в работу:** И.Р. Мамакаева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; А.В. Плескова, Е.Н. Иомдина, Л.А. Катаргина — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. **Author's contribution:** I.R. Mamakaeva — concept and design of the study, data collection and processing; A.V. Pleskova, E.N. Iomdina, L.A. Katargina — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 11.03.2022. Переработана: 15.04.2022. Принята к печати: 20.04.2022 Originally received: 11.03.2022. Final revision: 15.04.2022. Accepted: 20.04.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Индира Рахимжановна Мамакаева** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID ID 0000-0003-0874-6504

Алла Вячеславовна Плескова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID ID 0000-0002-4458-4605

**Елена Наумовна Иомдина** — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID ID 0000-0001-8143-3606

**Людмила Анатольевна Катаргина** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе, ORCID ID 0000-0002-4857-0374

Для контактов: Индира Рахимжановна Мамакаева, imamakaeva@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia Indira R. Mamakaeva — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0003-0874-6504

Alla V. Pleskova — Dr. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0002-4458-4605
Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics, ORCID 0000-0001-8143-3606
Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of children's eye pathology, deputy director, ORCID 0000-0002-4857-0374

Contact information: Indira R. Mamakaeva, imamakaeva@mail.ru

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ/FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-128-135

## Клинический случай хирургического лечения глаукомы с активизацией фильтрационной подушки у пациента с синдромом Стерджа — Вебера

Т.Н. Савранова <sup>⊠</sup>, В.У. Розукулов, А.Ф. Юсупов, Д.А. Асадов, С.С. Саиджонов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза, ул. Кичик Халка Йули, д. 14, Учтепинский район, Ташкент, 100173, Узбекистан

**Цель** работы — описание хирургического лечения глаукомы у пациента с синдромом Стерджа — Вебера — Краббе. В представленном клиническом случае пациент с этим синдромом обратился по поводу вторичной далеко зашедшей глаукомы левого глаза с умеренно повышенным внутриглазным давлением (ВГД). При осмотре отмечена кожная гемангиома лобной и скуловой зоны левой половины лица, верхнего и нижнего века, а также конъюнктивальная и эписклеральная гемангиома левого глаза. Ввиду неэффективности местной медикаментозной гипотензивной терапии пациенту было предложено оперативное лечение — операция синустрабекулэктомии. Выраженное кровотечение из сосудов конъюнктивы, эписклеры и сосудистой оболочки во время операции привело к увеличению ее продолжительности, но тяжелых осложнений удалось избежать. Гифема, возникшая в ходе операции, была почти полностью вымыта и рассосалась в течение 5 дней после нее. В послеоперационном периоде из-за активизации процессов рубцевания нами была выбрана активная тактика ведения больного — нидлинг фильтрационной зоны с использованием антиметаболитов и кортикостероидов. Заключение. Синустрабекулэктомия является эффективным методом нормализации ВГД у больных с глаукомой при синдроме Стерджа — Вебера — Краббе. Активная тактика ведения больного в послеоперационном периоде в описанном случае позволила избежать тяжелых интра- и послеоперационных осложнений и добиться стабильных клинико-функциональных результатов.

Ключевые слова: синдром Стерджа — Вебера — Краббе; нидлинг фильтрационной зоны; трабекулэктомия Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Савранова Т.Н., Розукулов В.У., Юсупов А.Ф., Асадов Д.А., Саиджонов С.С. Клинический случай хирургического лечения глаукомы с активизацией фильтрационной подушки у пациента с синдромом Стерджа — Вебера. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 128-35. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-128-135

## Surgical treatment of glaucoma with filtration bleb activation of a patient with Sturge — Weber syndrome: a clinical case

Tatyana N. Savranova <sup>™</sup>, Vahid U. Rozukulov, Azamat F. Yusupov, Diyor A. Asadov, Sukhrob S. Saidzhonov

Republican specialized scientific and practical medical center of eye microsurgery, 14, Kichik halka yuli St., Uchtepa district, Tashkent, 100173, Uzbekistan tanya.eye@mail.ru

Purpose: to describe surgical treatment of glaucoma of a patient with Sturge — Weber — Krabbe syndrome. We present a clinical case of a patient with Sturge — Weber — Krabbe syndrome who sought assistance with us due to secondary stage III glaucoma with moderately elevated intraocular pressure. The examination revealed a cutaneous hemangioma of the frontal, and zygomatic area of the left half of the face, the upper and the lower eyelids, and conjunctival and episcleral hemangioma of the left eye. Since local hypotensive drug therapy produced no effect, the patient was offered a surgical treatment: sinus trabeculectomy. A pronounced hemorrhage from the conjunctival vessels, the episclera and choroidal vessels that occurred during the operation increased its duration, but severe complications could be avoided. A hyphema that appeared during the operation was almost completely washed out and dissolved within 5 days. Since scarring processes of the filtration zone were activated in the postoperative period, we resorted to an active tactics of the patient's management, namely the needling of the filtration zone with the use of antimetabolites and corticosteroids. Conclusion. Sinus trabeculectomy is an effective method of IOP normalization in glaucoma patients with Sturge — Weber — Krabbe syndrome. Active management of the patient in the postoperative period of the case described allowed us to avoid severe intra- and postoperative complications and to achieve stable clinical and functional results.

**Keywords:** Sturge — Weber — Krabbe syndrome; filtration zone needling; trabeculectomy

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Savranova T.N., Rozukulov V.U., Yusupov A.F., Asadov D.A., Saidzhonov S.S. Surgical treatment of glaucoma with filtration bleb activation of a patient with Sturge-Weber syndrome: a clinical case. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 128-35 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-128-135

Синдром Стерджа — Вебера — Краббе (ССВ), также известный как энцефалотригеминальный ангиоматоз, невоидная аменция, болезнь Стерджа — Вебера, является врожденным нейроокулокожным синдромом, который диагностируется при рождении [1]. Впервые о ССВ сообщил R. Shirmer в 1860 г. [2]. ССВ характеризуется как часть нейроэктодермальной дисплазии, также известной как факоматоз. В отличие от других факоматозов, ССВ не является наследственным. Сообщается, что заболеваемость составляет один на 50 тыс. живорожденных, расовых или половых предрасположенностей не обнаружено [3]. Глазные проявления ССВ включают конъюнктивальную, эписклеральную и хориоидальную гемангиомы. Хориоидальные гемангиомы могут присутствовать у 71% пациентов с ССВ и могут быть ограниченными или диффузными. ССВ обычно ассоциируется с диффузным вариантом, который часто встречается у пациентов с поздней стадией глаукомы [4].

Глаукома встречается у 30-70% пациентов с ССВ [5, 6]. Из системных гамартом у ССВ самая высокая заболеваемость глаукомой. Приблизительно 60% пациентов имеют глаукому при рождении, а у 40% она проявляется в более позднем возрасте [7]. Заболеваемость глаукомой увеличивается, когда «пятно от портвейна» (ПП) затрагивает веко [8].

По данным литературы, имеются два основных механизма развития глаукомы при ССВ: 1) порок развития угла передней камеры (УПК) и 2) повышенное эписклеральное венозное давление. Патологический УПК был продемонстрирован в энуклеированных глазах с ССВ [9, 10]. Нарушения строения УПК у пациентов с ССВ напоминают

наблюдаемые в глазах с первичной врожденной глаукомой. Эти изменения включают более широкую увеальную сетку, ресничную мышцу, которая непосредственно прикрепляется к трабекуле, недоразвитую склеральную шпору и переднее прикрепление корня радужной оболочки.

Лечение пациентов с глаукомой и диффузной хориоидальной гемангиомой является чрезвычайно сложной задачей и может быть связано с тяжелыми осложнениями, такими как отслойка сетчатки или тяжелые кровоизлияния. При глаукоме медикаментозная терапия начинается в первую очередь с назначения препаратов, подавляющих продукцию внутриглазной жидкости. Лечение глаукомы у пациентов с ССВ аналогами простагландинов дает неоднозначные результаты. Лазерная трабекулопластика имеет ограниченное применение. Ведение пациентов с глаукомой при ССВ является сложным из-за раннего начала и устойчивости к традиционной терапии. Если медикаментозная терапия неэффективна, трабекулэктомия остается предпочтительной процедурой для поздних случаев, потому что она обходит эписклеральную венозную систему. При ранней глаукоме с аномалиями угла обычно требуется хирургическое вмешательство с гониотомией или трабекулэктомией. Исходы трабекулэктомии могут быть улучшены использованием антиметаболитов. Внедрение в клиническую практику антиметаболитов, таких как ММС и 5-ФУ, а также ингибиторов ангиогенеза позволило существенно повысить вероятность удачного исхода антиглаукоматозных операций [11, 12]. Однако результаты, как правило, хуже, чем при первичной врожденной глаукоме, и в этих случаях часто требуется дополнительная операция с дренажной хирургией. Следует отметить, что трабекулэктомия в глазах с ССВ связана с гораздо более высоким риском супрахориоидальных кровоизлияний.

**ЦЕЛЬЮ** нашего сообщения является описание хирургического лечения глаукомы у пациента с синдромом Стерджа — Вебера — Краббе.

Описание клинического случая. Пациент Ш., 39 лет, обратился с жалобами на снижение зрения левого глаза в течение года. При осмотре отмечается гемангиома левой половины лица с захватом век и конъюнктивы глазного яблока. Из анамнеза: гемангиома лица у пациента была с рождения, в детстве наблюдался судорожный синдром, в настоящее время страдает мочекаменной болезнью.

Объективно: ОD спокойный, среды прозрачные. Со стороны глазного дна патологии не отмечается. ОS — имеется кожная гемангиома лобной и скуловой зоны левой половины лица, верхнего и нижнего века, а также конъюнктивальная, эписклеральная гемангиома левого глазного яблока. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, зрачок 3 мм, реакции живые, хрусталик прозрачный. На глазном дне экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) 0,9 PD. Гониоскопия: УПК средней ширины со слабопигментированной зоной угла и шлеммова канала (ШК). Данные функциональных обследований до операции и результаты оптической когерентной томографии (ОКТ) представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

По результатам обследования пациенту был поставлен диагноз: «Синдром Стерджа — Вебера — Краббе, вторичная открытоугольная далеко зашедшая глаукома с умеренно повышенным  $B\Gamma Д$ , простой миопический астигматизм левого глаза, миопия слабой степени, сложный миопический астигматизм правого глаза».

Больному в левый глаз были назначены инстилляции бримоптика 2 раза в день. На 3-й день после начала инстилляций ВГД левого глаза по Маклакову было 24 мм рт. ст., в связи с чем были дополнительно назначены инстилляции тафлотана на ночь. Через 5 дней ВГД левого глаза было 23 мм рт. ст., пациенту была рекомендована антиглаукоматозная операция левого глаза. Показаниями к опера-

ции были: далеко зашедшая стадия глаукомы с выраженной глаукомной нейрооптикопатией, а также неэффективность местной гипотензивной терапии для достижения целевого ВГД. После проведения общеклинических исследований пациент был госпитализирован в стационарное отделение. В стационаре ему были назначены местные инстилляции антибиотика, кортикостероида и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), внутримышечно назначен раствор этамзилата 12,5% 2,0 мл.

Ход операции. После предоперационной подготовки, стандартной премедикации, акинезии пациент был взят на операционный стол. Интраоперационно анестезиологом проведена внутривенная анестезия растворами сибазона и кетамина. Для стабилизации артериального давления внутривенно вводили раствор но-шпы 2,0 мл и баралгина 2,0, а также магнезии сульфата 25% 5,0 мл. Пациенту была выполнена антиглаукоматозная операция левого глаза — синустрабекулэктомия по нашей оригинальной методике (заявка на патент IAP 2019 0529). Операция сопровождалась выраженной геморрагией из конъюнктивальных и эписклеральных сосудов, что способствовало увеличению продолжительности операции. После вскрытия передней камеры появилась гифема. Для уменьшения геморрагических осложнений врачом-анестезиологом проводилась комплексная гемостатическая терапия, включающая внутривенное введение транексамовой кислоты Sol. Trenaxa 10,0 мл, а также внутривенное введение аминокапроновой кислоты 5% 100 мл. Указанные мероприятия имели слабоположительный эффект. В конце операции гифема была промыта через парацентезы роговицы, передняя камера была восстановлена вискоэластиком и стерильным воздухом.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

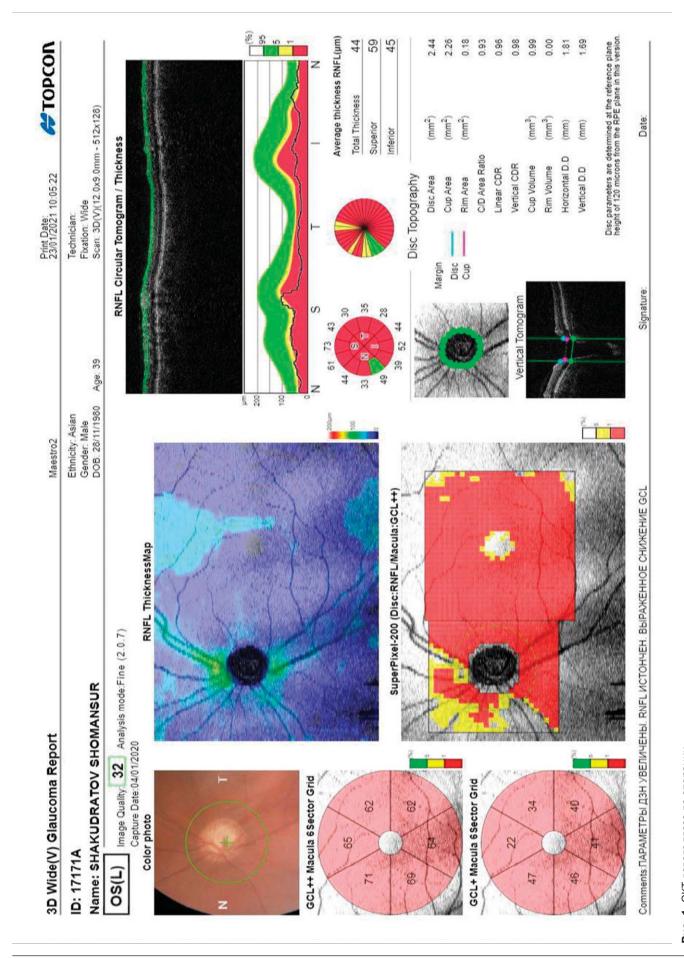
При осмотре на следующий день после операции: острота зрения OS 0,2 н/к. Послеоперационная реакция глаза I степени (по классификации Федорова — Егоровой), в верхнем сегменте глазного яблока имелась разлитая фильтрационная подушка ( $\Phi\Pi$ ). Отмечалось штопорообразное

**Таблица 1.** Результаты функциональных обследований до операции **Table 1.** Preoperative functional examination results

Обследование Examination	Данные обследования Examination results			
	правый глаз (OD)	левый глаз (OS)		
Визометрия Visiometry	0.2  sph (-)  2.0  cyl(-) 2.0 = 0.7	0.3  cyl(-) 2.0 = 0.7		
Тонометрия по Маклакову, мм рт. ст. Tonometry by Maklakov, mm Hg	18	25		
Биометрия, ПЗО, мм Biometry, A scan, axial length, mm	25,59	25,94		
В-сканирование В scan (ultrasound)	Без особенностей No features	Отслойка задней гиалоидной мембраны, расширение экскавации и снижение эхогенности зрительного нерва Posterior hyaloid membrane detachment, dilated excavation, and decreased echogenicity of the optic nerve		
OKT OCT	Дистрофия ПЭС фовеальной зоны. CHBC истончен по Т-сегменту. Локальное снижение СГК Dystrophy of foveal zone RPE. RNFL thinned along T segment. Local GCL decrease	Fovea сглажена, НЭ истончен, очаговая дистрофия ПЭС. Параметры ДЗН увеличены. СНВС истончен. Выраженное снижение СГК Fovea is smoothed, NE is thinning, focal RPE dystrophy. Parameters of of OND are increased. RNFL thinned, marked decrease of GCL		

**Примечание.** ПЭС — пигментный эпителий сетчатки, СНВС — слой нервных волокон сетчатки, СГК — слой ганглиозных клеток, НЭ — нейроэпителий, ДЗН — диск эрительного нерва.

Note. RPE — retinal pigment epithelium, RNFL — retinal nerve fiber layer, GCL — ganglion cell layer, NE — neuroepithelium, OND — optic nerve disk.

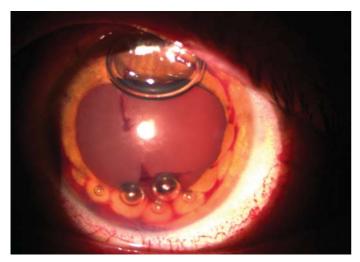


**Рис. 1.** OKT левого глаза до операции **Fig. 1.** Preoperative OCT of the left eye

расширение сосудов конъюнктивы над ФП, роговица прозрачная, передняя камера (ПК) 3 мм, во влаге передней камеры видны остатки вискоэластика. На радужке — гифема в виде фибринозно-геморрагических сгустков, зрачок округлый, диаметром 5 мм, хрусталик прозрачный, с глазного дна виден розовый рефлекс (рис. 2—4). Больной выписан на следующий день после операции с назначением местных инстилляций антибиотика, кортикостероида и НПВС по стандартной схеме («Стандарты диагностики и лечения по офтальмологии», утвержденные Приказом Минздрава РУз. 377 от 23.10.2014).

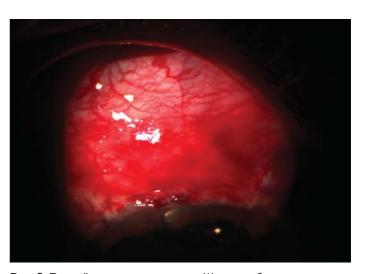
На 3-й день после операции острота зрения OS = 0,7, ВГД = 17 мм рт. ст. (измерено пневмотонометром). При биомикроскопии видна разлитая  $\Phi\Pi$  в верхнем сегменте, выраженная инъекция и штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы над  $\Phi\Pi$  (рис. 5–7). Роговица прозрачная, глубина  $\Pi$ K 3 мм, незначительные фибринозно-геморраги-

ческие мазки на радужке, зрачок диаметром 3 мм, хрусталик прозрачный. На глазном дне OS экскавация Д3H = 0.9 PD. С учетом высокого риска рубцевания фильтрационной зоны пациенту произведена процедура субконъюнктивального нидлинга со вскрытием стенки ФП раствором дексаметазона 0,4% 0,5 мл и фторурацила 5% 0,05 мл. Препараты вводились в отдельных шприцах. Ревизия (нидлинг) ФП была модифицирована субконъюнктивальным введением препарата «Дексаметазон, раствор для инъекций» (AO «KRKA» рег. № 00070-02-15) и проводилась в рамках «Стандартов диагностики и лечения по офтальмологии», утвержденных Приказом Минздрава РУз. № 377 от 23.10.2014, и была дополнена применением раствора 5-фторурацила Эбеве (рег. № DV/X 03682/11/17). Применение раствора 5-фторурацила проводилось off-lable, согласно рекомендации врачебного консилиума РСНПМЦМГ по лечению данного пациента. Больного обучили технике самостоятельного массажа глаз-



**Рис. 2.** Первый день после операции. Следы гифемы на радужной оболочке, остатки вискоэластика и стерильный воздух в передней камере

**Fig. 2.** 1-st day after surgery. Signs of hyphema on the iris, residual viscoelastic and sterile air in the anterior chamber

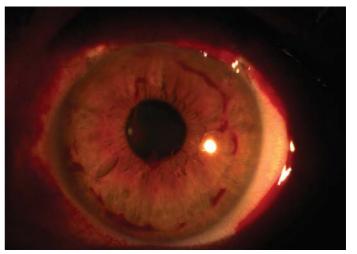


**Рис. 3.** Первый день после операции. Штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы над ФП, геморрагии под конъюнктивой **Fig. 3.** Day 1 postoperatively. Corkscrew dilation of conjunctival vessels over filtration bleb, hemorrhages under the conjunctiva



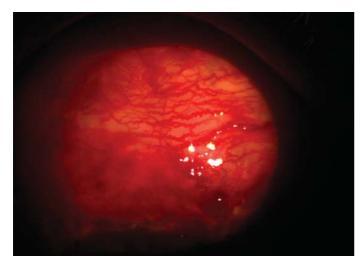
**Рис. 4.** Первый день после операции. Биомикроскопическая картина передней камеры

**Fig. 4.** Day 1 after the operation. Biomicroscopic picture of the anterior chamber



**Рис. 5.** Третий день после операции. Фибринозно-геморрагические сгустки на радужке и в области зрачка

**Fig. 5.** Day 3 after the operation. Fibrinous hemorrhagic clots on the iris and pupil area



**Рис. 6.** Третий день после операции. Штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы над ФП, геморрагии под конъюнктивой рассасываются

Fig. 6. Day 3 after surgery. Corkscrew-shaped dilation of conjunctival vessels over filtration bleb, hemorrhages under conjunctiva dissolved

ного яблока, который было рекомендовано делать дважды в день по 5 мин.

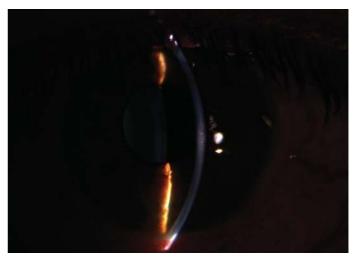
При осмотре через месяц после операции острота зрения OS = 0.7,  $B\Gamma Д = 22$  мм рт. ст. (по Маклакову),  $\Phi \Pi$  в верхнем сегменте уплощена, сохраняются инъекция и штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы над  $\Phi \Pi$  (рис. 8). Роговица прозрачная,  $\Pi K$  3 мм, влага прозрачная, зрачок диаметром 3 мм. Сняты послеоперационные швы, и произведена процедура нидлинга раствором дексаметазона 0.4% 0.5 мл с ревизией склерального лоскута фильтрационной зоны.

При осмотре через 2 мес после операции острота зрения OS = 0.7,  $B\Gamma \mathcal{I} = 20$  мм рт. ст. (по Маклакову). Инъекция и штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы над  $\Phi\Pi$  слегка уменьшились, глубина  $\Pi K$  3,0 мм, влага  $\Pi K$  прозрачная, зрачок 3 мм, реакции живые. Хрусталик прозрачный. Глазное дно OD — экскавация  $\mathcal{I}$ 3H 0,9 PD. Ввиду явления блебита была проведена процедура нидлинга раствором дексаметазона 0.4% 0,5 мл с ревизией склерального лоскута фильтрационной зоны. Клинико-функциональные данные левого глаза в послеоперационном периоде представлены в таблице 2.

На сегодняшний день срок наблюдения за пациентом составляет 2 года. ВГД левого глаза без гипотензивных препаратов держится на уровне 18-19 мм рт. ст. по Маклакову. Состояние ПК стабильное, глубина 3 мм, острота зрения OS = 0,7. На глазном дне OS - экскавация ДЗН = 0,9. По данным OKT в динамике изменений нет.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с глаукомой при ССВ является сложным из-за устойчивости заболевания к медикаментозной терапии. Трабекулэктомия связана с высоким риском супрахориоидальных кровоизлияний и отслойки хориоидеи. В целом, по данным литературы, у этих пациентов наблюдается более низкий хирургический успех по сравнению с другими видами глаукомы из-за выраженных пролиферативных процессов в зоне послеоперационной фистулы [13]. В представленном клиническом случае пациент обратился к нам в далеко зашедшей стадии вторичной глаукомы. Выраженные геморрагические явления во время хирургии приве-



**Рис. 7.** Третий день после операции. Биомикроскопическая картина передней камеры

Fig. 7. Day 3 after surgery. Biomicroscopic picture of the anterior chamber

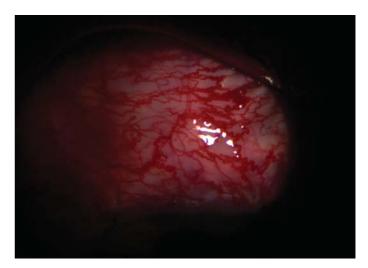


Рис. 8. Месяц после операции. Состояние ФП после нидлинга. Штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы над ФП Fig. 8. 1 month after surgery. The condition of the filtration bleb after needling. Corkscrew dilation of conjunctival vessels over the filtration bleb

ли к увеличению продолжительности операции, но тяжелых осложнений удалось избежать. Гифема, возникшая в ходе операции, была почти полностью вымыта и рассосалась в течение 5 дней после операции. В послеоперационном периоде из-за активизации процессов рубцевания фильтрационной зоны мы были вынуждены предпринять активную тактику ведения больного с использованием антиметаболитов и кортикостероидов при процедуре нидлинга фильтрационной зоны. Инъекции антиметаболитов делались субконъюнктивально со вскрытием стенки ФП. Инъекции кортикостероида делались субконъюнктивально со вскрытием стенки  $\Phi\Pi$  и субсклерально с проведением ревизии склерального лоскута и интрасклерального канала. Нидлинг проводился как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде. Гиперемия конъюнктивы в области ФП уменьшилась через 4 мес после операции. Всего проведено 5 процедур нидлинга фильтрационной зоны, из них 3 — с ревизией склерального клапана.

**Таблица 2.** Клинико-функциональные данные левого глаза в послеоперационном периоде **Table 2.** Clinical and functional data of the left eye in the postoperative period

Срок после операции Postoperative term	Острота зрения Visual acuity	ВГД мм рт. ст. IOP mm Hg	Состояние фильтрационной подушки Condition of the filtration cushion	Особенности Features	Медицинские мероприятия Medical measures
1-й день 1 day	0,2 н/к 0,2 n/c	12	Разлитая ФП Extended filtration bleb	Штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы над ФП. На радужке гифема в виде фибринозно-геморрагических стустков Corkscrew-shaped dilation of conjunctival vessels over filtration bleb, hyphema on the iris in form of fibrinous hemorrhagic clots	Больной выписан The patient is discharged
2-й день 2 day	0,7 н/к 0,7 n/c	17	Выраженная ФП в верхнем сегменте Filtration bleb is represented in the upper segment	Выраженная инъекция и штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы над ФП Significant injection and corkscrew dilation of conjunctival vessels over the filtration bleb	Процедура субконъюнктивального нидлинга фильтрационной зоны раствором дексаметазона 0,4 % 0,5 мл и фторурацила 5 % 0,05 мл. Больной обучен технике самостоятельного массажа глазного яблока дважды в день по 5 мин Subconjunctival needling of the filtration area was performed with dexamethasone 0.4 % 0.5 ml of and 0.05 ml 5 % of fluorouracil. The patient was taught the technique of self-massage of the eyeball, which was recommended to do twice a day for 5 minutes
Месяц Month	0,7 н/к 7 n/c	17	ФП в верхнем сегменте уплощена Filtration bleb in the upper segment is flattened	Выраженная инъекция и штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы Pronounced injection and corkscrew dilation of conjunctival vessels	Сняты послеоперационные швы и произведен нидлинг с ревизией склерального лоскута фильтрационной зоны дексаметазоном 0,4 % 0,5 мл Postoperative sutures were removed and a needling procedure with revision of the scleral filtration zone flap was performed using 0.4 % 0.5 ml dexamethasone
2 mec 2 months	0,7 н/к 0,7 n/c	18	Разлитая ФП в верхнем сегменте Extended filtration bleb in the upper segment	Инъекция и штопорообразное расширение сосудов конъюнктивы Injection and corkscrew dilatation of conjunctival vessels	Нидлинг с ревизией склерального лоскута фильтрационной зоны дексаметазоном $0.4\%$ $0.5$ мл Needling with revision of the scleral filtration zone flap with $0.4\%$ $0.5$ ml dexamethasone

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Синустрабекулэктомия является эффективным методом нормализации ВГД у больных с глаукомой при синдроме Стерджа — Вебера. Активная тактика ведения больного в послеоперационном периоде в описанном случае позволила избежать тяжелых интра- и послеоперационных осложнений и добиться стабильных клинико-функциональных результатов.

#### Jumepamypa/References

- Comi A.M. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge — Weber syndrome. Neurologist. 2011; 17: 179–84. doi: 10.1097/NRL.0b013e318220c5b6
- Schirmer R. Ein Fall von Teleangiektasie. Archives of ophthalmology, 1860; 7: 119–21. https://doi.org/10.1007/BF02769257
- Thomas-Sohl K.A., Vaslow D.F., Maria B.L. Sturge Weber syndrome: a review. Pediatr. Neurol. 2004; 30: 303–10. doi: 10.1016/j. pediatrneurol.2003.12.015
- Sullivan T.J., Clarke M.P., Morin J.D. The ocular manifestations of the Sturge Weber syndrome. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 1992 Nov-Dec; 29 (6): 349–56. doi: 10.3928/0191-3913-19921101-05
- Awad A.H., Mullaney P.B., Al-Mesfer S., et al. Glaucoma in Sturge Weber syndrome. J. AAPOS. 1999; 3: 40-5. doi: 10.1016/s1091-8531(99)70093-5

- Celebi S., Alagöz G., Aykan U. Ocular findings in Sturge-Weber syndrome. Eur. J. Ophthalmol. 2000; 10: 239–43. doi: 10.1177/112067210001000308
- Pascual-Castroviejo I., Díaz-Gonzalez C., García-Melian R.M., et al. Sturge Weber syndrome: study of 40 patients. Pediatr. Neurol. 1993; 9: 283–8. doi: 10.1016/0887-8994(93)90064-j
- Iwach A. G., Hoskins H.D., Hetherington J., et al. Analysis of surgical and medical management of glaucoma in Sturge — Weber syndrome. Ophthalmology 1990; 97: 904–9. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32483-1
- 9. van Emelen C., Goethals M., Dralands L., et al. Treatment of glaucoma in children with Sturge Weber syndrome. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2000; 37: 29–34. https://doi.org/10.3928/0191-3913-20000101-08
- Weiss D.I. Dual origin of glaucoma in encephalotrigeminal haemangiomatosis. Trans. Ophthalmol. Soc. UK. 1973; 93: 477–93. PMID: 4526462
- Cibis G.W., Tripathi R.C., Tripathi B.J. Glaucoma in Sturge Weber syndrome. Ophthalmology. 1984; 91: 1061–71. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34194-x
- Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. Офтальмология. 2017; 14 (2): 99—105. [Petrov S. Yu. Modern methods of controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. Anti-inflammatory drugs and new trends. Ophthalmology in Russia. 2017; 14 (2): 99—105 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2017-2-99-105
- Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019; 263—74. [Egorov E.A., ed. Glaucoma. National manual Moscow: GEOTAR-Media; 2019; 263—74 (in Russian)]. doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384

**Вклад авторов в работу:** Т.Н. Савранова — анализ литературы, анализ данных, написание текста; В.У. Розукулов — сбор и анализ данных; А.Ф. Юсупов — редактирование; Д.А. Асадов, С.С. Саиджанов — сбор данных.

Authors' contribution: T.N. Savranova — literature review, data analysis, writing of the article; V.U. Rozukulov — data collection and analysis; A.F. Yusupov — editing of the article; D.A. Asadpy, S.S. Saidzhonov — data collection.

Поступила: 15.06.2021. Переработана: 02.07.2021. Принята к печати: 08.07.2021 Originally received: 15.06.2021. Final revision: 02.07.2021. Accepted: 08.07.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза

ул. Кичик Халка Йули, д. 14, Учтепинский район, Ташкент, 100173, Республика Узбекистан

**Татьяна Николаевна Савранова** — PhD, ординатор

Вахид Убайдуллаевич Розукулов — канд. мед. наук, заместитель директора

Азамат Фархадович Юсупов — д-р мед. наук, директор

Диер Алишер угли Асадов — врач-ординатор

Сухроб Саиджонович Саиджонов — врач-ординатор

Для контактов: Татьяна Николаевна Савранова, tanya.eye@mail.ru

Republican specialized scientific and practical medical center of eye microsurgery, 14, Kichik halka yuli St., Uchtepa district, Tashkent, 100173, Uzhekistan

Tatyana N. Savranova — PhD, resident

Vahid U. Rozukulov — Cand. of Med. Sci., deputy director

Azamat F. Yusupov — Dr. of Med. Sci., director

Diyor A. Asadov — resident

Sukhrob S. Saidzhonov — resident

Contact information: Tatyana N. Savranova, tanya.eye@mail.ru

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-136-140

# Рецидивирующая орбитокраниальная кавернозная гемангиома. Клиническое наблюдение, обзор литературы

Н.К. Серова, А.П. Трунова <sup>□</sup>, Н.Н. Григорьева, В.А. Черекаев, В.В. Назаров

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, Москва, 125047, Россия

Кавернозная гемангиома орбиты (КГО) — сосудистое объемное образование, развивающееся в результате аномальной закладки сосудистой системы и встречающееся у 70% пациентов с сосудистыми новообразованиями орбиты. КГО чаще относят к венозной мальформации с медленным кровотоком, нежели к доброкачественной опухоли. Крайне редко КГО распространяется в полость черепа, как правило, через верхнюю глазничную щель и зрительный канал. Частота рецидивов КГО после полного ее иссечения низкая, однако достоверных сведений относительно этого нет. Полагают, что рецидив КГО после резекции может происходить в 3 случаях: продолженный рост не полностью удаленной опухоли, рост недиагностированного объемного образования и, наконец, появление новой опухоли. Цель работы — демонстрация клинического наблюдения неоднократно рецидивирующей орбитокраниальной кавернозной гемангиомы. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует неоднократное рецидивирование КГО после неполного ее удаления. Это проявлялось экзофтальмом и умеренно выраженными глазодвигательными нарушениями. Особенностью клинического наблюдения также является факт распространения КГО в полость черепа и сочетание с кавернозной гемангиомой структуры головного мозга.

**Ключевые слова:** кавернозная гемангиома орбиты; орбитокраниальная кавернозная гемангиома; рецидив кавернозной гемангиомы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

**Для цитирования:** Серова Н.К., Трунова А.П., Григорьева Н.Н., Черекаев В.А., Назаров В.В. Рецидивирующая орбитокраниальная кавернозная гемангиома. Клиническое наблюдение, обзор литературы. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 136-40. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-136-140

## Recurrent cavernous orbitocranial hemangioma. A clinical case and a literature review

Nataliya K. Serova, Anna P. Trunova <sup>⊠</sup>, Nadezhda N. Grigoreva, Vasily A. Cherkaev, Vyacheslav V. Nazarov

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

sergeevann94@mail.ru

Cavernous hemangioma of the orbit (CHO) is a vascular space-occupying lesion that develops as a result of an abnormal anlage of the vascular system and occurs in 70% of patients with vascular neoplasms of the orbit. CHO is more often considered as a venous malformation with slow blood flow, rather than a benign tumor. Very rarely CHO spreads into the cranial cavity, usually through the upper orbital fissure and the optic canal. The recurrence of CHO after its complete removal is low, however no reliable data are available. It is supposed that CHO relapse can occur in three cases: the continued growth of an incompletely removed tumor, growth of an undiagnosed space-occupying formation, and the emergence of a new tumor. The **purpose** of the study is to present a clinical case of a multiple recurrence of orbitocranial cavernous

hemangioma. The clinical case demonstrates such a recurrence after an incomplete CHO removal, which was manifested by exophthalmos and moderate oculomotor disorders. Special features of the clinical case also include CHO spread into the cranial cavity accompanied by a cavernous hemangioma of the brain structure.

Keywords: cavernous hemangioma orbit; orbitocranial cavernous hemangioma; recurrence

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Serova N.K., Trunova A.P., Grigoreva N.N., Cherekaev V.A., Nazarov V.V. Recurrent cavernous orbitocranial hemangioma. A clinical case and a literature review. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 136-40 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-136-140

Среди доброкачественных опухолей орбиты у взрослых превалируют сосудистые опухоли (25%), из них преобладают кавернозные гемангиомы (КГ) (70%) [1].

 $K\Gamma$  орбиты (KГО) обычно встречаются у пациентов 3—5-й декады жизни; у лиц моложе 20 лет эти новообразования наблюдаются крайне редко. Чаще они поражают женщин, что объясняют влиянием женских половых гормонов на развитие этих образований. По данным А. Jayaram и соавт. [2], у женщин в постменопаузе с предполагаемым снижением уровня циркулирующих эстрогенов/прогестерона большинство КГО либо оставались стабильными, либо уменьшались в размере.

К настоящему времени нет четких сведений относительно патогенеза и классификации КГ. В последнее время большинство авторов склоняются к тому, что КГ следует расценивать как порок развития венозного типа с медленным кровотоком, а не как опухоль [3-8]. Согласно классификации сосудистых аномалий ISSVA от 2018 г., эти образования относят к венозным мальформациям с медленным кровотоком. Макроскопически КГ представляет собой округлое образование красно-синюшного или бурого цвета, с бугристой поверхностью, четко отграниченное от окружающей ткани за счет наличия капсулы, что является ее отличительной особенностью [9]. Она характеризуется наличием тонкостенных синусоидальных полостей, выстланных слоем эндотелиальных клеток и разделенных между собой соединительнотканными перегородками. Просвет полостей заполнен сладжированной кровью, тромбами, в некоторых случаях — кальцификатами. Организация внутриполостных тромбов в различной стадии формирования отражает застой крови вследствие чрезвычайно медленного кровотока [10]. Соединительная ткань перегородок может быть представлена как тонкими коллагеновыми волокнами, так и грубоволокнистой фиброзной тканью с различной степенью дистрофических изменений. Характерным признаком является отсутствие в стенках каверн гладкомышечных клеток и эластических волокон. Механизм роста КГО до конца не изучен. По данным некоторых исследователей, он происходит в результате капиллярной пролиферации с образованием кавернозных полостей посредством прогрессирующей эктазии [11]. Эти объемные образования имеют низкий неопластический потенциал и могут быть результатом гамартоматозного роста рудиментарных остатков сосудов под влиянием местных гемодинамических нарушений [12, 13]. Другие авторы, принимая во внимание, что КГО являются все же сосудистыми мальформациями, связывают их рост, вероятнее всего, с повторными кровоизлияниями внутрь полостей гемангиомы, организацией внутриполостных тромбов, образованием новых ячеек в результате мукоидной дистрофии стромы с участками ее размягчения [14–16]. Двусторонние и множественные КГО встречаются редко. Клиническая картина зависит от локализации КГ

в орбите. Наиболее частой локализацией этих образований является внутреннее хирургическое пространство. Клиническими проявлениями КГО являются осевой экзофтальм, изменение рефракции в сторону гиперметропии за счет компрессии заднего полюса глаза. Близкое расположение к глазному яблоку приводит к формированию на глазном дне складчатости мембраны Бруха и появлению «сухих» дистрофических очагов в парамакулярной области или поперечной исчерченности сетчатки. Этот симптом впервые был описан И.И. Меркуловым в 50-х годах ХХ века [1]. Другим не менее важным клиническим признаком этих образований является нарушение глазодвигательной функции. Реже регистрируются такие симптомы, как диплопия, отек век, хемоз бульбарной конъюнктивы [17]. В том случае, когда КГ находится вне мышечной воронки, возникает экзофтальм со смещением глаза. Почти у половины больных с такой локализацией нарушена подвижность глаза в сторону расположения образования. В подобных случаях возможно пропальпировать эластичную безболезненную опухоль, иногда визуализировать ее в конъюнктивальном своде [11]. КГ с локализацией в вершине орбиты и распространением в полость черепа является редкой патологией. Образование связано с множеством смежных сосудисто-нервных пучков и наиболее часто сопровождается снижением зрения из-за компрессионного воздействия на зрительный нерв. Компрессия зрительного нерва приводит к снижению остроты зрения, появлению дефектов в поле зрения, развитию первичной атрофии зрительного нерва, от частичной до полной, или отеку диска зрительного нерва [11]. Локализация КГ у вершины орбиты может сопровождаться болью за глазом и в соответствующей половине головы. Лечение КГО до настоящего времени, как правило, хирургическое. По мнению В. Кіт и соавт. [18], даже небольшой размер новообразования, локализующегося у вершины орбиты, требует раннего хирургического вмешательства. В литературе высказывается мнение, что после полного иссечения КГО частота рецидивов низкая, однако достоверных сведений относительно этого нет.

**ЦЕЛЬ** работы — демонстрация клинического наблюдения неоднократно рецидивирующей орбитокраниальной КГ.

Клиническое наблюдение. Пациентка М-на, 68 лет, с 2018 г. наблюдается и лечится в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко по поводу неоднократного рецидивирования КГО в сочетании с интракраниальным распространением. Из анамнеза известно, что в 9-летнем возрасте появился левосторонний экзофтальм. Впервые оперирована в 18-летнем возрасте по поводу КГО в НИИ ГБ им. Гельмгольца. Произведено частичное удаление образования. Спустя 2 года повторно оперирована в связи с продолженным ростом КГ. Третья операция проведена 10 лет спустя. В дальнейшем наступила ремиссия заболевания длительностью в 30 лет. В 2018 г. у пациентки появились боли в об-

ласти левой орбиты, развился левосторонний экзофтальм. На МРТ головного мозга обнаружены признаки объемного образования в левой орбите с распространением в полость черепа, а также образование в области медиальных отделов таламуса слева. Для дальнейшего обследования и лечения пациентка обратилась в Центр нейрохирургии. При осмотре выявлен левосторонний экзофтальм 4 мм, репозиция глаза затруднена, умеренная инъекция глазного яблока, небольшой белый хемоз у внутреннего угла глаза. Острота зрения OS = 0.9, поле зрения — в норме. Умеренно выраженные глазодвигательные нарушения: ограничение движения глаза вверх (3 балла), вниз (1 балл), кнутри (0-1 баллов), негрубый афферентный зрачковый дефект. На глазном дне диск зрительного нерва несколько светлее, чем справа, границы четкие. Правый глаз клинически здоров. В связи с вероятностью усугубления зрительных и глазодвигательных нарушений после оперативного вмешательства была выбрана тактика динамического наблюдения. Спустя год пациентка стала отмечать нарастание левостороннего экзофтальма и снижение зрения. При осмотре — отек век, глаз отклонен кнаружи, экзофтальм 6 мм. Зрительных нарушений не выявлено, глазодвигательные нарушения и глазное дно без динамики. По данным МРТ с контрастным усилением отмечено увеличение размеров объемного образования орбиты с распространением в переднюю черепную ямку и кавернозный синус слева (рис. 1, А), кавернома в области медиальных отделов таламуса слева с неоднородным сигналом в режиме Т2, при контрастном усилении образование неоднородно накапливает контрастное вещество (рис. 1, Б).

В январе 2020 г. пациентка была оперирована в Центре нейрохирургии. Произведена резекция истонченных наружных отделов большого крыла основной кости слева. В верхнелатеральных отделах орбиты имелся грубый рубец, включавший надкостницу и прилежащие отделы жировой

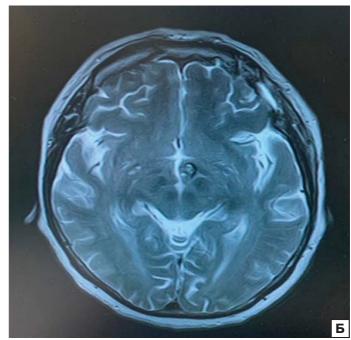
клетчатки. Выявлен дефект крыла основной кости в проекции верхней глазничной щели, через который выбухала опухоль из мышечной воронки. Опухоль темно-красного цвета занимала 2/3 мышечной воронки и распространялась кзади в область верхней глазничной щели. Опухоль отделена от тканей орбиты, заднего полюса глазного яблока, от твердой мозговой оболочки в области верхней глазничной щели и удалена узлом диаметром около 3 см. Произведена пластика дефекта основания черепа перемещенным лоскутом надкостницы. По данным биопсии —  $K\Gamma$ .

При осмотре на 5-е сутки после операции — отек век, глаз умеренно раздражен, кератопатия. Экзофтальма нет, глазное яблоко пульсирует. Острота зрения OS = 0,1, поле зрения сужено на цвета в височной половине. Глазодвигательные нарушения не увеличились. Пациентке была назначена кератопротекторная терапия.

Спустя 4 мес при осмотре экзофтальм левого глаза — 4 мм, репозиция глаза затруднена, умеренная инъекция левого глазного яблока, небольшой хемоз у внутреннего угла глаза. Зрительные функции, глазодвигательные нарушения, глазное дно прежние. В связи с рецидивом заболевания в октябре 2020 г. произведено удаление орбитокраниальной КГ слева с пластикой дефекта основания передней черепной ямки. Выполнен супраорбитальный доступ с включением боковой стенки орбиты. В орбите за глазным яблоком и медиальнее зрительного нерва выявлена серо-бордовая опухоль с плотной капсулой. Опухоль отделена от зрительного нерва, тканей орбиты и удалена. Пластика микродефектов твердой мозговой оболочки основания передней черепной ямки перемещенным лоскутом жирового тела щеки с дополнительной фиксацией пластинами тахокомба.

При осмотре на 5-е сутки после операции экзофтальма нет. Глазное яблоко пульсирует. Зрительные и глазодвигательные функции без динамики. Спустя 3 мес после





**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, аксиальная проекция в режиме FLAIR (A) и Т2 (Б): А — КГО с распространением в кавернозный синус слева; Б — КГ в области медиальных отделов таламуса слева, неоднородно накапливает контрастное вещество

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging with contrast enhancement, axial projection in FLAIR (A) and T2 (5) mode: A — cavernous hemangioma of the orbit (CHO) with spread to the cavernous sinus on the left; 5 — CH in the region of the medial thalamus on the left, accumulates contrast agent heterogeneously

операции пациентку стало беспокоить уплотнение в нижнемедиальном отделе орбиты. При осмотре — левосторонний энофтальм 2 мм, глазное яблоко пульсирует, полуптоз, деформация век, небольшая инъекция конъюнктивы (рис. 2).

В нижнемедиальном углу орбиты пальпируется мягкотканное образование. Острота зрения — 0,9; поле зрения — в норме. Движение глазного яблока ограничено кнаружи на 2 балла, в остальных направлениях — в достаточном объеме. Глазное дно без динамики. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением выявляются небольшие остатки опухоли в левой орбите. КГ левого таламуса без динамики. В настоящее время решено продолжить динамическое наблюдение.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

КГ многими авторами описывается как сосудистая мальформация с низкой скоростью кровотока, которая растет пропорционально телу человека и проявляет себя клинически к 3-5-й декаде жизни пациента. Это образование не склонно к самостоятельному регрессу. КГО наиболее частое сосудистое поражение орбиты у взрослых. По данным литературы, после полного иссечения КГО частота рецидивов низкая. Рецидив опухоли после ее резекции может происходить в 3 случаях: продолженный рост не полностью удаленной опухоли, рост недиагностированной опухоли, появление новой опухоли [19]. В то же время G. Harris, F. Jakobiec [11] считают, что не полностью удаленная КГО не способна рецидивировать. По их мнению, происходит возникновение и рост новой КГ в той же орбите. Однако в литературе появляется много новых сведений о возможном рецидиве КГО при неполной ее резекции. В нашем клиническом наблюдении мы продемонстрировали редкий случай неоднократных рецидивов орбитокраниальной КГ, которые были обусловлены нерадикальным удалением объемного образования. Необычным является то, что возраст пациентки к моменту манифестации КГО составил 9 лет, тогда как для этих образований начало клинических проявлений у лиц младше 20 лет крайне редко. Помимо этого, у женщин в постменопаузе рост КГ замедляется либо прекращается. У нашей пациентки, напротив, происходит быстрое прогрессирование заболевания и в течение короткого периода времени наблюдается рецидивирование КГ. Интересным фактом также является сочетание орбитокраниальной гемангиомы и КГ в области таламуса. Подобные наблюдения описаны N. Antonov и соавт. [20], когда гемангиома орбиты сочеталась с внутричерепной каверномой у детей с синдромом PHACE (posterior fossa malformations, hemangioma, arterial anomalies, caorctation of the aorta/cardiac defects, eve abnormalities). Первичной жалобой был односторонний экзофтальм; ни у одного из младенцев не было обширных гемангиом на лице и шее, что могло бы натолкнуть на мысль о наличии синдрома РНАСЕ. Помимо ретробульбарной гемангиомы и артериальной аномалии в виде гипоплазии внутренней сонной артерии, у обоих младенцев на МРТ выявили внутричерепные гемангиомы: в одном наблюдении — обширное распространение объемного образования из орбиты через верхнюю глазничную щель в среднюю черепную ямку, в подвисочную ямку, кавернозный синус, препонтинную цистерну, в другом — один узел гемангиомы находился в орбите, другой — в области бокового желудочка. В обоих наблюдениях гемангиомы оказались положительными на белок — переносчик глюкозы (GLUT 1), что свидетельствует о том, что КГ в данном случае является опухолью, а не сосудистой мальформацией. Наиболее вероятной причиной рецидивирования орбитокраниальной кавернозной



**Рис. 2.** Внешний вид пациентки. Слева полуптоз, деформация век, энофтальм, небольшая инъекция конъюнктивы

**Fig. 2.** Appearance of the patient. On the left — semiptosis, deformation of the eyelids, small conjunctival injection

гемангиомы в нашем клиническом наблюдении явилось неполное удаление КГ. Однако судить о том, какой был объем и распространенность образования у пациентки изначально, насколько полностью была резецирована КГ при первых операциях, не предоставляется возможным. Остается также неизвестен тот факт, с какого момента существовала КГ таламуса. После двукратного удаления образования в Центре нейрохирургии по данным МРТ были выявлены признаки небольшой остаточной опухоли, которая, по всей вероятности, привела к продолженному росту и, не исключено, послужит ее дальнейшему росту.

#### Литература/References

- 1. Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С. Руководство по клинической офтальмологии. Москва: Медицинское информативное агентство. 2014. [Brovkina A.F., Astakhov Yu.S. Manual on clinical ophthalmology. Moscow: Medical informative agency. 2014 (in Russian)].
- Jayaram A., Lissner G.S., Cohen L., Karagianis A.G. Potential correlation between menopausal status and the clinical course of orbital cavernous hemangiomas. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. May/June 2015; 31 (3): 187–90. doi: 10.1097/IOP.000000000000240
- Harris G.J. Orbital vascular malformations: a consensus statement on terminology and its clinical implications. Orbital Society. American journal of ophthalmology. 1999; 127 (4): 453–5. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)00048-3
- Rootman J., Heran M.K.S., Graeb D.A. Vascular malformations of the orbit: classification and the role of imaging in diagnosis and treatment strategies. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2014; 30 (2): 91–104. https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000122
- Kransdorf M.J., Murphey M.D., Fanburg-Smith J.C. Classification of benign vascular lesions: history, current nomenclature, and suggestions for imagers. American Journal of Roentgenology. 2011; 197 (1): 8–11. https://doi. org/10.2214/ajr.10.5962
- Lowe L.H., Marchant T.C., Rivard D.C., Scherbel A.J. Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know. Seminars in roentgenology. 2012; 47 (2): 106–17. https://doi.org/10.1053/j. ro.2011.11.002
- Tucci F. M., De Vincentiis G. C., Sitzia E., et al. Head and neck vascular anomalies in children. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2009; 73: S71–S76. https://doi.org/10.1016/s0165-5876(09)70014-x
- Enjolras O., Soupre V., Picard A. Classification of superficial vascular anomalies. Presse medicale (Paris, France: 1983). 2010; 39 (4): 457–64. https://doi. org/10.1016/i.lpm.2009.07.029
- Rootman D. B., Heran M.K.S., Rootman J., et al. Cavernous venous malformations of the orbit (so-called cavernous haemangioma): a comprehensive evaluation of their clinical, imaging and histologic nature. Br. Journ. of Ophthalmol. 2014; 98: 880–8. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304460
- Rootman D.B., Rootman J., White V.A. Comparative histology of orbital, hepatic and subcutaneous cavernous venous malformations. Br. Journ. of Ophthalmol. 2015; 99 (1): 138–40. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305761

- 11. Harris G.J., Jakobiec F.A. Cavernous hemangioma of the orbit. Journal of neurosurgery. 1979; 51 (2): 219-28. https://doi.org/10.3171/ jns.1979.51.2.0219
- Saga T., Akita N., Tomoyori H., Matsuda H. Light and electron microscopic study of orbital cavernous hemangioma]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1990 Jan; 94 (1): 65-73 (in Japanese). PMID: 2360489
- Albrecht E. Uber Harmartome. Verh. Disch. Ges. Pathol. 1904; 7: 153-57.
- 14. Pozzati E., Giuliani G., Nuzzo G., Poppi M. The growth of cerebral cavernous angiomas. Neurosurgery. 1989 Jul; 25 (1): 92-7. doi: 10.1097/00006123-198907000-00017
- 15. Garner A. Cavernous haemangioma of the orbit: a consideration of its origin and development. Orbit. 1988; 7 (3): 149-56. https://doi. org/10.3109/01676838809032013
- Simard J.M., Garcia-Bengochea F., Ballinger W.E.Jr., Mickle J.P., Quisling R.G. Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases.

- Neurosurgery. 1986 Feb; 18 (2): 162-72. doi: 10.1227/00006123-198602000-00008
- Otto C.S. Coppit G.L., Mazzoli R.A., et al. Gaze-evoked amaurosis: a report of five cases. Ophthalmology. 2003 Feb; 110 (2): 322-6. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01642-1
- Kim B.S., Im Y.S., Woo K.I., Kim Y.D., Lee J.I. Multisession gamma knife radiosurgery for orbital apex tumors. World Neurosurg. 2015 Oct; 84 (4): 1005-13. doi: 10.1016/j.wneu.2015.04.042
- Bagheri A., Khandan S., Salour H., Aletaha M., Abrishami A. Recurrent orbital cavernous hemangioma due to overlooked multiple tumors. J. Ophthalmic Vis. Res. 2012 Jul; 7 (3): 244-7. PMID: 23372910
- Antonov N.K., Spence-Shishido A., Marathe K.S., et al. Orbital hemangioma with intracranial vascular anomalies and hemangiomas: A new presentation of PHACE syndrome? Pediatr. Dermatol. 2015 Nov-Dec; 32 (6): e267-72. doi: 10.1111/pde.12695

Вклад авторов в работу: А.П. Трунова — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Н.К. Серова, Н.Н. Григорьева — сбор, обработка и интерпретация данных, редактирование статьи; В.А. Черекаев, В.В. Назаров — сбор данных и их интерпретация. Authors' contribution: A.P. Trunova — concepts and design of the study, writing of the article; N.K. Serova, N.N. Grigoreva — data collection, processing and interpretation, editing of the article; V.A. Cherekaev, V.V. Nazarov — data collection, processing and interpretation.

Поступила: 27.05.2021. Переработана: 18.06.2021. Принята к печати: 25.06.2021 Originally received: 27.05.2021. Final revision: 18.06.2021. Accepted: 25.06.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, Москва, 125047, Россия

Наталия Константиновна Серова — д-р мед. наук, профессор, руководитель группы офтальмологических исследований

Анна Павловна Трунова — аспирант-офтальмолог

Надежда Николаевна Григорьева — канд. мед. наук, врач-нейроофтальмолог

Василий Алексеевич Черекаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий 6-м нейрохирургическим отделением

Вячеслав Вячеславович Назаров — канд. мед. наук, врач-нейрохирург

Для контактов: Анна Павловна Трунова. sergeevann94@mail.ru

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

Nataliya K. Serova — Dr. of Med. Sci., professor, head of the ophthalmology department

Anna P. Trunova — PhD student, ophthalmologist

Nadezhda N. Grigoreva — Cand. of Med. Sci., neuro-ophthalmologist Vasily A. Cherekaev — Dr. of Med. Sci., professor, head of the 6th neurosurgical department

**Vyacheslav V. Nazarov** — Cand. of Med. Sci., neurosurgeon

Contact information: Anna P. Trunova,

sergeevann94@mail.ru

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-141-145

### Классификация и алгоритм лечения мейбомиитов

А.Е. Сухомлинов¹ <sup>™</sup>, В.И. Баранов², А.А. Кручинина³

<sup>1</sup> ОБУЗ «Обоянская центральная районная больница», ул. Федоровского, д. 34, г. Обоянь, Курская обл., 306230, Россия <sup>2</sup> ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

<sup>3</sup> ОБУЗ «Курская центральная районная больница», поликлиника, ул. Дзержинского, д. 55, Курск, 305035, Россия

**Цель** работы — разработка классификации мейбомиита, учитывающей разнообразие его течения и стадии развития, с рекомендациями по лечению на основе предложенного алгоритма. Материал и методы. Под наблюдением находилось 56 пациентов в возрасте от 4 до 68 лет (средний возраст — 33 года), 42 (75 %) пациента наблюдались в динамике в сроки от 3 до 60 дней. Пациентам проводили базовое комплексное консервативное лечение, зондирование мейбомиевой железы ресницей в острой стадии воспаления и микроабсцедирования, в хронической — при халязионе без явлений и с явлениями воспаления, вскрытие микроабсцесса или халязиона в соответствии с классификацией. Результаты. Предложенный алгоритм позволил сократить сроки лечения мейбомиита, исключил оперативное удаление халязиона. Рецидивы отмечены лишь в 2 случаях, осложнения в одном: при жировом камне наблюдалась эрозия роговицы. Ни у одного из пациентов не отмечено осложнений, связанных с лечением, и никто не был направлен на оперативное удаление халязиона. Заключение. Предложена удобная для практикующего врача классификация мейбомиитов с эффективным комплексным лечением, которое хорошо переносится пациентами, экономически малозатратно, не требует дополнительного инструментария и материалов.

Ключевые слова: мейбомиит; классификация мейбомиита; зондирование мейбомиевой железы; комплекс консервативного лечения; халязион; мейбомиевая железа

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Сухомлинов А.Е., Баранов В.И., Кручинина А.А. Классификация и алгоритм лечения мейбомитов. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 141-5. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-141-145

### A classification of meibomitis and an algorithm of its treatment

Alexander E. Sukhomlinov<sup>1 ⊠</sup>, Valery I. Baranov<sup>2</sup>, Anastasia A. Kruchinina<sup>3</sup>

- Oboyan' Central district hospital, 34, Fedorovsky St., Oboyan', Kursk region, 306230, Russia
- <sup>2</sup> Kursk State Medical University, 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia
- 3 Kursk Central District hospital, polyclinic, 55, Dzerzhinsky St., Kursk, 305035, Russia mednik6464@mail.ru

Purpose. To develop a classification of meibomitis accounting for the diverse course and stages of progression and offer guidelines for treatment based on the algorithm proposed. Materials and methods. We observed 56 patients aged 4 to 68 (average age 33 years), of which 42 patients (75 %) were followed up for periods from 3 to 60 days. The patients received basic complex conservative treatment, probing the meibomian gland with an eyelash during the acute inflammation and microabscess stage, in the presence of the chalazion with and without inflammation manifestations, and underwent drainage of the microabscess or the chalazion according to the classification. Results. The proposed algorithm reduced the duration of meibomitis treatment. Relapses were only noted in 2 cases; one case was complicated by corneal erosion caused by hardened oil. No complications associated with the treatment have been noted and nobody was prescribed surgical removal of the chalazion. Conclusion. A meibomitis classification with effective combined treatment has been proposed, which is convenient for practitioners, cost-effective and not requiring special instruments or materials.

**Keywords:** meibomitis; classification of meibomitis, probing of the meibomian gland with an eyelash; classification of meibomitis; conservative treatment; chalazion

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Sukhomlinov A.E., Baranov V.I., Kruchinina A.A. A classification of meibomitis and an algorithm of its treatment. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 141-5 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-141-145

Как известно, мейбомиевы железы (МЖ) — видоизмененные сальные железы с голокриновым типом секреции, располагаются в хряще век: в количестве 30-40 на верхнем веке, 20-40 — на нижнем веке [1]. Секрет железы имеет температуру плавления 14,5-32,9 °С [2]. Средняя ширина хрящевой пластинки верхнего века — 12 мм, нижнего века — 3,7 мм [1]. МЖ окружены сетью нервов и кровеносных сосудов, лимфатическими пространствами. M. orbicularis oculi тесно связана с МЖ. Секрет выделяется непрерывно под действием давления окружающей ткани, m. orbicularis oculi и m. Riolani (при моргании и зажмуривании). Конъюнктива век плотно прилежит к хрящу, но на нижнем веке имеет более рыхлую связь.

Мейбомиит (М) — воспаление МЖ с вовлечением окружающей ткани, одной из причин которого является нарушение оттока жирового секрета (нарушение физико-химического состава секрета, сужение протока МЖ и т. д.) с элементами присоединившейся инфекции. Термин «мейбомиит» был предложен в 1980 г., что говорит о «молодости» данного заболевания, его недостаточной изученности: единого мнения о причинах его возникновения, методах лечения и профилактики пока нет. Клинические формы многообразны, и существующая классификация М (КМ) — острый и хронический, единичный и множественный, верхнего или нижнего века — не отражает все его проявления. Лечение М может быть непредсказуемым, длительным, с появлением косметического дефекта. Традиционно применяется консервативное лечение М: тепловые процедуры (компрессы, УВЧ, магнитотерапия и др.), антибиотики в каплях и мазях. При хроническом М (халязионе) проводят хирургическое удаление или инъекции пролонгированных глюкокортикоидов.

Зондирование мейбомиевой железы ресницей (ЗМЖР) было впервые предложено А.Е. Сухомлиновым на основе метода зондирования тонким зондом, используемым в дакриологии [3], результаты его использования — «Опыт успешного лечения халязиона в начальной стадии развития» — доложены автором в 2009 г. на межобластной научно-практической конференции, посвященной 75-летию КГМУ и 70-летию кафедры офтальмологии. В 2021 г. А.А. Кручинина и В.И. Баранов разработали и предложили алгоритм лечения мейбомиитов [4]. Алгоритм включает комплекс консервативного лечения (ККЛ) в домашних условиях, ЗМЖР, вскрытие халязиона (Х), микроабсцессов. В ККЛ входят согревающие компрессы с отваром ромашки или сухое тепло (для разогрева и активации оттока мейбомиевого секрета), упражнения на частое моргание и зажмуривание, легкий пальцевой массаж век (для активации естественного пути оттока секрета закупоренной железы). ЗМЖР проводится после однократного закапывания 0,4 % оксибупрокаина и двукратной обработки ресницы ватной палочкой, смоченной 70 % этиловым спиртом. Выбранная ресница фиксируется вязальным пинцетом и отрезается у основания. Под щелевой лампой проводится зондирование протока интересующей нас МЖ. При невозможности проведения ЗМЖР или отсутствии эффекта проводится вскрытие микроабсцесса или Х. После

трехкратного закапывания 0,4 % оксибупрокаина под щелевой лампой со стороны конъюнктивы стерильной инъекционной иглой производится вкол по направлению хода МЖ с элементом вскрытия.

Представленный опыт лечения М оказался успешным: сокращаются сроки выздоровления и исключается оперативное лечение Х.

По мере накопления практического опыта лечения заболевания мы пришли к выводу, что клинические формы проявления М многообразны, и существующая КМ не от-

**ЦЕЛЬ** работы — разработка КМ, учитывающей разнообразие форм течения и стадии развития М, и эффективного алгоритма его лечения.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением и лечением в Обоянском районе Курской области находилось 56 пациентов с М, 30 женщин и 26 мужчин, в возрасте от 4 до 68 лет (средний возраст — 33 года), из них 16 детей в возрасте от 4 до 17 лет. Пациенты обращались с характерными для М жалобами.

Стандартное офтальмологическое обследование включало осмотр, пальпацию, визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, прямую офтальмоскопию. 42 пациента (75%) наблюдались в динамике от 2 до 6 раз в сроки от 3 до 60 дней. Всем пациентам проводилось лечение на основе разработанного нами алгоритма (ККЛ, ЗМЖР, вскрытие).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов обследования и лечения 56 обратившихся пациентов с М и многолетнего практического опыта нами предлагается КМ, учитывающая различные формы, течение и проявление заболевания.

Классификация мейбомиитов

- 1. По стадии развития
- 1.1. Острый: воспаление, флегмонизация (абсцесс века), микроабсцесс (внутренний ячмень)
- 1.2. Хронический
- 1.2.1. Халязион
- 1.2.1.1. Халязион без явления воспаления
- 1.2.1.2. Халязион с явлением воспаления: направление воспаления в сторону кожи, направление воспаления в сторону конъюнктивы
- 1.2.1.3. Вскрывшийся халязион: вскрытие со стороны кожи, вскрытие со стороны конъюнктивы
- 1.2.1.4. Вскрывшийся халязион с полипозной грануляцией
- 1.2.2. Жировая киста, жировой «камень»
- 1.2.3. Дисфункция мейбомиевых желез: гиперсекреция (мейбомиевый, задний блефарит), гипосекреция (синдром сухого глаза)
- 2. По состоянию устья протока МЖ: нормальной ширины, сужено, атрезия, наличие пробки, наличие «крышечки» [2], наличие и характер выделяемого секрета при легком пальцевом массаже
- 3. По количеству: одиночный, множественный

- 4. По характеру содержимого: секреторное, секреторно-гнойное, пролиферативное, смешанное
- 5. По локализации: верхнее веко, нижнее веко
- 6. По локализации к выходному отверстию: близко расположенный, далеко расположенный
- 7. По размеру воспалительного очага: малый, большой
- 8. Рецидивирующий
- 9. Сочетанный, осложненный

В соответствии с предложенной квалификацией нами разработан алгоритм лечения.

Острая стадия (воспаление). В начале заболевания, как правило, устье МЖ закупорено, воспалительный процесс в протоке и окружающих тканях. Лечение: ЗМЖР + ККЛ.

Острая стадия (подкожная флегмона, абсцесс). Лечение: общая антибиотикотерапия + вскрытие при наличии флюктуации + послеоперационный уход за раной.

Острая стадия (микроабсцесс, внутренний ячмень). Может развиваться как со стороны кожи (реже), так и со стороны конъюнктивы. Видим просвечивающееся серозно-гнойное содержимое. Лечение: на коже — 3МЖР + вскрытие + послеоперационный уход за раной + ККЛ, на конъюнктиве — 3МЖР (может тут же «опорожниться» через входное отверстие, тогда вскрытие не проводим) + вскрытие (выход содержимого) + ККЛ.

Хроническая стадия (халязион без воспаления и с явлениями воспаления). Лечение: ЗМЖР + ККЛ + вскрытие + ККЛ. Лечение, как правило, длительное, в зависимости от размера, сроков течения, реакции на предпринятое лечение.

Хроническая стадия (вскрывшийся халязион). Лечение: ККЛ. Хроническая стадия (вскрывшийся халязион с полипозной грануляцией). Лечение: иссечение полипа.

Жировая киста (хроническая стадия): очень разнообразна по локализации и размеру, конъюнктива в месте локализации кисты — бело-серого цвета с просвечивающимся жировым содержимым. При наличии жалоб у пациентов основным методом лечения является вскрытие с опорожнением содержимого + ККЛ.

Жировые камни (инфаркты) (хроническая стадия). Как правило, локализуются на верхнем веке. Чаще бывают одиночные, но иногда их число доходит до нескольких десятков. Пациенты жалуются на боли, чувство инородного тела. Основным методом лечения является вскрытие и удаление. При множественных камнях (это можно выделить как отдельное заболевание: «обширный инфаркт МЖ») лечение растягивается на несколько лет по мере их «созревания».

Дисфункция МЖ (хроническая стадия). Это отдельное заболевание, но так как оно связано с воспалением МЖ, мы его включили в КМ. Дисфункция МЖ может проявляться как гиперфункцией (мейбомиевый, задний блефарит), так и гипофункцией (симптомы синдрома сухого глаза). Причины и лечение заболевания дискутируются и в данной работе не рассматриваются.

Состояние устья протока МЖ. Хотя точно определить «заинтересованное» устье не всегда удается, но по возможности мы предлагаем характеризовать состояние устья протока. Необходимо обратить внимание на его ширину (нормальная, расширенная, сужена, атрезия), наличие пробки (секреторной, секреторной-гнойной), рубцов, наличие «крышечки» [2] (нарастание эпителия конъюнктивы или эпидермиса кожи век) с образованием кисты устья, наличие и характер выделяемого секрета при легком пальцевом давлении, наличие гиперемии, выбухания устья. При атрезии устья ЗМЖР невозможно, а при его сужении иногда не удается прозондировать МЖ, тогда проводится вскрытие + ККЛ. При наличии пробки хороший эффект дает ЗМЖР. Пробки чаще

наблюдаются у детей в начальной стадии M, но провести им ЗМЖР под щелевой лампой бывает невозможно по техническим причинам. При наличии «крышечки» и кисты устья протока основным методом является вскрытие.

По количеству (одиночные и множественные). Этот пункт КМ необходим как описательный и прогностический. При множественных М лечение каждого из них зависит от стадии развития + выявления и лечения других заболеваний организма.

По характеру содержимого (секреторное, секреторногнойное, пролиферативное смешанное). Этот пункт КМ необходим как описательный и прогностический. В острой стадии при вскрытии и проведении ЗМЖР мы получаем секреторное или секреторно-гнойное содержимое. В хронической (халязион) — пролиферативное или смешанное содержимое. При жировых кистах и камнях — секреторное содержимое.

Локализация (верхнее, нижнее веко). Этот пункт классификации необходим как описательный и прогностический. Верхнее и нижнее веко различаются по своему строению, хрящ верхнего века длиннее, поэтому проведение ЗМЖР на всю длину протока МЖ проблематично. Конъюнктива нижнего века более подвижная, рыхлая, богатая соединительной тканью, интенсивнее кровоснабжается. Соответственно, воспалительная реакция более бурная и склонная к образованию микроабсцессов со стороны конъюнктивы. На верхнем веке чаще бывают халязионы, жировые камни, жировые кисты.

Локализация выходного отверстия (близкорасположенный M — от ресничного края до середины хряща, далеко расположенный — от середины хряща и дальше). В зависимости от расположения уровня обструкции протока МЖ накопление секрета и воспалительная реакция могут находиться как дистально, так и проксимально к выходному отверстию. В связи с недостаточной изученностью строения МЖ, механизма выведения секрета, причин обструкции протока, «апоптоза» МЖ мы считаем, что этот пункт необходим на перспективу. Близко расположенные М легче зондируются, чаще микроабсцедируются, лучше поддаются лечению.

Размер (малый — до 3 мм, большой — от 3 мм и более). Этот пункт классификации необходим как описательный и прогностический. При больших размерах мы предполагаем секреторное, секреторно-гнойное, смешанное содержимое. Хороший эффект лечения дает вскрытие (за счет быстрого опорожнения содержимого наступает регресс заболевания). При малых размерах мы предполагаем пролиферативное содержимое, сроки лечения более длительные, иногда больной просто не предъявляет жалоб. Лечение: 3MX + 8скрытие + KKJ.

Рецидивирующий. Рецидивирующий характер течения М предполагает кроме основного лечения воспаления МЖ поиск и лечение сопутствующих заболеваний организма. В межрецидивный период рекомендуется проведение профилактических мероприятий (для предотвращения закупоривания протоков МЖ — упражнения на частое моргание и зажмуривание, пальцевой массаж век после согревающего компресса с отваром ромашки).

Сочетанный или осложненный другими заболеваниями век u/uли глазного яблока. Предполагает лечение М и других осложненных заболеваний век и глазного яблока, сопутствующих заболеваний организма.

В таблице представлено распределение 56 пациентов согласно предложенной КМ и проведенному лечению. Больше всего обращений было в острую стадию (воспаление, микроабсцесс) и при жировых кистах, «камнях» (35 случаев, 63 %), когда пациент испытывает физические страдания (боль, отек и зуд век, чувство инородного тела в глазу). В этих случаях ле-

чебные мероприятия были наиболее эффективными, излечение наступило в короткие сроки. Жировые кисты и камни у детей мы не наблюдали (возможно, это связано с дистрофическими и эволюционными процессами в МЖ у взрослых). У детей в основном применялся ККЛ в связи с отказом их родителей или технической невозможностью провести ЗМЖР или вскрытие. Троим детям с согласия родителей и ребенка было проведено одно ЗМЖР и 3 вскрытия. В 6 случаях у взрослых ЗМЖР провести не удалось в связи с атрезией или сужением устья протока МЖ. У 5 пациентов мы наблюдали секреторные пробки устья протока. Пробки, атрезия или сужение устья протока, возможно, явились причиной возникновения М. По локализации и размеру (верхнее веко — 30 случаев, нижнее веко — 26 случаев; малый размер — 29 случаев, большой размер — 27 случаев) пациенты распределились почти одинаково. По отношению к выходному отверстию явно преобладали близко расположенные М — 41 (73 %) случай, далеко расположенные были лишь в 15 (27 %) случаях. Это указывает на то, что причина обструкции протока, воспаления МЖ чаще находится ближе к выходному отверстию протока. ККЛ является базовым лечением, и мы старались применять его во всех стадиях заболевания. ЗМЖР применяли в острой стадии воспаления и микроабсцедирования, в хронической — при Х без явлений и с явлениями воспаления. Вскрытие применяли в острой стадии воспаления, флегмонизации, микроабсцедирования, в хронической — при X без явлений и с явлениями воспаления, при жировых кистах, камнях. Рецидивы отмечены в 2 случаях, осложнения — в одном: при жировом камне наблюдалась эрозия роговицы. Ни у одного из пациентов не отмечено осложнений, связанных с лечением, и никто не был направлен на оперативное удаление Х.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная малотравматичная методика, позволяющая сократить сроки лечения М и избежать оперативного вмешательства, может широко использоваться в практическом здравоохранении, поскольку хорошо переносится пациентами, экономически малозатратная, не требует дополнительного инструментария и материалов, и может быть выполнена врачом-офтальмологом поликлинического звена. Предложенная КМ расширяет представление о различных формах М, дает возможность практикующему врачу разобраться в многообразии М и подходах к его лечению. Данная КМ не является окончательной, она открыта для обсуждения с целью ее корректировки и дополнения.

#### Литепатура/References

- Вит В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие. 3-е изд. Одесса: Астропринт; 2018. [Vit V.V. The structure of the human visual system: a textbook. 3rd edition. Odessa: Astroprint; 2018 (in Russian)].
- Schaunberg D.A., Nichals J.J., Papas E. B., et al. The international workshop on meibomian gland disfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of and associated rick factors for, MGD. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52 (4): 1944-2005. doi: 10.1167/iovs.10-6997e
- Савенков Г.А. Способ зондирования протоков мейбомиевых желез. Патент РФ, № 2375019; 2009. [Savenkov G.A. Method of probing ducts of the meibomian glands. Patent RF, № 2375019; 2009 (in Russian)].
- Кручинина А.А., Баранов В.И. Алгоритм консервативного лечения мейбомиитов. В кн.: Фундаментальная наука в современной медицине, 2021. Минск: БГМУ; 2021: 119-21. [Kruchinina A.A., Baranov V.I. Algorithm of conservative treatment of meibomeitis. In: Fundamental science and modern medicine - 2021. Minsk: BSMU; 2021: 119-21 (in Russian)]. Available at: http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/31752/118\_121. pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed 20.06 2022)

Таблица. Распределение больных мейбомиитом по стадиям, характеру воспаления и способам лечения Table. Distribution of meibomian gland inflammation patients by stages, character and treatment methods

Стадии развития Stages of the disease		Взрослые Adults	Дети Children	ККЛ ССТ	ЗМЖР PMGE	Вскрытие Dissection
Острая Acute	Воспаление Inflammation	6	4	10	6	_
	Флегмонизация Phlegmonization	1	_	_	_	1
	Микроабсцесс Microabscess	11	3	14	10	11
Хроническая Chronic	Халязион без явлений воспаления Chalazion without inflammatory symptoms	5	1	6	3	3
	Халязион с явлением воспаления Chalazion with inflammation symptoms	5	5	10	6	3
	Вскрывшийся халязион Resolved chalazion	2	1	3	_	_
	Вскрывшийся халязион с полипозной грануляцией Resolved chalazion with polypose granulation	-	2	Иссечение Excision		
	Жировая киста Lipid cyst	4	_	4	_	4
	Жировой камень Hardened oil	6	_	6	_	6
Bcero In total		40	16	53	25	28

Примечание. ККЛ — комплекс консервативной терапии, ЗМЖР — зондирование мейбомиевой железы ресницей. Note. CCT — complex of conservative therapy, PMGE — probing of the meibomian gland by eyelash.

**Вклад авторов в работу:** А.Е. Сухомлинов — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации, написание статьи; В.И. Баранов — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание и редактирование статьи; А.А. Кручинина — написание статьи и финальная подготовка проекта статьи к публикации.

**Author's contribution:** A.E. Sukhomlinov — concept and design of the study; data collection and interpretation, writing of the article; V.I. Baranov — concept and design of the study, writing and editing of the article; A.A. Kruchinina — writing of the article, final preparation of the article for publication.

Поступила: 17.10.2021. Переработана: 13.11.2021. Принята к печати: 15.11.2021 Originally received: 17.10.2021. Final revision: 13.11.2021. Accepted: 15.11.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ОБУЗ «Обоянская центральная районная больница», ул. Федоровского, д. 34, г. Обоянь, Курская обл., 306230, Россия

Александр Евгеньевич Сухомлинов — врач-офтальмолог поликлиники

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет, Минздрава России ул. К. Маркса д.З, Курск, 305041, Россия

Валерий Иванович Баранов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии

ОБУЗ «Курская центральная районная больница», поликлиника, ул. Дзержинского, д.55, Курск, 305035, Россия

Анастасия Александровна Кручинина — участковый врач-терапевт

**Для контактов:** Александр Евгеньевич Сухомлинов, mednik6464@mail.ru

Oboyan central district hospital, 34, Fedorovsky str., Oboyan, Kursk region, 306230, Russia

Alexander E. Sukhomlinov — ophthalmologist of the polyclinic

Kursk State Medical University, 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia Valery I. Baranov — Dr. of Med. Sci., professor, head of the chair of ophthalmology

Kursk central district hospital, polyclinic, 55, Dzerzhinsky St., Kursk, 305035, Russia

Anastasia A. Kruchinina — local physician-therapist

Contact information: Alexander E. Sukhomlinov, mednik6464@mail.ru

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-146-149

## Significance of dyslipidemia for primary open-angle glaucoma

Carl Erb¹, Anastassiya Kim² <sup>□</sup>

- <sup>1</sup> Private Institute of Applied Ophthalmology Berlin, c/o Eye clinic Wittenbergplatz, 23–26, Kleiststrasse Berlin, D-10787, Germany
- <sup>2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Faculty of Medicine and Health Care, 71 al-Farabi Ave, Almaty, 050049, Republic of Kazakhstan

anastassiyakim26@gmail.com

Reduction of intraocular pressure is currently considered as the main strategy to stop or slow down the progression of glaucomatous optic neuropathy. However, this goal is achieved in only 1 in 7 patients with primary open-angle glaucoma (POAG). Therefore, it is important to determine further risk factors that can be therapeutically influenced. One example of such risk factors is lipid metabolism disorders. Material and methods. Literature search in PubMed using the queries "primary open-angle glaucoma" and "dyslipidemia" limiting oneself to the period from 2000 to 2021. Results. POAG is currently considered to be a systemic neurodegeneration with neuroinflammation at the forefront. Oxidized low density lipoprotein (oxLDL) acts as a free radical (so-called bioactive lipid) with pro-inflammatory properties and promotes glaucomatous neuroinflammation. Conclusion. In addition to a personalized targeted pressure-oriented intraocular pressure reduction, LDL-associated lipid metabolic disorders should be corrected in every POAG patient. LDL cholesterol below 100 mg/dl (2.6 mmol/l) in the blood is the critical threshold level.

Keywords: glaucoma; dyslipidemia; mitochondriopathy; neuroinflammation

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Erb C., Kim A. Significance of dyslipidemia for primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2022;

15 (3): 146-9 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-146-149

## Значение дислипидемии при первичной открытоугольной глаукоме

К. Эрб¹, А. Ким² ⊠

Снижение внутриглазного давления (ВГД) в настоящее время считается основной стратегией остановки или торможения прогрессирования глаукомной нейропатии зрительного нерва. Однако эта цель достигается лишь у 1 из 7 больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). В связи с этим важно определить дополнительные факторы риска, на которые можно воздействовать терапевтически. Одним из таких факторов риска может быть нарушение липидного обмена. Материал и методы. Поиск литературы в PubMed по запросам «первичная открытоугольная глаукома», «дислипидемия» в период с 2000 по 2021 г. Результаты. ПОУГ в настоящее время считается системной нейродегенерацией с нейровоспалением как ключевым фактором. Окисленный липопротеин низкой плотности (ЛПНП) действует как свободный радикал (так называемый биоактивный липид) с провоспалительными свойствами, который способствует глаукоматозному нейровоспалению. Заключение. Помимо целевого персонифицированного снижения ВГД, у каждого пациента с ПОУГ следует скорректировать нарушения липидного обмена, связанные с ЛПНП. Пороговым ориентиром следует считать уровень холестерина ЛПНП в крови ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л).

Ключевые слова: глаукома; дислипидемия; митохондриальная патология; нейровоспаление

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Частный институт прикладной офтальмологии Берлина, Глазная клиника Виттенбергплац, 23–26, Кляйнштрассе, Берлин, D-10787, Германия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Казахский национальный университет имени аль-Фараби, факультет медицины и здравоохранения, 71, проспект аль-Фараби, Алматы, 050049, Республика Казахстан

Конфликт интересов: отсутствует.

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

**Для цитирования:** Эрб К., Ким А. Значение дислипидемии при первичной открытоугольной глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 146-9. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-146-149

In the treatment of glaucoma, the emphasis in daily practice is on achieving the target pressure, the individually targeted eye pressure level at which glaucomatous progression should stop as best it can, or progress only slightly. This therapy concept has been implemented for more than 100 years, but this therapy strategy shows only a very limited success. For example, 7 patients have to be treated with POAG to stop the progression in one patient (number needed to treat = NNT = 7) [1]. This is even more evident in patients with ocular hypertension (OHT). Here, the NNT = 16-20[1, 2]. This means that 16-20 patients with OHT have to be treated to prevent conversion to POAG in 1 patient (!). In addition, the Early Manifest Glaucoma Trial showed that after 8 years of therapy with a mean achieved pressure of 15.5 mm Hg in newly detected glaucoma patients, progression was still 59% and differed only by 17% from the comparison group of glaucoma patients who received no therapy (79%) [3].

These results are quite sobering and demonstrate that the mere reduction of intraocular pressure alone is not sufficient to treat patients with POAG effectively. Therefore, it is absolutely time to reconsider the current therapy concept from both the clinical and the scientific point of view. This is not to question ocular pressure reduction per se as a reasonable way in a complex treatment strategy, but ocular pressure reduction must not remain the only treatment strategy. Our knowledge of POAG has improved considerably over the last 20 years, and yet this knowledge is rarely applied in practical glaucoma treatment. It is undisputed that POAG is a neuroinflammatory disease leading to cerebral neurodegeneration [4, 5]. The driving forces for this are primary mitochondrial dysfunction, primary vascular dysfunction, and immunologic dysregulation with the presence of various autoantibodies [6], which act both on the eye itself but, more importantly, systemically. These complex pathophysiological processes cannot be compensated by a local reduction of intraocular pressure. Therefore, we need a personalized holistic therapy strategy for each individual POAG patient in order to offer a meaningful therapy strategy according to his personal risk profile.

The main unifying therapeutic goal is to reduce the increased oxidative stress and with it the neuroinflammation. It is often overlooked that even the smallest step in this direction is an important component in the overall therapy concept. Even though randomized, prospective multicenter studies would certainly be useful to substantiate these approaches, we will still have to wait decades for this. However, the current knowledge already allows taking care of the containment of the increased oxidative stress now.

A complementary basis for a systemic view of POAG is the presence of systemic underlying diseases in addition to its own specific neuroinflammation. Arterial hypertension is present in about 50% and diabetes mellitus and dyslipidemia in 20–30% [7, 8]. However, these three systemic diseases themselves lead to an increased oxidative stress [9–11], whereby they additionally burden the glaucomatous neuroinflammation, in which they are also associated with a neuroinflammation [12]. Thus, it is part of the overall therapeutic concept of a POAG to also take care of the optimal adjustment of these underlying diseases [13].

The example of dyslipidemia will be used to illustrate this. During fat intake (triglycerides, cholesterol), fats are metabolized by the liver, released as very low density lipoprotein (VLDL) and

later converted into LDL (low density lipoprotein). LDL thus transports cholesterol formed by the body itself from the liver to the tissues. It circulates in the blood for about five days and has a lipid content of about 80%. Under conditions of increased oxidative stress, LDL undergoes oxidation and becomes oxidated LDL (oxLDL) [14], which itself acts as a free radical as a socalled bioactive lipid with proinflammatory properties. The outer shell of oxLDL is altered in such a way that it no longer enters the cell via the LDL receptors and remains in the blood. It is highly immunogenic, leading to upregulation of scavenger receptors and toll-like receptors, activating adhesion molecules in endothelial cells [15], and promoting the conversion of monocytes to macrophages, which, however, cannot degrade oxLDL, leading to the formation of the characteristic foam cells in atherosclerotic lesions [14, 15]. Highly elevated oxLDL levels also result in increased free radical release in mitochondria [16], creating a selfsustaining cycle with chronic increase in oxidative stress.

In the context of primary mitochondriopathy in POAG, there is a generally increased cellular oxidative stress, so that this already sets the stage for oxidation of LDL to oxLDL. In human trabecular cells, the corresponding LDL receptors have been detected [17], the activation of which can lead to oxidative trabecular remodeling processes. OxLDL can stimulate the transcription factor NF-kB [18] and thereby release growth factors, such as TGF- $\beta$  [19], which itself has an unfavorable effect on trabecular meshwork [20]. All together, oxLDL may unfavorably influence outflow resistance and increase intraocular pressure and/or limit the efficacy of local therapy.

In a recently published meta-analysis, increased triglyceride levels were detected in POAG patients [21] and in another meta-analysis a positive correlation between triglycerides and increased intraocular pressure was found [22].

What are the therapeutic consequences?

The most important basis is a differentiated blood lipid determination to detect dyslipidemia with elevated LDL levels. This should generally be done in case of a newly detected POAG and in the context of glaucomatous progression. Because patients with POAG can be classified as having moderate vascular risk, the target LDL level for this patient group is less than 100 mg/dl (2.6 mmol/L) according to the recommendations of the European Society of Cardiology [23]. For higher LDL levels, lifestyle changes are a good first therapeutic step, such as abstaining from nicotine, limiting the amount of coffee, eating a balanced diet, exercising, and avoiding pronounced stress situations for a longer period of time. However, these measures are only implemented by patients to a very limited extent [24]. Statins [25], which interrupt intracellular cholesterol formation, are therefore considered the therapy of choice. This results in increased expression of LDL receptors at the cell surface and increased reabsorption of LDL from the blood. Overall, the therapy is considered safe and effective, with myalgias and rarely glucose intolerance occurring in 0.1% as side effects, and the discussed risk of diabetes is considered low [26]. In patients with hyperlipidemia, after 2 years of statin therapy, the relative risk of POAG decreased by 8% and progression in glaucoma patients by 9% compared with those without statin therapy [27]. Supportively, data from the Erlanger Glaukom Register showed that progression of POAG as well as conversion of OHT to POAG is significantly reduced under statins [28].

In particular, the pleiotropic effects of statins have been shown to play an important role. Pleiotropic effects are therapeutic effects that are not related to the original main effect. For statins, mainly anti-inflammatory, immunomodulatory, and vascular endothelium-protective effects [25, 29], as well as neuroprotective effects [30-32] have been demonstrated, which can also meaningfully intervene in the disease process in POAG. Experimentally, neuroprotective effects have been demonstrated in an OHT animal model [33].

In addition, in the presence of dyslipidemia, local eye pressure-lowering therapy with  $\beta$ -blockers should be avoided because they, especially timolol, can increase triglycerides [34] and lower HDL cholesterol [34, 35].

In conclusion, dyslipidemia, specifically high plasma LDL, may intensify the neuroinflammatory events in POAG patients in which it negatively affects neurodegeneration such as in Alzheimer's disease [36, 37]. Therefore, in newly discovered POAG patients as well as in glaucomatous progression, blood lipids and especially LDL cholesterol should be determined in order to reduce them to below 100 mg/dl (2.6 mmol/l). In local therapy, β-blockers should be avoided.

#### Литература/References

- Maier P. C., Funk J., Schwarzer G., Antes G., Falck-Ytter Y.T. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2005 Jul 16; 331 (7509): 134. doi: 10.1136/bmj.38506.594977.E0
- 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. 2002 Jun; 120 (6): 701–13; discussion 829–30. doi: 10.1001/archopht.120.6.701
- Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., et al.; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch. Ophthalmol. 2002 Oct; 120 (10): 1268-79. doi: 10.1001/archopht.120.10.1268
- Chan J.W., Chan N.C.Y., Sadun A.A. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. Eye Brain. 2021 Jan 18; 13: 21-8. doi: 10.2147/EB.S293765
- Wey S., Amanullah S., Spaeth G.L., et al. Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of systemic disease? Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2019 Apr; 257 (4): 665-73. doi: 10.1007/s00417-019-04239-9
- Erb C. Sekundäre Neuroprotektion beim Glaukom durch ergänzende medikamentöse Therapiekonzepte. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2020; 237 (02): 163-74. doi: 10.1055/a-1093-0945
- Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008 Nov; 246 (11): 1593-601. doi: 10.1007/s00417-008-0881-9
- Lin H.C., Chien C.W., Hu C.C., et al. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. Ophthalmology. 2010 Nov; 117 (11): 2088-95. doi: 10.1016/j. ophtha.2010.03.003
- Touyz R.M., Rios F.J., Alves-Lopes R., et al. Oxidative stress: A unifying paradigm in hypertension. Can. J. Cardiol. 2020 May; 36: 659-70. doi:10.1016/j. cjca.2020.02.081
- Burgos-Morón E., Abad-Jiménez Z., Marañón A.M., et al. Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: The battle continues. J. Clin. Med. 2019 Sep 4; 8 (9): 1385. doi: 10.3390/jcm8091385
- Miller Y.I., Shyy J.Y. Context-dependent role of oxidized lipids and lipoproteins in inflammation. Trends Endocrinol. Metab. 2017 Feb; 28 (2): 143-52. doi: 10.1016/j.tem.2016.11.002
- Han C., Rice M.W., Cai D. Neuroinflammatory and autonomic mechanisms in diabetes and hypertension. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2016 Jul 1; 311 (1): E32-41. doi: 10.1152/ajpendo.00012.2016
- Hacke C., Erb C., Weisser B. Risikofaktoren und Zielwerte in der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention: Bedeutung für das Glaukom. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2018 Feb; 235 (02): 151-6. doi:10.1055/s-0044-101260
- Tsimikas S., Miller Y.I. Oxidative modification of lipoproteins: mechanisms, role in inflammation and potential clinical applications in cardiovascular disease. Curr. Pharm. Des. 2011; 17 (1): 27–37. doi: 10.2174/138161211795049831
- Kattoor A.J., Goel A., Mehta J.L. LOX-1: Regulation, signaling and its role in atherosclerosis. Antioxidants (Basel). 2019; 8: 218. Published 2019 Jul 11. doi: 10.3390/antiox8070218
- Roy Chowdhury S.K., Sangle G.V., Xie X., et al. Effects of extensively oxidized low-density lipoprotein on mitochondrial function and reactive oxygen species in porcine aortic endothelial cells. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010 Jan; 298 (1): E89-98. doi: 10.1152/ajpendo.00433.2009

- 17. Chang I.L., Elner G., Yue Y.J., et al. Expression of modified low-density lipoprotein receptors by trabecular meshwork cells. Curr Eye Res. 1991 Dec; 10 (12): 1101-12. doi: 10.3109/02713689109024127
- Wang T., Ouyang H., Zhou H., et al. Pro-atherogenic activation of A7r5 cells induced by the oxLDL/β2GPI/anti-β2GPI complex. Int. J. Mol. Med. 2018 Oct; 42 (4): 1955-66. doi: 10.3892/ijmm.2018.3805
- Hsieh H.L., Wang H.H., Wu W.B., Chu P.J., Yang C.M. Transforming growth factor-β1 induces matrix metalloproteinase-9 and cell migration in astrocytes: roles of ROS-dependent ERK- and JNK-NF-kB pathways. J. Neuroinflammation. 2010; 7: 88. https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-88
- Fleenor D.L., Shepard A.R., Hellberg P.E., et al. TGFbeta2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. Invest. Ophthalmol .Vis. Sci. 2006 Jan; 47 (1): 226-34. doi: 10.1167/iovs.05-1060
- Pertl L., Mossböck G., Wedrich A., et al. Triglycerides and open angle glaucoma — A Meta-analysis with meta-regression. Sci Rep. 2017; 7: 7829. https://doi.org/10.1038/s41598-017-08295-1
- Wang Y.X., Tao J.X., Yao Y. The association of intraocular pressure with metabolic syndrome and its components: a Meta-analysis and systematic review. Int J Ophthalmol. 2019: 12: 510-6.
- Mach F., Baigent C., Catapano A. L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipida-emias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the ma-nagement of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. January 2020; 41 (1): 111-88. https://doi. org/10.1093/eurheartj/ehz455
- Deedwania P., Volkova N. Dyslipidemia and lipid-lowering therapy in the elderly. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2005 May; 3 (3): 453-63. doi: 10.1586/14779072.3.3.453
- Koushki K., Shahbaz S.K., Mashayekhi K., et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2021 Apr; 60 (2): 175-99. doi: 10.1007/ s12016-020-08791-9
- Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A., et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2019 Feb; 39 (2): e38e81. doi: 10.1161/ATV.00000000000000073
- Stein J.D., Newman-Casey P.A., Talwar N., et al. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2012 Oct; 119 (10): 2074-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.04.029
- Thiermeier N., Lämmer R., Mardin C., Hohberger B. Erlanger Glaucoma Registry: Effect of a long-term therapy with statins and acetyl salicylic acid on glaucoma conversion and progression. Biology (Basel). 2021 Jun 16; 10 (6): 538. doi: 10.3390/biology10060538
- Oesterle A., Liao J. K. The pleiotropic effects of statins from coronary artery disease and stroke to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia. Curr. Vasc. Pharmacol. 2019; 17(3): 222-32. doi: 10.2174/15701611166661808171
- Kosowski M., Smolarczyk-Kosowska J., Hachuła M., et al. The effects of statins on neurotransmission and their neuroprotective role in neurological and psychiatric disorders. Molecules. 2021 May 11; 26 (10): 2838. doi: 10.3390/ molecules26102838
- Pierzchlińska A., Droździk M., Białecka M. A possible role for HMG-CoA reductase inhibitors and its association with HMGCR genetic variation in Parkinson's disease. Int. J. Mol. Sci. 2021 Nov 11; 22 (22): 12198. doi: 10.3390/
- Bhat A., Dalvi H., Jain H., et al. Perspective insights of repurposing the pleiotropic efficacy of statins in neurodegenerative disorders: An expository appraisal. Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov. 2020 Dec 31; 2: 100012. doi: 10.1016/j.crphar.2020.100012
- Kim M.L., Sung K.R., Kwon J., Choi G.W., Shin J.A. Neuroprotective effect of statins in a rat model of chronic ocular hypertension, Int. J. Mol. Sci. 2021 Nov 19; 22 (22): 12500. doi: 10.3390/ijms222212500
- Coleman A.L., Diehl D.L., Jampel H.D., Bachorik P.S., Quigley H.A. Topical timolol decreases plasma high-density lipoprotein cholesterol level. Arch. Ophthalmol. 1990 Sep; 108 (9): 1260-3. doi: 10.1001/ archopht 1990 01070110076028
- Yamamoto T., Kitazawa Y., Noma A., et al. The effects of the beta-adrenergicblocking agents, timolol and carteolol, on plasma lipids and lipoproteins in Japanese glaucoma patients. J. Glaucoma. 1996 Aug; 5 (4): 252-7. PMID:
- Cheng Y.W., Chiu M.J., Chen Y.F., et al. The contribution of vascular risk factors in neurodegenerative disorders: from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Alzheimers Res. Ther. 2020 Aug 4; 12 (1): 91. doi: 10.1186/s13195-
- Sáiz-Vazquez O., Puente-Martínez A., Ubillos-Landa S., Pacheco-Bonrostro J., Santabárbara J. Cholesterol and Alzheimer's Disease risk: A Meta-Meta-Analysis. Brain Sci. 2020 Jun 18; 10 (6): 386. doi: 10.3390/

Вклад авторов в работу: К. Эрб — концепция и дизайн обзора, финальное редактирование; А. Ким — сбор и анализ литературы, написание статьи.

**Authors' contribution:** C. Erb — concept and design of the review, final editing of the article; A. Kim — literature collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 11.05.2022. Переработана: 29.05.2022. Принята к печати: 09.06.2022 Originally received: 11.05.2022. Final revision: 29.05.2022. Accepted: 09.06.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Частный институт прикладной офтальмологии Берлина, Глазная клиника Виттенбергплац, 23—26, Кляйнштрассе, Берлин, D-10787, Германия

Карл Эрб — д-р, профессор, директор, ORCID 0000-0001-6041-1264 Казахский национальный университет имени аль-Фараби, факультет медицины и здравоохранения, 71, проспект аль-Фараби, Алматы, 050049, Республика Казахстан

Анастасия Ким — докторант

Для контактов: Анастасия Ким,

anastassiyakim26@gmail.com

Private Institute of Applied Ophthalmology Berlin, c/o Eye clinic Wittenbergplatz, D-10787 Berlin, Kleiststrasse 23-26, Germany Carl Erb — Dr., professor, director, ORCID 0000-0001-6041-1264 Al-Farabi Kazakh National University, Faculty of Medicine and Health Care, 71 al-Farabi Ave, Almaty, 050049, Republic of Kazakhstan Anastassiya Kim — PhD student

Contact information: Anastassiya Kim,

anastassiyakim26@gmail.com

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-150-156

## Образ жизни при глаукоме: научное обоснование основных рекомендаций

H.А. Бакунина<sup>1, 2  $\boxtimes$ </sup>, Л.Н. Колесникова<sup>2</sup>

Представлен анализ литературы, касающийся образа жизни и диеты пациентов с глаукомой. Данная проблема актуальна из-за потока разноречивой информации в средствах массовой информации, в том числе Интернете, содержащей рекомендации, которые не имеют доказательной базы и могут подвергать пациентов риску. Обобщены данные современных исследований, посвященных особенностям питания с учетом факторов патогенеза глаукомного поражения, рекомендуемой физической активности, режиму сна и отдыха, возможным эффектам одновременного системного и местного применения  $\beta$ -адреноблокаторов, а также другим факторам образа жизни, существенным для пациента с глаукомой.

Ключевые слова: диета; образ жизни; витамины; физическая нагрузка; Гинкго Билоба, β-адреноблокаторы Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н. Образ жизни при глаукоме: научное обоснование основных рекомендаций. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 150-6. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-150-156

## The life style of glaucoma patients: a scientific rationale for basic recommendations

Natalya A. Bakunina<sup>1, 2 ⊠</sup>, Lidia N. Kolesnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov City Clinical Hospital #1, 8, Leninsky prospect, Moscow, 119049, Russia

The review presents a literature analysis on the life style and diet habits of patients with glaucoma. The issue is relevant due to the flow of versatile information in the media, including the Internet, which offers recommendations that lack evidence and may put patients at risk. The review summarizes recent studies on nutrition that take account the factors of glaucoma pathogenesis, physical activity recommendations, the regimens of sleep and rest, possible effects of simultaneous systemic and local use of  $\beta$ -adrenoblockers, and other life style factors essential for patients with glaucoma.

**Keywords:** diet; life style; vitamins, exercise; Ginkgo Biloba; β-adrenoblockers

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Bakunina N.A., Kolesnikova L.N. The life style of glaucoma patients: a scientific rationale for basic recommendations. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 150-6 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-150-156

¹ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian State National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia nata-oko@mail.ru

В настоящее время в средствах массовой информации, в том числе Интернете, имеется большое количество разнообразной информации, содержащей рекомендации по диете и образу жизни пациентов с глаукомой, которые не имеют доказательной базы и могут подвергать пациентов риску.

**ЦЕЛЬ** работы — анализ современных научно обоснованных рекомендаций для пациентов с глаукомой, касающихся их образа жизни, особенностей питания, физической активности, а также возможных эффектов одновременного системного и местного применения β-адреноблокаторов.

В мировой практике единственной доказанной стратегией профилактики прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является терапия гипотензивными глазными каплями [1]. Однако в научной литературе обсуждаются и другие модифицируемые факторы, которые могут влиять на внутриглазное давление (ВГД) и риск развития ПОУГ, в том числе особенности образа жизни, такие как диета, физическая нагрузка, вредные привычки и др. По нашему мнению, врач-офтальмолог должен быть готов к вопросам пациента относительно образа жизни и диеты, соответствующих его заболеванию, поэтому анализ тематических эпидемиологических исследований представляется нам актуальным.

Следует отметить, что для исключения ограничений в образе жизни и улучшения качества жизни больным с первичным закрытием угла передней камеры современными клиническими рекомендациями предлагается проведение профилактической лазерной иридэктомии [1].

Согласно российским клиническим рекомендациям по открытоугольной глаукоме (http://avo-portal.ru/doc/fkr/ approved/item/246-glaukoma-otkrytougolnaya), разработанным совместно Ассоциацией врачей-офтальмологов, Обществом офтальмологов России и Глаукомным обществом (2020), специально рекомендуемой диеты при ПОУГ не существует, поскольку до настоящего времени не проведено надежных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность диетотерапии и применения определенных биологически активных добавок к пище при глаукоме. Стратегии лечения глаукомной оптической нейропатии (нейропротекция), включающие данные подходы, и конкретные рекомендации авторов исследований являются предметом обсуждений.

Особенности диеты пациентов с глаукомой. Общепринято, что здоровое питание, особенно у пожилых людей, должно включать большое количество фруктов и овощей, это в полной мере относится и к больным глаукомой [2]. По мнению J. Kang и соавт. [3], при глаукоме необходимы определенные микроэлементы и витамины (особенно витамины B, C и D), поэтому диета пациента с глаукомой должна содержать овощи, фрукты, зелень. Повышенное поступление с пищей зеленых листовых овощей (шпината, листовой капусты, зелени) ассоциировано со снижением риска развития ПОУГ на 20-30% и раннего парацентрального дефекта поля зрения — на 40-50% [3]. Другие исследователи считают, что при глаукоме полезны не только зеленые овощи, но также морковь и персики — источники каротиноидов [4].

В Роттердамском исследовании [5], целью которого была оценка влияния диеты, содержащей продукты, обладающие антиоксидантной активностью (каротиноиды, витамины, флавоноиды) или влияющие на гемодинамику (омега-жирные кислоты и магний), обнаружено, что низкое поступление с пищей эквивалентов ретинола — витамина А (каротиноидов), полифенольных флавоноидов, присутствующих в зеленом чае и кофе, и тиамина  $(B_1)$ , а также высокое

поступление магния ассоциировано с увеличением риска ПОУГ. Наблюдение за пациентами в течение 9,7 года показало, что у женщин в возрасте 55 лет и старше, употреблявших ежедневно 3 или более порции фруктов и овощей с высоким содержанием витаминов С, В, и каротиноидов (моркови, персиков, тыквы, апельсинов, паприки, помидоров), риск развития глаукомы был на 79% ниже, чем у женщин той же возрастной группы, не употреблявших столько же фруктов и овощей. Отмечается также, что низкий уровень тиамина (витамина В<sub>1</sub>) в организме может вызвать ухудшение в состоянии зрительного нерва [5]. Результаты данной работы дают основание рекомендовать пациентам с глаукомой фрукты и овощи с высоким содержанием витаминов С, В, и каротиноидов.

Данные вышеуказанного Роттердамского исследования и работы немецкого специалиста F. Rüfer указывают на необходимость профилактики у пациентов с глаукомой дефицита витаминов  $B_{12}$ ,  $B_{1}$  и фолиевой кислоты, которые обеспечивают оптимальное функционирование нервной системы, с помощью продуктов питания, где они содержатся (пивные дрожжи, молочные продукты, пророщенные зерна, бобовые, рыба) [5, 6].

По мнению S. Wang и соавт. [7], дополнительное потребление витамина С с пищей ассоциируется со снижением вероятности развития глаукомы. Как известно, источником витамина С являются все цитрусовые, многие ягоды киви, красная и черная смородина, клубника и т. д., а также такие овощи, как сладкий перец, капуста, свекла, спаржа, помидоры.

В других исследованиях сообщается о взаимосвязи между глаукомой и дефицитом витамина D [8], повышенным потреблением кальция и железа [9], а также селена [10]. Так, в рандомизированном исследовании, проведенном в 1996 г. в Новой Зеландии с участием 1312 пациентов, длительно принимавших 200 мкг селена в день, было отмечено увеличение риска развития глаукомы в 1,78 раза [11].

Имеющиеся в современном арсенале лечения глаукомы антиоксиданты не могут заменить традиционную терапию, направленную на снижение ВГД. Но поскольку сосудистый фактор и антиокислительный стресс играют значимую роль в развитии глаукомного поражения, продукты, обладающие антиоксидантной активностью, могут быть рекомендованы пациентам с глаукомой [12].

Например, антоцианины, содержащиеся в чернике, по мнению некоторых авторов, могут быть полезны для улучшения зрительных функций при глаукоме, в том числе при нормотензивной [12-14].

Как известно, прогрессирование глаукомы может продолжаться даже при нормализации ВГД [15], что свидетельствует о необходимости нейропротекторной терапии. Одним из видов такого лечения, признанного многими глаукоматологами, хотя и не получившего пока строгого научного доказательства, является применение экстракта листьев гинкго двулопастного [16, 17].

Благодаря своим фармакологическим свойствам, экстракт листьев гинкго двулопастного может позитивно влиять на различные звенья патогенеза глаукомного повреждения: окислительный стресс, нарушение микроциркуляции глаза, нарушение функции митохондрий в ганглиозных клетках сетчатки и т. д. [18, 19]. Экспериментальных моделей глаукомы нормального давления или глаукоматозной прогрессии при нормальном ВГД пока не существует. Поэтому выводы о положительном нейропротекторном эффекте этого биологически активного соединения в качестве адъювантной терапии при ПОУГ основаны на экстраполяции результатов многих других экспериментальных и клинических исследований [16-27].

В экстракте листьев гинкго двулопастного содержатся квертицин и мирицитин — флавоноиды, известные своим высоким защитным антиоксидантным действием на нейроны головного мозга от повреждающего воздействия свободных радикалов. Особенность этого экстракта заключается в том, что, в отличие от витаминов Е и С, полифенольные флавоноиды способны действовать на уровне митохондрий [20].

Показано, что экстракт листьев гинкго двулопастного улучшает кровоток, снижая агрегационную способность тромбоцитов и вязкость крови [21]. У пациентов с глаукомой, принимающих 120 мг экстракта в день, отмечено существенное улучшение внутриглазного кровотока [22–24]. Таким образом, данный препарат оказывает двойное защитное действие на нейроны зрительного нерва: во-первых, за счет антиоксидантных свойств, а во-вторых, за счет улучшения кровотока в области зрительного нерва. По мнению некоторых ученых, данный препарат может быть полезен в комплексном лечении глаукомы [25-27], его целесообразно рекомендовать по 120 мг в день как пациентам с глаукомой низкого давления, так и пациентам с ПОУГ с прогрессирующей потерей поля зрения, несмотря на хороший контроль ВГД [22–24]. При этом следует помнить, что чрезмерная дозировка экстракта листьев гинкго двулопастного может приводить к ретинопатии [28].

Вызывает научно-практический интерес возможность защиты зрительного нерва у пациентов с глаукомой с помощью системного приема омега-3-жирных кислот [29]. Сравнение вязкости крови у пациентов с глаукомой и без нее показало повышение агрегации тромбоцитов и вязкости крови при глаукоме с признаками повреждения зрительного нерва [29-33]. Как известно, повышение вязкости крови и снижение деформируемости эритроцитов нарушают гемоциркуляцию. Пищевые добавки, содержащие омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, способствуют снижению вязкости крови, по-видимому, за счет увеличения деформируемости эритроцитов. Льняное масло и рыбий жир особенно богаты этими жирными кислотами, поэтому потребление данных масел может снизить вязкость крови и улучшить кровообращение в зрительном нерве и других органах [29-34]. В то же время недостаточное поступление с пищей омега-6-жирных кислот, источником которых являются не только жирная рыба, но и грецкие орехи, особенно в сочетании с заядлым курением, ассоциировано с ПОУГ [35, 36]. Необходимо отметить, что в нескольких исследованиях установлена взаимосвязь между нарушенным соотношением содержания омега-3- и омега-6-жирных кислот в пищевом рационе и глаукомой повышенного давления, но не глаукомой нормального давления [36, 37].

Как было указано выше, больным глаукомой также полезна еда, содержащая флавоноиды (например, черный шоколад) [12]. Недавнее исследование показало, что взрослые, которые съедали плитку темного шоколада, видели лучше примерно через 2 ч после этого, возможно, из-за ускорения кровотока [37]. Флавоноиды, содержащиеся в этом продукте, при его употреблении в умеренном количестве (чтобы не вызвать других проблем со здоровьем) могут оказать благоприятное влияние на зрение у людей с глаукомой.

Флавоноиды, как показал еще в конце 1940-х годов доктор F. Stocker [38] из Университета Дьюка, могут способствовать защите гематоофтальмического барьера от разрушения, вызванного воспалением и приемом некоторых медикаментов, тем самым предотвращая нарушение оттока внутриглазной жидкости и повышение ВГД. F. Stocker обнаружил эффект большего снижения ВГД гипотензивными каплями на фоне приема флавоноидов, в частности рутина (витамина Р).

Источником флавоноидов является также кофе, в нем, наряду с этим компонентом, содержится 3-метил-1,2циклопентанедион, который избирательно нейтрализует пероксинитрат — наиболее опасный свободный радикал, вызывающий апоптоз ганглиозных клеток сетчатки [39-42]. Кофе, зеленый чай, черный шоколад и красное вино богаты полифенолами — важными «ловушками» свободных радикалов. Так, в стакане зеленого чая содержится 90 мг полифенолов. Этот напиток можно употреблять по 2—4 стакана в день. Однако необходимо помнить, что в течение часа после употребления кофе или чая может умеренно повыситься ВГД, но этот эффект настолько минимален, что полностью отказываться от контролируемого употребления этих напитков не имеет смысла [2, 7, 40, 41]. Более того, доказано, что у людей, ежедневно потребляющих кофеинсодержащий горячий чай, риск развития глаукомы снижен на 74% [42]. По мнению А.П. Нестерова [43], любителям чая и кофе необходимо провести тест — измерение ВГД перед двумя чашками чая или кофе и через 1-1,5 ч после этого.

Единственное, кому следует отказаться совсем от употребления кофе и крепкого чая, согласно литературным данным, это пациентам, которым поставлен диагноз «закрытоугольная глаукома» или имеющим к ней предрасположенность (первичное закрытие угла передней камеры глаза) [44].

Больной глаукомой не должен ограничивать себя в употреблении жидкости, но пить ее нужно равномерно в течение всего дня [2]. Согласно данным R. Susanna и соавт. [45], не следует выпивать литр воды одномоментно, это может вызвать скачок ВГД, особенно у людей, которые имеют тенденцию к повышенному давлению. Кроме того, чрезмерное потребление воды снижает осмолярность крови, что приводит к увеличению продукции водянистой влаги [45].

Как известно, водная нагрузочная проба используется в качестве теста, который применяют у пациентов с ПОУГ: в результате водной нагрузки ВГД увеличивается более значительно при прогрессирующем нарушении полей зрения, чем при стабильном течении заболевания [43].

Образ жизни пашиента с глаукомой. Ключевыми факторами сохранения зрения у пациента с глаукомой являются ежедневное применение гипотензивных глазных капель на протяжении всей жизни и регулярные осмотры лечащего врача-офтальмолога. При соблюдении этих условий пациент практически может вести привычный образ жизни. Однако есть ряд особенностей, которые необходимо учитывать пациенту с глаукомой, они касаются вредных привычек (чрезмерного употребления алкоголя, курения), режима сна, физических нагрузок и других факторов [1, 46].

Алкоголь, скорее всего, кратковременно и незначительно снижает ВГД благодаря осмотическому эффекту [14]. Однако, как следует из большинства литературных источников, не доказана ни польза, ни вред умеренного употребления красного вина, в отличие от крепких спиртных напитков, от которых следует отказаться [2, 6, 35, 36, 42, 46].

От интенсивного курения, по мнению академика А.П. Нестерова, пациенту также желательно отказаться [43]. Согласно современным представлениям, курение — один из наиболее важных факторов риска, угрожающих здоровью человека. Недавние исследования показали, что у курильщиков снижается кровоснабжение глаза [47, 48]. Длительное курение, как известно, наносит ущерб как мелким, так и крупным кровеносным сосудам. Поэтому курение может оказывать отрицательный эффект на кровообращение в зоне

зрительного нерва, ускоряя его повреждение при ПОУГ. Показано, что курение является фактором риска повышения ВГД [6, 49—51] и его значительных колебаний в течение суток [52]. У интенсивно курящих людей повышается риск развития ПОУГ [53].

Отказ от курения сигарет или потребления алкоголя за несколько часов до осмотра глаз может помочь предотвратить ошибочное измерение ВГД [53, 54].

Согласно большому количеству литературных источников [6, 35, 55–57], регулярные физические нагрузки столь же важны для пациента с глаукомой, как и обязательный отдых и адекватная продолжительность сна. Физическая активность может способствовать понижению ВГД [55], при этом перфузия сетчатки остается неизменной [56]. Предпочтителен «легкий» спорт, например прогулки на велосипеде или бег трусцой, легкая гимнастика и несиловые спортивные упражнения, прогулки на свежем воздухе, плавание в бассейне, лыжные прогулки [6, 35, 57]. При этом ВГД снижается примерно у половины пациентов, однако у людей, которые перестали заниматься спортом и вернулись к малоподвижному образу жизни, через месяц ВГД возвращается на прежний уровень [6, 35].

Исключение составляют пациенты с пигментной глаукомой. Типичный пациент с этим заболеванием — молодой близорукий мужчина. Как сообщает W. Haynes и соавт. [57], у таких пациентов двигательная активность и физическая нагрузка повышают ВГД. В частности, бег трусцой, когда происходят колебания головы, может вызвать распространение пигмента радужки в структуры угла передней камеры, что затруднит отток внутриглазной жидкости [57].

Чрезмерные физические нагрузки, например поднятие тяжестей, вызывают повышение венозного давления, артериального диастолического давления и резкий временный подъем ВГД [58]. Это происходит потому, что при каждом поднятии тяжести задерживается дыхание по принципу Вальсальвы, что и приводит к повышению венозного давления. Таким образом, пациенту с глаукомой необходимо избегать чрезмерных физических нагрузок, упражнений, вызывающих прилив крови к голове: поднятия тяжестей более 10 кг, позы «вниз» головой при занятии гимнастикой или йогой, исключить некоторые виды спорта (например, тяжелую атлетику).

Несомненно, пациенты, которые уже страдают от сужения полей зрения, должны быть предупреждены о своем состоянии. Подобные нарушения зрения могут создавать ситуации, повышающие риск травмы, например в виде незамеченного мяча при игре в теннис или незамеченной приближающейся опасности во время катания на велосипеде.

При нырянии с маской колебания ВГД незначительны, однако пациенты, которые имеют выраженное поражение зрительного нерва и полей зрения, должны воздержаться от подводного плавания. Следует помнить, что слишком плотно сидящие очки для плавания поднимают ВГД [59].

Согласно данным Е.Н. Комаровских [60], низкие температуры могут вызвать скачок ВГД. Больные глаукомой плохо переносят смену температуры окружающей среды, особенно действие низких температур, поэтому им рекомендуется избегать переохлаждения, не выходить на улицу при очень низких температурах, не принимать холодные водные или воздушные процедуры. Высокие температуры — сауна или пляж в жаркое время — не запрещаются, но их посещение должно быть крайне дозированным [53, 60]. В клетках, подвергшихся стрессу (например, воздействию высоких температур), образуются белки теплового шока (БТШ). В сетчатке и головке зрительного нерва глаукомных глаз обнаружен

заметно повышенный уровень БТШ — HSP60 и HSP27, что подтверждает наличие хронического клеточного стресса, поскольку эти белки участвуют в локальном защитном механизме ганглиозных клеток сетчатки от глаукомного повреждения [61].

Если пациенту поставили диагноз «закрытоугольная глаукома», то, по мнению А.П. Нестерова [43], просмотр телевизора в светлой комнате и чтение с хорошим освещением имеет особенно большое значение, при этом лучше находиться в сидячем положении. Можно и лежать, но голова при этом должна быть поднята [43]. Таким пациентам не следует длительно находиться в темном помещении и носить темные очки. Спать лучше в комнате без темных штор, так как пребывание в темноте может привести к развитию острого приступа глаукомы. Перед посещением кино и театра следует закапывать капли, снижающие ВГД [43].

Пациенту с глаукомой не рекомендуется долго находиться в наклонном положении или с согнутой шеей [43, 56]. Если пациент — увлеченный садовод, то заниматься прополкой нужно сидя на низкой устойчивой скамейке, передвигаясь вдоль грядки [43].

В некоторых литературных источниках сообщается, что игра на духовых инструментах может вести к временному подъему ВГД, поэтому пациентам с глаукомой желательно отказаться от игры на таких инструментах [56, 60].

Не рекомендуется носить свитера с узким горлом, тесные воротнички и галстуки — одежду, затрудняющую кровообращение в области шеи [56, 62]. Повышенное орбитальное венозное давление приводит к подъему ВГД, что может быть обусловлено затруднением оттока жидкости из глаза, а также повышением продукции внутриглазной жидкости [58, 63].

Хотя, по мнению академика А.П. Нестерова, пациенту с глаукомой можно работать столько, сколько позволяет общее состояние здоровья, но при этом нельзя забывать о важности отдыха и сна. Очень важен хороший сон в ночное время [43]. Причем, согласно нескольким литературным источникам, голову надо располагать только на высокой подушке, поскольку в противном случае возможен застой внутриглазной жидкости, что пагубно скажется на состоянии глаз [64—66].

Пациентам с глаукомой может быть полезно ношение зеленых очковых стекол. Как правило, холодные цвета, типа сине-зеленого, стимулируют парасимпатическую нервную систему, что способствует сокращению зрачка и увеличению дренажа водянистой влаги и тем самым снижению ВГД [67, 68].

Одновременное системное и местное применение В-адреноблокаторов. Терапия сердечно-сосудистых заболеваний, которые характерны для лиц пожилого возраста, оказывает существенное влияние на клинику глаукомы. Известно, что местные антиглаукомные препараты, в первую очередь β-адреноблокаторы, могут вызывать серьезные системные побочные эффекты: симптоматическую брадикардию, различные нарушения проводимости в сердечной мышце, ортостатическую гипотензию, обморок, головокружение, диспепсические явления, бронхоспазм, поскольку рецепторы к β-адреноблокаторам имеются практически во всех органах и тканях организма. Пациента с глаукомой необходимо предупредить о том, что при одновременном системном и местном применении β-адреноблокаторов возможно взаимное усиление эффектов (дополнительное снижение ВГД и усиление β-адреноблокирующего воздействия на сердечно-сосудистую систему) [1, 69].

При этом назначение системных β-блокаторов у пациентов с ПОУГ с сопутствующей артериальной гипертензией

позволяет дополнительно снизить ВГД на 18,5-26% от исходного уровня в сравнении с пациентами, не получающими данный класс препаратов [70, 71].

Ночная гипотония на фоне приема системных гипотензивных препаратов служит фактором риска развития и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) и ишемической нейропатии у пациентов с глаукомой. Поэтому необходима коррекция схем гипотензивной терапии в ночные часы во избежание излишнего снижения артериального давления (АД) [72].

Некоторые авторы отмечают, что повышение кровяного давления у больных с артериальной гипотонией и сосудистой дисрегуляцией может улучшить прогноз по глаукоме [71, 72]. Одно из направлений лечения таких пациентов состоит в исключении основных триггеров нарушения регуляции кровотока, а именно холода, эмоциональных и физических нагрузок. Некоторые лекарственные средства, например снотворные или седативные препараты, имеют побочный эффект в виде понижения кровяного давления, особенно ночью. Об этом необходимо предупредить пациентов с глаукомой. Использование этих препаратов должно быть прекращено [73].

Лечение системной гипотонии с помощью вазоконстрикторных препаратов может привести к дальнейшему ухудшению глазного кровотока, хотя и повысит АД, и поэтому их не рекомендуется применять. Тем не менее у пациентов с сосудистой дисрегуляцией и гипотонией АД можно безопасно повысить просто за счет небольшого увеличения приема соли (1-5 граммов в день, на ночь) [74]. Это не касается пациентов с артериальной гипертензией [56].

Как показало исследование E. Roughead и соавт., при использовании системных β-блокаторов при глаукоме повышаются риски применения стероидов при бронхиальной астме, использования антидепрессантов, госпитализации из-за брадикардии [73]. Об этом также необходимо предупредить пациента с глаукомой.

При выезде из страны на длительный срок или перемене места жительства пациенту с глаукомой рекомендуется взять с собой подробную выписку из истории болезни со сведениями о течении и особенностях заболевания, проводившихся оперативных вмешательствах и подробный список используемых гипотензивных препаратов [60]. Это поможет, например, иностранному коллеге оказать помощь пациенту с глаукомой в случае необходимости.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо назначения гипотензивного режима, пациентам с глаукомой целесообразно давать научно обоснованные рекомендации относительно особенностей диеты (предпочтительно питание с большим количеством фруктов и овощей, содержащих витамины группы В, С и D, каротиноиды, флавоноиды, антоцианины, полиненасыщенные жирные кислоты), а также образа жизни (отказ от вредных привычек — чрезмерного употребления алкоголя, курения), режима сна, физической активности, температурного режима, информировать о возможных эффектах одновременного системного и местного применения β-адреноблокаторов, а также других факторах образа жизни, существенных для пациента с глаукомой.

#### Литература/References

Егоров Е.А., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Egorov E.A., Erichev V.P., eds. Glaucoma. National guidelines. Moscow: GEOTAR Media, 2019 (in Russian)].

- Quigley H.A. Glaucoma: what every patient should know. Part 1. What is glaucoma and how did you get it? National Journal glaucoma. 2014; 13 (3): 69 - 76
- Kang J.H., Willett W.C., Rosner B.A., et al. Association of dietary nitrate intake with primary open-angle glaucoma: A Prospective analysis from the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study. JAMA Ophthalmol. 2016; 134 (3): 294-303. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.5601
- Coleman A.L., Stone K.L., Kodjebacheva G., et al. Glaucoma risk and the consumption of fruits and vegetables among older women in the study of osteoporotic fractures. Am. J. Ophthalmol. 2008; 145 (6): 1081-9. doi:10.1016/j. ajo.2008.01.022
- Ramdas W.D., Wolfs R.C., Kiefte-de Jong J.C., et al. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. Eur. J. Epidemiol. 2012; 27 (5): 385-93. doi:10.1007/s10654-012-9672-z
- Rüfer F. Sekundäre Neuroprotektion beim Glaukom durch Lebensstiländerungen [Secondary neuroprotection in glaucoma from change in lifestyle]. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2020; 237 (2): 158-62. doi:10.1055/a-1078-1333
- Wang S.Y., Singh K., Lin S.C. Glaucoma and vitamins A, C, and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. Eye (Lond). 2013; 27 (4): 487-94. doi:10.1038/eye.2013.10
- Yoo T.K., Oh E., Hong S. Is vitamin D status associated with open-angle glaucoma? A cross-sectional study from South Korea. Public Health Nutr. 2014; 17 (4): 833-43. doi:10.1017/S1368980013003492
- Wang S.Y., Singh K., Lin S.C. Glaucoma prevalence and the intake of iron and calcium in a population-based study. Curr. Eye Res. 2013; 38 (10): 1049-56. doi:10.3109/02713683.2013.803124
- Bruhn R.L., Stamer W.D., Herrygers L.A., et al. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humor. Br. J. Ophthalmol. 2009; 93 (9): 1155-8. doi: 10.1136/bjo.2007.125997
- Sheck L., Davies J., Wilson G. Selenium and ocular health in New Zealand. N Z Med J. 2010; 123(1316): 85-94. PMID: 20648102.
- Mozaffarieh M., Grieshaber M.C., Orgül S., Flammer J. The potential value of natural antioxidative treatment in glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2008; 53 (5):  $479-505.\ doi: 10.1016/j. survophthal. 2008.06.006$
- Shim S.H., Kim J.M., Choi C.Y., et al. Ginkgo biloba extract and bilberry  $anthocyanins\ improve\ visual\ function\ in\ patients\ with\ normal\ tension\ glaucoma.$ J. Med. Food. 2012; 15 (9): 818-23. doi:10.1089/jmf.2012.2241
- Parikh R.S., Parikh S.R. Alternative therapy in glaucoma management: is there any role? Indian J. Ophthalmol. 2011; 59 Suppl (Suppl1): S158-S160. doi:10.4103/0301-4738.73679
- Tian K., Shibata-Germanos S., Pahlitzsch M., et al. Current perspective of neuroprotection and glaucoma. Clin. Ophthalmol. 2015; 9: 2109-18. doi: 10.2147/OPTH.S80445
- Ritch R. Complementary therapy for the treatment of glaucoma: a perspective. Ophthalmol. Clin. North Am. 2005; 18: 597-609. doi: 10.1016/j.
- Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. Med. Hypotheses. 2000; 54: 221-35. https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0025
- Cybulska-Heinrich A.K., Mozaffarieh M., Flammer J. Ginkgo biloba: an adjuvant therapy for progressive normal and high-tension glaucoma. Mol. Vis. 2012; 18: 390-402. PMID: 22355250
- Hirooka K., Tokuda M., Miyamoto O., et al. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) provides a neuroprotective effect on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. Curr. Eye Res. 2004; 28: 153-7. doi: 10.1076/
- Ou H.C, Lee W.J, Lee I.T, et al. Ginkgo biloba extract attenuates oxLDLinduced oxidative functional damages in endothelial cells. J. Appl. Physiol. 2009; 106: 1674-85. doi: 10.1152/japplphysiol.91415.2008
- Dutta R.A.K., Gordon M.J., Kelly C., et al. Inhibitory effect of Ginkgo biloba extract on human platelet aggregation. Platelets, 1999; 10: 298-305. doi: 10.1080/09537109975933
- Chung H., Harris A., Kristinson J.K. Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity. J. Ocular Pharmacology & Therapeutics. 1999: 15; 233-40. https://doi.org/10.1089/jop.1999.15.233
- Quaranta L., Bettelli S., Uva M.G., et al. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. Ophthalmology, 2003; 110: 359-62. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01745-1
- Cybulska-Heinrich A.K., Mozaffarieh M., Flammer J. Ginkgo biloba: an adjuvant therapy for progressive normal and high-tension glaucoma. Mol. Vis. 2012; 18: 390-402. PMID: 22355250.
- Mozaffarieh M., Flammer J. Is there more to glaucoma than lowering the IOP? Surv. Ophthalmol. 2007; 52 Suppl 2: 174-9. doi: 10.1016/j. survophthal.2007.08.013
- Mozaffarieh M., Grieshaber M.C., Orguls S., Flammer J. The potential value of natural antioxidative treatment in glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2008; 53: 479-505. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.06.006
- Nencinini C., Barberi L., Runci F.M., Micheli L. Retinopathy induced by drugs and herbal medicines. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci, 2008; 12: 293-8.

- Lavine J. B. The eye care sourcebook. The Effects of Lifestyle Choices on Glaucoma. USA: McGraw-Hill, 2001. doi:10.1036/0071420703
- Türkcü F.M., Yüksel H., Sahin A., et al. Mean platelet volume in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. Eur. J. Ophthalmol. 2014; 24 (1): 71–5. doi: 10.5301/ eio.5000340
- Rogosić V., Bojić L., Rogosić L.V., et al. Importance of circulating platelet aggregates and haemodynamic changes in ophthalmic artery and progression of visual field loss at pseudoexfoliation glaucoma. Coll. Antropol. 2011; 35 (2): 477–82. PMID: 21755721.
- 31. *Rogosic V., Bojic L., Karaman K., et al.* Role of haematological testing: ratio values of circulating platelet aggregates in visual field loss associated with pseudoexfoliation glaucoma. Bratisl. Lek. Listy. 2010; 111 (6): 325–8.
- Bojić L., Mandić Z., Buković D., Karelović D., Strinić T. Circulating platelet aggregates and progression of visual field loss in glaucoma. Coll. Antropol. 2002 Dec: 26 (2): 589–93. PMID: 12528286.
- Cheng H.C., Chan C.M., Yeh S.I., et al. The hemorheological mechanisms in normal tension Curr. Eye Res. 2011; 36 (7): 647–53. doi:10.3109/02713683.2 010 521876
- 34. Pérez de Arcelus M., Toledo E., Martínez-González M.Á., et al. Omega 3:6 ratio intake and incidence of glaucoma: the SUN cohort. Clin. Nutr. 2014; 33 (6): 1041–5. doi:10.1016/j.clnu.2013.11.005
- Renard J. P., Rouland J. F., Bron A., et al. Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. Acta Ophthalmol. 2013; 91 (6): 505—13. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02356.x
- Kang J.H., Pasquale L.R., Willett W.C., et al. Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 79 (5): 755–64. doi:10.1093/ajcn/79.5.755
- Rabin J.C., Karunathilake N, Patrizi K. Effects of milk vs dark chocolate consumption on visual acuity and contrast sensitivity within 2 hours: A randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2018; 136 (6): 678–81. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.0978
- Stocker F.W., Lawrence B. H., James W.C. Clinical experiments with new ways of influencing intraocular tension. I. Effect of rice diet. Archives of Ophthalmology.1948; 40: 46–55. doi:10.1001/archopht.1948.00900030049005
- Avisar R., Avisar E., Weinberger D. Effect of coffee consumption on intraocular pressure. Annals of Pharmacology. 2002; 36: 992–5. doi: 10.1345/aph.1A279
- Jiwani A.Z, Rhee D.J, Brauner S.C., et al. Effects of caffeinated coffee consumption on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude: a randomized controlled trial. Eye (Lond). 2012; 26 (8): 1122–30. doi:10.1038/eye.2012.113
- Усова Л.А., Харченко Л.Н., Ченцова О.Б. Медикаментозное лечение первичной глаукомы: учебное пособие. Москва: МОНИКИ, 2014. [Usova L.A., Kharchenko L.N., Chentsova O.B. Medical treatment of primary glaucoma: textbook. Moscow: MONIKI, 2014 (in Russian)].
- 42. Wu C.M., Wu A.M., Tseng V.L., et al. Frequency of a diagnosis of glaucoma in individuals who consume coffee, tea and/or soft drinks. Br. J. Ophthalmol. 2018; 102 (8): 1127–33. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310924
- Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство, 2008. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medical information Agency; 2008 (in Russian)].
- 44. Sorsby A. Modern Ophthalmology. 1964; 4th ed. London: Butterworths; Vol. 4.
- Susanna R Jr., Vessani R.M., Sakata L., et al. The relationship between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. Br. J. Ophthalmol, 2005; 89: 1298–301. doi: 10.1136/ bjo.2005.070649
- 46. Kang J.H., Willett W.C., Rosner B.A., et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of primary open-angle glaucoma. Ophthalmic Epidemiol. 2007; 14: 141–7. doi: 10.1080/09286580601187963
- Kooner K.S., Albdoo M., Cho B.J., Adams H.B. Risk of progression to blindness in high tension open angle glaucoma: Comparison of blind and nonblind subjects. Clin. Ophthalmol, 2008; 2: 757–62. doi: 10.2147/opth.s3139
- Niven T.C., Azhany Y., Rohana A.J., et al. Cigarette smoking on severity of primary angle closure glaucoma in Malay patients. Journal of Glaucoma: January 2019; 28 (1): 7–13. doi: 10.1097/IJG.000000000001120
- Lee A.J., Rochtchina E.B., Wang J.J. Does smoking affect intraocular pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. Journal of Glaucoma. June 2003; 12 (3): 209–12. doi: 10.1097/00061198-200306000-00005
- Perez C.I., Singh K., Lin S. Relationship of lifestyle, exercise, and nutrition with glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 2019; 30 (2): 82–8. doi:10.1097/ ICU.0000000000000553
- Cheung C.Y., Li S.L., Chan N., et al. Factors associated with long-term intraocular pressure fluctuation in primary angle closure disease: The CUHK PACG Longitudinal (CUPAL) Study. Journal of Glaucoma. 2018; 27 (8): 703–10. doi: 10.1097/IJG.000000000000996
- 52. *Jain V., Jain M., Abdull M.M., Bastawrous A.* The association between cigarette smoking and primary open-angle glaucoma: a systematic review. Int. Ophthalmol. 2017; 37 (1): 291–301. doi:10.1007/s10792-016-0245-0

- 53. Stewart W.C. The effect of lifestyle on the relative risk to develop openangle glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 1995 Apr; 6 (2): 3–9. doi: 10.1097/00055735-199504000-00002
- Risner D., Ehrlich R., Kheridiya N.S., et al. Effects of exercise on intraocular pressure and ocular blood flow: a review. J. Glaucoma, 2009; 18: 429–36. doi: 10.1097/IJG.0b013e31818fa5f3
- Iester M., Torre P.G., Bricola G., et al. Retinal blood flow autoregulation after dynamic exercise in healthy young subjects. Ophthalmologica. 2007; 221: 180–5. doi: 10.1159/000099298
- Moreno-Montañés J., Antón-López A., Duch-Tuesta S., et al. Lifestyles guide and glaucoma (i). Sports and activities. Guía de estilos de vida y glaucoma (i). Deporte y actividades. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2018; 93 (2): 69–75. doi:10.1016/j.oftal.2017.09.005
- Haynes W.L., Johnson A.T., Alward W.L. Effects of jogging exercise on patients with pigmentary dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. Ophthalmology. 1992 Jul; 99 (7): 1096–103. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31845-7
- Dickerman R.D., Smith G.H., Langham-Roof L., et al. Intraocular pressure changes during maximal isometric contraction: does this reflect intracranial pressure or retinal venous pressure? Neurol. Res, 1999; 21: 243–6. doi:10.108 0/01616412.1999.11740925
- 59. Ma K.T., Chung W.S., Seo K.Y., Seong G.J., Kim C.Y. The effect of swimming goggles on intraocular pressure and blood flow within the optic nerve head. Yonsei Med. J. 2007; 48 (5): 807–9. doi:10.3349/ymj.2007.48.5.807
- 60. Комаровских Е.Н. Глаукомы: диагностика, лечение, профилактика слепоты. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики. Краснодар; 2015. [Komarovskikh E.N. Glaucoma: diagnosis, treatment, prevention of blindness. Educational and methodological guide for general practitioners. Krasnodar; 2015 (in Russian)].
- 61. *Tezel G., Hernandez R., Wax M.B.* Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes. Arch. Ophthalmol. 2000; 118: 511–8. doi: 10.1001/archopht.118.4.511
- Teng C., Gurses- Ozden R., Liebmann J.M., et al. Effect of a tight necktie on intraocular pressure. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87: 947–8. doi: 10.1136/ bjo.87.8.946
- Talty P., O'Brien P.D. Does extended wear of a tight necktie cause raised intraocular pressure? J. Glaucoma, 2005; 14: 508–10. doi: 10.1097/01. iig.0000185435.08051.cb
- Hecht I., Achiron A., Man V., Burgansky-Eliash Z. Modifiable factors in the management of glaucoma: a systematic review of current evidence. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 255 (4): 789–96. doi:10.1007/s00417-016-3518-4
- Lee T.E., Yoo C., Lin S.C., Kim Y.Y. Effect of different head positions in lateral decubitus posture on intraocular pressure in treated patients with open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2015; 160 (5): 929–36e4. doi: 10.1016/j. aio 2015 07 030
- Kim K.N., Jeoung J.W., Park K.H., Kim D.M., Ritch R. Relationship between preferred sleeping position and asymmetric visual field loss in open-angle glaucoma patients. Am. J. Ophthalmol. 2014; 157 (3): 739–45. doi: 10.1016/j. aio 2013 12 016
- 67. Алексеев В.Н., Лысенко О.И. Особенности состояния нервной системы больных глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2017; 16 (3): 103–12. [Alekseev V.N., Lysenko O.I. Features of the state of the nervous system of glaucoma patients. National journal of glaucoma. 2017; 16 (3): 103–12 (in Russian)]
- 68. Квигли Г. Глаукома: что необходимо знать каждому пациенту. Часть 4. Как изменить свою жизнь, если у вас глаукома? Возможности реабилитации пониженного зрения. Национальный журнал глаукома. 2015; 14 (2): 65—8. [ Quigley H.A. Glaucoma: what every patient should know. Part 4. How should I change my life? What does low vision treatment have to offer? National Journal glaucoma. 2015;14 (2): 65—8 (in Russian)].
- Maenpaa J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. Expert. Opin. Drug. Saf. 2016 Nov; 15 (11): 1549–61. doi: 10.1080/14740338.2016.1225718
- Flammer J., Mozaffarieh M., Bebie H. Basic Sciences in Ophthalmology Physics and Chemistry. 2013; Springer, Heidelberg.
- Мозаффари М., Фламмер Й. Кровообращение глаза и глаукомная оптическая нейропатия. Перевод с англ. СПб.: Эко-Векторж 2013. [Mozaffari M., Flammer I. Ocular blood circulation and glaucomatous optic neuropathy. Translated from English. Sankt-Petersburg: Eco-Vector; 2013 (in Russian)].
- 72. Flammer J., Orgül S., Costa V.P., et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 2002; 21: 359–93. doi: 10.1016/s1350-9462(02)00008-3
- Roughead E.E., Kalisch L.M., Pratt N.L., et al. Managing glaucoma in those with co-morbidity: not as easy as it seems. Ophthalmic Epidemiol. 2012; 19 (2): 74–82. doi: 10.3109/09286586.2011.638743
- Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения

бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (2): 46-51. [Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Zakharova A.V., Onishchenko E.G., Zhilina N.M. Ophthalmohypotensive effect of systemic use of beta-blockers in primary glaucoma and arterial hypertension. Vestnik oftal'mologii. 2017; 133 (2): 46-51 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Н.А. Бакунина — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ литературы, написание статьи; Л.Н. Колесникова — сбор и анализ литературы, редактирование статьи.

Authors' contribution: N.A. Bakunina — concept and design of the study, literature data collection and analysis, writing of the article; L.N. Kolesnikova literature data collection and analysis editing of the article.

Поступила: 10.07.2021. Переработана: 13.09.2021. Принята к печати: 18.09.2021 Originally received: 10.07.2021. Final revision: 13.09.2021. Accepted: 18.09.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

- 1 ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия
- <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Наталья Александровна Бакунина — канд. мед. наук, врачофтальмолог<sup>1</sup>, научный сотрудник кафедры офтальмологии<sup>2</sup>, ORCID 0000-0002-1148-5184

Лидия Николаевна Колесникова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог $^2$ 

Для контактов: Наталья Александровна Бакунина, nata-oko@mail.ru

- <sup>1</sup> N.I. Pirogov City Clinical Hospital # 1, 8, Leninsky prospect, Moscow, 119049, Russia
- <sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian State National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Natalia A. Bakunina — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist<sup>1</sup>, researcher<sup>2</sup>, ORCID 0000-0002-1148-5184

Lidia N. Kolesnikova — Cand. of Med. Sci., associate professor of the department of ophthalmology of the Russian state medical university, ophthalmologist2

Contact information: Natalia A. Bakunina, nata-oko@mail.ru

Cc BY



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-157-162

## Токсическое поражение зрительного нерва при курении табачной смеси с использованием кальяна

Е.Э. Иойлева<sup>1, 2</sup>, А.А. Братчук<sup>2</sup> <sup>™</sup>, М.Р. Хабазова<sup>2</sup>

В последние годы отмечается рост приверженцев курения табачных смесей с использованием кальянов. Опасные вещества, выделяющиеся при курении, наносят огромный вред всему организму, а также вызывают нарушение зрительных функций с развитием токсической оптической нейропатии. Наиболее восприимчивыми к повреждению токсинами структурами глаза являются клетки зрительного нерва (ЗН) и сетчатки. Вещества, выделяющиеся при курении табачных смесей для кальянов, оказывают прямой нейротоксический эффект на ЗН, а также вызывают метаболическое повреждение слоя нервных волокон сетчатки и ганглиозных клеток. Трудность своевременного выявления этого поражения вызвана схожестью его клинической картины с другими заболеваниями ЗН, что требует тщательной дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: атрофия зрительного нерва; токсическая оптическая нейропатия; оптическая когерентная томография; зрительный анализатор; табачная продукция; кальяны

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных

Для цитирования: Иойлева Е.Э., Братчук А.А., Хабазова М.Р. Токсическое поражение зрительного нерва при курении табачной смеси с использованием кальяна. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 157-62. https://doi. org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-157-162

## Toxic damage of the optic nerve by smoking a tobacco mixture using a hookah

Elena E. Ioyleva<sup>1, 2</sup>, Anna A. Bratchuk<sup>2</sup> <sup>⊠</sup>, Margarita R. Khabazova<sup>2</sup>

Recent years have seen an increase in tobacco mixture smokers using hookahs. Dangerous substances released during smoking cause substantial harm to the entire body, and bring about visual impairment with toxic optical neuropathy. Eye structures which are the most susceptible to toxin damage are the cells of the optic nerve and retina. Substances released when smoking hookah tobacco mixtures have a direct neurotoxic impact on the optic nerve and cause metabolic damage to the retinal nerve fiber layer and ganglion cells. Timely detection of this damage is complicated by the similarity of its clinical picture with other optic nerve diseases, which requires a thorough differential diagnosis.

Keywords: optic nerve atrophy; toxic optical neuropathy; optical coherence tomography; visual analyzer; tobacco products; hookahs **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59 а, Москва, 127486, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, строение 1, Москва, 127473, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia anutkasurkova2010@yandex.ru

For citation: Ioyleva E.E., Bratchuk A.A., Khabazova M.R. Toxic damage of the optic nerve by smoking a tobacco mixture using a hookah. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 157-62 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-157-162

Курение табака остается одной из самых распространенных зависимостей у людей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 6 млн случаев смерти ежегодно происходит из-за курения табака и табачных смесей. Среди них более 5 млн случаев приходится на активных курильщиков и более 600 тыс. случаев вызваны интоксикацией вследствие пассивного курения [1].

Тенденцией последних лет является появление большого количества новых приспособлений для курения табака, в т. ч. электронных сигарет, бездымного табака, приборов для нагревания табака iQOS и т. д. С появлением сладкого ароматизированного табака большую популярность среди молодого населения стало набирать курение кальянов.

Согласно публикации А. Grzybowski и соавт. [2], впервые пагубное воздействие табака на глаза отметил William Vaughn в «Руководстве по здоровью» от 1617 г. Первое сообщение об оптической нейропатии, спровоцированной употреблением табака, принадлежит немецкому офтальмологу Joseph Beer в его книге «Lehre der Augenkrankheiten» 1792 г. [2].

Известно, что токсические агенты, выделяющиеся при курении, оказывают пагубное действие на все системы и органы человека, в том числе и на зрительный анализатор [3]. Курение увеличивает риск развития заболеваний глаз, таких как глаукома, катаракта, диабетическая ретинопатия, гипертоническая ретинопатия, возрастная дегенерация сетчатки, ишемическая оптическая нейропатия, кератоконъюнктивит, окклюзия вен сетчатки и т. д. [4]. Клетки зрительного нерва (3H) и сетчатки также подвержены повреждению токсинами табачного дыма [5, 6]. В результате такого воздействия может развиться токсическая оптическая нейропатия с дальнейшим исходом в атрофию ЗН [7]. Воздействие вредных веществ, выделяющихся при курении табачной смеси для кальянов, имеет накопительный эффект. Снижение основных функций органа зрения начинается постепенно вследствие длительной хронической интоксикации [8, 9].

Токсическая оптическая нейропатия характеризуется постепенной двусторонней безболезненной прогрессирующей потерей зрения, снижением цветочувствительности. В начале заболевания пациенты предъявляют жалобы на появление «тумана» перед глазами, нечеткость зрения с последующим постепенным снижением остроты зрения [10, 11]. При периметрии токсическое поражение ЗН характеризуется наличием симметричных центральных или центроцекальных скотом так же, как и при наследственных оптических нейропатиях [12]. Помимо снижения зрительных функций могут наблюдаться неврологические симптомы, включающие головные боли, когнитивные нарушения, снижение концентрации внимания, общую слабость т. д. [13].

Механизм повреждения зависит от токсического агента. Вещества, выделяющиеся при интенсивном и длительном курении табачной смеси для кальянов, обладают прямым нейротоксическим и метаболическим действием на ганглиозные клетки сетчатки и волокна макулярного пучка ЗН [14, 15]. Этот нейротоксический эффект может сопровождаться сужением сосудов и снижением кровотока, что приводит к потере ганглиозных клеток (ГК) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), а также воздействовать на митохондрии нервных волокон ЗН, мешая окислительному

фосфорилированию, вызывая накопление активных форм кислорода, истощение энергии, окислительный стресс и активацию апоптоза [10]. Установить токсический генез оптической нейропатии, вызванный курением табачных смесей, крайне сложно, для этого необходим подробный сбор анамнеза жизни пациентов, исключение всех других возможных причин повреждения СНВС и ГК (это дефицит витаминов и аминокислот [16], врожденная оптическая нейропатия Лебера, компрессионные и инфильтративные заболевания хиазмы, двусторонние воспалительные заболевания, рассеянный склероз, дистрофии сетчатки, оптикомиелит Девика и т. д.) [7].

При хронической интоксикации диск ЗН (ДЗН) долгое время при офтальмоскопии выглядит нормально с последующим постепенным побледнением, начиная с височной стороны [17]. Информативным методом исследования является оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющая оценить толщину СНВС и ГК, которая значительно снижается при токсической оптической нейропатии.

Влияние токсинов, выделяющихся при курении табачной смеси с использованием кальянов, мало изучено. Однако исследование, проведенное в Питтсбургском университете (The University of Pittsburgh School of Medicine, США), показало, что люди, курящие кальян, получают в процессе курения большее количество токсинов, чем при курении сигарет [18]. Одна сигарета выкуривается в среднем за 3—5 мин, а при курении кальяна процесс может затянуться до часа. Установлено, что один выкуренный с табачной смесью кальян дает в 125 раз больше дыма, в 25 раз больше смолы, в 2,5 раза больше никотина и в 10 раз больше монооксида углерода, нежели одна выкуренная сигарета [3, 19].

Кальянный дым содержит те же вредные химические вещества, что и традиционный сигаретный дым, в том числе угарный газ, смолу, мышьяк, хром, кобальт, кадмий, никель, формальдегид, ацетальдегид, акролеин и пр. Кроме того, древесный уголь, используемый для нагрева табака, содержит окись углерода, металлы и другие канцерогенные вещества, такие как полиароматические углеводороды [20].

На протяжении как минимум 400 лет курение табака с использованием водяных трубок было популярно среди коренного народа Африки и Азии. В конце XIX века и в первой половине XX века кальяны появились на Ближнем Востоке и стали очень популярными среди пожилых людей, которые использовали, главным образом, крепкий неароматизированный табак [21]. В начале 1990-х годов появился сладкий ароматизированный табак (маассел), что резко увеличило популярность кальянов, начиная со стран Ближнего Востока, а затем получило распространение в других государствах и континентах, главным образом среди учеников университетов и школ [22—24].

Число приверженцев курения кальянов с каждым годом растет. В регионах Восточного Средиземноморья (который включает в себя Ближний Восток и страны Северной Африки) самый высокий показатель распространенности курения кальяна в мире среди молодых людей. Так, среди детей 13—15 лет распространенность курения ароматизированного табака варьирует в пределах от 9 до 15% [25, 26]. Недавние результаты рассредоточенного опроса населения показывают, что остальной мир догоняет эту тенденцию: курение кальяна

стало глобальной эпидемией и конкурирует с сигаретами по популярности среди молодежи [27].

В США вопрос о курении кальянов подростками мониторируется центрами по контролю и профилактике заболеваний (The centers for disease control and prevention). По их данным, в последнее время количество выкуренных кальянов среди учащихся старших классов за 30 дней превысило количество выкуренных сигарет за тот же срок [28].

В России 3,8% населения в возрасте 15 лет и старше курили кальян хотя бы раз в жизни, среди лиц в возрасте 15—18 лет курили кальян 3% мальчиков и 4,7% девочек, по данным «Глобального опроса взрослого населения о пользовании табачными изделиями» (Global adult tobacco survey, GATS) [29].

Нарушение зрения происходит быстрее у курильщиков, которые курят сигары, сигариллы, жуют или нюхают табак, нежели чем у курильщиков обычных сигарет. В XIX и первой половине XX веков доминировали нюхание и жевание табака, именно поэтому частота нарушения зрения вследствие интоксикации табаком была выше [30].

Митохондрии клеток сетчатки и ЗН могут быть общей мишенью для многих, если не всех причин токсической оптической нейропатии, в том числе и для веществ, содержащихся в табачном дыме. Волокна папилломакулярного пучка наиболее чувствительны к воздействию токсинов из-за большой протяженности немиелизированной части волокон в сетчатке, отсутствия сальтаторной проводимости, малого калибра волокон, высокой потребности в энергии в сочетании с ее низкой выработкой) [5, 10].

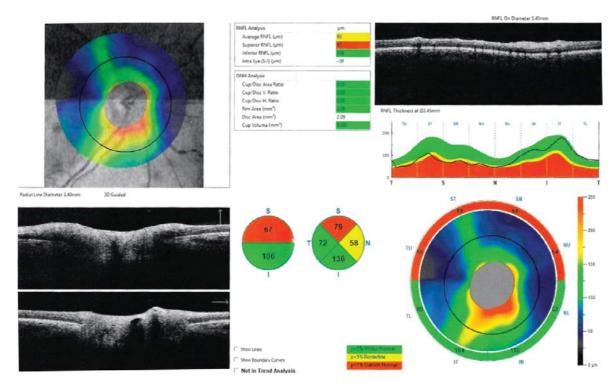
Курение табака приводит к развитию атеросклеротических повреждений аортального, коронарного и мозгового кровообращения, что вызывает повреждение органов из-за местного метаболического воздействия системно всасываемых продуктов на сосудистую стенку [31]. Угарный газ (компонент дыма) вызывает гипоксию клеток центральной

нервной системы. Длительное и частое курение табачных смесей с использованием кальянов активизирует окислительный стресс с высвобождением свободных радикалов, которые повреждают клетки ЗН и сетчатки, вызывая их гибель [32]. Кроме того, акролеин (компонент табачного дыма) повреждает митохондрии клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ). Данное повреждение может быть ускорено перекисным окислением липидов, которое приводит к митохондриальной и лизосомной дисфункции клеток [14].

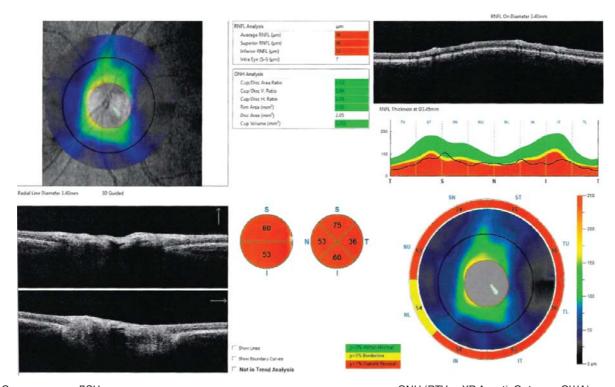
В зарубежной литературе опубликованы работы специалистов из стран Ближнего Востока, которые продемонстрировали снижение чувствительности сетчатки в поле зрения хронических курильщиков [8]. Обнаружено также, что у курильщиков значительно меньше средняя толщина СНВС, существенно затронуты верхние и нижние квадранты. Показатели слоя ГК у хронических курильщиков также намного ниже, чем у некурящих [9]. Это совпадает с результатами европейских ученых, которые продемонстрировали меньшую толщину слоя ГК у курильщиков кальянов [15, 33].

Ученые из Японии сообщили, что тяжелое курение снижает скорость кровотока в тканях и уменьшает размеры периферических сосудов в сосудистой оболочке и головке ЗН [31]. Эти данные свидетельствуют о том, что хроническое курение может влиять на внутренний слой и ГК сетчатки, а также на ЗН.

В МНТК «Мирохирургия глаза» были обследованы два пациента, которые в течение длительного времени (5 и 10 лет) курили кальян. У обоих жалобы на постепенное безболезненное снижение остроты зрения, нарушение цветоощущения, слабость, снижение функции памяти, концентрации внимания, головные боли. При проведении периметрии выявлены центральные скотомы, острота зрения менее 0,3, при офтальмоскопии — ДЗН бледный с четкими границами. На ОКТ установлено снижение толщины СНВС и ГК в среднем до 55 мкм (рис. 1, 2).



**Рис. 1.** Сканирование ДЗН правого глаза пациента, длительно курившего кальян, по протоколу ONH (RTVue XR Avanti, Optovue, CШA) **Fig. 1.** Scanning of the optic nerve head of the right of patient smoking for a long time a tobacco mixture using a hookah according to the protocol ONH (RTVue XR Avanti, Optovue, USA)



**Рис. 2.** Сканирование ДЗН левого глаза, длительно курившего кальян, по протоколу ONH (RTVue XR Avanti, Optovue, CШA) **Fig. 2.** Scanning of the optic nerve head of the left eye of patient smoking for a long time a tobacco mixture using a hookah according to the protocol ONH (RTVue XR Avanti, Optovue, USA)

С целью проведения дифференциальной диагностики и установления этиологии атрофии ЗН были выполнены дополнительные обследования, в ходе которых заболевания со схожей клинической картиной не подтвердились (дефицит витаминов и аминокислот, врожденная оптическая нейропатия Лебера, компрессионные и инфильтративные заболеваниями хиазмы, двусторонние воспалительные заболевания, рассеянный склероз, дистрофии сетчатки, оптикомиелит Девика). Пациенты прошли курс консервативного лечения, но явной динамики показателей зрительных функций не было, что вызвано длительной хронической интоксикацией веществами, выделяющимися во время курения табачных смесей, вследствие которой развилась атрофия ЗН.

На сегодняшний день патогенетическая терапия табачной токсической оптической нейропатии не разработана. Основным методом предотвращения атрофии 3Н является отказ от курения кальянов. Проводят также курс местного физиотерапевтического и лекарственного лечения, системную ноотропную и метаболическую терапию [11, 34, 35].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос о токсическом воздействии веществ, выделяющихся при курении табачных смесей для кальянов, на ЗН и сетчатку малоизучен и остается актуальным. Учитывая растущее количество людей, предпочитающих курить табак с использованием кальяна, докторам необходимо иметь в виду при проведении дифференциальной диагностики возможное влияние на ЗН токсических веществ, выделяющихся при курении. Табачная токсическая оптическая нейропатия, как правило, развивается у пациентов, длительное время курящих кальян. Хроническая интоксикация приводит к оптической нейропатии с медленным прогрессирующим снижением зрительных функций и исходом в атрофию ЗН.

Существует много других заболеваний со схожей клинической картиной. Именно поэтому установить правильный диагноз крайне трудно. Для своевременного выяснения этиологии токсической оптической нейропатии необходимо тщательное офтальмологическое обследование, подробный сбор анамнеза. Важно исключить у пациентов другие патологии органа зрения, чтобы начать своевременное лечение до развития атрофии 3H, тем самым улучшить прогноз для зрительных функций.

#### Литература/References

- WHO report on the global tobacco epidemic, 2017. Monitoring tobacco use and prevention policies. WHO, Geneva. 2018.
- Grzybowski A., Zülsdorff M., Wilhelm H., Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. Acta Ophthalmol. 2015 Aug; 93 (5): 402–10. doi: 10.1111/ aos.12515
- Patel M.P., Khangoora V.S., Marik P.E. A review of the pulmonary and health impact of hookah use. Ann. Am. Thorac Soc. 2019; 16 (10): 1215–9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201902-129CME
- Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. J. Ophthalmol. 2014; doi: 10.1155/2014/724780.724780
- Иойлева Е.Э., Зиновьева А.В. Атрофия зрительного нерва при героиновой интоксикации. Офтальмология. 2020; 17 (1): 152–7. [Ioyleva E.E., Zinov'eva A.V. Atrophy of the optic nerve in heroin intoxication. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (1): 152–7 (in Russian)]. doi: 10.1007/s40278-020-81611-5
- Иойлева Е.Э., Куракина Е.С., Андрусякова Е.П., Саиф М.А.С. Токсическое поражение зрительной системы при непреднамеренном отравлении салициланилидом. Российская детская офтальмология. 2020; 3: 54–60. [Ioyleva E.E., Kurakina E.S., Andrusyakova E.P., Saif M.A.S. Toxic damage to the visual system in unintentional poisoning with salicylanilide. Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya. 2020; 3: 54–60 (in Russian)]. doi 10.25276/2307-6658-2020-3-54-60
- Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Мешков А.Д. и др. Этиологическая структура неглаукомных оптических нейропатий. Сибирский научный медицинский журнал. 2018; 38 (5): 25—31. [Sheremet N.L., Andreeva N.A., Meshkov A.D., et al. Etiological structure of non-glaucoma optic neuropathies. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2018; 38 (5): 25—31 (in Russian)]. doi: 10.15372/SSMJ20180504

- El-Shazly A.A., Farweez Y.A.T., Elewa L.S., Elzankalony Y.A., Farweez B.A.T.
   Effect of active and passive smoking on retinal nerve fibre layer and ganglion cell complex. J. Ophthalmol. 2017; 10. doi: 10.1155/2017/6354025. Article ID 6354025
- Abdelshafy M., Abdelshafy A. Functional and structural changes of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in heavy smokers. Clin. Ophthalmol. 2020 Feb 12; 14: 397–404. doi: 10.2147/OPTH.S235892
- Kerrison J.B. Optic neuropathies caused by toxins and adverse drug reactions. Ophthalmol. Clin. North Am. 2004; 17 (3): 481–8. doi: https://doi. org/10.1016/j.ohc.2004.05.005
- Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В. и др. Лекарственно-индуцированная токсическая оптическая невропатия. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (4): 156–64. [Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., et al. Drug-induced toxic optical neuropathy. Vestnik oftal'mologii. 2020; 136 (4): 156–64 (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/ oftalma2020136041156
- Phillips P.H. Toxic and deficiency optic neuropathies. In: Miller N.R., Newman N.J., Biousse V., Kerrison J.B., eds. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. 2005; 6: 455–6.
- Behbehani R. Clinical approach to optic neuropathies. Clin. Ophthalmol. 2007;
   (3 Sep.): 233–46. PMID: 19668477
- Dervişoğulları M.S., Totan Y., Tenlik A., Yüce A., Güler E. Effect of smoking on retina nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer complex. Cutan. Ocul. Toxicol. 2015; 34 (4): 282–5. doi:10.3109/15569527.2014.975240
- Moschos M.M., Nitoda E., Laios K., Ladas D.S., Chatziralli I.P. The impact of chronic tobacco smoking on retinal and choroidal thickness in Greek population. Oxid. Med. Cell Longev. 2016; 2016:290578. doi: 10.1155/2016/2905789
- Spinazzi M. Optic neuropathies caused by micronutrient deficiencies and toxins. Handbook of Nutrition, Diet and the Eye. 2014: 383–92. doi: 10.1016/B978-0-12-401717-7.00039-3
- 17. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В. и др. Особенности структурных и функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с токсической оптической нейропатией на фоне отравления метанолом. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (4—2): 243—50. [Sheremet N.L., Andreeva N.A., Zhorzholadze N.V., et al. Features of structural and functional changes of the retina and optic nerve in patients with toxic optical neuropathy on the background of methanol poisoning. Vestnik oftal mologii. 2020; 136 (4—2): 243—50 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2020136042243
- Cliff J., Nzwalo H., Muquingue H. Cyanide in the production of long-term adverse health effects in humans. Toxicology of Cyanides and Cyanogens. 2016: 98–112. doi: 10.1002/9781118628966
- Elsayed Y., Dalibalia S., Abu-Farha N. Chemical analysis and potential health risks of hookah charcoal. Sci. Total Environ. 2016; 569–70: 262–8. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.06.108
- Shihadeh A., Salman R., Jaroudi E., et al. Does switching to a tobacco-free waterpipe product reduce toxicant intake? A crossover study comparing CO, NO, PAH, volatile aldehydes, tar and nicotine yields. Food Chem. Toxicol. 2012; 50 (5): 1494–8. doi:10.1016/j.fct.2012.02.041

- Harley D., Goodman J. Tobacco in history: The cultures of dependence, London and New York, Routledge, Medical History. 1993; 38 (2): 217–8. doi:10.1017/ S0025727300059238
- Akl E.A., Gunukula S.K., Aleem S., et al. The prevalence of waterpipe tobacco smoking among the general and specific populations: a systematic review. BMC Public Health. 2011 Apr 19;11: 244. doi: 10.1186/1471-2458-11-244
- 23. Warren C.W., Lea V., Lee J., et al. Change in tobacco use among 13–15 year old between 1999 and 2008: findings from the Global Youth Tobacco Survey. Global Health Promot. 2009;16 (Sup-pl): 38–90.
- Jackson D., Aveyard P. Waterpipe smoking in students: prevalence, risk factors, symptoms of addiction, and smoke intake. Evidence from one British university. BMC Public Health 2008; 8: 174
- Warren C., Jones N., Eriksen M., Asma S. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. Lancet 2006; 367: 749

  –53.
- Moh'd Al-Mulla A., Abdou Helmy S., Al-Lawati J., Al Nasser S., Ali Abdel Rahman S., Almutawa A., et al. Prevalence of tobacco use among students aged 13–15 years in Health Ministers' Council/Gulf Cooperation Council Member States. 2001–2004. J School Health 2008: 78: 337–43.
- Maziak W., Taleb Z.B., Bahelah R., Islam F., Jaber R., Auf R., Salloum R.G.
  The global epidemiology of waterpipe smoking. Tob Control. 2015. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-051903
- American Lung Association. Hookah Smoking: A Growing Threat to Public Health Issue Brief.pdficonexternal icon Smokefree Communities Project, 2011.
- World Health Statistics, 2017: Monitoring health indicators in relation to the Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization. 2018: 26–100.
- 30. *Grzybowski A., Holder G.E.* Tobacco optic neuropathy (TON) the historical and present concept of the disease. Acta Ophthalmol (Copenh). 2011; 89 (5): 495–9. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01853.x
- Tamaki Y., Araie M., Nagahara M., Tomita K., Matsubara M. The acute effects of cigarettes smoking on human optic nerve head and posterior fundus circulation in light smokers. Eye. 2000; 14 (Part 1): 67–72. doi:10.1038/eye.2000.15
- Bertram K.M., Baglole C.J., Phipps R.P., Libby R.T. Molecular regulation of cigarette smoke induced-oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells: implications for age-related macular degeneration. Am J Physiol Cell Physiol. 2009; 297: 1200–10. doi:10.1152/ajpcell.00126.2009
- Hepsen I.F., Evereklioglu C. Defective visual field tests in chronic heavy smokers. Acta Ophthalmol Scand. 2001; 79 (1): 53–6. doi:10.1034/j.1600-0420.2001.079001053.x
- 34. Иойлева Е.Э. Способ лечения токсической оптической нейропатии, вызванной длительным приемом кодеинсодержащих лекарственных средств. Патент № 2424796, 12.05.2010. [Ioyleva E.E. A method for the treatment of toxic optical neuropathy caused by prolonged use of codeine-containing drugs. Patent RF № 2424796, 12.05.2010 (in Russian)].
- Иойлева Е.Э. Способ лечения хронической токсической алкогольно-табачной оптической нейропатии. Патент № 2440074, 15.07.2010. [Ioyleva E.E. Method of treatment of chronic toxic alcohol-tobacco optical neuropathy. Patent RF № 2440074, 15.07.2010 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Е.Э. Иойлева — идея и концепция публикации, научное редактирование; А.А. Братчук — написание обзора, сбор материала; М.Р. Хабазова — сбор материала.

Authors' contribution: E.E. Ioyleva — the idea and concept of the publication, scientific editing; A.A. Bratchuk — writing of the review, data collection; M.R. Khabazova — data collection.

Поступила: 20.04.2021. Переработана: 22.04.2021. Принята к печати: 26.04.2021 Originally received: 20.04.2021. Final revision: 22.04.2021. Accepted: 26.04.2021

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

- <sup>1</sup> ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59 а, Москва, 127486, Россия
- $^2$   $\Phi \Gamma EOYBO$  «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, строение 1, Москва, 127473, Россия

Елена Эдуардовна Иойлева — д-р мед. наук, ученый секретарь, профессор кафедры глазных болезней<sup>1</sup>, профессор кафедры глазных болезней2

Анна Алексеевна Братчук — врач-ординатор кафедры глазных болезней2

Маргарита Робертовна Хабазова — врач-ординатор кафедры глазных болезней?

Для контактов: Анна Алексеевна Братчук, anutkasurkova2010@yandex.ru

- <sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia
- <sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Elena E. Ioyleva — Dr. of Med. Sci., professor, scientific secretary, professor of chair of eye diseases1, professor of chair of eye diseases2

Anna A. Bratchuk — resident, chair of eye diseases<sup>2</sup> Margarita R. Khabazova — resident, chair of eye diseases<sup>2</sup>

Contact information: Anna A. Bratchuk,

anutkasurkova2010@yandex.ru

Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-163-167

## Оптическая когерентная томография и микропериметрия в ранней диагностике глаукомы

У.С. Пляскина ⊠, В.В. Бирюков, М.А. Фролов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

В обзоре представлены современные возможности раннего выявления глаукомы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), ОКТ-ангиографии (ОКТА) и микропериметрии. Проанализированы данные литературы за последние 10 лет, посвященные исследованию пациентов с подозрением на глаукому или с диагнозом «глаукома», в том числе на разных ее стадиях, подтверждающие преимущества ОКТ, ОКТА и микропериметрии, а именно возможность быстрого обследования, неинвазивность, высокую информативность, чувствительность и специфичность, а также реальную возможность раннего выявления глаукомы, особенно при их комплексном применении.

Ключевые слова: глаукома; ранняя диагностика; ОКТ; ОКТ-ангиография; микропериметрия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Пляскина У.С., Бирюков В.В., Фролов М.А. Оптическая когерентная томография и микропериметрия в ранней диагностике глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3):163-7. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-163-167

## Optical coherence tomography and microperimetry in the early diagnosis of glaucoma

Ulyana S. Plyaskina <sup>⊠</sup>, Vladimir V. Biryukov, Mikhail A. Frolov

Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia ulyana1stan@gmail.com

The review presents modern possibilities of early diagnosis of glaucoma using optical coherence tomography (OCT), angio-OCT and microperimetry. We analyzed literature data for the last decade, focused on testing patients with suspected glaucoma or diagnosed with glaucoma, including its various stages. The data confirm the advantages of OCT, angio-OCT and microperimetry, such as fast testing procedures, non-invasiveness, high informativeness, sensitivity and specificity of the methods, as well as real possibilities of early detection of glaucoma, which are especially promising if a combination of methods is used.

**Keywords:** glaucoma; early diagnosis; OCT; OCT Angio; microperimetry

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Plyaskina U.S., Biryukov V.V., Frolov M.A. Optical coherence tomography and microperimetry in the early diagnosis of glaucoma. Russian ophthalmological journal; 2022; 15 (3): 163-7 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-163-167

Глаукома — это заболевание, представляющее собой прогрессирующую оптическую нейропатию, развивающуюся на фоне стойкого повышения внутриглазного давления (ВГД) или низкой толерантности нервных волокон к значениям ВГД, находящимся в окне референсных значений. Необратимые сосудистые изменения, дегенерация нервных волокон диска зрительного нерва (ДЗН), перипапиллярной сетчатки и сетчатки макулярной области ведут к постепенному сужению полей зрения, вплоть до полной слепоты. Известны различные методы диагностики глаукомы: базовые, активно применяемые в практике врача-офтальмолога, такие как визометрия, пневмотонометрия аппланационным или бесконтактным методом, офтальмоскопия, гониоскопия, а также периметрия, и дополнительные методы, такие как микропериметрия и оптическая когерентная томография (ОКТ). Последние имеют существенное значение не только для ранней постановки диагноза, но и для понимания самого глаукоматозного процесса, его патогенеза, зависимости между областью поражения и результатами периметрии.

Согласно данным литературы, заболеваемость глаукомой в России неуклонно растет: по состоянию на 2009 г. она составляла 104,9, а на 2019 г. уже 112,9 на 100 тыс. человек, т. е. увеличилась почти на 8 %. По прогнозам к 2034 г. этот показатель увеличится на 6 % и будет составлять 119,9 случаев на 100 тыс. человек [1].

**ЦЕЛЬ** работы — проанализировать результаты научных исследований, использующих ОКТ, ангио-ОКТ (ОКТА) и микропериметрию у пациентов с подозрением на глаукому или с подтвержденным диагнозом «глаукома», для обоснования важности применения методов в качестве рутинных исследований, необходимых для раннего выявления пациентов с глаукомой.

Материалами для обзора послужили данные российских и зарубежных авторов. Проведена выборка среди научных источников: статей медицинских журналов, авторефератов диссертаций, а также учебных пособий по следующим критериям.

- 1. ОКТ, ОКТА и микропериметрия были проведены пациентам за последние 10 лет.
- 2. В научных публикациях содержатся выводы, сделанные на основании анализа достоверных результатов исследований пациентов с подозрением на глаукому или подтвержденным диагнозом «глаукома», в том числе на разных ее стадиях.
- 3. В публикациях имеются конкретные данные и заключения, отражающие преимущества ОКТ, ОКТА и микропериметрии.

ОКТ — метод визуализации и анализа морфологических изменений сетчатки и зрительного нерва, основанный на световой интерферометрии. Использование инфракрасного излучения с длиной волны 820 нм позволяет получить множество показателей, характеризующих структуру макулы, ДЗН, нервных волокон, их толщины [2]. При использовании ОКТА возможна оценка кровотока в поверхностных, наружных и глубоких сосудистых сплетениях сетчатки [3]. Метод отличается высокой точностью и способностью определять ранние изменения тканей заднего полюса глаза в препериметрической стадии глаукомы.

Структурная ОКТ. В научных работах, выполненных с помощью ОКТ, было выявлено, что такие показатели, как толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC), индексы фокальной (FLV) и глобальной потери объема (GLV), у пациентов с глаукомой демонстрируют отрицательную динамику в сравнении с группой контроля. Так, например, GCC в группе с диагностированной глаукомой составляет

 $71,62 \pm 10,22$  мкм, в то время как в контрольной группе —  $92,59 \pm 7,49$  мкм, FLV в группе глаукомы равен  $39,00 \pm 2,03$  %, а в группе нормы —  $0.79 \pm 1.11 \%$ , GLV в группе глаукомы равен  $18,31 \pm 8,23\%$ , а в группе контроля —  $5,94 \pm 5,43\%$  [4, 5]. В других публикациях показано истончение слоя ганглиозных клеток (GCL) по 4 секторам: толщина GCL superior, inferior, nasalis, temporalis в группе контроля равна  $80 \pm 5$ ,  $83 \pm 3, 82 \pm 5, 76 \pm 4$  мкм соответственно, а в группе с I стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) перечисленные показатели ниже:  $79 \pm 4$ ,  $80 \pm 1$ ,  $85 \pm 2$ ,  $78 \pm 5$  мкм, потеря в этой группе составляет 1, 4, 3, 0 %. А в группе с III стадией ПОУГ процент истончения GCL значительно выше, чем при I стадии: 38, 39 43 и 40 %. Необратимое истончение макулы, в которой сосредоточено наибольшее число ганглиозных клеток, ведет при ПОУГ к дефектам центрального зрения [6-8]. Происходит также истончение слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), чаще в верхних и нижних секторах [4, 5, 9–12]. Анализ групп пациентов с I-III стадией ПОУГ и контрольных групп позволяет выявить закономерность: чем выше стадия глаукомы, тем более значительно изменяется толщина RNFL. В работе Л.Л. Арутюнян и соавт. [13] показано истончение RNFL по 4 секторам: верхнему (S), нижнему (I), назальному (N), темпоральному (Т). В группе контроля RNFL в S, I, N и Т составляет 120  $\pm$  20, 125  $\pm$  16, 76  $\pm$  22 и 67  $\pm$  8 мкм соответственно. При I стадии ПОУГ эти показатели снижаются до  $108 \pm 26$ ,  $113 \pm 13$ ,  $73 \pm 18$  и  $64 \pm 19$  мкм соответственно. По сравнению с группой контроля RNFL уменьшается на 10 % в верхнем и нижнем сегменте и на 4 % в назальном и темпоральном. В группах с II и III стадиями ПОУГ процент потери толщины волокон закономерно увеличивается: в сравнении с группой контроля в группе III стадии ПОУГ потеря толщины RNFLS, I, N и T сотавляет 33, 41, 4 и 10 % [13]. Как правило, истончение нервных волокон сопровождается изменениями в полях зрения, что исключает диагностику глаукомы в препериметрической стадии.

Переходя к описанию ДЗН, важно отметить, что объем нейроретинального пояска ДЗН по данным спектральной ОКТ уменьшается: в группе контроля он равен  $2,106 \pm 0,300 \text{ мм}^2$ , а при ПОУГ —  $1,26 \pm 0,29 \text{ мм}^2$  [14]. Соотношение размеров экскавации и площади ДЗН (Cup/disk area ratio) в группе контроля и патологии соответствует  $0,266 \pm 0,160 \text{ и } 0,401 \pm 0,150$ . Как было отмечено выше, показатели GCC, FLV и GLV меняются в сторону ухудшения [13].

ОКТА. Многие авторы при исследовании пациентов с глаукомой применяли именно этот метод, поскольку он обладает рядом преимуществ, которые заключаются в высококачественной визуализации сосудов сетчатки без введения контрастного вещества. С помощью указанного метода возможна оценка как структурности сосудистого рисунка, так и его функциональности [15, 16]. На сегодняшний день исследования с помощью ОКТА уже доказали, что у пациентов с ПОУГ наблюдается ослабление микрососудистого рисунка ДЗН. Индекс кровотока у данной группы пациентов снижен и составляет в среднем  $0.135 \pm 0.017$  при норме  $0.156 \pm 0.014$ . Иными словами, можно говорить о существующей ишемии ДЗН [2, 3, 17, 18]. Среднее снижение индекса кровотока при І стадии ПОУГ составляет 16,4 %, в то время как при II стадии оно более выражено: 32,8 % [12] — и становится еще заметнее по мере прогрессирования заболевания. По данным Б.М. Азнабаева и соавт. [19], индекс кровотока в слое сплетения нервных волокон (RPC) ДЗН при глаукоме равен  $0.072 \pm 0.030$  (при  $0.082 \pm 0.100$  в группе контроля), плотность полнослойного сосудистого рисунка ДЗН составляет  $97,518 \pm 7,710\%$  (контроль —  $98,654 \pm 1,28\%$ ), плотность сосудистого рисунка в RPC — 65,947  $\pm$  11,010 % (контроль — 68,010  $\pm$  9,230 %). Площадь неперфузируемых зон ДЗН при глаукоме составляет 0,308  $\pm$  0,520 % (контроль — 0,071  $\pm$  0,080 %, а площадь неперфузируемых зон RPC ДЗН равна 0,674  $\pm$  0,720 % (контроль — 0,250  $\pm$  0,200 %) [19].

Наиболее подробные данные были опубликованы Н.И. Курышевой и соавт. [4, 6, 10]: определены показатели систолического и диастолического кровотока у здоровых пациентов и пациентов с глаукомой в диапазоне от начальной до далеко зашедшей стадии; оценен кровоток в задних коротких цилиарных артериях — латеральной и медиальной, центральной вене и артерии сетчатки, в глазничной артерии, а также определены индексы кровотока поверхностных и глубоких парафовеолярных и перифовеолярных сплетений. Проведен сравнительный анализ, из которого следует, что чем выше стадия глаукомы, тем более выраженные изменения мы получаем на ОКТА, соответственно обширнее площадь ишемии в зрительно важных структурах [4, 6, 10]. Следует также отметить, что площадь аваскулярной зоны увеличивается уже на І стадии глаукомы и составляет более 10,7 %, в центральной области плотность кровотока снижается на 10,5 %. Плотность кровотока верхнего и нижнего сегментов снижается на 6,6 % и 4,2 % соответственно, внутренний сегмент теряет свою плотность на 6,1 %, а наружный — на 7,3 %. Общая плотность кровотока снижается на 6,1 % [20, 21].

Полученные данные свидетельствуют о преимуществах ОКТ, покольку множество показателей, получаемых при проведении всего лишь одного исследования, помогают не только в диагностике глаукомы, но и в определении ее сталии.

Кроме того, во многих работах подтверждается возможность ранней диагностики глаукомы на основе данных ОКТ. Есть основания полагать, что чувствительность и специфичность диагностики ПОУГ могут быть улучшены благодаря микропериметрии, особенно при совместном применении этих новейших и высокоточных методов.

Микропериметрия. Метод диагностики, позволяющий оценивать порог светочувствительности сетчатки, выраженный в децибелах (дБ) и выявлять центральные дефекты поля зрения, сочетает в себе цифровую фундус-камеру, компьютерный периметр и окулограф. При микропериметрии постоянно в режиме реального времени в каждой контрольной точке отслеживается положение глаза, в результате чего происходит автоматическое наложение данных на изображение глазного дна, тем самым мы получаем единую, цельную карту светочувствительности сетчатки [22]. В настоящее время это единственный метод диагностики, позволяющий интерполировать результаты функционального исследования центральной зоны сетчатки на корреспондирующий участок глазного дна, учитывая его морфологические характеристики [7, 23–25]. Данный метод обладает гораздо более высокой чувствительностью, чем компьютерная периметрия Hamphrey и Octopus, и позволяет проводить раннюю диагностику патологий глазного дна [18, 26–28].

Микропериметр MAIA. Использование этого микропериметра позволяет провести качественное исследование макулярной области [29]. Так, Б.М. Азнабаев и соавт. [30] с помощью данного устройства определили уровень снижения порогов светочувствительности — macular integrity (МІ) и непосредственно снижение среднего порога светочувствительности центральной зоны сетчатки — average threshold (AvThr) у пациентов с диагностированной ПОУГ в сравнении с группой контроля. В исследование включали только данные пациентов со стабильной фиксацией взора при индексах устойчивости фиксации (fixation stability indexes) в пределах

95-100 %. При исследовании были использованы следующие настройки: полный пороговый тест 4-2, количество стимулов — 61, размер стимулов — Goldman III (26 дуговых минут), длительность стимулов — 200 мс, фоновая освещенность — 4 асб, периметрическая область сканирования —  $20 \times 20^{\circ}$ , цель фиксации — круг в центре диаметром 1°. Каждый глаз за одну процедуру обследовали 2 раза [30]. Установлено существенное статистически достоверное отличие показателей MI (29,68  $\pm$  23,18) и AvThr (27,63  $\pm$  3,38 дБ) у пациентов с начальной стадией ПОУГ от таковых в группе контроля —  $32,05 \pm 2,75$  (p < 0,01) [30, 31]. Самые высокие корреляции морфометрических показателей и показателей микропериметрии были определены для MI пациентов с ПОУГ с объемом фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) ( $\rho = 0.642$ , p < 0.01). Достоверная положительная связь средней силы обнаружена между микропериметрическим показателем MI и объемом фокальных потерь ГКС  $(\rho = 0,346, p < 0,01)$ , выявлена отрицательная связь средней силы показателя MI со средней толщиной ГКС ( $\rho = -0.378$ , р < 0,01) и средней толщиной слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) ( $\rho = -0.355$ , p < 0.01). У больных ПОУГ выявлена достоверная положительная связь средней силы показателя AvThr с максимально корригированной остротой зрения (МКОЗ) ( $\rho = 0.324$ , p < 0.01) и AvThr с возрастом ( $\rho = -0.401$ , p < 0.01) [30]. По данным другого исследования, AvThr у пациентов с ПОУГ равен 20 (диапазон — 4,8—23,3), а в группе контроля — 28,0 (диапазон — 26,4-29,3) [7, 32-34]. Отсюда следует, что уже при начальной стадии глаукомы происходит снижение AvThr центральной зоны сетчатки, и это, в свою очередь, позволяет проводить диагностику глаукомы до появления существенных изменений полей зрения.

Микропериметр МР-1. Отличительной чертой данного микропериметра является возможность исследования перипапиллярной зоны сетчатки [28, 35]. В работах, проведенных с его использованием, установлено снижение светочувствительности в перипапиллярной зоне сетчатки у пациентов с диагностированной ПОУГ II-III стадии до 6 дБ (при норме 13—14 дБ) и до 9,8 дБ у пациентов с подозрением на глаукому [7, 25, 33, 36–41]. В группе контроля средний уровень светочувствительности был равен 11,3 дБ. Небольшое снижение светочувствительности связано с относительной субъективностью метода микропериметрии. В качестве яркого примера приведен случай диагностики юношеской глаукомы: с помощью микропериметрии была выявлена отрицательная динамика, что позволило своевременно назначить гипотензивную терапию и получить значительные улучшения при повторном исследовании [36, 42-48]. Полученные результаты показывают, что микропериметрия дает возможность выявить снижение светочувствительности перипапиллярной области сетчатки у пациентов с начальной глаукомой, назначить необходимую терапию, способствующую замедлению прогрессирования глаукомного процесса на самых ранних стадиях его развития, и тем самым значительно снизить риск существенного сужения полей зрения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор научных исследований, проведенных с использованием ОКТ, ОКТА и микропериметрии у пациентов с глаукомой, показывает, что уже на начальных стадиях ее развития наблюдаются изменения в тканях сетчатки, приводящие к появлению дефектов центрального зрения (ОКТ), к формированию и прогрессированию ишемии ДЗН (ОКТА) и снижению светочувствительности центральной и перипапиллярной зон сетчатки (микропериметрия). На основании этих данных можно с уверенностью говорить о необходимости

включения в раннюю диагностику глаукомы так называемой диагностической комбинации: ОКТ, ОКТА и микропериметрии — как наиболее точных и чувствительных методов исследования глазного дна и функционального состояния микроструктур сетчатки. Преимуществами данного диагностического комплекса является быстрота, высокая специфичность и чувствительность, неинвазивность, возможность наблюдения пациентов в динамике даже при субъективной визуальной стабильности состояния глазного дна, а также раннего выявления микроизменений в препериметрическую стадию глаукомы, что позволяет начать своевременную антиглаукомную терапию и отдалить неблагоприятные исходы с помощью адекватно подобранного гипотензивного режима.

#### Jumepamypa/References

- Мовсисян А.Б., Куроевдов А.В., Архаров М.А., Прохоренко В.В., Чепурнов И.А.
  Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2022; 22 (1): 3–10. [Movisyan A.B., Kuroevdov A.V., Arkharov M.A., Prokhorenko V.V., Chepurnov I.A. Epidemiological analysis of the incidence and prevalence of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. RMJ. Clinical ophthalmology. 2022; 22 (1): 3–10 (in Russian)]. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10
- Александров А.А., Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р., Загидуллина А.Ш., Дибаев Т.И. Первый опыт применения ОКТ-ангиографии в диагностике глаукомы. Современные технологии в офтальмологии. 2015; 3: 9–10. [Aleksandrov A.A., Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R., Zagidullina A.Sh., Dibaev T.I. The first experience of using OCT-angiography in the diagnosis of glaucoma. Modern technologies in ophthalmology. 2015; 3: 9–10 (in Russian)].
- Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Арджевнишвили Т.Д., Фомин А.В. Особенности макулярного кровотока при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (2): 29—38. [Kurysheva N.I., Maslova E. V., Trubilina A. V., Ardzhevnishvili T.D., Fomin A. V. Features of macular blood flow in glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2017; 133 (2): 29—38 (in Russian)]. doi: 10.17116/ oftalma2017133229-37
- Курышева Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконейропатии. Часть 2. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (3): 60–70. [Kurysheva N.I. Optical coherence tomography in the diagnosis of glaucoma optic neuropathy. Part 2. National Journal of Glaucoma. 2016; 15 (3): 60–70 (in Russian)].
- Курышева Н.И., Паршунина О.А. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконейропатии. Часть 1. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (1): 86–9. [Kurysheva N.I., Parshunina O.A. Optical coherence tomography in the diagnosis of glaucoma optic neuropathy. Part 1. National Journal of Glaucoma. 2016; 15 (1): 86–9 (in Russian)].
- Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Лепешкина Л.В. Цветовое допплеровское картирование и ОКТ-ангиография в диагностике глаукомы. Современные технологии в офтальмологии. 2016; 3 (11): 256—9. [Kurysheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Lepeshkina L.V. Color Doppler mapping and OCT-angiography in the diagnosis of glaucoma. Modern technologies in ophthalmology. 2016; 3 (11): 256—9 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2016-2-102-110
- Sato S., Hirooka K., Baba T., et al. Correlation between the ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with cirrus HD-OCT and macular visual field sensitivity measured with microperimetry. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (4): 3046–51. doi: 10.1167/iovs.12-11173
- Wang Y. Fawzi A. A., Varma R., et al. Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2015; 52 (2): 840–5. doi:10.1167/iovs.10-5985
- Курышева Н.И., Трубилина А.В., Маслова Е.В., Арджевнишвили Т.Д., Лепешкина Л.В. ОКТ-ангиография макулярной области при глаукоме. Точка зрения. Восток — Запад. 2016; 1: 86—8. [Kurysheva N.I., Trubilina A.V., Maslova E.V., Ardzhevnishvili T.D., Lepeshkina L.V. ОСТ-angiography of the macular region in glaucoma. Point of view. East-West. 2016; 1: 86—8 (in Russian)].
- Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветовое допплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. Офтальмология. 2016; 13 (2): 102—10. [Kurysheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V. OCT angiography and color Doppler mapping in the study of hemoperfusion of the retina and optic nerve in glaucoma. Ophthalmology. 2016; 13 (2): 102—10 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2016-2-102-110
- WuDunn D., Takusagawa H.L., Sit A.J., et al. OCT Angiography for the diagnosis of glaucoma: A report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2021; 128 (8): 1222–35. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.12.027

- Ratanawongphaibu K., Tsikata E., Zemplenyi M., et al. Earlier detection of glaucoma progression using High-Density 3-Dimensional Spectral-Domain OCT optic nerve volume scans. Ophtalmology Glaucoma. 2021; 4 (6): 604–16. doi: 10.1016/j.ogla.2021.03.010
- Арутнонян Л.Л., Анисимова С.Ю., Морозова Ю.С., Анисимов С.И. Биометрические и морфометрические параметры решетчатой пластинки у пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2021; 20 (3): 11—9. [Arutyunyan L.L., Anisimova S. Yu., Morozova Yu.S., Anisimov S.I. Biometric and morphometric parameters of the lamina cribrosa in patients with different stages of primary open-angle glaucoma. National Journal of Glaucoma. 2021; 20 (3): 11—9 (in Russian)]. doi: 10.25700/2078-4104-2021-20-3-11-19
- Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Новые морфометрические маркеры диагностики глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 1: 1–6. [Gaponko O.V., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V., et al. New morphometric markers for diagnosing glaucoma. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016; 1: 1–6 (in Russian)].
- Киселева Т.Н., Аджемян Н.А. Методы оценки глазного кровотока при сосудистой патологии глаза. Регионарное кровообращение и микроцир-куляция. 2015; 14 (4 (56)): 4–10. [Kiseleva T.N., Adzhemyan N.A. Methods for assessing ocular blood flow in vascular diseases. Regional circulation and microcirculation. 2015; 14 (4 (56)): 4–10 (in Russian)]. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-4-10
- Sehi M., Goharian I., Ranjith Konduru R., et al. Retinal blood flow in glaucomatous eyes with single-hemifield damage. Ophthalmology. 2014; 121 (3): 750–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.022
- 17. Александров А.А., Азнабаев Б.М., Мухамедеев Т.Р., Загидуллина А.Ш., Дибаев Т.И. ОКТ-ангиография: количественная и качественная оценка микрососудистого русла заднего сегмента глаза. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2015; 15 (3): 4—9. [Alexandrov A.A., Aznabaev B.M., Mukhamedeev T.R., Zagidullina A.Sh., Dibaev T.I. OCT angiography: quantitative and qualitative assessment of the microvascular bed of the posterior segment of the eye. Cataract and Refractive Surgery. 2015; 15 (3): 4—9 (in Russian)].
- Шпак А.А., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К. Сравнительный анализ результатов микропериметрии и традиционной компьютерной периметрии в норме. Вестник офтальмологии. 2009; 125 (3): 31–3. [Shpak A.A., Kachalina G.F., Pedanova E.K. Comparative analysis of the results of microperimetry and traditional computerized perimetry in the norm. Vestnil Oftal'mologii. 2009; 125 (3): 31–3 (in Russian)].
- Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Александров А.А. и др. Особенности микроциркуляции и морфометрии диска зрительного нерва у больных глаукомой нормального давления. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 18 (1): 17–20. [Aznabaev B.M., Zagidullina A.Sh., Aleksandrov A.A. Peculiarities of microcirculation and morphometry of the optic disc in patients with normal pressure glaucoma. RMJ. Clinical ophthalmology. 2017; 18 (1): 17–20 (in Russian)]. doi:10.21689/2311-7729-2017-17-1-17-20
- Ковеленова И.В., Бударина С.И., Салихова И.Р., Салихов Л.А., Библаев П.В. ОКТ-ангиография: опыт исследования макулярного кровотока на уровне поверхностного сосудистого сплетения у пациентов с начальной стадией глаукомы. Современные технологии в офтальмологии. 2020; 4 (35): 151. [Kovelenova I.V., Budarina S.I., Salikhova I.R., Salikhov L.A., Biblaev P.V. OCT-angiography experience in the study of macular blood flow at the level of the superficial vascular plexus in patients with the initial stage of glaucoma. Modern technologies in ophthalmology. 2020. 4 (35): 151 (in Russian)]. doi: https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4-131-132
- Hervás A., García-Delpech S., Udaondo P. Analysis of the perfusion of the optic nerve using angio-OCT in glaucoma. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2021. 96 (4): 214–8. doi:10.1016/j.oftale.2020.05.029
- Maddess T. Modeling the relative influence of fixation and sampling errors on retest variability in perimetry. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2014; 252 (10): 1611–9. doi: 10.1007/s00417-014-2751-y
- 23. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Касмынина Т.А., Клепинина О.Б. Диагностическая ценность неинвазивных методов исследования глазного дна в выборе тактики лечения больных с центральной серозной хореоретинопатией. Современные технологии в офтальмологии. 2014; 1: 37–9. [Doga A.V., Kachalina G.F., Kasmynina T.A., Klepinina O.B. Diagnostic value of non-invasive methods of examination of the fundus in the choice of tactics for the treatment of patients with central serous choreoretinopathy. Modern technologies in ophthalmology. 2014; 1: 37–9 (in Russian)].
- Кошелев Д.И., Сироткина И.В., Лебедев И.В. Положение области фиксации и значимые характеристики движений глаза при нарушении центрального зрения. Вестник ОГУ. 2009; 12: 74—7. [Koshelev D.I., Sirotkina I.V., Lebedev I.V. The position of the fixation area and significant characteristics of eye movements in violation of central vision. Vestnik OGU. 2009; 12: 74—7 (in Russian)].
- Sawa M., Gomi F., Toyoda A., et al. A microperimeter that provides fixation pattern and retinal sensitivity measurement. Jpn. J. Ophtalmol. 2006; 50 (2): 111–5. doi: 10.1007/s10384-005-0292-y

- 26. Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Микропериметрия преимущества метода и возможности практического применения. Офтальмологические ведомости. 2009; 2 (1): 18–22. [Lisochkina A.B., Nechiporenko P.A. Microperimetry the advantages of the method and its practical capabilities. Ophthalmology journal. 2009; 2 (1): 18–22 (in Russian)].
- Mori S., Hangai M., Sakamoto A., Yoshimura N. Spectral domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma. J. Glaucoma. 2010; 19 (8): 528–53. doi:10.1097/IJG.0b013e3181ca7acf
- Wu Z., Guymer R.H., Finger R.P. Fundus-driven perimetry (microperimetry) compared to conventional static automated perimetry: similarities, differences and clinical applications. Can. J. Ophthalmol. 2013; 48 (5): 358–63. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.03.021
- Wu Z., Cimetta R., Caruso E., Guymer R.H. Performance of a defect-mapping microperimetry approach for characterizing progressive changes in deep Scotomas. Transl. Ves. Sci. Technol. 2019; 8 (4): 16. doi:10.1038/s41598-019-47565-y
- Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Александров А.А. Микропериметрия и морфометрические показатели диска зрительного нерва и макулярной области у больных первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмология. 2017; 14 (4): 341—6. [Aznabaev B.M., Zagidullina A.Sh., Aleksandrov A.A. icroperimetry and morphometric parameters of the optic nerve head and macular area in patients with primary openangle glaucoma. Ophthalmology. 2017; 14 (4): 341—6 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2017-4-341-346
- Горбунова Н.Ю., Павлова А.Ю., Шленская О.В. Возможности микропериметрии в диагностике глаукомы. Практическая медицина. 2012; 4—1 (59): 186—9. [Gorbunova N. Yu., Pavlova A. Yu., Shlenskaya O.V. Possibilities of microperimetry in the diagnosis of glaucoma. Practical medicine. 2012; 4—1 (59): 186—9 (in Russian)].
- 32. *Казеннова И.А., Чупров А.Д., Воронина А.Е., Казеннов А.Н.* Микропериметрия в диагностике глаукомы на ранних стадиях. Современные технологии в офтальмологии. 2021; 37 (2): 170—6. [*Kazennova I.A., Chuprov A.D., Voronina A.E., Kazennov A.N.* Microperimetry in the diagnosis of glaucoma in the early stages. Modern technologies in ophthalmology. 2021; 37 (2): 170—6 (in Russian)]. doi:10.25276/2312-4911-2021-2-170-176
- Hirooka K., Misaki K., Nitta E., et al. Comparison of Macular Integrity Assessment (MAIA™), MP-3, and the Humphrey Field Analyzer in the evaluation of the relationship between the structure and function of the macula. PLoS ONE. 2016; 11 (3): e0151000. doi:10.1371/journal.pone.0151000
- Seol B.R., Jeoung J.W., Park K.H. Glaucoma detection ability of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness in myopic preperimetric. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56 (13): 8306–13. doi: 10.1167/iovs.15-18141Investigative18141
- Oli A.D., Joshi D. Can ganglion cell complex assessment on cirrus HD OCT aid in detection of early glaucoma? Saudi J. Ophthalmol. 2015; 29 (3): 201–4. doi: 10.1016/j.sjopt.2015.02.007
- Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С. Микропериметрия при оптическом неврите вследствие рассеяного склероза. Офтальмохирургия. 2016; 3: 33–8.

- [*Ioileva E.E.*, *Krivosheeva M.S.* Microperimetry in optic neuritis due to multiple sclerosis. Ophthalmosurgery. 2016; 3: 33–8 (in Russian)]. doi: 10.25276/0235-4160-2016-3-33-38
- Moghimi S., Hosseini H., Riddle J., et al. Measurement of optic disc size and rim area with spectral-domain OCT and scanning laser ophthalmoscopy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (8): 4519–30. doi: 10.1167/jovs.11-8362
- 38. Resch H., Deak G., Pereira I., Vass C. Comparison of optic disc parameters using spectral domain Cirrus high-definition optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy in normal eyes. Acta Ophthalmol. 2012; 90 (3): e 225–9. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02385.x
- Sato S., Hirooka K., Baba T., Shiraga F. Comparison of optic nerve head parameters using Heidelberg Retina Tomograph 3 and spectral-domain optical coherence tomography. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2012; 40 (7): 721–6. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02782.x
- Abe R.Y., Gracitelli C.P.B., Medeiros F.A. The use of spectral-domain optical coherence tomography to detect glaucoma progression. Open Ophthalmol. J. 2015; 9: 78–88. doi:10.2174/1874364101509010078
- Sung K.R., Na J.H., Lee Y. Glaucoma diagnostic capabilities of optic nerve head parameters as determined by cirrus HD optical coherence tomography. J. Glaucoma. 2012; 21 (7): 498–504. doi:10.1097/ijg.0b013e318220dbb7
- 42. Kreft D., Doblhammer G., Guthoff R.F., Frech S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. BMC Public Health. 2019; 19 (1): 851. doi: 10.1186/s12889-019-6935-6
- 43. *Lima V.C.*, *Prata T.S.*, *De Moraes C.G.*, *et al.* A comparison between microperimetry and standard achromatic perimetry of the central visual field in eyes with glaucomatous paracentral visual-field defects. Br. J. Ophthalmol. 2010; 94 (1): 64–7. doi: 10.1136/bjo.2009.159772
- 44 Tepelus T.C., Song S., Nittala M.G., et al. Comparison and correlation of retinal sensitivity between microperimetry and standard automated perimetry in low-tension glaucoma. J. Glaucoma. 2020; 29 (10): 975–80. doi: 10.1097/ IJG.000000000001599
- Arintawati P., Sone T., Akita T., Tanaka J., Kiuchi Y. The applicability of ganglion cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes. J. Glaucoma. 2013; 22 (9): 713–8. doi: 10.1097/ LIG 0b013e318259b2e1
- Lo J., Poon L.Y., Chen Y.H., et al. Patchy scotoma observed in chorioretinal patchy atrophy of myopic macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020; 61 (2): 15. doi: 10.1167/iovs.61.2.15
- Ruminski D., Palczewska G., Nowakowski M., et al. Two-photon microperimetry: sensitivity of human photoreceptors to infrared light. Biomed. Opt. Express. 2019; 10 (9): 4551–67. doi: 10.1364/BOE.10.004551
- Begum V. U., Addepalli U. K., Yadav Ravi K., et al. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness of high definition optical coherence tomography in perimetric and preperimetric glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55 (8): 4768–75. doi: 10.1167/iovs.14-14598

**Вклад авторов в работу:** У.С. Пляскина — сбор данных, их статистическая обработка и интерпретация; В.В. Бирюков — написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; М.А. Фролов — разработка концепции и дизайна исследования. **Author's contribution:** U.S. Plyaskina — data collection, processing and interpretation; V.V. Biryukov — writing of the article, final preparation of the article for publication; M.A. Frolov — concept and design of the study.

Поступила: 12.04.2022. Переработана: 03.05.2022. Принята к печати: 06.05.2022 Originally received: 12.04.2022. Final revision: 03.05.2022. Accepted: 06.05.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

Ульяна Сергеевна Пляскина — аспирант кафедры глазных болезней

**Владимир Васильевич Бирюков** — аспирант кафедры глазных болезней

**Михаил Александрович Фролов** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой глазных болезней

Для контактов: Ульяна Сергеевна Пляскина, ulvana lstan@gmail.com

Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

**Ulyana S. Plyaskina** — PhD student, chair of eye diseases **Vladimir V. Biryukov** — PhD student, chair of eye diseases **Mikhail A. Frolov** — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of eye diseases

Contact information: Ulyana S. Plyaskina, ulyana1stan@gmail.com



# HYLO® 3A5OTA O ΓΛΑ3ΑΧ

#### Ваш эксперт в решении проблем «сухого глаза»

Уже более 10 лет инновационные продукты для увлажнения глаз

#### Постоянное использование



**ΧΝΛΟ**-ΚΟΜΟΔ® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»; до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии\* Препарат года с 2007 по 2015 в Германии

До 3-й степени сухости





#### XUNOMAKC-KOMOA®

0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение Высокая концентрация и высокая вязкость При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости



#### Бережный уход и восстановление



**ХИЛОЗАР-**КОМО $\Delta$ ® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений Дневной уход. Вместо мази в течение дня При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости





**ХИЛОПАРИН**-КОМО $\Delta$ <sup>®</sup> 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое воспаление роговицы

До 3-й степени сухости





#### ПАРИН-ПОС® Гепарин

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз 1-4 степень сухости

#### Защита в ночное время



ВитА-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости



#### УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ

## Реальные решения

для защиты полей зрения

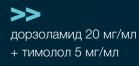
без консервантов

с гиалуроновой кислотой









5 мл



Не содержат консервантов, безопасны для роговицы при длительном применении

Гиалуроновая кислота в составе:

увлажняет эпителий роговицы

повышает стабильность слезной пленки

обеспечивает комфорт терапии



Больше информации из мира офтальмологии на портале:

www.glaucoma.ru

000 «Гротекс»

Россия, 195279, Санкт-Петербург Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А Тел.: +7 812 385 47 87

www.solopharm.com



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ ФИРН М



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



отпуск по рецепту

#### ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

# A THE POPULATION OF THE PROPERTY OF THE PROPER

Per. yg. P N002902/

#### АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ uнтерферон aльфа-2b + лоратадин

- Иммуномодулятор + блокатор Н1-гистаминовых рецепторов
- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита

ег. уд. ЛП-000656

#### АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ интерферон альфа-2b + бетаметазон

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения

уд. ЛП-002999

#### ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ гипромеллоза

- Лечение синдрома сухого глаза
- Устранение раздражения и усталости глаз
- Снятие напряжения глаз, вызванного работой за компьютером и вождением автомобиля

VII 11CP\_001608/09

### ДЕКСАМЕТАЗОН ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ дексаметазона натрия фосфат

- Лечение аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита
- Лечение острых и хронических воспалительных заболеваний глаз
- Профилактика воспалений после оперативных вмешательств

### ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ диклофенак натрия

- Лечение неинфекционных конъюнктивитов
- Лечение и профилактика воспаления при травмах, а также после операций на глазном яблоке
- Входящая в состав гипромеллоза оказывает смягчающее действие на эпителий, снижает местнораздражающий эффект диклофенака

г. уд. ЛС-000149

уд. ЛП-002124

FIRN

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ФИРН M www.firnm.ru

информация для специалистов