



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Общероссийская общественная организация
«Российское общество офтальмологов-глаукоматологов»



ТЕМА НОМЕРА: **Глаукома**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Клинические проявления нарушения толерантности
к лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой**
В.Е. Корелина, З.М. Нагорнова, И.А. Булах, А.В. Куроедов,
Д.А. Барышникова, А.Б. Галимова, А.М. Гетманова, В.В. Городничий,
С.А. Зубашева, У.Р. Каримов, С.В. Космынина, Е.Б. Парова,
А.В. Селезнев, И.И. Семенова, Т.В. Чернякова, А.П. Шахалова 159
- Оптическая когерентная томография
в дифференциальной диагностике нейрооптикопатий
различного генеза**
С.И. Жукова, Д.Ю. Самсонов,
Т.Н. Юрьева, Т.В. Прозорова 170
- Двухэтапное хирургическое лечение катаракты
с дефектом связочного аппарата хрусталика
и некомпенсированной глаукомой**
Е.А. Ивачёв, С.А. Кочергин 177
- Неоваскулярная глаукома как осложнение
протонной терапии увеальной меланомы**
И.Е. Панова, Е.М. Свистунова, Н.А. Воробьев,
Е.В. Самкович, Н.И. Мартынова, А.А. Быховский 185

ОБЗОРЫ

- Генетические исследования глаукомы
нормального давления**
Д.Ю. Плотников, Е.В. Валеева 193
- Максимальная эффективность стартовой гипотензивной
терапии первичной открытоугольной глаукомы:
учитываем факторы, снижающие приверженность терапии**
Н.Г. Глазко, Т.М. Волобуева, Е.А. Егоров 200
- Об офтальмологических проявлениях
аномалии Петерса (обзор литературы)**
О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин, И.Р. Карачурина 206

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Роль бактериальной флоры век
и конъюнктивы в развитии воспалительной
патологии переднего отдела глаза**
Е.А. Клещева, Г.М. Чернакова, Н.В. Мельникова, А.Е. Клещев 211
- Инновационная заслонка из наноматериалов,
препятствующая распространению аэрозолей
и микробных аэрозолей в процессе бесконтактной тонометрии**
X. Shen, Y. Guo, X. Wang, Y. Ye, Q. Chi,
W. Zhou, Y. Xu, P. Wu, H. Zhou, Y. Chen, C. Li, Y. Chen 217



Главный редактор: ЕГОРОВ Евгений Алексеевич

(профессор, президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия)

Editor-in-Chief: Evgeniy A. EGOROV (Professor, Russian Glaucoma Society President, Moscow, Russia)**Зам. главного редактора: КУРОЕДОВ Александр Владимирович**

(д.м.н., профессор кафедры, Москва, Россия)

Deputy Editor-in-Chief: Aleksandr V. KUROYEDOV (Professor of Ophthalmology Department, Moscow, Russia)**Редакционная коллегия / Editorial board****БИКБОВ Мухаррам Мухтарамович**, чл.-корр. АН РБ, профессор, Уфа, Россия
Mukharram M. BIKBOV, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia**БОТАБЕКОВА Турсунгуль Кобжасаровна**, чл.-корр. НАН РК, профессор, Алматы, Казахстан
Alevtina F. BROVKINA, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Kazakhstan, Professor, Almaty, Kazakhstan**БРЖЕСКИЙ Владимир Всеволодович**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Vladimir V. BRZHESKIY, Professor, St. Petersburg, Russia**БРОВКИНА Алевтина Федоровна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Alevtina F. BROVKINA, Academician of the Russian Academy of Science, Professor, Moscow, Russia**ВЕСЕЛОВСКАЯ Зоя Федоровна**, академик НАМН Украины, профессор, Киев, Украина
Zoya F. VESELOVSKAYA, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Kiev, Ukraine**ЗОЛОТАРЕВ Андрей Владимирович**, профессор, Самара, Россия
Andrey V. ZOLOTAREV, Professor, Samara, Russia**ЕГОРОВ Алексей Евгеньевич**, профессор, Москва, Россия
Aleksy E. EGOROV, Professor, Moscow, Russia**ЕРИЧЕВ Валерий Петрович**, профессор, вице-президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия
Valeriy P. ERICHEV, Professor, Russian Glaucoma Society Vice-President, Moscow, Russia**ИВАНОВА Нанули Викторовна**, профессор, Симферополь, Россия
Nanuli V. IVANOVA, Professor, Simferopol, Russia**КАСИМОВ Эльмар Мустафа Оглы**, чл.-корр. НАНА, профессор, Баку, Азербайджан
Elmar M. O. KASIMOV, Corresponding Member of the Azerbaijan National Academy of Sciences, Professor, Baku, Azerbaizdhan**МОШЕТОВА Лариса Константиновна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Larisa K. MOSHETOVA, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia**СИДОРЕНКО Евгений Иванович**, чл.-корр. РАН, профессор, Москва, Россия
Evgeniy I. SIDORENKO, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Professor, Moscow, Russia**СТРАХОВ Владимир Витальевич**, профессор, Ярославль, Россия
Vladimir V. STRAKHOV, Professor, Yaroslavl, Russia**ТАХЧИДИ Христо Периклович**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Khristo P. Takhchidi, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, professor, Moscow, Russia**ЧЕРНЫХ Валерий Вячеславович**, профессор, Новосибирск, Россия
Valeriy V. Chernykh, Professor, Novosibirsk, Russia**ЩУКО Андрей Геннадиевич**, профессор, Иркутск, Россия
Andrey G. SHCHUKO, Professor, Irkutsk, Russia**DADA Tanuj**, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India**HARRIS Alon**, Professor of Ophthalmology, Indiana, USA**HOLLÓ Gabor**, Professor of Ophthalmology, Budapest, Hungary**PFEIFFER Norbert**, Professor of Ophthalmology, Mainz, Germany**SHAARAWY Tarek**, Ass. Professor of Ophthalmology, Geneva, Switzerland**THYGESEN John**, Professor of Ophthalmology, Copenhagen, Denmark**TRAVERSO Carlo**, Professor of Ophthalmology, Genova, Italy**Клиническая офтальмология** научно-клиническое рецензируемое издание**Том 24, №4, 2024****Учредитель ООО "Русский Медицинский Журнал"****Издатель и редакция ООО "Медицина-Информ"**

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: +7(495) 545-09-80; факс: +7(495) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru**URL:** https://clinopht.com/**Главный редактор:** профессор Е.А. Егоров**Научные редакторы:** к.м.н. Ж.Г. Оганезова, М.В. Челюканова**Редактор-корректор:** Т.В. Дека**Дизайн:** Д.Б. Баранов, Ю.М. Тарабрина**Распространение:** М.В. Казаков, Е.В. Федорова**Техническая поддержка и версия в Интернет:** К.В. Богомазов**Отпечатано:** ООО «Вива-Стар» Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Заказ № 355485. Тираж 7000 экз.

Распространяется по подписке (индекс 57971)

Свободная цена

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-73422 от 03 августа 2018 года

Журнал является научно-клиническим рецензируемым изданием. В связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК**Импакт-фактор РИНЦ 2023 — 1,200**

▲ — на правах рекламы

Дата выхода в свет 28.11.2024

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY**Vol. 24, №4, 2024****Founder LLC "Russian Medical Journal"****Publisher and Editorial Office LLC "Meditsina-Inform"**

Address: 8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7 (495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru**URL:** https://clinopht.com/**Editor-in-Chief:** Evgeniy A. Egorov**Scientific editors:** Janna G. Oganезова, Marina V. Chelyukanova**Proof-reader:** Tat'yana V. Dek**Design:** Dmitry B. Baranov, Yuliya M. Tarabrina**Distribution:** Mikhail V. Kazakov, Elena V. Fedorova**Technical support and Internet version:** Konstantin V. Bogomazov**Printed:** LLC «Viva Star» Address: 20-3, Electrozavodskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation

Order No. 355485. Circulation of 7000 copies

Distributed by subscription (index 57971)

Open price

Media outlet's registration certificate PI No. FS77-73422 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on August 03, 2018

This journal is a scientific issue for doctors. As a result, the requirements of the Federal law No. 436-FZ "On Protection of Children from Information Harmful to Their Health and Development" do not apply to this journal"

The Journal is indexed in Scopus

Date of issue: 28/X11/2024



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Russian Society of Glaucoma Specialists



MAIN TOPIC: Glaucoma

ORIGINAL RESEARCH

Clinical manifestations of treatment tolerance disorders in patients with primary open-angle glaucoma

*V.E. Korelina, Z.M. Nagornova, I.A. Bulakh, A.V. Kuroyedov,
D.A. Baryshnikova, A.B. Galimova, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy,
S.A. Zubasheva, U.R. Karimov, S.V. Kosmyrina, E.B. Parova,
A.V. Seleznev, I.I. Semenova, T.V. Chernyakova, A.P. Shakhhalova* 160

Optical coherence tomography in differential diagnosis of optic neuropathy of various genesis

*S.I. Zhukova, D.Yu. Samsonov,
T.N. Yurieva, T.V. Prozorova* 170

Two-stage surgical treatment of cataracts with weakness of the lenticular zonular apparatus and uncompensated glaucoma

E.A. Ivachev, S.A. Kochergin 177

Neovascular glaucoma as a complication of proton therapy for uveal melanoma

*I.E. Panova, E.M. Svistunova, N.A. Vorobyov,
E.V. Samkovich, N.I. Martynova, A.A. Bykhovsky* 185

REVIEW ARTICLES

Genetic studies of normal tension glaucoma

D.Yu. Plotnikov, E.V. Valeeva 193

The peak efficiency of initial antihypertensive therapy of primary open-angle glaucoma considering the factors that reduce adherence to the therapy

N.G. Glazko, T.M. Volobueva, E.A. Egorov 200

Ophthalmological manifestations of Peters anomaly (literature review)

O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin, I.R. Karachurina 206

CLINICAL PRACTICE

Bacterial flora of the eyelids and conjunctiva in the development of inflammatory pathology in the anterior part of the eye

E.A. Kleshcheva, G.M. Chernakova, N.V. Melnikova, A.E. Kleshchev 211

A novel nanomaterial baffle decrease aerosols and microbial aerosols during non-contact tonometry measurements

*X. Shen, Y. Guo, X. Wang, Y. Ye, Q. Chi,
W. Zhou, Y. Xu, P. Wu, H. Zhou,
Y. Chen, C. Li, Y. Chen* 217



DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-1

Клинические проявления нарушения толерантности к лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

В.Е. Корелина¹, З.М. Нагорнова², И.А. Булах³, А.В. Куроедов^{4,5}, Д.А. Барышникова⁶, А.Б. Галимова⁷, А.М. Гетманова⁸, В.В. Городничий⁵, С.А. Зубашева⁹, У.Р. Каримов¹⁰, С.В. Космынина¹¹, Е.Б. Парова⁴, А.В. Селезнев², И.И. Семенова¹², Т.В. Чернякова^{4,13}, А.П. Шахалова¹⁴ (группа исследователей «Научный авангард» Российского глаукомного общества, 2011–2023[©])

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

³ООО Медицинский центр «Ивастремед», Иваново, Российская Федерация

⁴ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», Москва, Российская Федерация

⁶ОКДЦ ПАО «Газпром», Москва, Российская Федерация

⁷ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

⁸ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», Брянск, Российская Федерация

⁹ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» Минобороны России, Москва, Российская Федерация

¹⁰Сырдарьинская областная офтальмологическая больница, Гулистан, Республика Узбекистан

¹¹ООО «Павлов-Мед», Мурманск, Российская Федерация

¹²УЗ «МГБ СМРП», Могилев, Республика Беларусь

¹³ФГБУ «52 КДЦ» Минобороны России, Москва, Российская Федерация

¹⁴ЦАКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить клинические проявления нарушения толерантности к лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) при разной исходной длительности заболевания, сроках и режимах лечения.

Материал и методы: в итоговый протокол когортного научно-клинического комбинированного многоцентрового исследования были включены результаты динамического наблюдения за 115 пациентами (115 глаз) с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ, которые были разделены на 2 группы согласно продолжительности верифицированного анамнеза заболевания — 0,72 [0,32; 0,92] и 2,7 [1,9; 3,8] года соответственно. Изучены показатели и характеристики: возраст, стадии заболевания, анамнез, уровень офтальмотонуса, гипотензивный режим, а также показатель удовлетворенности пациентов лечением согласно опроснику «Удовлетворенность проводимым лечением с оценкой уровня внутриглазного давления (ВГД)» (Treatment Satisfaction Survey for Intraocular Pressure, TSS-IOP), которые могут являться критерием эффективности и переносимости лечения пациентов с ПОУГ.

Результаты исследования: возраст, уровень ВГД на момент верификации диагноза и проведения финального обследования больных ПОУГ были сопоставимы в группах. На фоне местной гипотензивной терапии удалось значительно снизить уровень ВГД, но, несмотря на достигнутое снижение офтальмотонуса, было отмечено отрицательное изменение морфологических показателей. За время лечения пациенты 1–5 раз сменили режим лечения, что было обусловлено не только уровнем ВГД, но и изменением морфофункциональных данных. Наиболее эффективной и продолжительной была максимальная гипотензивная терапия, в то время как монотерапия β-адреноблокаторами показала наименьшую эффективность. Анализ данных опросника TSS-IOP показал, что для большинства пациентов приоритетным является сохранение зрительных функций, несмотря на местные побочные эффекты антиглаукомной терапии.

Заключение: в ходе исследования показано, что толерантность к лечению при ПОУГ развивается у большого количества пациентов в довольно ранние сроки. Монотерапия, назначенная при выявлении заболевания, становится недостаточно эффективной у 79,6% пациентов уже по истечении первого полугодия лечения. Последовательный (классический) подход к гипотензивному лечению глаукомы не доказал своей эффективности в лечении развитой и далеко зашедшей стадий ПОУГ. Чем больше была продолжительность гипотензивного лечения, тем больше смен режимов местной гипотензивной терапии было проведено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, внутриглазное давление, толерантность, продолжительность лечения, максимальная гипотензивная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Корелина В.Е., Нагорнова З.М., Булах И.А., Куроедов А.В., Барышникова Д.А., Галимова А.Б., Гетманова А.М., Городничий В.В., Зубашева С.А., Каримов У.Р., Космынина С.В., Парова Е.Б., Селезнев А.В., Семенова И.И., Чернякова Т.В., Шахалова А.П. (группа исследователей «Научный авангард» Российского глаукомного общества, 2011–2023[©]). Клинические проявления нарушения толерантности к лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Клиническая офтальмология. 2024;24(4):159–169. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-1

Clinical manifestations of treatment tolerance disorders in patients with primary open-angle glaucoma

V.E. Korelina¹, Z.M. Nagornova², I.A. Bulakh³, A.V. Kuroyedov^{4,5}, D.A. Baryshnikova⁶, A.B. Galimova⁷, A.M. Getmanova⁸, V.V. Gorodnichy⁵, S.A. Zubasheva⁹, U.R. Karimov¹⁰,

S.V. Kosmyrina¹¹, E.B. Parova⁴, A.V. Seleznev², I.I. Semenova¹², T.V. Chernyakova^{4,13},
A.P. Shakhlova¹⁴ (Scientific Avant-garde Research Group of the Russian Glaucoma Society,
2011–2023[©])

¹North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

²Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

³Ivastramed Medical Center LLC, Ivanovo, Russian Federation

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

⁵P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁶Sectoral Clinical Diagnostic Center of the Gazprom PJSC, Moscow, Russian Federation

⁷Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁸Bryansk Regional Hospital No. 1, Bryansk, Russian Federation

⁹Treatment and Diagnostic Center No. 9, Moscow, Russian Federation

¹⁰Syr Darya Regional Ophthalmic Hospital, Gulistan, Republic of Uzbekistan

¹¹Pavlov-Med LLC, Murmansk, Russian Federation

¹²Mogilev City Hospital of the Emergency Medical Care, Mogilev, Republic of Belarus

¹³52 Advisory and Diagnostic Center of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

¹⁴Tonus Amaris Medical Clinical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to determine the clinical manifestations of treatment tolerance disorders in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) with different duration of the disease, timing and treatment regimens.

Patients and Methods: the final protocol of the cohort scientific clinical combined multicenter study included the case monitoring results in 115 patients (115 eyes) with advanced and severe stages of POAG; according to duration of the verified medical history, they were divided into two groups: 0.72 [0.32; 0.92] and 2.7 [1.9; 3.8] years. The indicators and characteristics (age, the disease stage, medical history, intraocular pressure level, hypotensive regimen and treatment satisfaction according to the Treatment Satisfaction Survey for Intraocular Pressure/TSS-IOP questionnaire) that may represent POAG treatment efficacy and tolerability criteria were studied.

Results: age, intraocular pressure (IOP) level at the diagnosis verification timepoint and final examination in POAG patients were comparable in both groups. In spite of a significant decrease in IOP level due to local hypotensive therapy, morphometric parameters decreased. Patients experienced from one to five changes of treatment regimens. This was associated with both the IOP level and morphometric changes. The maximum hypotensive therapy was the most efficient and longest one, while monotherapy with beta-blockers showed the worst efficiency. TSS-IOP data analysis showed that, despite local adverse effects of antiglaucoma therapy, visual functions is a priority for the majority of patients.

Conclusion: the study showed that tolerance to POAG treatment develops in a large number of patients at a fairly early stage. Initial monotherapy becomes ineffective in 79.6% of patients during the first six months of the treatment. A stepwise (conventional) approach to hypotensive glaucoma therapy is ineffective in patients with advanced and severe stages of POAG. The longer antihypertensive treatment duration, the more changes in local hypotensive therapy regimens were performed.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, tolerance, duration of treatment, maximum hypotensive therapy.

FOR CITATION: Korelina V.E., Nagornova Z.M., Bulakh I.A., Kuroyedov A.V., Baryshnikova D.A., Galimova A.B., Getmanova A.M., Gorodnichy V.V., Zubasheva S.A., Karimov U.R., Kosmyrina S.V., Parova E.B., Seleznev A.V., Semenova I.I., Chernyakova T.V., Shakhlova A.P. (Scientific Avantgarde Research Group of the Russian Glaucoma Society, 2011–2023[©]). Clinical manifestations of treatment tolerance disorders in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(4):159–169 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-1

ВВЕДЕНИЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое медленно прогрессирующее заболевание, требующее постоянного ежедневного лечения¹ [1]. Длительное лечение хронических заболеваний имеет целый ряд особенностей: терапия должна быть эффективной и безопасной, не должна вызывать привыкания при длительном применении.

Согласно законам фармакодинамики при неоднократном использовании лекарственного средства развивается толерантность — снижение реакции организма на получаемый (вводимый) препарат [2]. Эффективность лекарственного средства зависит от его возможности связываться с рецептором, концентрации в области рецептора и пострецепторных химических взаимодействий. Со временем фармакодинамика препарата может меняться под влиянием целого ряда факторов: нарушение питания

(особенно дефицит белка), наличие различных хронических системных заболеваний (например, сахарный диабет при суб- и декомпенсированном течении), полипрагмазия и нарастающие инволютивные процессы и др. Эти состояния могут менять качество взаимодействия лекарственного средства с рецепторами, влиять на концентрацию связывающих белков и снижать чувствительность рецепторов. Возрастные изменения снижают фармакодинамический ответ за счет изменения пострецепторных путей передачи. Межлекарственные взаимодействия при полипрагмазии реализуются путем конкуренции за связывание с рецептором [3].

Гипотензивные препараты, используемые при лечении пациентов с глаукомой, предположительно имеют разную способность вызывать привыкание. Например, β-адреноблокаторы (БАБ) длительное время были препаратами первого выбора, а частота их назначений в России до сих пор составляет 50–60% [4–6]. Использование БАБ в мо-

¹ Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. 2020.

нотерапии при лечении пациентов с ПОУГ приводит к желаемому гипотензивному эффекту примерно в половине случаев. По данным ряда исследований [7, 8], препараты этой группы сохраняют свою эффективность в течение 1,2–2,8 года даже при назначении их в составе комбинированной терапии. Такой непродолжительный эффект, возможно, связан с широкой распространенностью препаратов этой группы в практике как офтальмологов, так и врачей-терапевтов и врачей общей практики.

Современные антиглаукомные препараты сохраняют свою гипотензивную эффективность на протяжении ограниченного времени, особенно при монотерапевтическом подходе. Так, А.В. Куроедов и соавт. [9] приводят данные о том, что спустя 2 года в 75% случаев пациент нуждается в двух и более противоглаукомных препаратах.

Смена терапии при инстилляциях адреномиметиков (АМ) и местных ингибиторов карбоангидразы (ИКА) регистрировалась на 51,9% чаще, чем при лечении препаратами других лекарственных классов [10].

Сама стадия глаукомного процесса (текущее состояние пациента) может оказывать существенное влияние на длительность использования гипотензивного режима. Более тяжелые стадии заболевания стабилизировать на долгий срок удается редко [11].

При длительной терапии от лечащего врача требуется особая внимательность к признакам развивающихся со временем нарушений толерантности. К ним следует отнести, во-первых, минимальные изменения уровня офтальмотонуса (его суточные флюктуации, пики — максимальные и минимальные значения, продолжительность «плато»), что в современной клинической практике может быть обнаружено при продолжительном мониторинге с использованием неинвазивных технологий (например, транспальпебральная тонометрия прибором «Тонотест ПРО» производства компании «Еламед», Россия).

Кроме этого, необходимо помнить, что оценка морфофункциональных изменений также обязательна, как и контроль уровня ВГД. Важно отслеживать признаки прогрессирования глаукомной оптиконейропатии (ГОН) для принятия решения о смене тактики лечения.

Доказано, что при открытоугольной глаукоме отсутствуют яркие клинические проявления и болевые ощущения, что значительно снижает мотивацию к лечению. По данным Всемирной организации здравоохранения, заинтересованность в лечении при долгосрочной терапии сохраняют не более 50% пациентов [12]. S. Frech et al. [13] определили, что в каждый следующий год болезни уровень приверженности снижается на 20–30%. Позже учеными группы «Научный авангард» [14] было опубликовано аналитическое многоцентровое исследование по результатам анкетирования 616 пациентов с различной продолжительностью заболевания. Исследование показало, что группу риска несоблюдения рекомендаций составляют пациенты с более длительным сроком заболевания. Судя по ответам самих пациентов, соблюдение высокой приверженности назначенному лечению в течение более 200 дней свойственно лишь 1,2% лиц [14]. О влиянии местного раздражающего действия гипотензивных препаратов на длительность и эффективность лечения указывают В.В. Нероев и соавт. [15].

Толерантность к лечению такого хронического прогрессирующего заболевания, как глаукома, становится дополнительным фактором риска прогрессирования болезни.

Цель исследования: изучение клинических проявлений нарушения толерантности к лечению у пациентов с ПОУГ при разной длительности заболевания, сроках и режимах лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комбинированное (поперечное) многоцентровое ретроспективное когортное научно-клиническое исследование было проведено в период с 1 февраля по 1 июля 2022 г. В базу данных были включены результаты наблюдения за 115 пациентами (60 (52,2%) мужчин) с верифицированным диагнозом ПОУГ.

В 1-ю группу включили 49 пациентов, болеющих глаукомой не более 1 года с момента установления диагноза, — в среднем 0,72 [0,32; 0,92] года. Во 2-ю группу вошли 66 пациентов со стажем заболевания от момента верификации диагноза от 1 года до 4 лет — в среднем 2,7 [1,9; 3,8] года. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием. Во всех случаях диагноз был установлен и подтвержден специальными методами исследования. На момент включения в исследование проводилась повторная документальная верификация стадии заболевания согласно действующей классификации глаукомы. Всем пациентам выполнялась тонометрия (по Маклакову, грузом 10 г). Показатель тонометрического уровня ВГД (Pt) оценивали при постановке диагноза глаукомы, на промежуточных этапах, в том числе при смене режима лечения, и в конце исследования. Изучали морфометрические и функциональные показатели: максимальную корригируемую остроту зрения (МКОЗ), толщину слоя нервных волокон сетчатки, периметрические индексы — среднюю светочувствительность сетчатки (mean deviation, MD) и ее стандартное отклонение (pattern standart deviation, PSD), толщину роговицы в центральной оптической зоне (ЦТР). Статическую автоматизированную периметрию (САП) выполняли на компьютерных периметрах Humphrey 740i и 750i (Carl Zeiss Meditec Inc., США, программа SITA Threshold 30-2) и Octopus 900 (Haag-Streit, Switzerland, программа 32, G1), оптическую когерентную томографию — на оптических томографах Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., США).

Анализировали медицинскую документацию, режимы терапии. Измерения уровня офтальмотонуса на момент включения в исследование проводились в интервале от 09:00 до 12:00. Степень компенсации уровня ВГД оценивали согласно официальным рекомендациям Российского глаукомного общества (РГО, 2019) об оптимальных характеристиках верхних границ офтальмотонуса у пациентов с глаукомой на фоне лечения [1]. При финальном исследовании проводили опрос пациентов по анкете TSS-IOP. Анализ информации о субъективной удовлетворенности пациентов лечением осуществляли после обработки результатов исследований, что не противоречит международным этическим руководящим принципам исследованиям в области здоровья с участием людей (<https://clinicaltrials.gov/>).

Критерии включения: европеоидная раса, пациенты с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ с длительностью заболевания не более 4 лет на момент финального осмотра; возраст от 40 до 89 лет; клиническая рефракция $\pm 6,0$ дптр и астигматизм степенью до $\pm 3,0$ дптр. На момент

финального обследования пациенты могли получать любую медикаментозную гипотензивную терапию.

Критерии исключения: глаукома низкого давления, пигментная глаукома и синдром пигментной дисперсии, любые антиглаукомные операции в анамнезе, выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования или приводящие к неправильной трактовке их результатов; возрастная макулодистрофия, постокклюзионная и диабетическая ретинопатия; травмы и заболевания органа зрения в анамнезе, затрудняющие проведение тонометрии; интракапсулярная экстракция катаракты, экстракапсулярная экстракция катаракты или факоемульсификация с осложнениями (например, с частичной потерей стекловидного тела); отслойки сетчатки; системные заболевания, требующие гормональной терапии.

Данные обследования собраны в единую базу в адаптированном электронном виде на персонализированном облачном сервисе Google Docs с использованием лицензированного сервиса Microsoft Windows (США). Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версия 10,0, StatSoft Inc., США). Все исследуемые параметры представлены в формате Me [Q1; Q3], где Me — медиана, а Q1 и Q3 — 1-й и 3-й квартили. Для попарного сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна — Уитни, для внутригрупповых сравнений — T-критерий Уилкоксона. Статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) оценивали с использованием критерия согласия Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался <0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 67,6 [60,1; 72,2] года для 1-й группы и 66,5 [60,2; 72,0] года — для 2-й, к окончанию исследования — 68,4 [61,1; 72,9] и 69,4 [63,4; 75,1] года соответственно. Разница в возрасте в начале и конце исследования была статистически значимой (p<0,05) для каждой из групп, что закономерно и связано с формированием групп по длительности заболевания. В свою очередь, статистически значимой разницы в возрасте между группами не выявлено как на момент диагностирования заболевания (p=0,93), так и на момент финального обследования (p=0,12).

В задачи исследования входило изучить эффективность самых распространенных схем лечения пациентов с ПОУГ. С этой целью оценивали динамику тонометрических и функциональных показателей. В таблице 1 представлены данные периметрических индексов, МКОЗ и уровня ВГД на момент диагностирования болезни и при финальном обследовании.

Уровень ВГД на момент диагностики ПОУГ составлял 27 [25; 30] мм рт. ст. для пациентов 1-й группы и 28 [26; 30] мм рт. ст. — 2-й группы. На фоне проводимого лечения офтальмотонус достоверно снижался и к финальному обследованию составлял 19 [18; 21] мм рт. ст. у лиц 1-й группы и 19 [16; 20] мм рт. ст. у пациентов 2-й группы, что свидетельствует о хорошем гипотензивном эффекте используемой местной медикаментозной терапии.

Вместе с тем, несмотря на, казалось бы, достаточное понижение уровня ВГД на фоне проводимого лечения, показатели периметрических индексов в обеих группах пациен-

Таблица 1. Данные статической периметрии, МКОЗ, уровня ВГД, ЦТР на момент диагностирования заболевания и на момент финального осмотра

Table 1. Static perimetry data, BCVA, IOP level, CCT at the diagnosis verification timepoint and at the end of the research

Показатель Parameter	1-я группа (n=49) / Group 1 (n=49)			2-я группа (n=66) / Group 2 (n=66)			Межгрупповые различия Inter-group differences
	на момент диагностики заболевания / at the diagnosis verification timepoint	на момент финального обследования at the end of the research	внутригрупповая разница intra-group difference	на момент диагностики заболевания / at the diagnosis verification timepoint	на момент финального обследования at the end of the research	внутригрупповая разница intra-group difference	
MD, dB	-7,21 [-9,34; -4,97]	-7,37 [-12,06; -5,18]	p=0,0004	-7,95 [-11,32; -6,26]	-9,94 [-15,64; -7,97]	p=0,000	p _{1-2с} =0,24 p _{1-2ф} =0,007
PSD, dB	4,66 [3,23; 7,3]	5,06 [3,51; 7,86]	p=0,06	7,22 [4,13; 9,46]	7,27 [4,26; 10,32]	p=0,13	p _{1-2с} =0,98 p _{1-2ф} =0,06
МКОЗ / BCVA	0,8 [0,6; 1,0]	0,7 [0,6; 1,0]	p=0,11	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,5; 1,0]	p=0,0003	p _{1-2с} =0,73 p _{1-2ф} =0,16
Уровень ВГД по Маклакову, мм рт. ст. IOP, mm Hg	27,0 [25,0; 30,0]	19,0 [18,0; 21,0]	p=0,000	28,0 [26,0; 30,0]	19,0 [16,0; 20,0]	p=0,000	p _{1-2с} =0,71 p _{1-2ф} =0,08
ЦТР, мкм CCT, μm	28 [24; 32]	19,1 [16; 22]	p=0,000	27 [24,0; 31,2]	17 [14; 20]	p=0,000	p _{1-2с} =0,74 p _{1-2ф} =0,02

Примечание. p_{1-2с} — статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами на момент начала исследования; p_{1-2ф} — на момент финального осмотра.
Note. p_{1-2с} — significant difference between the first and the second groups at the beginning of the research; p_{1-2ф} — significant difference between the first and the second groups at the end of the research.

тов прогрессивно снижались. Показатель MD в 1-й группе уменьшился с -7,21 [-9,34; -4,97] до -7,37 [-12,06; -5,18] dB, а во 2-й — с -7,95 [-11,32; -6,26] до -9,94 [-15,64; -7,97] dB. Отрицательная динамика для обеих групп была статистически значимой, что говорит о недостаточном снижении уровня ВГД для стабилизации ГОН, несвоевременной смене гипотензивной терапии и указывает на характерный прогрессивный характер течения заболевания.

Несмотря на изменения периметрических показателей, МКОЗ ухудшалась только при длительности заболевания более 1 года, что подтверждает значимость периметрии для оценки стабилизации глаукомного процесса и необходимость выполнения этого исследования при ведении пациентов с глаукомой (см. табл. 1).

Толщина роговицы в центральной оптической зоне составила 542 [520; 560] мкм для 1-й группы и 541 [523; 559] мкм — для 2-й. Статистически значимой разницы между группами не наблюдалось. Полученные результаты соответствуют средним значениям этого параметра в популяции [16].

Наше исследование показало, что за время наблюдения пациенты исследуемых групп успевали поменять от одного до пяти режимов терапии. Начало лечения во всех случаях было связано с высоким уровнем ВГД, составившим 27 [25; 30,0] и 28 [26; 30] мм рт. ст. соответственно. Смена гипотензивной терапии в дальнейшем происходила, по-видимому, из-за несоответствия офтальмотонуса его требуемым индивидуальным значениям. Переход на 2-й и 3-й режимы осуществлялся при уровне ВГД 20 [18; 22] мм рт. ст. в 1-й группе и при 20 [18; 22] мм рт. ст. — во 2-й. Возможно, врачи принимали решение о смене режима, опираясь на морфометрические данные и признаки ухудшения структурных изменений. Согласно данным ранее проведенного исследования [17] уровень ВГД 20 мм рт. ст. для большинства врачей является критерием «спокойствия» (табл. 2).

Усиление гипотензивной терапии понадобилось уже в течение первого года заболевания 79,6% пациентов, а 26,5% пациентов из 1-й группы и 31,8% пациентов из 2-й группы нуждались в трех сменах режима.

В группе со стажем заболевания менее 1 года был только 1 пациент со стойким повышением уровня ВГД (29 мм рт. ст.), сохранявшимся, несмотря на 4 смены схем

Таблица 2. Уровень ВГД (мм рт. ст.) по Маклакову на момент смены режима местной гипотензивной терапии, Me [Q1; Q3]

Table 2. IOP at the medical regimen (local hypotensive therapy) change timepoint, mm Hg, Me [Q1; Q3]

Режим терапии Therapy regimen	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p (критерий Манна — Уитни / Mann—Whitney test)
1 (старт / start)	27 [25; 30] n=49	28 [26; 30] n=66	0,71
2	20 [18; 22] n=39	20 [18; 22] n=50	0,97
3	19 [18; 23] n=13	20 [19; 22] n=21	0,62
4	29 n=1	21 [20; 26] n=6	Мало данных Few data
5	-	25 [21; 29] n=2	Мало данных Few data
На момент финального обследования / At the end of the research	19,0 [18,0; 21,0] n=49	25 [21; 29] n=2	0,08

лечения. В группе со стажем заболевания от 1 года до 4 лет в 2 случаях сохранялся высокий уровень ВГД. Режим лечения этим пациентам меняли 5 раз. Такая тактика может быть связана с невозможностью по каким-то причинам выполнить хирургическое вмешательство. Возможно, приверженность лечению была низкой, и давление, независимо от режима терапии, не компенсировалось. Необходимость многократно менять схемы лечения также может указывать на развивающуюся толерантность. Стоит отметить, что стаж глаукомы прямо пропорционально соотносился с количеством сменяемых режимов терапии. Вместе с тем при добавлении к ранее применявшемуся режиму лечения нового компонента достоверного снижения уровня ВГД и ожидаемого суммирования лечебного эффекта не происходило.

Таблица 3. Длительность интервалов (годы) между сменами режимов лечения, Me [Q1; Q3]
Table 3. Duration of the regimen, years, Me [Q1; Q3]

Группа Group	Длительность интервала от старта лечения до первой смены режима Range before the first regimen change as from the treatment start	Длительность интервала от смены режима 1 до режима 2 Regimen 1 — Regimen 2 interval duration	Длительность интервала от режима 2 до режима 3 Regimen 2 — Regimen 3 interval duration	Длительность интервала от режима 3 до режима 4 Regimen 3 — Regimen 4 interval duration	Длительность интервала от режима 4 до режима 5 Regimen 4 — Regimen 5 interval duration	Длительность интервала от момента диагностирования ПОУГ до финального обследования / POAG diagnosis -end of the research interval duration
1-я / 1 st	0,24 [0,2; 0,6] n=39	0,44 [0,28; 1,30] n=13	0,1 n=1	-	-	0,72 [0,32; 0,92] n=49
2-я / 2 nd	1,05 [0,48; 1,80] n=50	0,5 [0,28; 1,40] n=21	0,56 [0,3; 0,6] n=7	0,38 [0,16; 0,60] n=2	0,1 [0,0; 0,2] n=2	2,7 [1,9; 3,8] n=66
p (критерий Манна — Уитни Mann-Whitney test)	0,000001	0,97	Мало данных Few data	Мало данных Few data	Мало данных Few data	p=0,0000

Анализ частоты смены режимов терапии и длительности интервалов между ними показал, что в обеих исследуемых группах сроки изменений тактики совпадали (табл. 3).

Таким образом, продолжительность периода лечения, которое врач считал эффективным, не зависела от стажа заболевания. Сроки смены схемы лечения скорее совпадали с регламентом проведения морфометрических исследований при динамическом наблюдении за больными ПОУГ. Клинические рекомендации диктуют выполнение САП и оптической когерентной томографии с интервалом в 3–6 мес.¹, однако на практике частота анализа морфофункциональных показателей проводится в 2 раза реже (см. табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что в группе со стажем заболевания менее 1 года у абсолютного большинства пациентов возникла необходимость заменить или усилить гипотензивную терапию уже через полгода от начала лечения. Рисунок иллюстрирует режимы терапии на момент начала лечения и на момент финального осмотра для 1-й и 2-й групп соответственно.

Врачи принимали решение о старте терапии с БАБ примерно в 30% случаев в обеих группах, такая монотерапия показала себя как самая неэффективная из всех используемых схем лечения. В 1-й группе со стажем заболевания до 1 года лишь 2% пациентов продолжали лечение с применением БАБ в виде монотерапии к концу наблюдения, а во 2-й группе — ни одного. Из результатов исследования, приведенных на рисунке, можно сделать вывод, что БАБ обладают самой высокой способностью вызывать нарушение толерантности. Монотерапия АПГ назначалась

на старте лечения также в 30% случаев в 1-й группе и в 21,2% — во 2-й. К концу исследования половина от начавших лечение АПГ продолжали его в обеих группах (14,4% в 1-й группе и 10,6% — во 2-й). Таким образом, АПГ, по-видимому, вызывают нарушение толерантности в значительно меньшей степени. Старт терапии с фиксированных комбинаций осуществлялся в 14% случаев в 1-й группе и только в 6,1% — во 2-й. На момент финального обследования комбинированную терапию АПГ и БАБ использовали 28,7% пациентов 1-й группы и 15,2% — 2-й. Наибольшую продолжительность эффективного гипотензивного воздействия показала максимальная медикаментозная терапия (ММТ): БАБ/АПГ/ИКА, АПГ/ИКА/АМ, БАБ/АПГ/ИКА/АМ. Это подтверждает необходимость начинать лечение развитой и далеко зашедшей глаукомы с использования фиксированных комбинаций и ММТ, так как потребность в них возрастает у пациентов в 1-й и 2-й группе в 2 и 3 раза соответственно. К концу наблюдения каждый третий пациент нуждался в терапии тремя препаратами, каждый десятый получал 4 препарата (см. рисунок).

Таким образом, наше исследование показало, что нарушение толерантности к используемому лечению при ПОУГ развивается у большого количества пациентов и зависит от выбора препарата и стратегии лечения. Судя по частоте смены режимов и непродолжительности периодов новых назначений, врачи зачастую не удовлетворены эффективностью существующей медикаментозной терапии.

Получают ли пациенты удовлетворение от своего лечения и дает ли оно ощущение безопасности за свое здоровье и зрение? Об этом мы могли судить по результатам

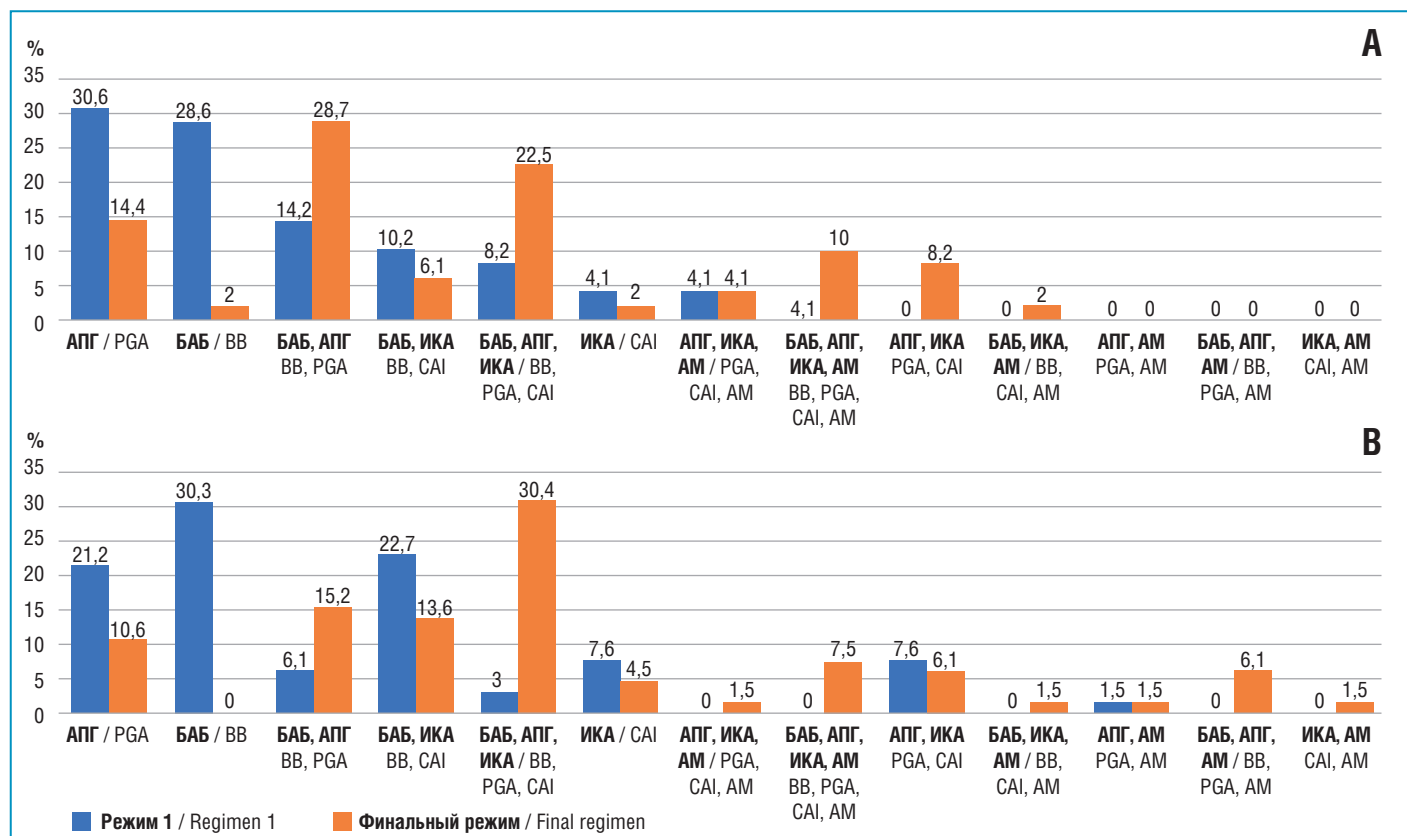


Рисунок. Распределение пациентов 1-й (А) и 2-й (В) группы в зависимости от гипотензивного режима на момент начала лечения и на момент финального обследования

Figure. Distribution of patients of Group 1 (A) and Group 2 (B) depending on the hypotensive regimen at the start of treatment (A) and at the end of the research

Таблица 4. Данные опросника TSS-IOP
Table 4. TSS-IOP

Группа Group	1 Крайне неудовлетворен Extremely dissatisfied	2 Удовлетворен Satisfied	3 Хорошо Good	4 Очень хорошо Very good	5 Превосходно Perfect
Вопрос 1: Насколько Вы удовлетворены или не удовлетворены тем, что применение глазных капель способствует предотвращению развития проблем, связанных со зрением в будущем? / Question 1: How satisfied or dissatisfied are you that the eye drops are preventing future vision problems?					
1-я / 1 st	16,33	26,53	22,45	14,29	20,41
2-я / 2 nd	12,12	18,18	28,79	24,24	16,67
p (χ ²)	0,71	0,39	0,03	0,22	0,78
Вопрос 2: Насколько сильно Вас беспокоит чувство рези или песка в глазах при использовании глазных капель? / Question 2: How much are you bothered by grittiness or sandiness in your eyes as a result of using your eye drops?					
1-я / 1 st	30,61	28,57	18,37	12,24	10,20
2-я / 2 nd	45,45	16,67	12,12	9,09	16,67
p (χ ²)	0,15	0,19	0,5	0,8	0,47
Вопрос 3: Насколько сильно Вас беспокоят неприятные ощущения липкости или корочки в глазах или вокруг них при использовании глазных капель? / Question 3: How much are you bothered by unpleasant feelings of stickiness or crustiness in or around your eyes due to using your eye drops?					
1-я / 1 st	48,98	32,65	12,24	6,12	-
2-я / 2 nd	59,09	13,64	10,61	12,12	4,55
p (χ ²)	0,37	0,02	0,98	0,44	-
Вопрос 4: Насколько сильно Вас беспокоит чувство сухости глаз при использовании глазных капель? / Question 4: How much are you bothered by dry eyes due to using your eye drops?					
1-я / 1 st	28,57	34,69	20,41	12,24	4,08
2-я / 2 nd	50,0	16,67	12,12	10,61	10,61
p (χ ²)	0,03	0,04	0,34	0,98	0,34
Вопрос 5: Насколько сильно Вас беспокоит реакция или мнение других людей по поводу покраснения глаз, вызванного использованием глазных капель? / Question 5: How much are you bothered by people's reaction or comments about the redness of your eyes caused by your eye drops?					
1-я / 1 st	57,14	22,45	16,33	-	4,08
2-я / 2 nd	60,61	9,09	22,73	3,03	4,55
p (χ ²)	0,85	0,08	0,54	-	0,7
Вопрос 6: Насколько Вы стесняетесь покраснения глаз, вызванного использованием глазных капель? / Question 6: How self-conscious have you been of eye redness caused by your eye drops?					
1-я / 1 st	55,10	24,49	12,24	4,08	4,08
2-я / 2 nd	63,64	18,18	6,06	4,55	7,58
p (χ ²)	0,46	0,55	0,4	0,67	0,7
Вопрос 7: Насколько Вас беспокоят изменения косметического характера Ваших глаз из-за покраснения, вызванного использованием глазных капель? / Question 7: How concerned have you been by changes to the overall cosmetic appearance of your eyes due to redness caused by your eye drops?					
1-я / 1 st	59,18	24,49	12,24	-	4,08
2-я / 2 nd	65,15	10,61	10,61	9,09	4,55
p (χ ²)	0,6	0,08	0,98	-	0,7
Вопрос 8: Насколько Вы удовлетворены или не удовлетворены кратностью применения глазных капель в течение дня? / Question 8: How satisfied or dissatisfied are you with the number of times per day you are required to use your eye drops?					
1-я / 1 st	20,41	34,69	12,24	12,24	20,41
2-я / 2 nd	6,06	36,36	25,76	15,15	16,67
p (χ ²)	0,04	0,96	0,11	0,86	0,78

Окончание таблицы 4

Table 4 (continued)

Группа Group	1 Крайне неудовлетворен Extremely dissatisfied	2 Удовлетворен Satisfied	3 Хорошо Good	4 Очень хорошо Very good	5 Превосходно Perfect
Вопрос 9: Насколько Вы удовлетворены или не удовлетворены временем суток, в которое Вам следует использовать глазные капли? Question 9: How satisfied or dissatisfied are you with the time of day that you are required to use your eye drops?					
1-я / 1 st	8,16	28,57	26,53	10,20	26,53
2-я / 2 nd	1,52	34,85	19,7	21,21	22,73
p (χ^2)	0,2	0,6	0,5	0,18	0,8
Вопрос 10: Насколько Вам трудно не забывать использовать глазные капли в то время суток, в которое они должны быть использованы, согласно инструкции врача? / Question 10: How easy or difficult is it to remember to use your eye drops at the time of day it should be used?					
1-я / 1 st	30,61	22,45	26,53	14,29	6,12
2-я / 2 nd	13,64	19,7	28,79	19,7	18,18
p (χ^2)	0,04	0,89	0,95	0,61	0,10
Вопрос 11: Насколько трудно закапывать нужное количество глазных капель? Question 11: How easy or difficult is it to deliver the required amount of your eye drops to the eye without missing or applying too much medication?					
1-я / 1 st	26,53	28,57	28,57	10,20	6,12
2-я / 2 nd	30,30	19,7	25,76	16,67	7,58
p (χ^2)	0,8	0,37	0,9	0,47	0,94
Вопрос 12: Насколько трудно придать правильное положение голове, чтобы закапать капли в глаза в положении стоя? Question 12: When standing up, how easy or difficult is it to correctly angle your head to accurately apply the eye drops?					
1-я / 1 st	24,49	28,57	28,57	10,20	8,16
2-я / 2 nd	33,33	16,67	27,27	15,15	7,58
p (χ^2)	0,19	0,19	0,95	0,6	0,8
Вопрос 13: Насколько Вы уверены в своей способности закапывать точно нужное количество глазных капель при каждом использовании? Question 13: How confident are you in your ability to consistently get exactly the right amount of eye drop medication (one drop) in your eye each time you use it?					
1-я / 1 st	–	32,65	22,45	28,57	16,33
2-я / 2 nd	9,09	25,76	28,79	18,18	18,18
p (χ^2)	–	0,54	0,58	0,27	0,99

применения специального опросника TSS-IOP [18]. Анкета оценивает не только удовлетворенность пациентов самой медикаментозной терапией, но и качество жизни при необходимости соблюдать тот или иной режим лечения. Также в опроснике учитывалось отношение пациентов к возможным побочным проявлениям препаратов (табл. 4).

Анкетирование показало, что большая часть пациентов из обеих групп с оптимизмом смотрит в будущее. Так, 57% опрошиваемых из 1-й группы и 70% из 2-й группы считают, что применение глазных капель способствует предотвращению развития проблем, связанных со зрением. Этот результат оказался для нас неожиданным. Возможно, такой настрой пациентов связан с фокусом внимания лишь на показателях офтальмотонуса и хорошим гипотензивным эффектом терапии. Косвенно такие показатели могут говорить о грамотной коммуникации врача и пациента, умении убедить в необходимости и целесообразности лечения. Скорее всего, на результат повлияло то, что добровольное анкетирование выполнялось положительно настроенными пациентами с высоким уровнем доверия доктору.

Способность пациента сохранять приверженность лечению зависит во многом от побочных эффектов местной медикаментозной терапии. По результатам нашего исследования, крайне не удовлетворены чувством песка и рези при закапывании капель 30,6% пациентов из 1-й группы и 45,4% из 2-й группы. Ощущение липкости и корочек после инстилляций сильно беспокоит 48,9% пациентов в 1-й группе и 59,1% — во 2-й. Ощущение сухости глаз нарастает по мере увеличения стажа ПОУГ. При длительности заболевания менее 1 года выраженное беспокойство из-за сухости отмечают около трети (28,6%) пациентов, а в группе со стажем болезни от 1 года до 4 лет этот показатель вырастает до 50%. Полученные данные подтверждают ранее доказанную связь между возникающими ксеротическими и токсико-аллергическими изменениями глазной поверхности и длительностью местной гипотензивной терапии [19]. Гиперемия конъюнктивы, вызванная местным раздражающим и провоспалительным действием гипотензивных препаратов, вызывает крайнюю неудовлетворенность лечением более чем в 60% случаев.

Пациентов беспокоит, что другие люди думают о покраснении их глаз, при этом только 4% опрошенных из обеих групп отметили, что равнодушны к мнению окружающих. Кратностью применения глазных капель в течение дня вполне удовлетворены 44% респондентов в 1-й группе и 57% — во 2-й, что, возможно, связано с применением фиксированных комбинаций антиглаукомных препаратов. Соблюдать рекомендации врача о времени суток инстилляций считают для себя сложным больше трети пациентов в обеих группах (36,7 и 36,4%). В группе с продолжительностью заболевания до 1 года 53% респондентов признают, что регулярно забывают выполнять назначения в оговоренное время. По мере увеличения стажа заболевания количество несоблюдающих эти назначения пациентов становится меньше (33,3%). Видимо, первый год болезни надо рассматривать как период адаптации к необходимости лечения и формирования новых привычек. О значительных трудностях с закапыванием нужного количества капель сообщают 26,5 и 30,3% опрошенных в 1-й и 2-й группе соответственно. Однако, несмотря на проблемы с инстилляциями, большинство опрошиваемых уверены, что все делают правильно (67,3% в 1-й группе и 65,1% во 2-й).

Ограничения исследования связаны с тем, что в ходе анализа изучены морфометрические показатели на момент начала лечения и на момент финального осмотра, в то время как данные на момент смены режима лечения не учитывались. При неудовлетворенности пациента режимом местной медикаментозной терапии не учитывалась кратность инстилляций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что нарушение толерантности к лечению при ПОУГ развивается у большого количества пациентов и в довольно ранние сроки. Монотерапия, назначенная при выявлении заболевания, становится неэффективной у 79,6% пациентов в течение первого года заболевания. По-видимому, классический последовательный подход к гипотензивному лечению глаукомы — не самая удачная стратегия в реальной клинической практике при развернутой и далеко зашедшей стадиях. Результаты исследования подтверждают необходимость начинать лечение с максимально эффективного препарата или их комбинации (фактически речь идет о персонализации лечения).

Толерантность к БАБ формируется, по нашим данным, уже через 6 мес. от начала лечения. В группе со стажем заболевания до 1 года лишь 2% пациентов продолжали лечение БАБ к концу наблюдения, а в группе со стажем глаукомы до 4 лет — ни одного. Важно отметить, что привыкание к БАБ сохраняется и при использовании их в комбинациях с другими препаратами. При добавлении к ранее существовавшему режиму лечения нового компонента достоверного снижения уровня ВГД и ожидаемого суммирования лечебного эффекта не происходит. Полученные результаты подтверждают необходимость соблюдения рекомендаций заменяя предыдущий неэффективный препарат, а не добавлять к нему новый.

Агонисты простагландинов вызывают толерантность в меньшей степени, но говорить о полном отсутствии привыкания к препаратам этой группы было бы неправильно. В нашем исследовании только половина от начавших лечение с применением АПГ продолжали его. При дли-

тельной терапии препаратами этой группы целесообразно переходить на лекарственные средства, действующие на другие рецепторы, например, простамины или ИКА.

Стаж глаукомы коррелирует с количеством меняемых режимов терапии. Длительный поиск эффективного лечения приводит к потере времени и зрительных функций. В лечении пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями рекомендуется начинать лечение с ММТ. При неэффективности консервативного лечения в течение 3–6 мес. необходима смена тактики и переход к хирургическим методам лечения.

Длительная терапия такого хронического заболевания, как ПОУГ, требует от лечащего врача особой внимательности к признакам развивающейся со временем толерантности. Относительная компенсация офтальмотонуса порой усыпляет бдительность доктора. Необходимо помнить, что оценка морфофункциональных изменений так же обязательна, как контроль уровня ВГД и отслеживание признаков нарастающих явлений ГОН, для принятия решения о смене тактики лечения.

В ходе исследования установлено, что пациенты с длительным стажем глаукомы были более привержены терапии. Возможно, первый год болезни надо рассматривать как период адаптации к необходимости лечения и формирования новых привычек. Развитию толерантности со стороны пациента могут способствовать нарастающие со временем признаки синдрома «сухого глаза». Однако большая часть пациентов уверена, что применение глазных капель препятствует развитию проблем, связанных со зрением. Выдерживать испытание временем при лечении глаукомы приходится и лекарственному средству, и врачу, и пациенту.

Литература / References

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. National Guidelines for Glaucoma Practitioners. 4th ed., revised. Egorov E.A., Elichev V.P., eds. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
2. Siegel S. Drug Tolerance, Drug Addiction, and Drug Anticipation. *Current Directions in Psychological Science*. 2005;14(6):296–300. DOI: 10.1111/j.0963-7214.2005.00384.x
3. Bespalov A., Müller R., Relo A.L., Hudzik T. Drug Tolerance: A Known Unknown in Translational Neuroscience. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(5):364–378. DOI: 10.1016/j.tips.2016.01.008
4. Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Есина М.А., Павлушенко Л.А. Применение β-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, возможности прогнозирования и минимизации риска побочных эффектов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(3):17–23. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-17-23
5. Filimonova E.E., Sorokin E.L., Esina M.A., Pavlyushchenko L.V. Application of beta-adrenoblockers in patients with glaucoma, possibilities of predicting and minimizing risk of side effects. *Pacific Medical Journal*. 2021;(3):17–23 (in Russ.). DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-17-23
6. Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в лечении глаукомы: история и перспективы. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;22:14–18. Kiselyova O.A., Yakubova L.V., Bessmertny A.M. Beta-blockers in glaucoma therapy: History and perspectives. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2018;22:14–18 (in Russ.).
7. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(2):65–83. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Comparison of primary open-angle glaucoma treatment regimens for patients with disease progression characteristics. Part 2. The efficacy of initial hypotensive treatment regimens. *National Journal glaucoma*. 2018;17(2):65–83 (in Russ.).
8. Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. Закономерности выбора режимов гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы в условиях реальной клинической практики. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;3:116–123. Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Zavadsky P.Ch., Kuroyedov A.V. Choice regularities of antihypertensive therapy regimens of primary open-angle glaucoma in conditions of real clinical practice. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2018;3:116–123 (in Russ.).
9. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(2):19–35.

- Abysheva L.D., Alexandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *National Journal glaucoma*. 2016;15(2):19–35 (in Russ.).
9. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;4:214–219.
- Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu. The duration of the hypotensive action of anti-glaucoma medicines. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2016;4:214–219 (in Russ.).
10. Rahman M.Q., Montgomery D.M.I., Lazaridou M.N. Surveillance of glaucoma medical therapy in a Glasgow teaching hospital: 26 years' experience. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(12):1572–1575. DOI: 10.1136/bjo.2008.151522
11. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(2):60–69.
- Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *National Journal glaucoma*. 2014;13(2):60–69 (in Russ.).
12. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
13. Frech S., Kreft D., Guthoff R.F., Doblhammer G. Pharmacoeconomic assessment of adherence and influencing co-factors among primary open-angle glaucoma patients—An observational cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191185. DOI: 10.1371/journal.pone.0191185
14. Корнеева А.В., Куроедов А.В., Завадский П.Ч. и др. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования. *Национальный журнал глаукома*. 2020;19(3):12–21.
- Korneeva A.V., Kuroyedov A.V., Zavadski P.Ch. et al. Adherence to glaucoma hypotensive therapy: patients' opinions on key factors of low compliance. Analytical multi-central study results. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(3):12–21 (in Russ.).
15. Нероев В.В., Золотарев В.В., Карлова Е.В. и др. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(6):42–51. DOI: 10.17116/oftalma201913506142
- Neroyev V.V., Zolotarev A.V., Karlova E.V. et al. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in clinical setting. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2019;135(6):42–51 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201913506142
16. Xu C., Li J., Li Z., Mao X. Migraine as a risk factor for primary open angle glaucoma. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(28):e11377. DOI: 10.1097/MD.00000000000011377
17. Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Куроедов А.В. и др. Систематизация подходов к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом реальной клинической практики. *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(3):3–19. DOI: 10.25700/NJG.2019.03.0
- Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Kuroyedov A.V. et al. Classification of approaches to primary open-angle glaucoma treatment considering real clinical practice. *National Journal glaucoma*. 2019;18(3):3–19 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2019.03.01
18. Atkinson M.J., Stewart W.C., Fain J.M. et al. A new measure of patient satisfaction with ocular hypotensive medications: the Treatment Satisfaction Survey for Intraocular Pressure (TSS-IOP). *Health Qual Life Outcomes*. 2003;15(1):67. DOI: 10.1186/1477-7525-1-67
19. Корнеева А.В., Куроедов А.В., Завадский П.Ч. и др. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования. *Национальный журнал глаукома*. 2020;19(3):12–21. DOI: 10.25700/NJG.2020.03.02
- Korneeva A.V., Kuroyedov A.V., Zavadski P.C. et al. Adherence to glaucoma hypotensive therapy: patients' opinions on key factors of low compliance. Analytical multi-central study results. *National Journal glaucoma*. 2020;19(3):12–21 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2020.03.02

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Корелина Виктория Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-2022-5912

Нагорнова Зоя Михайловна — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-3821-689X

Булах Илья Алексеевич — врач-офтальмолог, ООО Медицинский центр «Ивастремед»; 153000, Россия, г. Иваново, ул. Рабфаковская, д. 30; ORCID iD 0000-0003-2348-4880

Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., и.о. заведующего кафедрой офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; начальник офтальмологического центра (с дневным стационаром) ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А; ORCID iD 0000-0001-9606-0566

Барышников Дарья Андреевна — врач-офтальмолог, ОКДЦ ПАО «Газпром»; 117420, Россия, г. Москва, ул. На-меткина, д. 16; ORCID iD 0000-0001-7983-7556

Галимова Айсылу Булатовна — к.м.н., заведующая офтальмологическим отделением № 2 Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1; ORCID iD 0000-0001-7311-0954

Гетманова Анастасия Михайловна — врач-офтальмолог, ГАУЗ «Брянская областная больница № 1»; 241035, Россия, г. Брянск, ул. Камозина, д. 11; ORCID iD 0000-0002-4900-6193.

Городничий Виталий Владимирович — врач-офтальмолог, ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А; ORCID iD 0000-0002-7276-5753

Зубашева Светлана Александровна — врач-офтальмолог, ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» Минобороны России; 119146, Россия, г. Москва, Комсомольский пр-т, д. 13а; ORCID iD 0000-0002-6859-8040

Каримов Улугбек Расулович — к.м.н., врач-офтальмолог Сырдарьинской областной офтальмологической больницы; 181007, Республика Узбекистан, г. Гулистан, ул. Махтумкули, д. 62; ORCID iD 0000-0002-3361-0070

Космынина Светлана Васильевна — врач-офтальмолог, ООО «Павлов-Мед»; 183047, Россия, г. Мурманск, ул. Павлова, д. 6; ORCID iD 0000-0002-8994-4555

Парова Елизавета Башировна — врач-офтальмолог, аспирант ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-3436-0293

Селезнев Алексей Владимирович — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-4583-6050

Семенова Ирина Ивановна — врач-офтальмолог, УЗ «МКБ СМП»; 212030, Республика Беларусь, г. Могилев, ул. Боткина, д. 2; ORCID iD 0000-0002-9801-5926

Чернякова Татьяна Васильевна — к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-офтальмолог, ФГБУ «52 КДЦ» Минобороны России; 125167, Россия, г. Москва, ул. Планетная, д. 3, к. 3; ORCID iD 0000-0003-1361-6704

Шахалова Анна Павловна — к.м.н., заведующая отделением, ЦЛКЗ «Тонус Амарис»; 603089; Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ижорская, д. 50, корп. 2; ORCID iD 0000-0001-8529-4973

Контактная информация: Нагорнова Зоя Михайловна, e-mail: tuxazai@mail.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.08.2024.

Поступила после рецензирования 20.09.2024.

Принята в печать 15.10.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Victoria E. Korelina — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Family Medicine, North West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2022-5912

Zoya M. Nagornova — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevskiy ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3821-689X

Ilya A. Bulakh — Ophthalmologist, Ivastramed Medical Center LLC; 30, Rabfakovskaya str., Ivanovo, 153000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2348-4880

Aleksandr V. Kuroyedov — Dr. Sc. (Med.), Acting Head of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Head of the Ophthalmological Center (with Day Hospital), P.V. Mandryka Military Clinical Hospital; 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9606-0566

Daria A. Baryshnikova — Ophthalmologist, Sectoral Clinical Diagnostic Center of the Gazprom PJSC; 16, Nametkin str., Moscow, 117420, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7983-7556

Aysylu B. Galimova — C. Sc. (Med.), Head of the Ophthalmological Department No. 2 of the Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University; 67/1, Rikhard Zorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7311-0954

Anastasia M. Getmanova — Ophthalmologist, Bryansk Regional Hospital No. 1; 11, Kamozin str., Bryansk, 241035, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4900-6193

Vitaly V. Gorodnichy — Ophthalmologist, P.V. Mandryka Military Clinical Hospital; 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7276-5753

Svetlana A. Zubasheva — Ophthalmologist, Treatment and Diagnostic Center No. 9; 13a, Komsomolsky ave., Moscow, 119146, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6859-8040

Ulugbek R. Karimov — C. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Syr Darya Regional Ophthalmic Hospital; 62, Makhtumkuli str., Gulistan, 181007, Republic of Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-3361-0070

Svetlana V. Kosmylnina — Ophthalmologist, Pavlov-Med LLC; 6, Pavlov str., Murmansk, 183047, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8994-4555

Elizaveta B. Parova — Ophthalmologist, Postgraduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3436-0293

Alexey V. Seleznev — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4583-6050

Irina I. Semenova — Ophthalmologist, Mogilev City Hospital of the Emergency Medical Care; 2, Botkin str., Mogilev, 212030, Republic of Belarus; ORCID iD 0000-0002-9801-5926

Tatyana V. Chernyakova — C. Sc. (Med.), assistant of the Acad. A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ophthalmologist, 52 Advisory and Diagnostic Center of the Ministry of Defense Russian Federation; 3, build. 3, Planetnaya str., Moscow, 125167, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1361-6704

Anna P. Shakhlova — C. Sc. (Med.), Head of the Department, Tonus Amaris Medical Clinical Center; 50, building 2, Izhorskaya str., Nizhny Novgorod, 603089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8529-4973

Contact information: Zoya M. Nagornova, e-mail: myxazai@mail.ru

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 28.08.2024.

Revised 20.09.2024.

Accepted 15.10.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-2

Оптическая когерентная томография в дифференциальной диагностике нейрооптикопатий различного генеза

С.И. Жукова¹, Д.Ю. Самсонов¹, Т.Н. Юрьева¹⁻³, Т.В. Прозорова¹¹Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ» МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация²ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация³ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: истончение слоя перипапиллярных нервных волокон (СНВ) и макулярного ганглиозного комплекса (ГК) сетчатки, выявленное по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), неспецифично, но является основным звеном патогенеза оптической нейропатии (ОН) любой этиологии.

Цель исследования: выявить различия в ОКТ-паттернах повреждения СНВ и ГК сетчатки при ОН различного генеза.

Материал и методы: ретроспективно проанализированы данные обследования 58 пациентов, направленных в глаукомный кабинет с подозрением на глаукому или предварительным диагнозом «глаукома». По результатам анализа были сформированы 2 группы. В 1-ю вошли 19 пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. 12 пациентов, имеющих изменения СНВ и ГК сетчатки, но не соответствующих критериям глаукомной ОН (ГОН), были отнесены к группе неглаукомной ОН (не-ГОН). При детальном анализе жалоб, системного и неврологического статуса у 5 пациентов 2-й группы была диагностирована хроническая неартериитная ишемическая ОН. У 7 пациентов ОН была ассоциирована с перенесенным невритом зрительного нерва при рассеянном склерозе (РС). Таким образом, мы столкнулись с ОН, ассоциированными с глаукомой, ишемией и РС. С учетом принципиально разного подхода к терапии этих заболеваний и актуальности их дифференциальной диагностики сравнительный анализ топографии аксонов ганглиозных клеток был проведен в трех группах с учетом нозологии (1-я — поражения, ассоциированные с глаукомой, 2-я — поражения, ассоциированные с ишемией, 3-я — поражения, ассоциированные с РС).

Результаты исследования: наиболее выраженные изменения СНВ сетчатки у пациентов с ГОН были в нижнем и темпоральном сегментах, у пациентов с ишемией — в верхнем и назальном, у пациентов с РС — в темпоральном. Поражения ГК сетчатки при ГОН и ишемии были асимметричными (верхние дефекты при глаукоме, нижние — при ишемии). При РС поражения макулярной области были симметричными и опережали изменения СНВ сетчатки.

Заключение: различные паттерны повреждения перипапиллярного СНВ и макулярного ГК сетчатки обусловлены патогенезом первичного повреждения нейронов. Эти различия могут быть использованы как дифференциально-диагностические критерии ГОН и не-ГОН в рутинной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оптическая когерентная томография, перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки, макулярный ганглиозный комплекс, глаукомная ишемическая нейрооптикопатия, неартериальная ишемическая оптикопатия, ретробульбарный неврит, рассеянный склероз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жукова С.И., Самсонов Д.Ю., Юрьева Т.Н., Прозорова Т.В. Оптическая когерентная томография в дифференциальной диагностике нейрооптикопатий различного генеза. Клиническая офтальмология. 2024;24(4):170–176. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-2

Optical coherence tomography in differential diagnosis of optic neuropathy of various genesis

S.I. Zhukova¹, D.Yu. Samsonov¹, T.N. Yurieva¹⁻³, T.V. Prozorova¹¹Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk, Russian Federation²Irkutsk State Medical Academy of Professional Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russian Federation³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: although thinning of peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular ganglion cell complex (GCC) revealed by optical coherence tomography (OCT) are nonspecific data, they represent a key link in pathogenesis of optic neuropathy (ON) regardless of etiology.

Aim: to identify differences between OCT patterns of RNFL and GCC damages associated with ON of different genesis.

Patients and Methods: examination data of 58 patients with a suspected or preliminary diagnosed glaucoma who underwent an ophthalmic examination in a glaucoma department were retrospectively analyzed. According to the findings, 2 groups were formed. A Group 1 included 19 patients with an initial stage of primary open-angle glaucoma. 12 patients with altered RNFL and GCC, ineligible for glaucoma ON (GON), were enrolled in a non-glaucoma ON (non-GON) group. As a result of a detailed analysis of complaints, systemic and neurological status, chronic

non-arteritic ischemic ON was diagnosed in 5 patients of the Group 2. In 7 patients, ON was associated with a history of optic neuritis with underlying multiple sclerosis (MS). Thus, we are faced with ONs associated with glaucoma, ischemia and MS. Considering a fundamentally different approach to treatment of these diseases and relevance of their differential diagnosis, a comparative analysis of ganglion cell axon topography was carried out in 3 groups in the light of the medical condition (1 — glaucoma-associated lesions, 2 — ischemia-associated lesions, 3 — MS-associated lesions).

Results: the most pronounced RNFL alterations were observed in lower and temporal quadrants (GON patients); upper and nasal quadrants (ischemia patients); and in a temporal quadrant (MS patients). Retinal GCC lesions associated with GON and ischemia were asymmetric (superior defects in glaucoma patients vs. inferior defects in ischemia ones). MS-associated macular lesions were symmetrical and outstripped the RNFL alterations.

Conclusion: different patterns of peripapillary RNFL and macular GCC damages are caused by pathogenesis of primary neuronal damage. These differences can be used as differential diagnostic criteria for GON and non-GON conditions in routine clinical practice.

KEYWORDS: optical coherence tomography, peripapillary retinal nerve fiber layer, macular ganglion cell complex, glaucoma ischemic optic neuropathy, non-arterial ischemic opticopathy, retrobulbar neuritis, multiple sclerosis.

FOR CITATION: Zhukova S.I., Samsonov D.Yu., Yurieva T.N., Prozorova T.V. Optical coherence tomography in differential diagnosis of optic neuropathy of various genesis. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(4):170–176 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-2

ВВЕДЕНИЕ

В общем каскаде событий, ведущих к необратимым изменениям зрительного нерва, повреждения перипапиллярного слоя нервных волокон (СНВ) и макулярного ганглиозного комплекса (ГК) сетчатки являются важным звеном патогенеза оптической нейропатии (ОН) любого генеза [1–3].

Уникальность организации зрительного пути состоит в том, что между сетчаткой и зрительной корой имеет только один синапс. Таким образом, любое повреждение головки зрительного нерва (ГЗН) приведет к трансинаптической (транснейронной) дегенерации как в антероградном, так и в ретроградном направлении. Трансинаптическая антероградная дегенерация приводит к изменениям наружного колленчатого тела и зрительной лучистости, а транссинаптическая ретроградная дегенерация — к изменениям ГК сетчатки [4].

Офтальмоскопические проявления нейродегенеративных заболеваний часто предшествуют симптомам нарушений центральной нервной системы (ЦНС) и используются для их диагностики. В свою очередь, визуализация сетчатки значительно проще и экономичнее, чем доступные методы визуализации ЦНС.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) как наиболее высокотехнологичный метод является методом выбора для изучения ОН.

Благодаря использованию преимуществ прозрачных оптических сред глаза и высокому разрешению современных томографов в настоящее время возможно прижизненное изучение морфологии сетчатки на клеточном уровне. Качественная оценка и количественный анализ, интегрированные в программное обеспечение современных томографов, позволяют выявлять патологические изменения исследуемых структур с высокой повторяемостью и специфичностью. Неинвазивность, высокая степень воспроизводимости — эти качества ОКТ представляют ценность как для рутинной клинической практики, так и для исследовательских целей.

При оценке ОКТ-изображений необходимо учитывать топографию СНВ, которая отличается строгой закономерностью. Аксоны ганглиозных клеток, отходящие от центральной области сетчатки, в составе папилломакулярного пучка формируют височную часть диска зрительного нерва (ДЗН). Волокна, исходящие от верхнетемпорального и нижнетемпорального квадрантов сетчатки, формируют

верхнетемпоральный и нижнетемпоральный сегменты соответственно. Аксоны, идущие от ганглиозных клеток, расположенных назально и по периферии сетчатки, проникают в ДЗН с носовой стороны. От периферии височной части сетчатки аксоны направляются в верхнюю и нижнюю части диска [5]. Позади решетчатой мембраны по направлению к наружному колленчатому телу аксоны, идущие от папилломакулярного пучка, постепенно занимают более центральное положение [6].

Истончение перипапиллярного СНВ и макулярного ГК сетчатки, выявленное при ОКТ, неспецифично, но в то же время является основным звеном патогенеза ОН любой этиологии [7–10].

Цель исследования: выявить различия в ОКТ-паттернах повреждения СНВ и ГК сетчатки при ОН различного генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно оценены результаты обследования 58 пациентов, направленных в глаукомный кабинет с подозрением на глаукому или предварительным диагнозом «глаукома». Для анализа были отобраны пациенты с прозрачными оптическими средами (уровень ОКТ-сигнала не менее 60%), длиной переднезадней оси (ПЗО) глаза не более 25 мм, сферической рефракцией не более ± 5 диоптрий (D) или астигматизмом не более ± 3 D, без предшествующих хирургических вмешательств. По результатам анализа были сформированы 2 клинические группы. В 1-ю группу вошли 19 пациентов (7 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 47 до 67 лет с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Диагноз глаукомной оптической нейропатии (ГОН) основывался на данных комплексного офтальмологического обследования (эпизоды офтальмогипертензии, асимметрии угла передней камеры, экскавация ДЗН с истончением нейроретинального пояса в верхнем и нижнем секторах, периметрические дефекты) с учетом данных ОКТ.

Во 2-й группе 12 пациентов (4 мужчины, 8 женщин) в возрасте от 31 года до 56 лет имели изменения толщины перипапиллярного СНВ и макулярного ГК на ОКТ, но не соответствовали критериям ГОН.

При детальном анализе жалоб с учетом системного и неврологического статуса у 5 пациентов 2-й группы была диагностирована хроническая неартериитная ишемическая

ОН с предшествующим острым безболезненным снижением зрения. У 7 пациентов (10 глаз) ОН была ассоциирована с перенесенным ретробульбарным невритом ЗН при рассеянном склерозе (РС). Таким образом, мы столкнулись с ОН, ассоциированной с глаукомой, ишемией и РС. С учетом принципиально разного подхода к терапии этих заболеваний вопрос их дифференциальной диагностики остается актуальным.

На следующем этапе работы был проведен сравнительный анализ ОКТ-паттерна толщины перипапиллярного СНВ и макулярного ГК в трех группах с учетом нозологии: поражения, ассоциированные с глаукомой (1 — глаукомный паттерн), с ишемией (2 — ишемический паттерн, с РС (3 — нейродегенеративный паттерн).

Показатели толщины СНВ анализировались в четырех квадрантах (верх, низ, нос, висок). При анализе ГК сравнивались показатели верхней и нижней полусфер.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного диапазона (IQR). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях — с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение трех групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении показателей двух групп достоверных различий показателя средней толщины СНВ и ГК между группами с ГОН и не-ГОН не выявлено. Вместе с тем размер ДЗН и вертикальный размер экскавации в группе пациентов с ГОН были существенно больше (см. таблицу).

Результаты анализа в группах пациентов с ГОН, ишемией и нейродегенерацией продемонстрировали различную топографию дефектов перипапиллярного СНВ и макулярного ГК. Изменения толщины СНВ у пациентов с глаукомой были выявлены в нижнем и темпоральном сегментах, у пациентов с ишемией — в верхнем и назальном, у пациентов с РС — в темпоральном сегменте (рис. 1).

Повреждения ГК у пациентов с глаукомой и ишемией, как и повреждения СНВ сетчатки, были асимметричными (рис. 2–4). При глаукоме дефекты ГК преимущественно были локализованы в нижнем секторе, а при ишемии — в верхнем. Различными были площадь и форма дефектов. Площадь ишемических поражений перипапиллярного СНВ

Таблица. Демографическая и клиническая характеристика групп
Table. Demographic and clinical groups' characteristics

Параметр Parameter	ГОН GON	Не-ГОН Non-GON
Количество пациентов (глаз) Number of patients (eyes)	19 (19)	12 (15)
Пол, муж./жен. / Sex, M/F	8/11	3/9
Возраст, годы / Age, years	55,63±7,65	47,62±9,12*
МКОЗ / BCVA	0,87±0,14	0,74±0,24
ПЗО / APA	24,36±0,63	24,21±1,07
Площадь ДЗН, мм² / Optic disc area, mm²	2,29±0,42	1,96±0,46
Экскавация ДЗН: Optic disc excavation: по вертикали / vertically по горизонтали / horizontally	0,57±0,1 0,49±0,12	0,42±0,16* 0,48±0,14
Средний показатель толщины перипапиллярного СНВ сетчатки, мкм / Average thickness of the peripapillary RNFL, µm	83,95±13,79	92,69±21,54
Средний показатель толщины макулярного ГК сетчатки, мкм Average thickness of the macular GCC, µm	84±8,88	82,19±13,01

Примечание. * $p<0.01$; МКОЗ — максимальная коррегированная острота зрения.
Note. * $p<0.01$; BCVA, best corrected visual acuity; APA, anterior posterior axis; here and below: GON, glaucoma optic neuropathy; non-GON, non-glaucoma optic neuropathy; RNFL, retinal nerve fiber layer; GCC, ganglion cells complex.

сетчатки была значительно больше, занимая практически весь квадрант (см. рис. 3А, 4А).

Дефекты ГК при глаукоме были аркуатные, связанные с перипапиллярными дефектами СНВ (см. рис. 3В). При ишемии дефекты были горизонтально ориентированы (см. рис. 4В).

В группе пациентов с РС выявлены диффузные симметричные повреждения ГК (верхний и нижний сегменты по толщине были близкими по значению) (рис. 5). Структурные изменения сетчатки были выявлены как на глазах с перенесенным ретробульбарным невритом, так и без него. Вовлечение в патологический процесс папилломакулярного пучка является причиной снижения центрального зрения.

Следует отметить, что площадь макулярной атрофии коррелировала с глубиной периметрических дефектов (см. рис. 3В, 4В, 5В) и у пациентов с РС была наибольшей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Характерным паттерном повреждения СНВ и ГК сетчатки для ГОН являются асимметричные парацентральные макулярные дефекты ГК, связанные с дугообразными дефектами перипапиллярного СНВ, и периметрические дефекты. Повреждение аксонов ГК при глаукоме инициировано в ГЗН, прежде всего механической компрессией при колебании внутриглазного давления. Это может привести к прямому ретроградному повреждению аксонов ГК сетчатки [11].

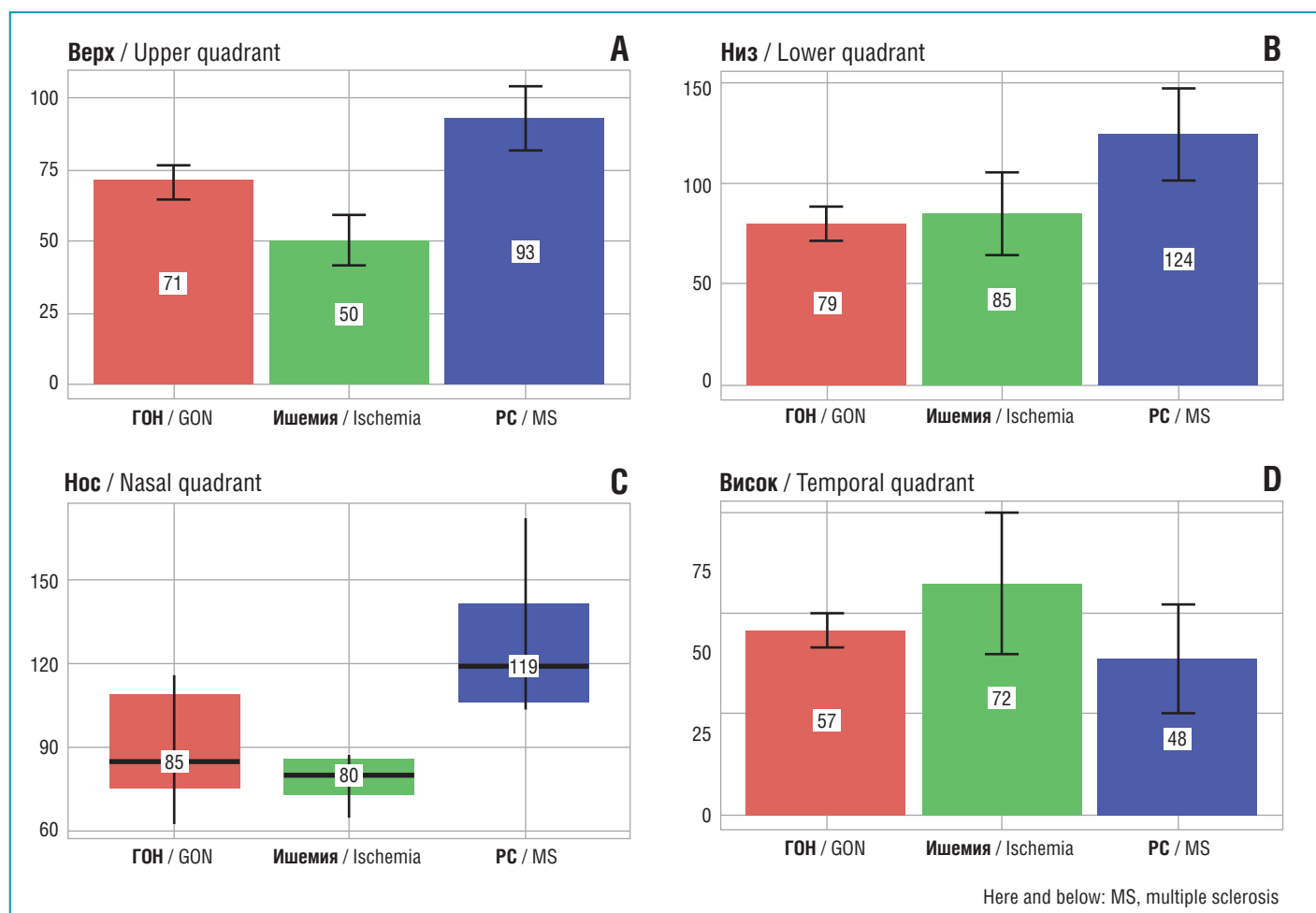


Рис. 1. Изменение толщины перипапиллярного СНВ сетчатки (мкм) у пациентов с глаукомой, ишемией и нейродегенерацией; Me, IQR

Fig. 1. Altered peripapillary RNFL thickness (μm) in patients with glaucoma, ischemia and neurodegeneration; Me, IQR

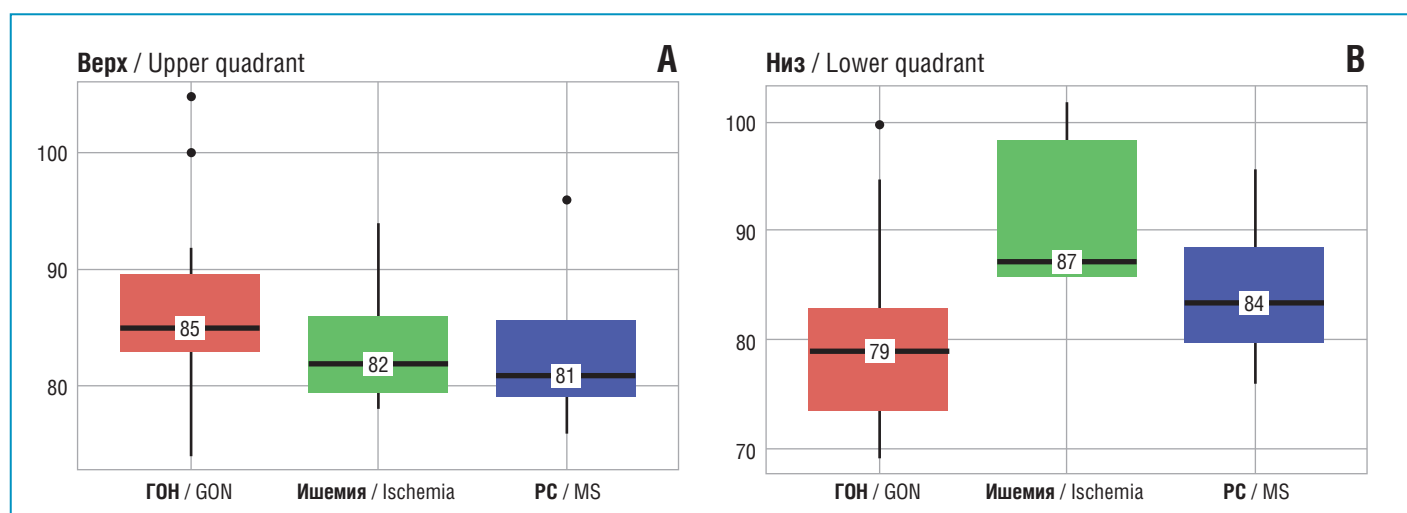


Рис. 2. Изменение толщины макулярного ГК (мкм) у пациентов с глаукомой, ишемией и нейродегенерацией; Me, IQR

Fig. 2. Altered thickness of the macular GCC (μm) in patients with glaucoma, ischemia and neurodegeneration; Me, IQR

Височная половина верхнего и нижнего квадрантов ГЗН — наиболее уязвимые зоны потери перипапиллярного СНВ [11]. При прогрессировании глаукомы площадь дефектов увеличивается. Тем не менее папилломакулярный пучок и высокое центральное зрение у больных глаукомой сохраняются до поздних стадий заболевания. Нижняя ма-

кулярная зона, связанная с дугообразными дефектами перипапиллярных нервных волокон, более уязвима, поэтому в поздней стадии заболевания часто наблюдается асимметричное сохранение макулы.

Неартериитная передняя ишемическая ОН — вторая по распространенности ОН после ГОН среди людей сред-

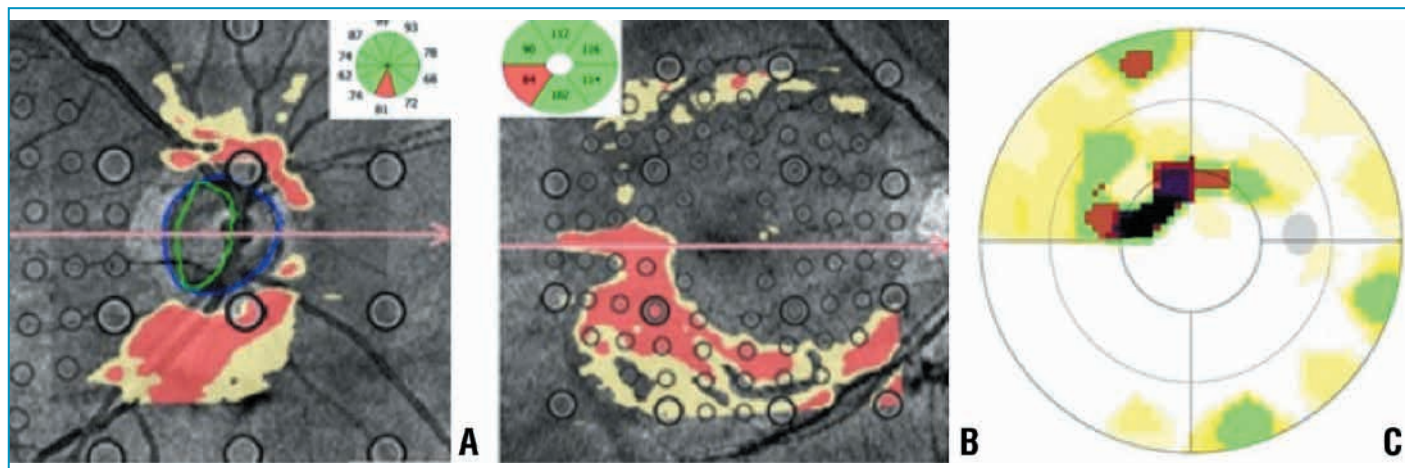


Рис. 3. Пациент К., 56 лет, с ПОУГ.

A — паттерн повреждения СНВ сетчатки, B — паттерн повреждения ГК, C — периметрические дефекты, шкала серого

Fig. 3. Patient K., 56 years old, primary open-angle glaucoma.

A — RNFL damage pattern, B — GCC damage pattern, C — perimeter defects, grey scale

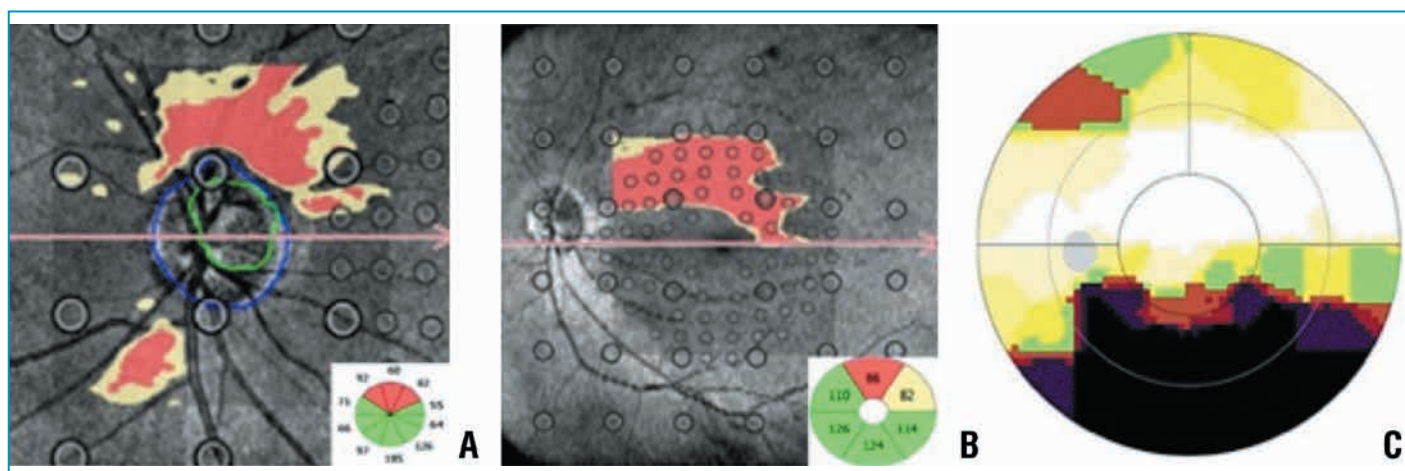


Рис. 4. Пациент В., 55 лет, с хронической неартериальной ишемической нейрооптикопатией (безболезненное острое снижение зрения 11 лет назад).

A — паттерн повреждения СНВ сетчатки, B — паттерн повреждения ГК, C — периметрические дефекты

Fig. 4. Patient V., 55 years old, chronic non-arterial ischemic optic neuropathy (a history of painless acute decrement in visual acuity 11 years ago).

A — RNFL damage pattern, B — GCC damage pattern, C — perimeter defects

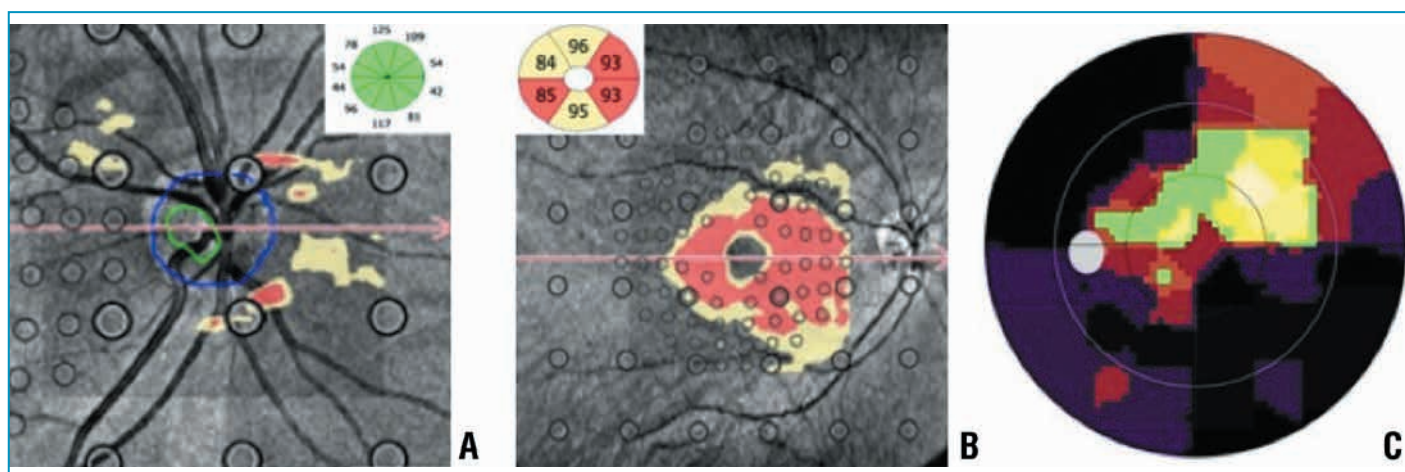


Рис. 5. Пациентка Р., 48 лет, с ретробульбарным невритом, ассоциированным с РС.

A — паттерн повреждения СНВ сетчатки, B — паттерн повреждения ГК, C — периметрические дефекты

Fig. 5. Patient R., 48 years old, retrobulbar neuritis associated with multiple sclerosis.

A — RNFL damage pattern, B — GCC damage pattern, C — perimeter defects

него и старшего возраста [12], вызвана гипоперфузией в задних коротких цилиарных артериях, которые снабжают кровью ГЗН [13, 14].

Патогенез заболевания до конца не известен. Тем не менее анатомическая предрасположенность, узкий склеральный канал, друзы ДЗН, системная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гиперхолестеринемия являются факторами риска ишемической ОН. Ишемическое повреждение ГЗН запускает порочный круг нарастающей ишемии. Гипоксия аксонов ганглиозных клеток блокирует аксоплазматический ток, приводит к отеку ГЗН. Диагностика ишемической ОН в острой фазе при безболезненной потере зрения в течение нескольких часов или дней, отеку ДЗН не вызывают затруднений. В хронической стадии дифференцировать ишемическую ОН от глаукомной бывает сложно, поскольку картина повреждения СНВ и дефектов поля зрения может быть сходной.

Важность дифференциальной диагностики ГОН и неартериитной ишемической нейрооптикопатии обусловлена различными прогнозом и подходами к лечению. Эффективные методы терапии ишемической нейропатии отсутствуют. Лечение сводится к устранению сосудистых факторов риска для предотвращения возникновения заболевания на парном глазу [15, 16], поэтому правильная диагностика позволит предотвратить назначение гипотензивной терапии при ошибочном определении ишемической ОН как глаукомы.

Подобно глаукоме, ишемические изменения приводят к потере ганглиозных клеток и повреждению СНВ в верхнем и нижнем квадрантах. Однако, в отличие от ГОН, при ишемии повреждения СНВ в верхнем и нижнем квадрантах более диффузные (от височного до носового края). Дефекты СНВ в верхнем квадранте формируются чаще.

Различные паттерны повреждения СНВ и ГК отражают различные паттерны первичного повреждения нейронов и указывают на различные механизмы сосудистых нарушений в каждом состоянии.

При ГОН изменения в виде дугообразных дефектов согласуются с топографией нервных волокон сетчатки [17]. В свою очередь, при ишемической ОН изменения обусловлены строением артериального сосудистого круга Цинна — Галлера, который образован дистальными ветвями задних коротких цилиарных артерий и состоит из нижней и верхней половин [2, 18].

Патологические механизмы, лежащие в основе повреждения СНВ и ГК сетчатки у пациентов с РС как с предшествующим оптическим невритом, так и без него, до сих пор остаются дискуссионными. Тем не менее признано, что прогрессирующие структурные изменения обусловлены нейродегенерацией, а не воспалением [19]. Существует корреляция между параметрами ОКТ и клиникой РС. Истончение СНВ и ГК сетчатки, связанные с ОН при РС, коррелирует не только с остротой зрения, скоростью прогрессирования заболевания, но и с поражением серого вещества головного мозга [12, 20]. Поэтому ОКТ может использоваться для мониторинга заболевания, потенциально снижая потребность в частых МРТ. Анализ толщины ГК является более чувствительным и надежным показателем ретробульбарного нейроаксонального повреждения при РС [12].

Височный квадрант СНВ более чувствителен к повреждению (см. рис. 5). Более низкие значения СНВ коррелиру-

ют с поражением папилломакулярного пучка, снижением остроты зрения, контрастной чувствительности, чувствительности поля зрения и цветового зрения [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволил выявить дифференциально-диагностические критерии ОКТ-паттернов повреждений перипапиллярного СНВ и макулярного ГК при различных ОН. Характерными для глаукомного паттерна повреждений являются: клиновидные дефекты СНВ в верхне- и нижнетемпоральных областях ДЗН (чаще в нижнетемпоральном), аркуатные дефекты ГК в верхней и нижней полусферах (чаще в нижней), по краю макулы, связанные с дефектами СНВ. Папилломакулярный пучок на ранних стадиях заболевания остается интактным. Для ишемического паттерна характерны: диффузное повреждение СНВ в верхнем и нижнем квадрантах (чаще в верхнем), горизонтально ориентированные диффузные дефекты ГК (чаще верхней полусферы). При обширных поражениях возможно повреждение папилломакулярного пучка, сопровождающееся выраженным снижением остроты зрения.

Признаками нейродегенеративного паттерна являются: преимущественное повреждение темпоральных нервных волокон, диффузное повреждение ГК в верхней и нижней полусферах с вовлечением в патологический процесс папилломакулярного пучка и снижением центрального зрения. Изменения ГК всегда опережают изменения СНВ.

Характерная картина повреждения СНВ и ГК при ОН позволяет облегчить понимание различных патологических механизмов повреждения и дифференцировать ранние глаукомные изменения от других ОН. Высокая повторяемость и воспроизводимость объективных биомаркеров сетчатки, простота визуализации объясняют преимущества и перспективность использования ОКТ в неврологической практике. ОКТ не является единственным инструментом для диагностики неврологических заболеваний, тем не менее может успешно использоваться в комплексной диагностике, часто заменяя дорогостоящие инвазивные исследования, и позволит уменьшить финансовую нагрузку на пациентов, с одной стороны, и снизить расходы на здравоохранение — с другой.

Литература / References

1. Kupersmith M.J., Garvin M.K., Wang J.K. et al. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Mult Scler.* 2016;22(5):641–648. DOI: 10.1177/1352458515598020
2. Lee Y.H., Kim K.N., Heo D.W. et al. Difference in patterns of retinal ganglion cell damage between primary open-angle glaucoma and non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *PLoS One.* 2017;12(10):e0187093. DOI: 10.1371/journal.pone.0187093
3. Balk L.J., Twisk J.W.R., Steenwijk M.D. et al. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(7):782–789. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306902
4. Tsokolas G., Tsaousis K.T., Diakonis V.F. et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative diseases: A review. *Eye Brain.* 2020;12:73–87. DOI: 10.2147/EB.S193026
5. Forrester J.V., Dick A.D., McMenamin P.G. et al. The Eye: Basic Sciences in Practice. 4th ed. London: WB Saunders Ltd.; 2015.
6. La Morgia C., Di Vito L., Carelli V., Carbonelli M. Patterns of Retinal Ganglion Cell Damage in Neurodegenerative Disorders: Parvocellular vs Magnocellular Degeneration in Optical Coherence Tomography Studies. *Front Neurol.* 2017;22(8):710. DOI: 10.3389/fneur.2017.00710
7. Paquet C., Boissonnot M., Roger F. et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2007;420:97–99. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.02.090
8. Inzelberg R., Ramirez J.A., Nisipeanu P., Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* 2004;44:2793–2797. DOI: 10.1016/j.visres.2004.06.009

9. Horowitz J., Fishelzon-Arev T., Rath E.Z. et al. Comparison of optic nerve head topography findings in eyes with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and eyes with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:845–851. DOI: 10.1007/s00417-010-1323-z
10. Pueyo V., Ara J.R., Almarcegui C. et al. Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:748–752. DOI: 10.3109/01658107.2011.580898
11. Hood D.C. Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:46–52. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.002
12. Pillay G., Ganger A., Singh D. et al. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer changes on optical coherence tomography in early multiple sclerosis and optic neuritis cases. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(1):114–119. DOI: 10.4103/ijo.IJO_539_17
13. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(1):34–62. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.11.002
14. Tesser R.A., Niendorf E.R., Levin L.A. The morphology of an infarct in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2003;110(10):2031–2035. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00804-2
15. Raizada K., Margolin E. Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32644471.
16. Bialer O.Y., Stiebel-Kalish H. Clinical characteristics of progressive nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(4):517–522. DOI: 10.18240/ijo.2021.04.06
17. Mastropasqua R., Agnifili L., Borrelli E. et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Normal-Tension Glaucoma and Chronic Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Curr Eye Res*. 2018;43(6):778–784. DOI: 10.1080/02713683.2018.1438630
18. Onda E., Cioffi G.A., Bacon D.R. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(1):92–102. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)73763-8
19. Friese M.A., Schattling B., Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(4):225–238. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.37
20. Hemond C.C., Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(5):a028969. DOI: 10.1101/cshperspect.a028969
21. Kupersmith M.J., Garvin M.K., Wang J.K. et al. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Mult Scler*. 2016;22:641–648. DOI: 10.1177/135245815598020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жукова Светлана Ивановна — к.м.н., заведующая диагностическим отделением, врач-офтальмолог высшей категории Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337; ORCID iD 0000-0002-0227-7682

Самсонов Дмитрий Юрьевич — к.м.н., заведующий научно-образовательным отделом, врач-офтальмолог высшей категории Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337; ORCID iD 0000-0001-7971-4521

Юрьева Татьяна Николаевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337; профессор кафедры офтальмологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 664049, Россия, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100;

профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0547-7521

Прозорова Татьяна Владимировна — врач-офтальмолог Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337; ORCID iD 0009-0000-5286-5784

Контактная информация: Жукова Светлана Ивановна, e-mail: nauka@mntk.irkutsk.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.08.2024.

Поступила после рецензирования 18.09.2024.

Принята в печать 11.10.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana I. Zhukova — C. Sc. (Med.), Head of the Diagnostic Department, Board-Certified Ophthalmologist, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 337, Lermontov str., Irkutsk, 664033, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0227-7682

Dmitry Yu. Samsonov — C. Sc. (Med.), Head of the Scientific and Educational Department, Board-Certified Ophthalmologist, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 337, Lermontov str., Irkutsk, 664033, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7971-4521

Tatyana N. Yurieva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 337, Lermontov str., Irkutsk, 664033, Russian Federation; Professor of the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Professional Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 100, Yubileyny subdistrict, Irkutsk, 664049, Russian Federation; Professor of the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0547-7521

Tatyana V. Prozorova — ophthalmologist, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 337, Lermontov str., Irkutsk, 664033, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-5286-5784

Contact information: Svetlana I. Zhukova, e-mail: nauka@mntk.irkutsk.ru

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 26.08.2024.

Revised 18.09.2024.

Accepted 11.10.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-3

Двухэтапное хирургическое лечение катаракты с дефектом связочного аппарата хрусталика и некомпенсированной глаукомой

Е.А. Ивачёв^{1,2}, С.А. Кочергин³¹ФГБОУ ВО «ПГУ», Пенза, Российская Федерация²ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Пенза», Пенза, Российская Федерация³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: улучшить гипотензивный эффект синустрабекулэктомии у пациентов с некомпенсированной глаукомой и нестабильностью связочного аппарата хрусталика за счет предотвращения интраоперационного пролапса стекловидного тела (СТ).

Материал и методы: все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе (n=24) первым этапом проводилась синустрабекулэктомия, вторым — факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ); во 2-й группе (n=29) — первоначально лenseктомия, затем — синустрабекулэктомия; в 3-й группе (n=39) — сначала лenseктомия, затем — синустрабекулэктомия по предложенной методике. Начальные этапы синустрабекулэктомии проводились по стандартной схеме. После выкраивания глубокого склерального лоскута без прободения в переднюю камеру, через уже сформированный роговичный парацентез во время факоэмульсификации при помощи канюли вводили когезивный вискоэластик под радужку в область задней камеры в проекции будущей колобомы и фистулы, далее удаляли внутренний склеральный лоскут со вскрытием передней камеры, в фистулу вставляли радужку, затем формировали колобому; часть вискоэластика эвакуировали через фистулу без выпадения СТ. Отдавливая вискоэластиком СТ в витреальную полость, проводили профилактику пролапса СТ в сформированную фистулу. Накладывали узловыe швы на склеру и конъюнктиву. Срок наблюдения после операции составил 24 мес.

Результаты исследования: у пациентов 1-й группы максимальная скорригированная острота зрения (МКОЗ) улучшилась с $0,31 \pm 0,1$ до $0,41 \pm 0,05$, ВГД снизилось с $25,3 \pm 1,1$ до $19,3 \pm 0,9$ мм рт. ст. Осложнения: интраоперационная офтальмогипертензия — у 3 (12,5%) пациентов, пролапс СТ при синустрабекулэктомии — у 8 (33,3%), гифема — у 5 (20,8%), цилиохориоидальная отслойка (ЦХО) — у 4 (16,7%), сублюксация ИОЛ — у 3 (12,5%). У пациентов 2-й группы МКОЗ улучшилась с $0,29 \pm 0,07$ до $0,34 \pm 0,07$, ВГД снизилось с $26,8 \pm 1,6$ до $18,7 \pm 0,4$ мм рт. ст. Осложнения: интраоперационная офтальмогипертензия — у 1 (3,4%) пациента, пролапс СТ при синустрабекулэктомии — у 3 (10,3%), гифема — у 8 (27,6%), ЦХО — у 6 (20,7%), сублюксация ИОЛ — у 2 (6,9%). У пациентов 3-й группы МКОЗ улучшилась с $0,34 \pm 0,09$ до $0,41 \pm 0,08$, ВГД снизилось с $25,9 \pm 1,3$ до $18,3 \pm 0,7$ мм рт. ст. Осложнения: интраоперационная офтальмогипертензия — у 1 (2,6%) пациента, пролапс СТ при синустрабекулэктомии — 0, гифема — у 7 (17,9%), ЦХО — у 6 (15,4%), сублюксация ИОЛ — у 1 (2,6%).

Заключение: использование предложенной методики отдавливания СТ вискоэластиком в зоне отсутствия цинновых связок во время синустрабекулэктомии снизило риск пролапса СТ, уменьшило количество осложнений и улучшило гипотензивный эффект.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, катаракта, факоэмульсификация, синустрабекулэктомия, интраокулярная линза, внутриглазное давление.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ивачёв Е.А., Кочергин С.А. Двухэтапное хирургическое лечение катаракты с дефектом связочного аппарата хрусталика и некомпенсированной глаукомой. Клиническая офтальмология. 2024;24(4):177–184. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-3

Two-stage surgical treatment of cataracts with weakness of the lenticular zonular apparatus and uncompensated glaucoma

Е.А. Ivachev^{1,2}, S.A. Kochergin³¹Penza State University, Penza, Russian Federation²Clinical Hospital "RZD-Meditsina" of the city of Penza, Penza, Russian Federation³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to improve the hypotensive effect of trabeculectomy in patients with uncompensated glaucoma and weak lenticular zonular apparatus by preventing intraoperative vitreous body (VB) prolapse.

Patients and Methods: all the patients were divided into 3 groups: Group 1 (n=24) - the first stage was trabeculectomy, the second one represented phacoemulsification with an intraocular lens (IOL) implantation; Group 2 (n=29) initially underwent lensectomy followed by trabeculectomy; Group 3 (n=39) experienced lensectomy and, then, trabeculectomy as per the proposed technique. Initial stages of trabeculectomy were performed according to the conventional procedure. After cutting out a deep scleral flap without penetration into the anterior chamber, a cohesive viscoelastic was injected using a cannula under the iris through corneal paracentesis already formed during

phacoemulsification into the area of the posterior chamber in the projection of the future coloboma and fistula; then, the internal scleral flap was removed with the opening of the anterior chamber, the iris was inserted into the fistula, after that, the coloboma was formed; a part of viscoelastic was evacuated through the fistula without VB prolapse. By pushing the VB into the vitreal cavity with viscoelastic, the VB prolapse into the formed fistula was prevented. Interrupted sutures were placed on the sclera and conjunctiva. The postoperative follow-up was 24 months.

Results: as for the Group 1, the best corrected visual acuity (BCVA) improved from 0.31 ± 0.1 to 0.41 ± 0.05 , and IOP decreased from 25.3 ± 1.1 to 19.3 ± 0.9 mmHg. Complications: intraoperative ocular hypertension — 3 (12.5%), VB prolapse during trabeculectomy — 8 (33.3%), hyphema — 5 (20.8%), ciliochoroidal detachment (CCD) — 4 (16.7%), IOL subluxation — 3 (12.5%). In the Group 2, BCVA improved from 0.29 ± 0.07 to 0.34 ± 0.07 , and IOP decreased from 26.8 ± 1.6 to 18.7 ± 0.4 mmHg. Complications: intraoperative ocular hypertension — 1 (3.4%), VB prolapse during trabeculectomy — 3 (10.3%), hyphema — 8 (27.6%), CCD — 6 (20.7%), IOL subluxation — 2 (6.9%). In the Group 3, BCVA improved from 0.34 ± 0.09 to 0.41 ± 0.08 , and IOP decreased from 25.9 ± 1.3 to 18.3 ± 0.7 mmHg. Complications: intraoperative ocular hypertension — 1 (2.6%), VB prolapse during trabeculectomy — 0, hyphema — 7 (17.9%), CCD — 6 (15.4%), IOL subluxation — 1 (2.6%).

Conclusion: the proposed technique of VB pressing with viscoelastic in the area of absence of the zonules of Zinn during trabeculectomy reduced VB prolapse risk, decreased a number of complications and improved the hypotensive effect.

KEYWORDS: glaucoma, cataract, phacoemulsification, trabeculectomy, intraocular lens, intraocular pressure.

FOR CITATION: Ivachev E.A., Kochergin S.A. Two-stage surgical treatment of cataracts with weakness of the lenticular zonular apparatus and uncompensated glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(4):177–184 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-3

ВВЕДЕНИЕ

В практике офтальмолога осложненная катаракта и глаукома являются распространенным сочетанием заболеваний, частота которого составляет от 14,6 до 76% [1–3]. У таких пациентов дефект связочного аппарата хрусталика наблюдается в 34–43% случаев [4–7]. Анализ литературы показывает высокую встречаемость глаукомы у пациентов при факоэмульсификации хрусталика с частичной несостоятельностью связочного аппарата — в 30 из 86 случаев [8]. При выраженной нестабильности капсульного мешка обычно проводится его удаление с дальнейшим подшиванием интраокулярной линзы (ИОЛ) или фиксацией в передней камере [9].

Таким образом, экстракция катаракты у пациентов с нестабильностью связочного аппарата хрусталика и некомпенсированной глаукомой имеет сложности, которые необходимо учитывать при выборе хирургической тактики.

Для снижения риска интраоперационных осложнений и более комфортного удаления хрусталика при слабости цинновых связок в процессе факоаспирации в 14,7% случаев используют крючкообразные ирисретракторы [4]. Для стабилизации и расправления капсульного мешка, предупреждения его коллапса, а также предотвращения выхода стекловидного тела (СТ) в переднюю камеру в 27–100% случаев интракапсулярно имплантируют капсульное кольцо [4, 10–12].

Хирургия глаукомы у пациентов со слабостью связочного аппарата хрусталика также имеет свои нюансы, которые требуют особого внимания.

В зарубежной литературе встречаются единичные работы, которые освещают проблему антиглаукомной хирургии в глазах с нестабильностью цинновых связок. Так, V.W.K. Ng et al. [13] демонстрируют выпячивание радужки в фистулу трабекулярного аппарата, в связи с чем формируется сквозная колобома радужки. Данная манипуляция провоцирует пролапс СТ через колобому радужки в фистулу трабекулы. Далее образуется грыжа СТ в интрасклеральном ложе с выходом через поверхностный склеральный лоскут. Авторы работы объясняют пролапс СТ в колобому радужки и фистулу трабекулы дефектом связочного аппарата хрусталика в указанном месте. Это выпадение СТ в последующем снизило гипотензивный эффект операции из-за частичной блокировки сформированных путей оттока внутриглазной жидкости.

В большинстве случаев подвывих хрусталика диагностируется на дооперационном этапе. Учитывая это, во время операции можно предотвратить пролапс СТ в операционную фистулу. Нами предложена методика, которая позволяет стабилизировать положение СТ в области дефекта цинновых связок хрусталика.

Цель исследования: улучшить гипотензивный эффект синустрабекулэктомии у пациентов с некомпенсированной глаукомой и нестабильностью связочного аппарата хрусталика за счет предотвращения интраоперационного пролапса СТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 92 пациента с сочетанной патологией — некомпенсированной глаукомой и катарактой, осложненной нестабильностью связочного аппарата (информированное согласие от пациентов было получено, исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 25 от 17.06.2024)). Количество женщин составило 33,7% (n=31), мужчин — 66,3% (n=61).

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от применявшихся методов лечения (табл. 1):

- ♦ 1-я группа (n=24) — первым этапом проводилась синустрабекулэктомия, вторым этапом — факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ;
- ♦ 2-я группа (n=29) — первоначально сделана лenseктомия с имплантацией ИОЛ, затем — синустрабекулэктомия;
- ♦ 3-я группа (n=39) — первым этапом выполнена факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ, вторым — синустрабекулэктомия по предложенной нами методике [14].

Пациенты всех групп имели 1-ю степень подвывиха хрусталика по классификации дислокаций хрусталика Н.П. Паштаева (1986). При биомикроскопии визуализировались иридо-факодонез, псевдоэксплозии, уменьшение или увеличение глубины передней камеры. Критерием исключения больных являлся подвывих хрусталика с сублюксацией или полной его люксацией.

Пациентам 1-й группы первым этапом проведена синустрабекулэктомия по стандартной методике; через 1 мес. выполнена лenseктомия с имплантацией капсульного кольца и ИОЛ. В 16 (66,7%) наблюдениях из 24 была

Таблица 1. Результаты обследования пациентов всех групп до операции**Table 1.** Results of preoperative examination of patients of all groups

Параметр / Parameter	1-я группа / Group 1 (n=24)	2-я группа / Group 2 (n=29)	3-я группа / Group 3 (n=39)
ВГД, мм рт. ст. / IOP, mm Hg, M±σ	25,3±1,1	26,8±1,6	25,9±1,3
НКОЗ / UCVA, M±σ	0,17±0,12	0,21±0,09	0,23±0,08
МКОЗ / BCVA, M±σ	0,31±0,1	0,29±0,07	0,34±0,09
Кератопахиметрия, мкм Keratopachymetry, μm, Me (min-max)	563 (487–614)	554 (497–598)	549 (489–586)
Стадия глаукомы: / Stage of glaucoma, n (%): развитая / moderate далеко зашедшая / advanced	5 (20,8) 19 (79,2)	2 (6,9) 27 (93,1)	6 (15,4) 33 (84,6)
LOCS III, n (%): NC 1–3 NC 4–5 NC 6	3 (12,5) 19 (79,2) 2 (8,3)	6 (20,7) 22 (75,9) 1 (3,4)	5 (12,8) 31 (79,5) 3 (7,7)

Примечание. ВГД — внутриглазное давление, НКОЗ — некорригированная острота зрения, МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения, LOCS III — The Lens Opacities Classification System III.

Note. IOP — intraocular pressure, UCVA — uncorrected visual acuity, BCVA — best corrected visual acuity, LOCS III — The Lens Opacities Classification System III.

имплантирована Akreos Adapt AO (Bausch&Lomb, США), в 8 (33,3%) — Acryfold 601 (Appasamy ocular devices LTD, Индия).

Пациентам 2-й группы первым этапом проведения факэмульсификация с имплантацией капсульного кольца и ИОЛ, через 2 нед. выполнена синустрабекулэктомия по стандартной методике. Двадцати (69%) больным из 29 была имплантирована Akreos Adapt AO (Bausch&Lomb, США), 9 (31%) — Acryfold 601 (Appasamy ocular devices LTD, Индия).

Пациентам 3-й группы первым этапом проведена факэмульсификация с имплантацией капсульного кольца и ИОЛ, через 2 нед. выполнена синустрабекулэктомия по предложенной методике. В 24 (61,5%) из 39 случаев была имплантирована Akreos Adapt AO (Bausch&Lomb, США) и в 15 (38,5%) — Acryfold 601 (Appasamy ocular devices LTD, Индия).

Для расправления сводов капсульного мешка, а также для его стабилизации во время факэмульсификации пациентам всех групп до установления ИОЛ имплантировали капсульное кольцо диаметром 12 мм (рис. 1, 2).

Техника модифицированной операции синустрабекулэктомии

Начальные этапы синустрабекулэктомии проводятся по стандартной схеме: разрезается конъюнктива, формируется поверхностный склеральный лоскут на 1/3 глубины склеры основанием к лимбу (рис. 3А), затем выкраивается глубокий склеральный лоскут до момента прободения в переднюю камеру (рис. 3В). При помощи канюли через уже сформированный роговичный парацентез во время экстракции катаракты вводится когезивный вискоэластический препарат под радужку в область задней камеры в проекции будущей колобомы и фистулы (рис. 3С, 4). Удаляется внутренний склеральный лоскут со вскрытием передней камеры, в фистулу вставляется радужка (рис. 3Д). Затем формируется колобома радужки, часть вискоэластика эвакуируется через фистулу без выпадения СТ (рис. 3Е, 5). При отдавливании вискоэластиком СТ в витреальную

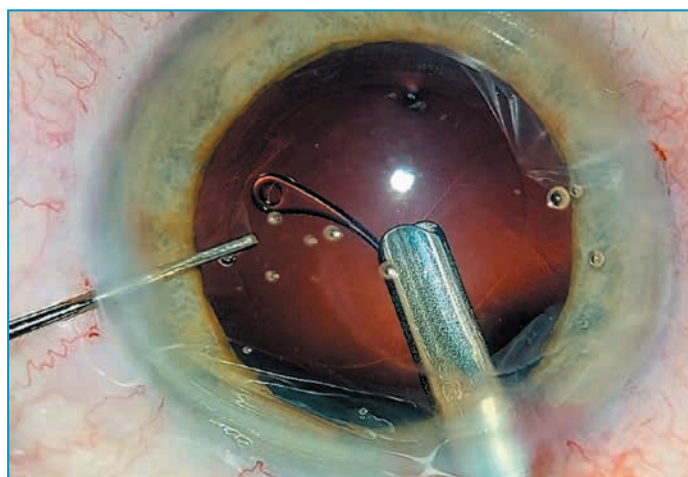


Рис. 1. Имплантация капсульного кольца в капсульный мешок

Fig. 1. Implantation of a capsule ring into a capsule bag



Рис. 2. Завершающий этап факэмульсификации: капсульное кольцо и ИОЛ в капсульном мешке

Fig. 2. The final stage of phacoemulsification — a capsule ring and an intraocular lens in a capsular bag

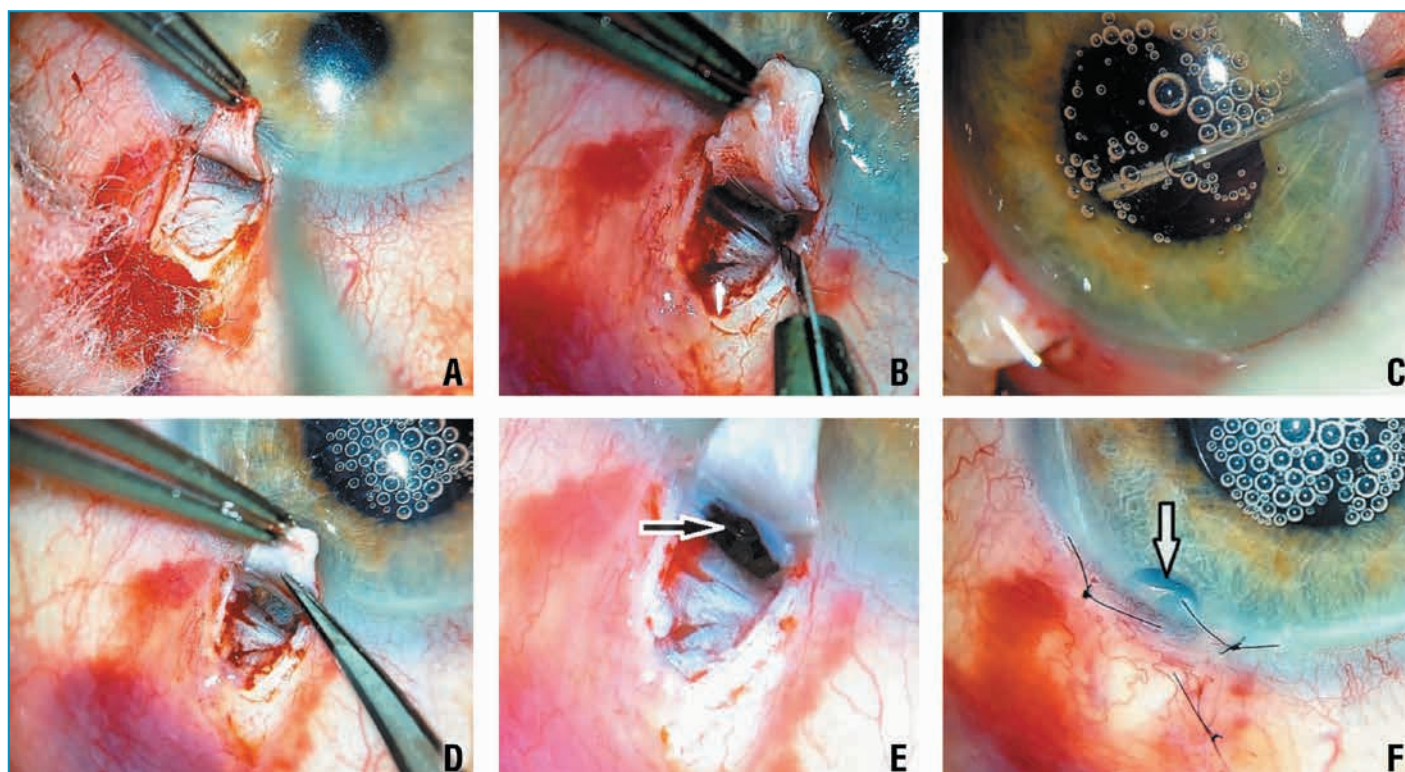


Рис. 3. Техника предложенной синустрабекулэктомии.

А — формирование поверхностного склерального лоскута; В — выкраивание глубокого лоскута склеры до вскрытия передней камеры; С — введение вискоэластика через парацентез роговицы под радужку в область задней камеры в проекции будущей колобомы и фистулы; D — удаление внутреннего склерального лоскута со вскрытием передней камеры, вставление радужки в фистулу; Е — формирование колобомы; часть вискоэластика эвакуируется из задней камеры (стрелкой указано капсульное кольцо внутри капсульного мешка); F — на склеральный лоскут и конъюнктиву наложены узловые швы 10/0 (в просвете колобомы стрелкой указано капсульное кольцо, расположенное интракапсулярно)

Fig. 3. Proposed trabeculectomy technique.

A — a superficial scleral flap formation; B — cutting out a deep scleral flap before opening the anterior chamber; C — viscoelastic introduction through corneal paracentesis under the iris into the area of the posterior chamber in the projection of the future coloboma and fistula; D — the internal scleral flap removal with opening of the anterior chamber, the iris insertion into the fistula; E — coloboma formation; part of the viscoelastic is evacuated from the posterior chamber (the arrow indicates the capsule ring inside the capsular bag); F — 10/0 Interrupted sutures are applied on the scleral flap and conjunctiva (the arrow indicates the capsule ring located intracapsularly in the lumen of the coloboma)

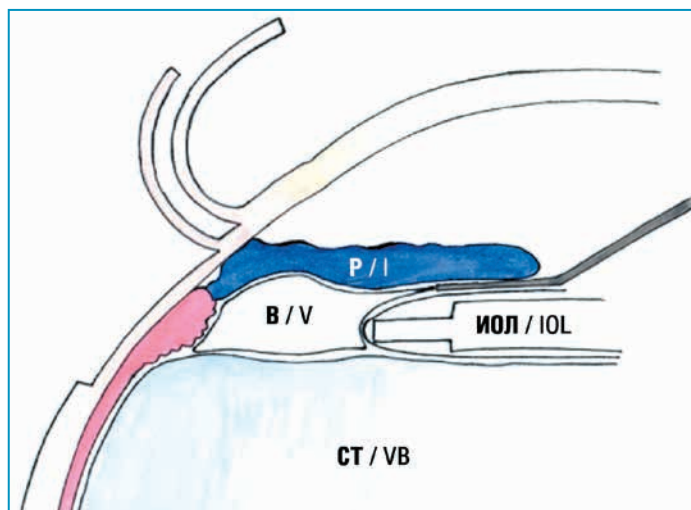


Рис. 4. Стекловидное тело, отодвинутое вискоэластиком в витреальную полость

Здесь и далее: В — вискоэластик, Р — радужка, СТ — стекловидное тело, ИОЛ — интраокулярная линза

Fig. 4. Vitreous body pressed by viscoelastic into the vitreous cavity

Here and below: V — viscoelastic, I — iris, VB — vitreous body, IOL — intraocular lens

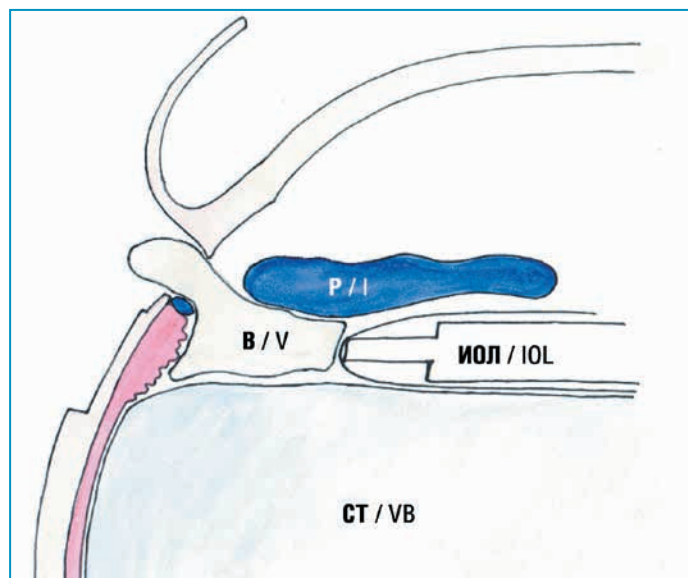


Рис. 5. Эвакуируемая часть вискоэластика в фистулу склеры без выпадения СТ после формирования колобомы

Fig. 5. The part of the viscoelastic evacuated into the scleral fistula without VB prolapse after the coloboma formation

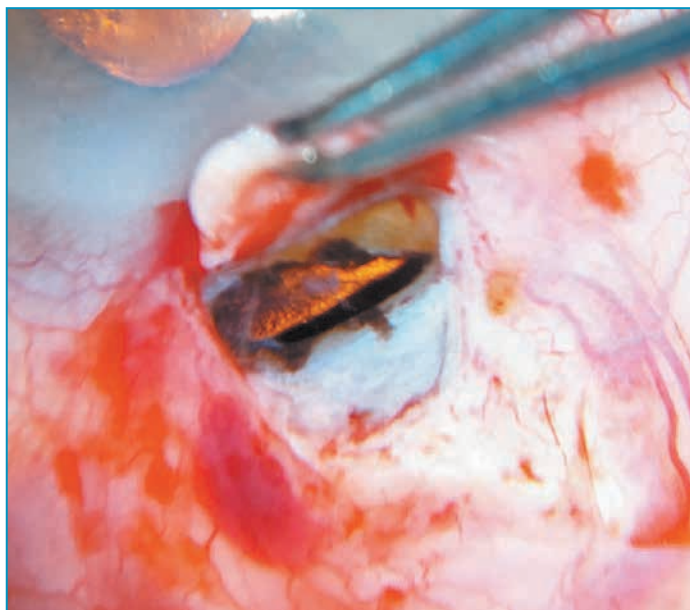


Рис. 6. Отсутствие цинновых связок капсульного мешка в проекции базальной колобомы

Fig. 6. In the projection of the basal coloboma, absence of the zonules of Zinn of the capsular bag is noted

полость проводится профилактика пролапса СТ в сформированную фистулу. Поверхностный склеральный лоскут укладывается в склеральное ложе. Накладываются узловые швы на склеру и конъюнктиву (рис. 3F). Проводится гидратация парацентеза роговицы. Длительность наблюдения составила 24 мес.

Для количественных признаков уровня ВГД и остроты зрения статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 10 для Windows. Если распределение соответствовало нормальному, то данные были представлены в виде $M \pm \sigma$ и применялись параметрические критерии, в противном случае — в виде медианы и минимального и максимального значений, применялись непараметрические критерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По статистическим данным отделения, на базе которого выполнялось исследование, сочетание катаракты с нестабильностью связочного аппарата хрусталика и некомпенсированной глаукомой наблюдалось в 57% случаев. При выполнении синустрабекулэктомии у пациентов данной категории было выявлено отсутствие цинновых связок в просвете базальной колобомы в проекции фистулы (рис. 6). При повреждении передней гиалоидной мембраны СТ возникает риск пролапса СТ в сформированную фистулу (рис. 7). Это может повлечь за собой выпадение капсульного мешка с радужкой.

На рисунке 8 представлен клинический случай синустрабекулэктомии на глазу с артефакцией и несостоятельностью связочного аппарата капсульного мешка, в котором после формирования базальной колобомы произошло выпадение СТ с экватором фиброзированного капсульного мешка и радужкой.

У пациентов всех групп на этапе фактоэмульсификации с имплантацией ИОЛ встречалось интраоперационное осложнение в виде офтальмогипертензии (табл. 2). Повышение ВГД явилось результатом синдрома девиации

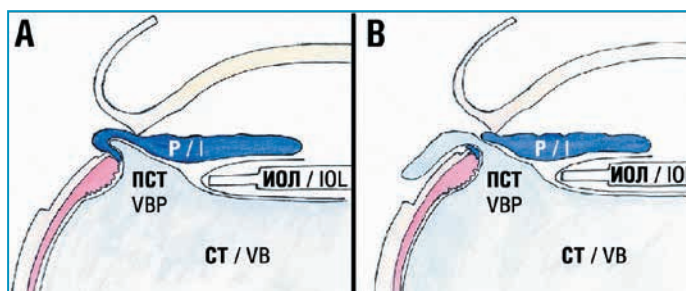


Рис. 7. Пролапс СТ: А — пролапс радужки с грыжей СТ; В — выпадение СТ в сформированную фистулу

ПСТ — пролапс СТ

Fig. 7. Vitreous body prolapse: A — iris prolapse with VB hernia; B — VB prolapse into a formed fistula

VBP — vitreous body prolapse

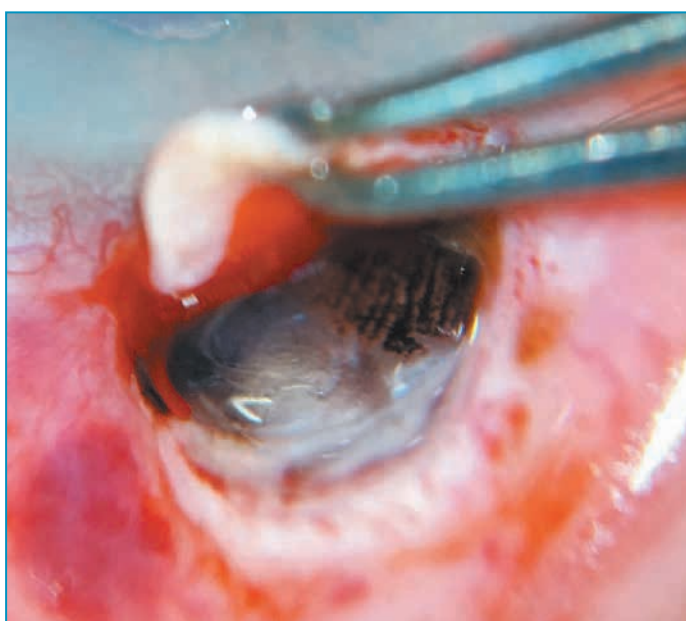


Рис. 8. Пролапс СТ с выпадением экватора капсульного мешка и радужкой в сформированную фистулу при синустрабекулэктомии

Fig. 8. VB prolapse associated with the capsular bag equator and the iris penetration into the formed fistula during trabeculectomy

инфузионных потоков, при котором происходило уменьшение глубины передней камеры за счет скопления жидкости в ретролентальном пространстве и гидратации СТ [15]. Данный механизм возникает при слабости связочного аппарата хрусталика, а также при удлинении процесса экстракции хрусталика с пролонгацией интраоперационной ирригации инфузионного раствора [16–18]. В нашем исследовании офтальмогипертензия наблюдалась в 12,5% случаев у пациентов 1-й группы, в 3,4% — 2-й и в 2,6% — 3-й (см. табл. 2). Во всех случаях повышение интраоперационного ВГД возникало до имплантации ИОЛ, поэтому для снижения ВГД требовалось проведение частичной витрэктомии, после чего капсульное кольцо и ИОЛ имплантировались в наполненный вискоэластиком капсульный мешок.

На этапе синустрабекулэктомии у пациентов встречался пролапс СТ через базальную колобому и фистулу склеры. Самая высокая частота данного осложнения была у пациентов 1-й группы — 33,3% (см. табл. 2). Причиной явилось

Таблица 2. Частота интра- и послеоперационных осложнений в группах наблюдения
Table 2. Frequency of intra- and postoperative complications in observation groups

Параметр Parameter	1-я группа Group 1 (n=24)	2-я группа Group 2 (n=29)	3-я группа Group 3 (n=39)
Интраоперационные осложнения, n (%) / Intraoperative complications, n (%)			
Офтальмогипертензия при ленсэктомии / Ocular hypertension during lensectomy	3 (12,5)	1 (3,4)	1 (2,6)
Пролапс СТ при синустрабекулэктомии / VB prolapse during trabeculectomy	8 (33,3)	3 (10,3)	0
Послеоперационные осложнения (24 мес. наблюдения), n (%) / Postoperative complications (24-months follow-up), n (%)			
Гифема после синустрабекулэктомии / Post-trabeculectomy hyphema	5 (20,8)	8 (27,6)	7 (17,9)
ЦХО после синустрабекулэктомии / Post-trabeculectomy ciliochoroidal detachment	4 (16,7)	6 (20,7)	6 (15,4)
Сублюксация ИОЛ / IOL subluxation	3 (12,5)	2 (6,9)	1 (2,6)
Фимоз капсулорексиса / Capsulorhexis phimosis	4 (16,7)	1 (3,4)	2 (5,1)

Таблица 3. Послеоперационная динамика ВГД и остроты зрения
Table 3. Postoperative course of IOP and visual acuity

Параметр Parameter	6 мес. / 6 months			12 мес. / 12 months			24 мес. / 24 months		
	1-я группа Group 1 (n=24)	2-я группа Group 2 (n=29)	3-я группа Group 3 (n=39)	1-я группа Group 1 (n=24)	2-я группа Group 2 (n=29)	3-я группа Group 3 (n=39)	1-я группа Group 1 (n=24)	2-я группа Group 2 (n=29)	3-я группа Group 3 (n=39)
ВГД / IOP, М±σ	18,6±0,8*	18,0±0,7*	17,9±0,9*	19,5±0,6*	18,9±0,5*	18,4±0,8*	19,3±0,9*	18,7±0,4*	18,3±0,7*
НКОЗ / UCVA, М±σ	0,41±0,06*	0,32±0,07*	0,38±0,06*	0,45±0,04*	0,31±0,05*	0,4±0,05*	0,39±0,08*	0,33±1,1*	0,39±0,09*
МКОЗ / BCVA, М±σ	0,43±0,08*	0,36±0,09*	0,44±0,06*	0,48±0,05*	0,38±0,04*	0,42±0,06*	0,41±0,05*	0,34±0,07*	0,41±0,08*
Пациенты на гипотензив- ной терапии, n (%) Antihypertensive therapy patients, n (%)	9 (37,5)	7 (24,1)	6 (15,4)	14 (58,3)	13 (44,8)	15 (38,5)	19 (79,2)	22 (75,9)	23 (59)
Повторная синустрабекулэкто- мия, n (%) Repeated trabeculectomy, n (%)	1 (4,2)	0	0	3 (12,5)	1 (3,4)	0	6 (25)	3 (10,3)	2 (5,1)

Примечание. * — $p<0,05$ в сравнении с дооперационными показателями.
Note. * — $p<0.05$ in comparison with preoperative values.

первоочередное проведение синустрабекулэктомии, а затем факоэмульсификации с имплантацией капсульного кольца и ИОЛ. Растяжение кольцом экватора капсульного мешка приближает его к цилиарному телу, тем самым уменьшая просвет дефекта цинновых связок, через которую происходит пролапс СТ. Наличие капсульного кольца уменьшает риск вставления грыжи СТ в базальную колобому и сформированную фистулу. Это подтверждается уменьшением частоты пролапса СТ при синустрабекулэктомии у пациентов 2-й группы до 10,3% (см. табл. 2). Данным больным первым этапом проведена факоэмульсификация с имплантацией капсульного кольца и ИОЛ. Растяжение мешка капсульным кольцом позволило уменьшить риск грыжи СТ в колобому и фистулу на 20%.

Анализируя два интраоперационных осложнения (офтальмогипертензия при факоэмульсификации и пролапс СТ при синустрабекулэктомии) у пациентов 1-й группы, отметили, что относительно высокий процент офтальмогипертензии при факоэмульсификации (12,5%) наблюдался у больных с предшествующим пролапсом СТ

при синустрабекулэктомии. Это объясняется изменением витреолентикулярного интерфейса за счет смещения СТ в область фистулы склеры после синустрабекулэктомии. Любое нарушение структуры СТ может приводить к синдрому девиации инфузионных потоков с повышением ВГД [19].

У пациентов 3-й группы повышение ВГД в момент факоэмульсификации составило 2,6% (см. табл. 2). Во время синустрабекулэктомии у больных данной группы проводилось отдаливание СТ по предложенной методике, что позволило полностью избежать развития пролапса СТ.

В раннем послеоперационном периоде наблюдались незначительная гифема (1-я группа — у 5 (20,8%), 2-я группа — у 8 (27,6%), 3-я группа — у 7 (17,9%)), которая лизировалась в течение 1 нед., и цилиохориоидальная отслойка (ЦХО) (1-я группа — у 4 (16,7%), 2-я группа — у 6 (20,7%), 3-я группа — у 6 (15,4%)), которая потребовала проведения задней трепанации склеры (см. табл. 2). В отдаленном периоде у пациентов всех групп наблюдались осложнения, связанные с комплексом «ИОЛ — капсульный мешок»:

сублюксация ИОЛ и фимоз капсулорексиса (см. табл. 2). При сублюксации ИОЛ проводилась центрация линзы с подшиванием ее к радужке. При фимозе капсулорексиса проводилась YAG-лазерная капсулотомия путем нанесения радиальных насечек по краю рексиса [20].

Через 24 мес. после хирургических вмешательств ВГД у пациентов 1-й группы составило $19,3 \pm 0,9$, 2-й группы — $18,7 \pm 0,4$, 3-й группы — $18,3 \pm 0,7$ мм рт. ст. (табл. 3). Стоит отметить, что за весь срок наблюдения у больных исследуемых групп ВГД компенсировалось до «давления цели» с учетом стадии глаукомы и кератопакхиметрии. Для этого пациентам 1-й группы потребовалось назначение гипотензивной терапии (комбинации препаратов групп ингибиторов карбоангидразы, β -адреноблокаторов, аналогов простагландина) в 79,2% случаев, 2-й группы — в 75,9%, 3-й группы — в 59%. Повторная антиглаукомная операция проведена у 6 (25%) больных 1-й группы, у 3 (10,3%) — 2-й группы, у 2 (5,1%) — 3-й группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование предложенной методики отдаления СТ вискоэластиком в зоне отсутствия цинновых связок во время синустрабекулэктомии снизило риск пролапса СТ в базальную мембрану и фистулу. В связи с этим отсутствует блок сформированных путей оттока СТ и увеличивается гипотензивный эффект синустрабекулэктомии. В течение 2 лет наблюдения за пациентами снижена частота послеоперационного применения гипотензивных лекарственных средств до 59% случаев и повторной антиглаукомной операции до 5,1% по сравнению с пациентами 1-й группы (79,2 и 25% соответственно) и 2-й группы (75,9 и 10,3% соответственно). За счет стабилизации витреолентикулярного интерфейса у больных 3-й группы снижается риск развития синдрома девиации инфузионных потоков, тем самым уменьшая частоту возникновения офтальмогипертензии во время ленсэктомии до 2,6% по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп, где она составила 12,5 и 3,4% соответственно.

Данная относительно несложная методика может быть применена всеми достаточно опытными хирургами, что позволит значительно снизить общее количество осложнений у пациентов этой категории.

Литература / References

- Бикбов М.М., Суркова В.К., Хуснитдинов И.И., Чайка О.В. Результаты применения дренажа Ahmed при рефрактерной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2013;14(3):98–100.
- Bikbov M.M., Surkova V.K., Husnitdinov I.I., Chaika O.V., Orenburkina O.I., Dзамантаева Sh.D. Results of implantation of drainage system Ahmed in patients with refractory glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2013;14(3):98–100 (in Russ.).
- Иошин И.Э., Толчинская А.И. Хирургическое лечение пациентов с двухсторонней катарактой. *Офтальмохирургия*. 2013;2:10–15.
- Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I. Surgical treatment of patients with bilateral cataracts. *Ophthalmosurgery*. 2013;2:10–15 (in Russ.).
- Ling J.D., Bell N.P. Role of Cataract Surgery in the Management of Glaucoma. *International Ophthalmology Clinics*. 2018;58(3):87–100. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000234
- Куликов А.Н., Чурашов С.В., Даниленко Е.В. и др. Сравнительная оценка вариантов хирургического лечения катаракты, осложненной слабостью связочного аппарата хрусталика. *Офтальмология*. 2020;17(3s):577–584. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3S-577-584
- Kulikov A.N., Churashov S.V., Danilenko E.V. et al. Comparative Analysis of Cataract Phacoemulsification, Complicated with the Zonular Weakness. *Ophthalmology*. 2020;17(3s):577–584 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3S-577-584
- Паштаев Н.П., Куликов И.В. Хирургия катаракты с подвывихом хрусталика. *Практическая медицина*. 2017;9(2):155–157.
- Pashtaev N.P., Kulikov I.V. Subluxated cataract surgery. *Practical medicine*. 2017;9(2):155–157 (in Russ.).

- Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Алгоритм прогнозирования повышения внутриглазного давления после факэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2021;20(4):27–36. DOI: 10.53432/2078-4104-2021-20-4-27-36
- Postupaeva N.V., Sorokin E.L., Pashentsev I.E. Algorithm for predicting an increase in intraocular pressure after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal Glaucoma*. 2021;20(4):27–36 (in Russ.). DOI: 10.53432/2078-4104-2021-20-4-27-36
- Desai M.A., Lee R.K. The medical and surgical management of pseudoexfoliation glaucoma. *International ophthalmology clinics*. 2008;48(4):95–113. DOI: 10.1097/IIO.0b013e318187e902
- Малюгин Б.Э., Пантелеев Е.Н., Хапаева Л.Л., Савенков С.Г. Результаты смешанной цилиокапсулярной фиксации трехчастной ИОЛ при факэмульсификации у пациентов с несостоятельностью связочного аппарата хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2023;1:6–17. DOI: 10.25276/0235-4160-2023-1-6-17
- Malyugin B.E., Pantelev E.N., Khapaeva L.L., Savenkov S.G. Mixed ciliary-capsular fixation of a three-piece IOL during phacoemulsification in patients with the lenticular ligamentous-capsular system's failure. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2023;1:6–17 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2023-1-6-17
- Розукулов В.У., Савранова Т.Н., Юсупов А.Ф. Факэмульсификация катаракты при несостоятельности капсульного мешка. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(4):66–71. DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-66-71
- Rozukulov V.U., Savranova T.N., Yusupov A.F. Phacoemulsification of cataract in the case of capsular bag damage. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(4):66–71 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-66-71
- Иошин И.Э., Толчинская А.И., Дубровская С.А. Бесшовная иридокапсулярная фиксация ИОЛ при подвывихе хрусталика (предварительное сообщение). *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):19–25. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-19-25
- Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Dubrovskaya S.A. Seamless iridocapsular fixation of IOL in patients with lens subluxation (preliminary report). *Russian ophthalmological journal*. 2019;12(2):19–25 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-19-25
- Ивачев Е.А. Особенности хирургии катаракты и послеоперационного периода у пациентов с глаукомой (сообщение 1). *Национальный журнал глаукома*. 2022;21(3):49–56. DOI: 10.53432/2078-4104-2022-21-3-49-56
- Ivachev E.A. Features of cataract surgery and the postoperative period in patients with glaucoma (part 1). *National Journal glaucoma*. 2022;21(3):49–56 (in Russ.). DOI: 10.53432/2078-4104-2022-21-3-49-56
- Малюгин Б.Э., Покровский Д.Ф., Семакина А.С. Клинико-функциональные результаты иридокапсулярной фиксации ИОЛ при дефектах связочного аппарата хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2017;1:10–15. DOI: 10.25276/0235-4160-2017-1-10-15
- Malyugin B.E., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S. Clinical outcomes of the biplanar intraocular fixation in eyes with severe zonular defects. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;1:10–15 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2017-1-10-15
- Ng V.W.K., Chan J.C.W., Li K.K.W. Association between endoscopic cyclophotocoagulation and vitreous prolapse in trabeculectomy: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):143. DOI: 10.1186/s12886-022-02363-5
- Ивачев Е.А., Ивачева О.Т. Профилактика пролапса стекловидного тела во время антиглаукомной операции проникающего типа. Патент RU 2813040 C1. Опубликовано: 06.02.2024. Бюл. № 4.
- Ivachev E.A., Ivacheva O.T. Prevention of vitreous prolapse during penetrating antiglaucoma surgery. Patent RU 2813040 C1. Published 06.02.2024. Bull. #4 (in Russ.).
- Bellucci R. Vitreous hydration: often a hidden complication of cataract surgery. *Cataract Refract Surg Today*. 2006;8:26–28.
- Grzybowski A., Kanczler P. Acute and chronic fluid misdirection syndrome: pathophysiology and treatment. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(1):135–154. DOI: 10.1007/s00417-017-3837-0
- Kawasaki S., Suzuki T., Yamaguchi M. et al. Disruption of the posterior chamber — anterior hyaloid membrane barrier during phacoemulsification and aspiration as revealed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(4):465–470. DOI: 10.1001/archophthol.2008.594
- Kawasaki S., Tasaka Y., Suzuki T. et al. Influence of elevated intraocular pressure on the posterior chamber-anterior hyaloid membrane barrier during cataract operations. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):751–757. DOI: 10.1001/archophthol.2011.115
- Корелина В.Е., Самкович Е.В. Синдром избыточного натяжения передней капсулы хрусталика в артифактных глазах. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;1:42–44.
- Korelina V.E., Samkovich E.V. Syndrome of excessive anterior lens capsule contraction in pseudophakic eyes. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2018;1:42–44 (in Russ.).
- Егорова Е.В., Ребриков И.С. Синдром девиации инфузионных потоков: современное состояние вопроса. *Офтальмохирургия*. 2022;4:74–84. DOI: 10.25276/0235-4160-2022-4-74-84
- Egorova E.V., Rebrikov I.S. Infusion misdirection syndrome: the current state of the issue. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;4:74–84 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2022-4-74-84

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ивачёв Евгений Александрович — к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии с курсом офтальмологии и оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПГУ»; 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; заведующий офтальмологическим отделением ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина»; 440600, Россия, г. Пенза, ул. Урицкого, д. 118; ORCID iD 0000-0001-5662-4195

Кочергин Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-8913-822X

Контактная информация: Ивачев Евгений Александрович, eivachov1@yandex.ru

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.08.2024.

Поступила после рецензирования 17.09.2024.

Принята в печать 10.10.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgenii A. Ivachev — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Maxillofacial Surgery with the Ophthalmology and Otorhinolaryngology Course, Penza State University; 40, Krasnaya str., Penza, 440026, Russian Federation; Head of the Ophthalmological Department, Clinical Hospital "RZD-Meditsina" of the city of Penza; 118, Uritsky str., Penza, 440600, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5662-4195

Sergey A. Kochergin — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8913-822X

Contact information: Evgenii A. Ivachev, eivachov1@yandex.ru

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 23.08.2024.

Revised 17.09.2024.

Accepted 10.10.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-4

Неоваскулярная глаукома как осложнение протонной терапии увеальной меланомы

И.Е. Панова^{1,2,3}, Е.М. Свистунова¹, Н.А. Воробьев^{2,4}, Е.В. Самкович¹, Н.И. Мартынова⁴,
А.А. Быховский¹

¹Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ООО «АДЦ МИБС», Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать возможные предикторы развития неоваскулярной глаукомы (НВГ) у пациентов с увеальной меланомой (УМ) после протонной терапии (ПТ) с использованием сканирующего карандашного пучка.

Материал и методы: в данном исследовании 29 пациентов (30 глаз) с УМ в возрасте от 23 до 87 лет получали курс ПТ в режиме гипофракционирования в суммарной дозе 49 Гр за 7 фракций ($BED_{0.6}=620$ Гр; $EQD2=143$ Гр). После лечения у 26 пациентов развились лучевые осложнения в различные сроки, в ряде случаев они имели сочетанный характер. Офтальмогипертензия была зафиксирована у 13 пациентов, из которых у 9 развилась НВГ. Оценку предикторов развития НВГ проводили в группе пациентов с НВГ (исследуемая группа (ИГ) 1) и без НВГ (ИГ 2) при сроке наблюдения от 6 мес. (22 человека) после окончания курса ПТ.

Результаты исследования: в группе с НВГ статистически значимо чаще встречались более низкие показатели максимально корригируемой остроты зрения и суммы выпадения поля зрения по 8 меридианам (в градусах), наличие прорыва мембраны Бруха до начала лечения, а также более развитая стадия заболевания ($p<0,05$).

Заключение: в ходе исследования были выявлены некоторые возможные предикторы развития НВГ, которые следует учитывать при отборе пациентов для проведения ПТ с использованием сканирующего карандашного пучка в органосохранном лечении УМ. Дальнейшее изучение данного вопроса на большей когорте пациентов и более длительное наблюдение за ними позволят определить дополнительные факторы риска возникновения НВГ и разработать математическую прогностическую модель развития данного осложнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: меланома хориоидеи, протонная терапия, увеальная меланома, офтальмоонкология, неоваскулярная глаукома, лучевые осложнения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Панова И.Е., Свистунова Е.М., Воробьев Н.А., Самкович Е.В., Мартынова Н.И., Быховский А.А. Неоваскулярная глаукома как осложнение протонной терапии увеальной меланомы. Клиническая офтальмология. 2024;24(4):185–192. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-4

Neovascular glaucoma as a complication of proton therapy for uveal melanoma

I.E. Panova^{1,2,3}, E.M. Svistunova¹, N.A. Vorobyov^{2,4}, E.V. Samkovich¹, N.I. Martynova⁴,
A.A. Bykhovsky¹

¹Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russian Federation

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

³North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

⁴Medical and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate possible predictors of neovascular glaucoma (NVG) in patients with uveal melanoma (UM) after pencil-beam scanning proton therapy (PT).

Patients and Methods: 29 UM patients (30 eyes; age: 23–87 years) received a course of hypofractionated PT at a total dose of 49 Gy in 7 fractions ($BED_{0.6}=620$ Gy; $EQD2=143$ Gy). After the therapy, radiation-related complications developed in 26 patients at various times, and in some cases they affected multiple systems. Ocular hypertension was reported in 13 patients, and NVG developed in 9 of them. NVG predictors were evaluated in groups of NVG patients (Study Group/SG 1) and non-NVG ones (SG 2) with a ≥ 6 -month follow-up ($n=22$) after the end of the PT course.

Results: the NVG group demonstrated lower best corrected visual acuity (BCVA) and total visual field loss (along 8 meridians, in degrees) values, as well as pre-treatment Bruch's membrane rupture and more advanced stage of the disease significantly ($p<0.05$) more often than the non-NVG group.

Conclusion: the study revealed some possible predictors of neovascular glaucoma development that should be considered to select patients for pencil-beam scanning PT in terms of organ preservation UM treatment. Further study of the issue in a larger patient cohort and a longer follow-up will provide identification of additional risk factors for NVG and generation of a mathematical prediction model of the complication development.

KEYWORDS: choroidal melanoma, proton therapy, uveal melanoma, ocular oncology, neovascular glaucoma, radiation-related complications.

FOR CITATION: Panova I.E., Svistunova E.M., Vorobyov N.A., Samkovich E.V., Martynova N.I., Bykhovsky A.A. Neovascular glaucoma as a complication of proton therapy for uveal melanoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(4):185–192 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-4

ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома (УМ) является наиболее частой первичной внутриглазной злокачественной опухолью, которая локализуется в различных отделах увеального тракта — в хориоидее (90%), цилиарном теле (6%) и радужке (4%), может иметь распространенный характер [1, 2]. Ввиду периферической локализации у 2/3 пациентов опухоль диагностируется поздно — на III–IV стадии заболевания, что в значительной степени ограничивает возможности проведения органосохранного лечения [3, 4]. Для лечения УМ большого размера и при распространенном характере процесса во всем мире, помимо ликвидационного лечения, применяются органосохранные методы: протонная терапия (ПТ), «Гамма-нож», «Кибер-нож», а также комбинированное лечение¹ [5–7].

В настоящий момент используются две методики ПТ — пассивное рассеивание и сканирование карандашным пучком. Для лечения УМ впервые был применен метод пассивного рассеивания, позволяющий доставлять дозу облучения с высокой точностью. Однако его широкое практическое применение ограничено, так как для защиты окружающих тканей требуется изготовление индивидуальных свинцовых коллиматоров, соответствующих форме мишени [8–11]. Перспективным является метод сканирования карандашным пучком, при котором контролируются положение и глубина проникновения пучка, обеспечивающие высокую конформность облучения. Для данной технологии не требуется изготовление индивидуальных устройств для модификации пучка, что упрощает ее применение и снижает общую стоимость лечения [8–12].

К настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт и получены результаты, подтверждающие потенциальную эффективность ПТ при лечении большинства опухолей самых распространенных локализаций, особенно для УМ [13–17]. Несмотря на эффективность лечения, ПТ сопряжена с развитием лучевых осложнений; катаракты, вторичной глаукомы, лучевой ретинопатии, нейропатии, синдрома «сухого глаза» тяжелой степени, гемофтальма, увеита и др. [15, 18–21]. С учетом прогрессирующего течения и сложности терапии неоваскулярной глаукомы (НВГ) ее развитие является основной причиной выполнения вторичной энуклеации [17–21]. По данным литературы, к факторам риска развития НВГ при применении технологии пассивного рассеивания относят размеры опухоли, дозу облучения критических структур глаза, увеличение высоты и протяженности отслойки сетчатки (ОС) после курса ПТ, расстояние от опухоли до макулы или зрительного нерва, кровоизлияния на поверхности опухоли до начала ПТ [19, 21, 23].

Цель исследования: проанализировать возможные предикторы развития НВГ у пациентов с УМ после ПТ с использованием сканирующего карандашного пучка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2021 г. в ООО «ЛДЦ МИБС» методом ПТ с использованием сканирующего карандашного пучка было пролечено 29 пациентов (30 глаз) с УМ в возрасте от 23 до 87 лет, среди них 18 женщин и 11 мужчин. Срок наблюдения варьировал от 1 до 44 мес., все пациенты находились под динамическим наблюдением офтальмоонколога Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» с периодичностью осмотров и клинико-инструментального обследования в 1, 3, 6, 9 и 12 мес.

Диагноз УМ основывался на данных анамнеза, стандартного офтальмологического обследования, а также ультразвукового исследования (УЗИ), в том числе УЗ-доплерографии для оценки характеристики кровоснабжения опухоли. УЗИ выполняли с помощью УЗ-сканера экспертного класса PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, США) линейным высокочастотным широкополосным датчиком L15-7io в рабочем диапазоне частот от 15 до 7 МГц. Исследование осуществляли в соответствии с принципом безопасного применения диагностического УЗ (as low as reasonably achievable (ALARA)) в режиме ограничения интенсивности акустического сигнала, установленном для офтальмологических исследований (механический индекс $MI \leq 0,23$, тепловой индекс $TI \leq 1,0$, $I_{spta,3} < 50$ мВт/см³ согласно руководству пользователя к Affinity 50) с минимальным временем экспозиции. В ходе исследования выполняли серошкальное сканирование (В-режим) глазного яблока и орбиты, с помощью которого можно определить локализацию, форму, экзоструктуру, экзогенность, четкость контуров, размеры опухоли (проминенцию, диаметр основания), наличие или отсутствие экскавации хориоидеи, наличие или отсутствие вторичной ОС, ее высоту и протяженность, наличие или отсутствие признаков экстрабульбарного роста опухоли. В режиме дуплексной доплерографии с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК) энергии отраженного доплеровского сигнала и спектрального доплеровского режима устанавливали отсутствие или наличие сосудистой сети в опухоли, при ее обнаружении визуально определяли количество питающих внутриопухолевых сосудов, особенности сосудистого русла опухоли. По наличию и плотности распределения цветовых картограмм потоков крови у пациентов регистрировались следующие варианты кровотока меланомы хориоидеи (МХ): аваскулярный — отсутствие цветовых потоков в проекции МХ, гиповаскулярный — единичные (1–2) цветовые потоки в проекции опухоли и гипervasкулярный — множественные (3 и более) цветовые потоки в проекции опухоли.

Для выявления экстраокулярной распространенности процесса у всех больных проводили исследование органов брюшной полости и головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), мультиспиральной компьютерной томографии легких (при-

¹ Клинические рекомендации. Увеальная меланома. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://oncologyassociation.ru/wpcontent/uploads/2020/09/uvealnaja_melanoma.pdf (дата обращения: 14.09.2024).

знаков метастатического поражения при первичном обращении не выявлено).

В соответствии с общепринятым стадированием онкологического заболевания по классификации TNM, предложенной Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) [24, 25], распределение пациентов с УМ было следующим: T2aN0M0 — 4 пациента, T3aN0M0 — 6, T3bN0M0 — 11, T4aN0M0 — 3, T4bN0M0 — 6. Распределение больных в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса: IIA стадия — 4 пациента, IIB стадия — 7, IIIA стадия — 14, IIIB стадия — 6.

Курс ПТ проводили по ранее описанной нами методике в режиме гипофракционирования в суммарной дозе 49 Гр за 7 фракций (BED_{0,6}=620 Гр; EQD2=143 Гр) [26]. Предварительно каждому пациенту в рамках топометрической разметки выполняли КТ и МРТ в положении лечения (лежа на спине), моделирование КТ и МРТ, оконтуривание мишени и критических структур, планирование и контроль качества лечебного плана вместе занимали 3 дня для каждого пациента. Иммобилизацию пациента осуществляли с помощью модифицированной термопластической маски с возможностью фиксации взгляда пациента на метке, установленной на фокусном расстоянии. Параметры лечебного плана включали робастное планирование с использованием двух или трех полей и дополнительный отступ 1 мм во всех направлениях с целью компенсации возможных спонтанных движений глазного яблока [26].

Полученные данные, представленные в виде медианы, квартилей и разброса Me [Q1; Q3] (min — max) либо Me [Q1; Q3], были подвергнуты статистическому анализу с использованием непараметрических методов для независимых выборок (для количественных критериев использовали критерий Манна — Уитни, для качественных — χ^2 Пирсона), статистически значимыми различия считали при $p<0,05$. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Exel 2016, AnalystSoft Inc., StatPlus:mac (версия 8).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность лечения определяли подобно градициям оценки целевых очагов солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST), 2009) [27]. Уменьшение размеров опухоли проходило медленно — у 18 пациентов к 9-му месяцу наблюдения регресс составил $42,3\pm17,5\%$.

Лучевые реакции оценивали в зависимости от усиления распространенности вторичной ОС после завершения курса ПТ как умеренные (наличие субтотальной ОС) и выраженные (наличие тотальной ОС). После лечения у 26 пациентов развились лучевые осложнения в различные сроки, в ряде случаев они имели сочетанный характер. Офтальмогипертензия была зафиксирована у 13 пациентов, из которых у 9 развилась НВГ. Предикторы развития НВГ изучены в группе пациентов с НВГ (исследуемая группа (ИГ) 1) и без НВГ (ИГ 2) при сроке наблюдения от 6 мес. (22 человека) после окончания курса ПТ. Клинико-инструментальная характеристика ИГ по изученным качественным и количественным критериям представлена в таблице 1.

На первом этапе исследования для оценки риска развития НВГ у пациентов с УМ после ПТ с использованием сканирующего карандашного пучка был проведен сравнительный анализ количественных признаков в исследуемых группах. Полученные данные представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ количественных признаков показал, что в группе с НВГ статистически значимо чаще встречались более низкие показатели МКОЗ и суммы выпадения поля зрения по 8 меридианам до начала лечения ($p<0,05$) в сравнении с группой без НВГ. Между другими изученными количественными признаками статистически значимой разницы выявлено не было (см. табл. 2).

На следующем этапе сравнивали качественные критерии, данные представлены в таблице 3.

При изучении качественных признаков были выявлены статистически значимо более высокая частота

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов исследуемых групп
Table 1. Clinical and instrumental characteristics of the study groups

Критерий / Criterion	ИГ / SG 1 (n=9)	ИГ 2 / SG 2 (n=13)
Возраст, годы / Age, years	44,0 [40,0; 62,0] (23,0–69,0)	54,0 [45,0; 60,0] (30,0–87,0)
МКОЗ до лечения / Pre-treatment BCVA	0,2 [0,03; 0,4] (0,001–0,8)	0,7 [0,05; 1,0] (0,02–1,0)
Сумма выпадения поля зрения по 8 меридианам, / Total visual field loss (along 8 meridians), °	320 [230; 370] (160,0–520,0)	130 [100; 260] (10,0–450,0)
Высота (толщина) опухоли, мм / Tumor height (thickness), mm	10,0 [8,9; 11,3] (6,1–13,3)	10,5 [8,7; 11,2] (2,0–14,0)
Максимальный базальный диаметр опухоли, мм / Maximum basal tumor diameter, mm	16,1 [13,3; 16,5] (9,5–18,7)	17,0 [13,5; 19,0] (12,0–24,4)
Объем опухоли, см³ / Tumor volume, cm³	16,1 [13,3; 18,7] (0,8–2,4)	17,0 [13,5; 19,0] (0,6–3,4)
Максимальная доза на переднюю камеру, Гр / Maximum dose/anterior chamber, Gy	45,8 [34,0; 48,5] (30–52,5)	50,2 [45,3; 50,9] (19,6–51,6)
Средняя доза на переднюю камеру, Гр / Mean dose/anterior chamber, Gy	29,5 [18,7; 38,4] (14,8–46,4)	40,7 [37,0; 44,5] (11,2–47,5)
Максимальная доза на макулу, Гр / Maximum dose/macula, Gy	45,1 [43,0; 50,3] (38,6–51,2)	43,7 [32,1; 50,1] (1,0–51,3)
Средняя доза на глазное яблоко, Гр / Mean dose/eyeball, Gy	40,9 [39,1; 44,5] (31,8–46,6)	41,5 [38,2; 43,4] (34,4–48,8)
Локализация (МХ/МЦХ/МЦТ) / Localization (CM/CCM/CBM)	6/3/0	4/7/2
Стадия TNM (IIA/IIB/IIIA/IIIB) / TNM stage (IIA/IIB/IIIA/IIIB)	0/5/4/0	2/2/6/3
Прорыв мембраны Бруха (да/нет) / Bruch's membrane rupture (yes/no)	7/2	3/10

Окончание таблицы 1
Table 1 (continued)

Критерий / Criterion	ИГ 1 / SG 1 (n=9)	ИГ 2 / SG 2 (n=13)
Пигментация опухоли (беспигментная/умеренно/густо) Tumor pigmentation (unpigmented/moderate/intense)	2/5/2	1/7/5
Кровоток до лечения (гипер/гипо/аваскулярный) / Pre-treatment blood flow (hyper/hypo/avascular)	9/0/0	11/2/0
Гипертоническая болезнь (да/нет) / Arterial hypertension (yes/no)	3/6	5/8
Сахарный диабет (да/нет) / Diabetes mellitus (yes/no)	1/8	1/12
Лучевые реакции (умеренные/выраженные) / Radiation-related reactions (moderate/severe)	3/6	3/10

Примечание. Здесь и в табл. 2: МКОЗ — максимально корригируемая острота зрения, МЦХ — меланома цилиохориоидальной зоны, МЦТ — меланома цилиарного тела.
Note. BCVA — best-corrected visual acuity, CM — choroidal melanoma, CCM — ciliochoroidal melanoma, CBM — ciliary body melanoma.

Таблица 2. Сравнительный анализ количественных критериев в оценке риска развития НВГ после ПТ УМ
Table 2. Comparative analysis of quantitative criteria to assess neovascular glaucoma risk after proton therapy for uveal melanoma

Критерий / Criterion	ИГ 1 / SG 1 (n=9)	ИГ 2 / SG 2 (n=13)	p
Возраст, годы / Age, years	44,0 [40,0; 62,0]	54,0 [45,0; 60,0]	0,101
МКОЗ до лечения / Pre-treatment BCVA	0,2 [0,03; 0,4]	0,7 [0,05; 1,0]	0,037
Сумма выпадения поля зрения по 8 меридианам, ° / Total visual field loss (along 8 meridians), °	320 [230; 370]	130 [100; 260]	0,015
Высота (толщина) опухоли, мм / Tumor height (thickness), mm	10,0 [8,9; 11,3]	10,5 [8,7; 11,2]	0,356
Максимальный базальный диаметр опухоли, мм / Maximum basal tumor diameter, mm	16,1 [13,3; 16,5]	17,0 [13,5; 19,0]	0,076
Объем опухоли, см³ / Tumor volume, cm³	16,1 [13,3; 18,7]	17,0 [13,5; 19,0]	0,292
Максимальная доза на переднюю камеру, Гр / Maximum dose/anterior chamber, Gy	45,8 [34,0; 48,5]	50,2 [45,3; 50,9]	0,230
Средняя доза на переднюю камеру, Гр / Mean dose/anterior chamber, Gy	29,5 [18,7; 38,4]	40,7 [37,0; 44,5]	0,068
Максимальная доза на макулу, Гр / Maximum dose/macula, Gy	45,1 [43,0; 50,3]	43,7 [32,1; 50,1]	0,071
Средняя доза на глазное яблоко, Гр / Mean dose/eyeball, Gy	40,9 [39,1; 44,5]	41,5 [38,2; 43,4]	0,427

Таблица 3. Сравнительный анализ качественных критериев в оценке риска развития НВГ при ПТ УМ
Table 3. Comparative analysis of qualitative criteria to assess neovascular glaucoma risk after proton therapy for uveal melanoma

Критерий / Criterion	χ^2 ИГ 1 χ^2 SG 1 (n=9)	χ^2 ИГ 2 χ^2 SG 2 (n=13)	Сумма χ^2 Sum χ^2	p
Локализация / Localization	2,0	1,384615385	3,38462	0,092
Стадия TNM / TNM stage	3,380952381	2,766233766	6,14719	0,045
Прорыв мембраны Бруха / Bruch's membrane rupture	3,792592593	2,625641026	6,41823	0,006
Пигментация опухоли / Tumor pigmentation	0,748677249	0,518315018	1,26699	0,265
Кровоток до лечения / Pre-treatment blood flow	0,9	0,623076923	1,52308	0,150
Гипертоническая болезнь / Arterial hypertension	0,035714286	0,024725275	0,06044	1,574
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	0,044444444	0,030769231	0,07521	1,400
Лучевые реакции / Radiation-related reactions	0,166666667	0,115384615	0,28205	0,652

встречаемости прорыва мембраны Бруха и более развитые стадии заболевания в группе пациентов с развившейся НВГ в сравнении с группой без НВГ ($p<0,05$). По другим изучаемым качественным критериям между ИГ статистически значимой разницы выявлено не было (см. табл. 3).
Полученные результаты демонстрируются следующим клиническим наблюдением.

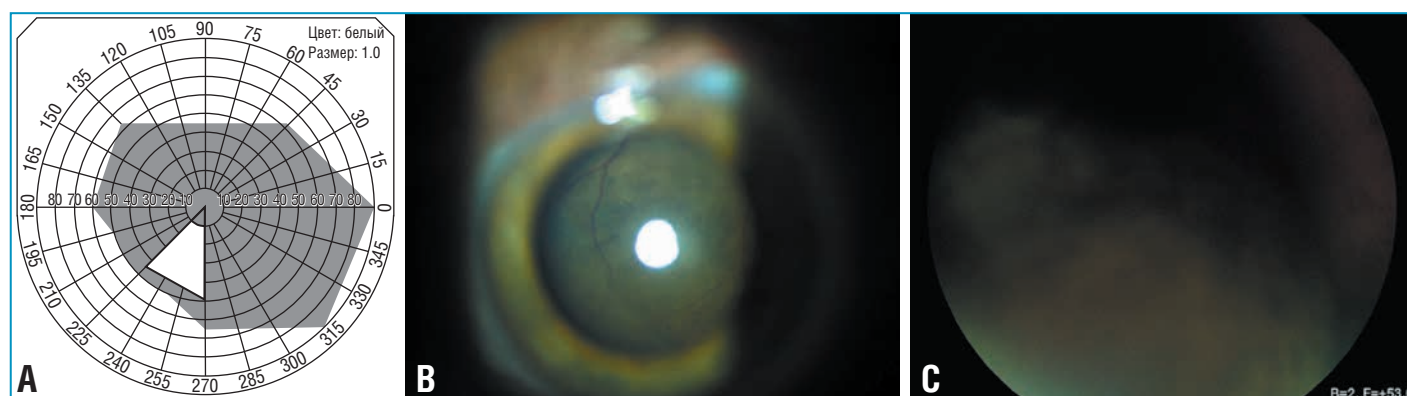


Рис. 1. Результаты обследования пациента Б. до лечения.

А — поле зрения левого глаза: сумма выпадения поля зрения по 8 меридианам — 520°; В — проминирующее новообразование с отслойкой сетчатки левого глаза при диффузном освещении; С — фото глазного дна

Fig. 1. Results of patient B pre-treatment examination.

А — visual field (OS), total visual field loss (8 meridians) — 520°; В — OS, a protruding neoplasm associated with retinal detachment in diffuse light; С — photo of ocular fundus

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Б., 44 года, в марте 2023 г. был направлен в Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» в связи с подозрением на новообразование хориоидеи левого глаза.

По данным исследований: МКОЗ OD: 0,650 Sph +1,50=0,95, OS: движение руки у лица, внутриглазное давление (ВГД) OD=23,0 мм рт. ст., OS=19,0 мм рт. ст. При проведении периметрии определяется сужение границ полей зрения правого глаза во всех сегментах, сумма выпадения поля зрения по 8 меридианам составляет 520° (рис. 1А).

При биомикроскопии: OS — передний сегмент глазного яблока без изменений. Хрусталик прозрачный. Диск зрительного нерва (ДЗН) перекрыт высокопроминирующим неравномерно пигментированным новообразованием с собственными сосудами на поверхности, с прорывом мембраны Бруха, с вторичной распространенной ОС в проекции новообразования (рис. 1 В, С). OD — без патологии.

При проведении УЗИ в левом глазу в верхневисочном сегменте визуализируется гиперэхогенное новообразование высотой до 13,3 мм, максимальным диаметром основания до 9,5 мм, с прорывом мембраны Бруха, с ОС в области опухоли и в нижних отделах (рис. 2А). По данным ЦДК новообразование обильно васкуляризовано, кровотоки среднескоростной и среднерезистентный (рис. 2В).

При дополнительном обследовании признаков метастатического процесса не выявлено.

На основании данных клинко-инструментального обследования установлен диагноз: меланома хориоидеи левого глаза, T3aN0M0 IIb стадия. Вторичная ОС.

В связи с категорическим отказом пациента от энуклеации рекомендовано проведение ПТ в МИБС им. Сергея Березина. Курс лечения включал 7 фр. по 7 Гр, экв. ≈ 100 Гр, V (gross tumor volume) 1,86 см³. Далее пациент наблюдался через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после проведения ПТ.

Через 1 мес. у пациента наблюдались выраженные лучевые реакции в виде усиления вторичной ОС (до тотальной), развитие гемофтальма. К 3-му месяцу наблюдения было отмечено уменьшение размеров передней камеры, повышение ВГД до 29 мм рт. ст., по поводу чего была назначена гипотензивная терапия и ре-

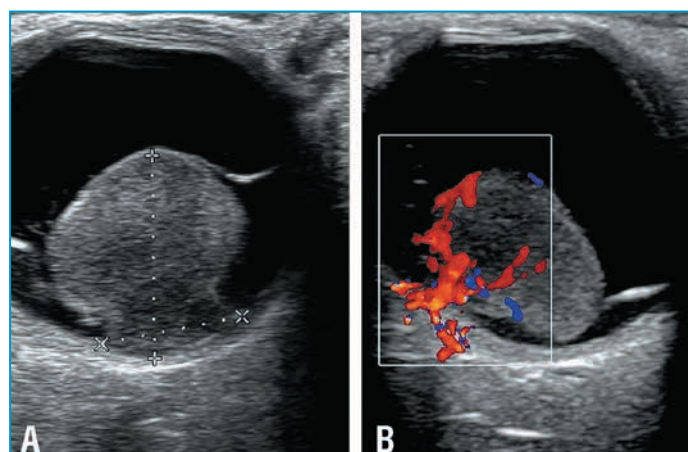


Рис. 2. Данные УЗИ левого глаза пациента Б. до лечения.

А — стандартный режим: высота новообразования 13,3 мм, максимальный диаметр основания 9,5 мм; В — режим ЦДК: новообразование гипervasкулярное, кровотоки среднескоростной, среднерезистентный

Fig. 2. Pre-treatment ultrasound image of OS, patient B.

А — standard mode: the neoplasm height — 13.3 mm, the maximum base diameter — 9.5 mm; В — colour doppler imaging: hypervascular neoplasm, medium-speed medium-resistant blood flow

комендовано проведение лазерной иридоэктомии. Через 6 мес. от начала лечения было отмечено уменьшение размеров опухоли, ВГД стабилизировалось. К 12-му месяцу наблюдения пациент обратился с жалобами на болевой синдром. При обследовании острота зрения OS — 0, ВГД OS — 49 мм рт. ст., выявлены рубец и выраженная неоваскуляризация в углу передней камеры левого глаза (рис. 3А). Несмотря на положительную динамику: уменьшение размеров новообразования (высота 9,5 мм) и отсутствие кровотока внутри опухоли по данным УЗИ в режиме ЦДК (рис. 3, В, С), в связи с развитием НВГ и выраженного болевого синдрома, сохранением гемофтальма, отсутствием эффекта от максимального гипотензивного режима пациенту было рекомендовано проведение вторичной энуклеации.

Данный клинический пример подтверждает значимость установленных предикторов развития НВГ (МКОЗ до лечения, сумма выпадения поля зрения по 8 меридианам,

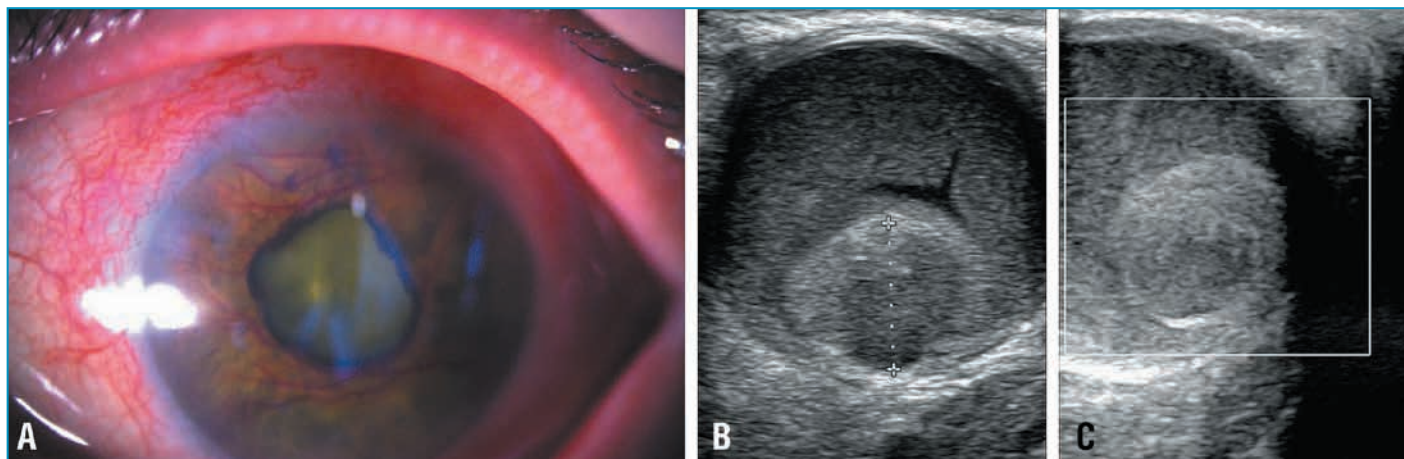


Рис. 3. Результаты обследования пациента Б. через 12 мес. после лечения.

А — фото переднего сегмента левого глаза: развитие рубцеоза радужки; В — данные стандартного УЗИ: снижение высоты новообразования до 9,5 мм; С — данные УЗИ в режиме ЦДК: новообразование аваскулярное

Fig. 3. Results of OS patient B. examination in 12 months after the treatment.

А — photo of the anterior segment — rubeosis iridis; В — data from standard mode, the neoplasm height decreased to 9.5 mm; С — colour doppler imaging: avascular neoplasm

стадия TNM, прорыв мембраны Бруха) в возникновении данного осложнения после ПТ с использованием сканирующего карандашного пучка УМ.

Обсуждение

Неоваскулярная глаукома при ПТ с использованием сканирующего карандашного пучка УМ развивается в 9,1–47,1% случаев [11, 18–21]. Поиск предикторов ее развития является важной задачей, так как имеются данные о том, что офтальмогипертензия и вторичная глаукома повышают риск метастазирования при данном заболевании [28]. Кроме этого, прогрессирующее течение и трудности в лечении НВГ, а также безвозвратная утрата зрения и необходимость выполнения вторичной энуклеации приводят к значительным экономическим потерям [18–21].

В настоящем исследовании установлено, что факторами риска развития НВГ у пациентов с УМ после ПТ с использованием сканирующего карандашного пучка явились такие показатели, как снижение МКОЗ, увеличение суммы выпадения поля зрения по 8 меридианам (в градусах), наличие прорыва мембраны Бруха до лечения, а также более развитая стадия заболевания. Результаты клинко-инструментальных исследований опосредованно отражают далеко зашедшую стадию процесса и полностью совпадают с результатами исследований зарубежных авторов, в которых установлено, что возможными предикторами риска развития НВГ при использовании ПТ с применением технологии пассивного рассеивания являются размеры опухоли [16, 19, 29]. Вместе с тем в настоящем исследовании не получено статистически значимой разницы в размерах опухоли (высоты, диаметра основания и объема) в исследуемых группах, что, вероятно, объясняется малым числом наблюдений.

Особого внимания заслуживает такой критерий, как прорыв мембраны Бруха, диагностируемый офтальмоскопически и подтверждаемый УЗИ. Данный критерий также находится в прямой зависимости от стадии процесса — по мере прогрессирования заболевания увели-

чивается частота встречаемости прорыва мембраны Бруха. Установленная в данном исследовании взаимосвязь наличия прорыва мембраны Бруха и риска развития НВГ обуславливает клиническую важность оценки данного параметра при планировании ПТ.

Кроме того, среди предикторов развития НВГ у пациентов с УМ после ПТ также выделяются локализация опухоли, доза облучения критических структур глаза, усиление ОС после окончания курса лечения [16, 19, 22, 23, 29]. Отсутствие подобных статистических закономерностей в данном исследовании, вероятнее всего, обусловлено малой выборкой и небольшим сроком наблюдения за пациентами и требует продолжения исследования.

Заключение

В ходе исследования были выявлены некоторые возможные предикторы развития НВГ, которые следует учитывать при отборе пациентов для проведения ПТ с использованием сканирующего карандашного пучка в органосохранном лечении УМ. Дальнейшее изучение данного вопроса на большей когорте пациентов и при более длительном наблюдении за ними позволит определить дополнительные факторы риска возникновения НВГ и разработать математическую прогностическую модель развития данного осложнения.

Литература / References

- Офтальмоонкология: Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Бровкиной. М.: Медицина; 2002. Ophthalmooncology. Manual for Physicians. Ed. by A.F. Brovkinina. M.: Meditsina Publishers; 2002 (in Russ.).
- Krohn J., Sundal K.V., Frøystein T. Topography and clinical features of iris melanoma. *BMC Ophthalmol.* 2022;22:1–9. DOI: 10.1186/s12886-021-02236-3
- Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии.* 2006;122(1):13–16. Brovkinina A.F. Current aspects of treatment for choroidal melanomas: problems, controversial questions. *Vestnik oftal'mologii.* 2006;122(1):13–16 (in Russ.).
- Kujala E., Mäkitie T., Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4651–4659. DOI: 10.1167/iov.03-0538
- Nathan P., Cohen V., Coupland S. et al. Uveal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2404–2412. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.013

6. Yang J., Manson D.K., Marr B.P., Carvajal R.D. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758834018757175. DOI: 10.1177/1758834018757175
7. Панова И.Е., Кардава Т.Р., Семенова Л.Е. и др. Сэндвич-терапия в органосохранном лечении меланомы хориоидеи. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2010;12(118-2):174–175.
8. Panova I.E., Kardava T.R., Semenova L.E. et al. Sandwich therapy in organ-preserving choroidal melanoma. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2010;12(118-2):174–175.
9. Smith B.R., Hyer D.E., Hill P.M., Culbertson W.S. Secondary neutron dose from a dynamic collimation system during intracranial pencil beam scanning proton therapy: a Monte Carlo investigation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(1):241–250. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.012
10. Sutherland K., Miyajima S., Date H. et al. A parameter study of pencil beam proton dose distributions for the treatment of ocular melanoma utilizing spot scanning. *Radiol Phys Technol.* 2010;3(1):16–22. DOI: 10.1007/s12194-009-0071-4
11. Van Beek J.G., Ramdas W.D., Angi M. et al. Local tumour control and radiation side effects for fractionated stereotactic photon beam radiotherapy compared to proton beam radiotherapy in uveal melanoma. *Radiother Oncol.* 2021;157:219–224. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.030
12. Hérault J., Gérard A., Carnicer A. et al. 30 years of ocular proton therapy, the Nice view. *Cancer Radiother.* 2022;26(8):1016–1026. DOI: 10.1016/j.canrad.2022.03.004
13. Gerard A., Peyrichon M.L., Vidal M. et al. Ocular proton therapy, pencil beam scanning high energy proton therapy or stereotactic radiotherapy for uveal melanoma; an in silico study. *Cancer Radiother.* 2022;26(8):1027–1033. DOI: 10.1016/j.canrad.2022.03.003
14. Хорошков В.С. История и перспективы протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2019;64(2):52–60. DOI: 10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917
15. Khoroshkov V.S. History and prospects of proton therapy. *Medical radiology and radiation safety.* 2019;64(2):52–60 (in Russ.). DOI: 10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917
16. Воробьев Н.А., Михайлов А.В., Смирнова Е.В. и др. Возможности протонной терапии. Клинические аспекты. *РМЖ.* 2017;25(16):1175–1180.
17. Vorobiev N.A., Mikhailov A.V., Smirnova E.V. et al. Possibilities of proton therapy. Clinical aspects. *RMJ.* 2017;25(16):1175–1180 (in Russ.).
18. Dendale R., Lumbroso-Le Rouic L., Noel G. et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut — Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):780–787. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.020
19. Mishra K.K., Daftari I.K. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. *Chinese Clin Oncol.* 2016;5(4):50. DOI: 10.21037/cco.2016.07.06
20. Саакян С.В., Бородин Ю.И., Ширин Т.В. Оценка эффективности лечения и выживаемости больных увеальной меланомой после лечения узким медицинским протонным пучком. В кн.: Сб. науч. тр. научно-практической конференции с международным участием «5-й Российский общенациональный офтальмологический форум». М.; 2012:516–520.
21. Saakyan S.V., Borodin Ju.I., Shirina T.V. Evaluation of the treatment efficiency and survival of patients with uveal melanoma after treatment with a narrow medical proton beam. In: Coll. of scientific papers Scientific and practical conference with international participation "5th Russian National Ophthalmological Forum". М.; 2012:516–520 (in Russ.).
22. Вальский В.В., Саакян С.В., Бородин Ю.И. Осложнения после протонной лучевой терапии меланом сосудистой оболочки глаза, их лечение и профилактика. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;6(3):12–15.
23. Valsky V.V., Saakyan S.V., Borodin Ju.I. Complications after proton beam irradiation therapy of uveal melanoma: treatment and prophylaxis. *Russian Ophthalmological Journal.* 2013;6(3):12–15 (in Russ.).
24. Bensoussan E., Thariat J., Maschi C. et al. Outcomes after proton beam therapy for large choroidal melanomas in 492 patients. *Am J Ophthalmol.* 2016;165:78–87. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.02.027
25. Tseng V.L., Coleman A.L., Zhang Z.F., McCannel T.A. Complications from plaque versus proton beam therapy for choroidal melanoma: a qualitative systematic review. *Journal of Cancer Therapy.* 2016;7(3):169–185. DOI: 10.4236/jct.2016.73018
26. Caujolle J.P., Mammari H., Chamorey E. et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at Nice Teaching Hospital: 16 years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:98–103. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1688
27. Mishra K.K., Daftari I.K., Weinberg V. et al. Risk factors for neovascular glaucoma after proton beam therapy of uveal melanoma: a detailed analysis of tumor and dose-volume parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(2):330–336. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.051
28. Foss A.J., Whelehan I., Hungerford J.L. et al. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(9):748–754. DOI: 10.1136/bjo.81.9.748
29. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M. et al. American joint committee on cancer classification of uveal melanoma (anatomic stage) predicts prognosis in 7731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1180–1186. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026
30. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C. et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–99. DOI: 10.3322/caac.21388
31. Панова И.Е., Воробьев Н.А., Самкович Е.В. и др. Протонотерапия увеальной меланомы (предварительные результаты). *Офтальмохирургия.* 2023;(3s):90–101. DOI: 10.25276/0235-4160-2023-3s-90-101
32. Panova I.E., Vorobiov N.A., Samkovich E.V. et al. Proton therapy for uveal melanoma (preliminary results). *Fyodorov journal of ophthalmic surgery.* 2023;(3S):90–101 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2023-3s-90-101
33. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
34. Гришина Е.Е., Сетдикова Е.Р., Ким И.Д. и др. Клинико-морфологические аспекты развития вторичной офтальмогипертензии при увеальной меланоме. *Российский офтальмологический журнал.* 2022;15(2):11–17. DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-11-17
35. Grishina E.E., Setdikova G.R., Kim I.D. et al. Clinical and morphological aspects of the development of secondary ophthalmic hypertension in uveal melanoma. *Russian Ophthalmological Journal.* 2022;15(2):11–17 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-11-17
36. Riechardt A.I., Cordini D., Willerding G.D. et al. Proton Beam Therapy of Parapapillary Choroidal Melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(6):1258–1265. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.02.032

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Панова Ирина Евгеньевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID iD 0000-0001-7443-4555

Свистунова Евгения Михайловна — врач-офтальмолог Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; ORCID iD 0009-0000-2126-4345

Воробьев Николай Андреевич — к.м.н., врач-онколог, врач-радиолог, заведующий отделением протонной лучевой терапии ООО «ЛДЦ МИБС»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, литера А; доцент кафедры онкологии СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID iD 0000-0002-6998-5771

Самкович Елена Владиславовна — к.м.н., заведующая научно-образовательным отделом, врач-офтальмолог, врач-онколог, врач ультразвуковой диагностики Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; ORCID iD 0000-0002-5573-5712

Мартынова Наталия Игоревна — врач-онколог, радиотерапевт ООО «ЛДЦ МИБС»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, литера А; ORCID iD 0000-0002-1679-5173

Быховский Арсений Андреевич — врач-офтальмолог Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; ORCID iD 0000-0003-1559-2793

Контактная информация: Евгения Михайловна Свистунова, e-mail: em.svistunova@yandex.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.09.2024.

Поступила после рецензирования 08.10.2024.

Принята в печать 31.10.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina E. Panova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Research Work, Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; Professor of the Department of Ophthalmology, North West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, St. Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7443-4555

Evgenia M. Svistunova — ophthalmologist, Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-2126-4345

Nikolay A. Vorobyov — C. Sc. (Med.), oncologist, radiologist, Head of the Department of Proton Radiation Therapy,

Medical and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei; 2/3a, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Oncology, St. Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6998-5771

Elena V. Samkovich — C. Sc. (Med.), Head of the Scientific and Educational Department, ophthalmologist, oncologist, ultrasound diagnostics doctor, Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5573-5712

Natalia I. Martynova — oncologist, radiotherapist, Medical and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei; 2/3a, Esenin str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1679-5173

Arseny A. Bykhovsky — ophthalmologist, Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1559-2793

Contact information: Evgenia M. Svistunova, e-mail: em.svistunova@yandex.ru

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 15.09.2024.

Revised 08.10.2024.

Accepted 31.10.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-5

Генетические исследования глаукомы нормального давления

Д.Ю. Плотников, Е.В. Валеева

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы, посвященный генетическим исследованиям глаукомы нормального давления (ГНД). В настоящее время известно, что ГНД является мультифакторным заболеванием, развитие которого обусловлено влиянием не только средовых, но и генетических факторов. К настоящему времени проведен ряд исследований, направленных на изучение генетических факторов, ассоциированных с ГНД. В ряде исследований показано, что полиморфизмы генов *OPA1* и *OPTN* могут служить генетическими маркерами риска развития ГНД. Исследователи обнаружили, что полиморфизмы генов, кодирующих митохондриальные белки, включая митофузины 1 и 2, а также ген *PARL*, связаны с повышенным риском развития ГНД. Кроме того, была выявлена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов гена Toll-подобного рецептора 4 с ГНД. Измененный иммунный ответ и усиленный апоптоз также могут играть роль в патогенезе ГНД. Вариации числа копий гена *TBK1* тоже связаны с развитием ГНД в некоторых популяциях. Среди большого числа полногеномных исследований ассоциаций глаукомы (GWAS) только в единичных случаях изучалась генетическая архитектура ГНД. В этих работах были выявлены гены, связанные с ГНД, такие как *SRBD1*, *ELOVL5*, *CDKN2B-AS1*, *FOXC1*, *TMC01*, *CDKN1A* и *SIX1-SIX6*. Результаты генетических исследований позволяют лучше понять механизмы развития глаукомы и могут использоваться для разработки новых методов ее диагностики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, глаукома нормального давления, гены, генетические исследования, полиморфизмы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Плотников Д.Ю., Валеева Е.В. Генетические исследования глаукомы нормального давления. Клиническая офтальмология. 2024;24(4):193–199. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-5

Genetic studies of normal tension glaucoma

D.Yu. Plotnikov, E.V. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

The paper presents a review of literature on genetic studies of normal tension glaucoma (NTG). Actually, it is known that NTG is a multifactorial disease whose development includes environmental and genetic factors. To date, a number of studies focused on NTG-associated genetic factors was performed. Several of them reported that polymorphisms of the *OPA1* and *OPTN* genes can be genetic markers of NTG risk. The studies demonstrated that polymorphisms of genes encoding mitochondrial proteins including mitofusins 1 and 2, as well as the *PARL* gene, are associated with an increased NTG risk. In addition, an association of single-nucleotide polymorphisms of the Toll-like receptor 4 gene with NTG was revealed. Altered immune response and enhanced apoptosis may also play a role in NTG pathogenesis. Variations in a number of *TBK1* gene copies are also associated with NTG development in some populations. Among multiple genome-wide association studies (GWAS) of the glaucoma, genetic architecture of NTG has been studied only in isolated cases. These studies identified several NTG-associated genes such as *SRBD1*, *ELOVL5*, *CDKN2B-AS1*, *FOXC1*, *TMC01*, *CDKN1A* and *SIX1-SIX6*. The genetic study results provide a better understanding of the glaucoma development mechanisms, and the data can be used to design novel diagnostic and therapeutic methods.

KEYWORDS: glaucoma, normal tension glaucoma, genes, genetic studies, polymorphisms.

FOR CITATION: Plotnikov D.Yu., Valeeva E.V. Genetic studies of normal tension glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2024;24(4):193–199 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-5

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является одной из ведущих причин необратимого снижения зрения у населения разных стран мира и включает в себя группу глазных заболеваний с прогрессирующим поражением зрительного нерва. В экономически развитых странах на глаукому приходится большая доля амбулаторных обращений к офтальмологу. Распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) зависит от этнической принадлежности и составляет от 1% в странах Азии [1] до 8,8% у жителей стран Африканского континента [2].

Глаукома нормального давления (ГНД) представляет собой клиническую разновидность ПОУГ, при которой глаукоматозное поражение зрительного нерва происходит при максимальном внутриглазном давлении (ВГД) ниже 21 мм рт. ст. [3]. Ранние предположения о том, что глаукома при низком ВГД является редкой патологией, не подтвердились в многочисленных эпидемиологических исследованиях [4–8]. Так, в исследовании В.Е.К. Klein et al. [4] было показано, что практически у трети пациентов с глаукомой ВГД не было повышено. Y. Shiose et al. [5] обследовали 8126 человек старше 40 лет и выявили, что две трети японских паци-

ентов с глаукомой имеют ГНД. В азиатских популяциях распространенность ГНД составила от 50 до 92% от числа лиц с ПОУГ [6], что значительно превышает соответствующие показатели у европейцев — 30–38% [7, 8].

В настоящее время выделяют ряд факторов, влияющих на развитие ГНД, таких как изменения в иммунной системе, давление спинномозговой жидкости, нарушения тонуса сосудов [9]. Точный механизм влияния вышеупомянутых факторов риска развития глаукомы до сих пор полностью не выяснен, эти данные свидетельствуют о том, что факторы, не связанные с ВГД, имеют решающее значение для развития ГНД. Известно, что глаукома и родственные эндофенотипы (ВГД, центральная толщина роговицы, параметры диска зрительного нерва) в значительной степени наследуются [10]. Превалирующее число генетических локусов, идентифицированных в многочисленных молекулярно-генетических исследованиях глаукомы, подтверждают полигенную природу заболевания [11, 12].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГНД

Результаты эпидемиологических и генетических исследований позволяют сделать предположение о наличии специфических средовых и генетических факторов риска развития ГНД.

В 1998 г. M. Sarfarazi et al. [13] опубликовали результаты на основе исследования большой британской семьи с 16 индивидами с ГНД и картировали локус 10p15-p14 (*GLC1E*). В данном локусе находится ген *OPTN*, который кодирует белок оптиневрин, индуцирующий нейропатию зрительного нерва. Данный ген экспрессируется в тканях глаза, включая трабекулярную сеть, цилиарный эпителий, сетчатку и водянистую влагу. Мутация E50K в гене *OPTN* способна избирательно индуцировать гибель ганглиозных клеток, опосредованную окислительным стрессом [14]. Исследования также выявили возможную связь между ГНД и болезнью Альцгеймера, опосредованную оптиневрином [15]. T. Rezaie et al. [16] предположили, что *OPTN* может играть нейропротекторную роль и сообщили, что мутации в *OPTN* могут быть причиной 16,7% наследственных форм ГНД с дополнительным фактором риска 13,6% как в семейных, так и в спорадических случаях.

Однако в исследовании S. Tang et al. [17], проведенном в Японии на выборке из 148 неродственных пациентов с ГНД, а также 165 пациентов с ПОУГ и 196 человек контрольной группы, не было обнаружено связи *OPTN* с повышенным риском развития ГНД. T. Aung et al. [18] предположили, что полиморфизмы в гене *OPA1* связаны с ГНД в европейской популяции и могут служить генетическим маркером риска развития заболевания. Авторы обследовали две группы пациентов (83 пациента с ГНД в первой группе и 80 пациентов во второй) и выявили, что однонуклеотидный полиморфизм IVS8+4C/T был связан с развитием ГНД в обеих группах. Другой полиморфизм — IVS8+32T/C был ассоциирован с ГНД только в первой группе. Эти же авторы изучали связь полиморфизмов *OPA1* IVS8+4C/T, +32T/C с ПОУГ и выявили, что данные локусы не были значимо связаны с ПОУГ. На основании этого авторы сделали предположение о генетической гетерогенности между ГНД и ПОУГ [18].

Интересно, что в исследовании B.L. Powell et al. [19] была выявлена ассоциация генотипа IVS8+32T/C с ГНД

у представителей европейской популяции. Также ассоциация полиморфизмов *OPA1* IVS8+4C/T, +32T/C с ГНД, но не с ПОУГ была обнаружена в исследовании, проведенном в Англии в 2010 г. на группе из 137 пациентов с ПОУГ, в том числе 67 — с гипертензивной глаукомой и 70 — с ГНД [20].

В Японии F. Mabuchi et al. [21] на выборке из 194 человек обнаружили значимую связь ГНД с полиморфизмом IVS8+32T/C, но не с IVS8+4C/T. Наблюдалась значительная разница в распределении частот генотипов *OPA1* IVS8+32 T/C в группе пациентов с ГНД по сравнению с контрольной группой.

O. Golubnitschaja et al. [22] выявили повышенную экспрессию генов *MMP-9* и *MMP-14* в циркулирующих лимфоцитах у больных ГНД. MMP-9 принимает участие в процессах воспаления (как и MMP-2, может обладать про- и противовоспалительной активностью), в процессе ремоделирования тканей и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов [23]. Основная функция MMP-14 или металлопротеиназы мембранного типа 1 заключается в активации про-MMP-2 путем формирования трехмолекулярного комплекса с про-MMP-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP-2).

В России М.О. Кирилловой и соавт. [24] была выполнена работа, посвященная оценке вовлеченности генов, связанных с ремоделированием соединительной ткани, при развитии ПОУГ, но не ГНД. С. Wolf et al. [25] изучали связь 98 полиморфных маркеров генов, кодирующих митохондриальные белки, включая митофузин 1 (*MFN1*) и митофузин 2 (*MFN2*) с ГНД у 285 пациентов с ГНД и 282 контрольных пациентов, проживающих в Германии. Связанными с ГНД оказались полиморфизмы rs2111534 в гене *MFN1* и rs873458, rs2295281, rs11588779 в гене *MFN2* [25]. Интересно, что помимо ГНД, *MFN2* также был связан с другими нейродегенеративными и неврологическими заболеваниями, включая болезнь Шарко — Мари — Тута типа 2А [26, 27], аксональную нейропатию с атрофией зрительного нерва [28] и инсульт [29].

Другим геном, полиморфизмы которого были связаны с повышенным риском развития ГНД, как показано в работе С. Wolf et al. [25], является ген *PARL*, кодирующий пресенилин-ассоциированный ромоидоподобный белок. Патогенетическое значение *PARL* может быть обусловлено тем, что он кодирует протеазу для митохондриальной динаминподобной ГТФазы *OPA1* [30] и влияет на процессы апоптоза [31].

Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов гена Toll-подобного рецептора 4 (*TLR4*) была установлена в работе, проведенной в 2008 г. в Японии, и была подтверждена в исследовании Y. Takano et al. [32] в этой же популяции. Toll-подобный рецептор 4 является трансмембранным рецептором и опосредованно влияет на патогенез ГНД, взаимодействуя с белками теплового шока.

Повышенная экспрессия гена *RORC* (ретиноид-связанный орфанный рецептор типа гамма) в лимфоцитах пациентов с ГНД была обнаружена в исследовании S.A. Fraenkl et al. [33]. Имеются данные об участии данного кодируемого ядерного рецептора в иммунном ответе и апоптозе. Измененный иммунный ответ, так же как и усиленный апоптоз, вовлечены в патогенез ГНД [34].

K. Murakami et al. [35] обнаружили ассоциацию локуса гена *GLC1F* с ГНД на выборке из 242 пациентов с глаукомой (в том числе 141 человек с ГНД) в Японии.

F. Mabuchi et al. [21] выявили, что полиморфизмы генов *CDKN2B* и *ATOH7* были связаны с повышенным риском развития ГНД, но не были ассоциированы с ВГД. Ассоциация полиморфизма гена *CDKNB1* с ГНД подтвердилась в работе Y. Chen et al. [36] в 2015 г.

Помимо однонуклеотидных полиморфизмов, вариации числа копий способствуют развитию ПОУГ, включая ГНД [37]. В ряде исследований было показано, что дупликации сегмента хромосомы 12q14 гена *TBK1* связаны с 0,4–1,3% случаев ГНД у европеоидов и монголоидов [38, 39]. Конкретный механизм, с помощью которого дупликации гена *TBK1* приводят к ГНД, неизвестен. Мутации генов *TBK1*, *OPTN* и *TLR4*, вероятно, могут активировать аутофагию и приводить к гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. Другой возможный механизм связан с тем, что *TBK1* участвует в регуляции иммунного ответа [40].

Полногеномные исследования ГНД

В настоящее время в каталоге полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) GWAS catalog [41] содержится 39 записей о 22 проведенных исследованиях открытоугольной глаукомы, включая всего одну запись о работе, в которой изучалась генетическая архитектура ГНД.

В 2010 г. в Японии было проведено полногеномное исследование ГНД на выборке из 305 индивидов с ГНД и 355 человек контрольной группы [42]. Авторы идентифицировали локусы *SRBD1* и *ELOVL5* как новые гены предрасположенности к ГНД. Поскольку гены *SRBD1* и *ELOVL5*, как сообщается, участвуют в индукции ингибирования клеточного роста или апоптоза [43], регуляция молекулярных каскадов, в которые вовлечены продукты генов *SRBD1* и *ELOVL5*, может играть важную физиологическую роль в развитии ГНД.

В 2013 г. были проведены 3 полногеномных исследования глаукомы, которые включали подгруппы пациентов с ГНД на выборках различной этнической принадлежности [44–46]. В работе, проведенной M. Nakano et al. [45] в Японии на выборке из 833 пациентов с глаукомой, включая 503 человека с ГНД и 686 индивидов контрольной группы, был идентифицирован локус гена *CDKN2B-AS1*, значимо ассоциированный с ГНД. Интересно, что ассоциация данного локуса была подтверждена J.L. Wiggs et al. [46] на выборке из 720 пациентов с ГНД и 3443 участников контрольной группы европеоидной расы. Функциональная

значимость *CDKN2B-AS1* связана с его опосредованным участием в работе ряда отделов центральной нервной системы, а также в воспалительных процессах [47, 48]. Результаты исследования J. Gibson et al. [44] также подтвердили ассоциацию гена *CDKN2B-AS1* с ГНД в GWAS, однако авторы не получили значимых результатов при репликации на независимой выборке.

Y. Chen et al. [49] в 2014 г. опубликовали результаты GWAS ПОУГ, в котором они идентифицировали 7 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с заболеванием. Авторы проверили ассоциацию этих полиморфизмов на выборке из 759 человек, страдающих ГНД, и 2728 участников контрольной группы в Китае и выявили связь локусов генов *ABCA1* и *PMM* с ГНД. Локус *ABCA1* также был идентифицирован в GWAS глаукомы, проведенном P. Gharakhani et al. [50] в 2014 г. в Австралии. Было исследовано 330 индивидов с ГНД, 709 с глаукомой при повышенном ВГД и 1992 человека контрольной группы и установлено, что, помимо *ABCA1*, локусы *AFAP* и *GMDS* значимо увеличивают риск ГНД. Важно отметить, что данные локусы были также ассоциированы с ПОУГ.

J.N.C. Bailey et al. [51] в 2016 г. провели GWAS глаукомы на выборке из 1868 лиц с ПОУГ (из них 725 с ГНД) и идентифицировали новый локус в гене *FOXC1*, а также два локуса (*TMC01* и *SIX6*), которые были ранее выявлены в исследовании ПОУГ.

Крупномасштабное мультиэтническое исследование было проведено в 2018 г. H. Choquet et al. [52] на выборке из 4986 пациентов с глаукомой, из них 743 с ГНД, и 58 642 индивидов контрольной группы. Из 12 полиморфизмов, идентифицированных на полной выборке, три были значимо связаны с повышенным риском развития ГНД, а именно полиморфизмы генов *CDKN1A*, *CDKN2B-AS1* и *SIX1-SIX6*.

Y. Shiga et al. [53] провели GWAS глаукомы на выборке из 7378 пациентов с ПОУГ и 36 385 участников контрольной группы Биобанка Японии и идентифицировали 11 локусов, которые были реплицированы на 1026 пациентах с ГНД (см. таблицу).

В работе Y.W. Kim et al. [54] в 2020 г. была выявлена ассоциация однонуклеотидного полиморфизма гена *LRRC27* с ГНД у пациентов из Японии и Южной Кореи.

Крупнейшее на данный момент полногеномное исследование глаукомы было проведено в 2021 г. P. Gharakhani et al. [55] на выборке из 34 179 пациентов с глаукомой и 349 321 индивида контрольной группы.

Таблица. Гены, ассоциированные с повышенным риском развития ГНД

Table. Genes associated with an increased NTG risk

Ген Gene	Название Name	Локус Locus	Авторы Authors
<i>OPTN</i>	Оптиневрин / Optineurin	10p13	M. Sarfarazi et al., 1998 [13]; T. Rezaie et al., 2002 [16]; S. Tang et al., 2003 [17]
<i>OPA1</i>	Митохондриальная динаминподобная ГТФаза Mitochondrial dynamin-like GTPase	3q29	T. Aung et al., 2002 [18]; B.L. Powell et al., 2003 [19]; P. Yu-Wai-Man et al., 2010 [20]; F. Mabuchi et al., 2007 [21]; N. Kunova et al., 2022 [31]
<i>MMP-9</i>	Матриксная металлопротеиназа 9 типа / Matrix metalloproteinase-9	20q13,12	O. Golubnitschaja et al., 2004 [22]
<i>MMP-14</i>	Матриксная металлопротеиназа 14 типа / Matrix metalloproteinase-14	14q11,2	

Продолжение таблицы
Table (continued)

Ген Gene	Название Name	Лocus Locus	Авторы Authors
RORC	Ретиноид-связанный орфанный рецептор типа гамма Retinoid-related orphan receptor gamma	1q21,3	C. Wolf et al., 2009 [25]; S.A. Fraenkl et al., 2013 [33]
PARL	Пресенилин-ассоциированный ромбоидоподобный ген Presenilin-associated rhomboid-like gene	3q27,1	
MFN1	Митофузин-1 / Mitofusin-1	3q26,33	
MFN2	Митофузин-2 / Mitofusin-2	1p36,22	
GLC1F	Анкириновый повтор и SOCS-бокс / Ankyrin repeat and SOCS box	7q36,1	K. Murakami et al., 2010 [35]
TLR4	Toll-подобный рецептор 4 типа / Toll-like receptor 4	9q33,1	Y. Takano et al., 2012 [32]
CDKN2B	Ингибитор циклин-зависимой киназы 2B Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B	9p21,3	F. Mabuchi et al., 2007 [21]
ATOH7	Атональный BHLH-фактор транскрипции 7 Atonal BHLH transcription factor 7	10q21,3	
TBK1	TANK-связывающая киназа 1 / TANK-binding kinase 1		R. Ritch et al., 2014 [37]; J.H. Fingert et al., 2011 [38]; K. Kawase et al., 2012 [39]
MYOC	Миоцилин / Myocilin	1q24,3	K. Ishikawa et al., 2019 [26]
Полногеномные исследования ассоциаций / Genome-wide association studies			
SRBD1	S1 РНК-связывающий домен / S1 RNA-binding domain	2p21	A. Meguro et al., 2010 [42]
ELOVL5	ELOVL элонгаза жирных кислот 5 / ELOVL fatty acid elongase 5	6p12,1	
CDKN2B-AS1	CDKN2B Антисмысловая РНК 1 / CDKN2B Antisense RNA 1	9p21,3	M. Nakano et al., 2012 [45]; J.L. Wiggs et al., 2012 [46]; H. Choquet et al., 2018 [52]; Y. Shiga et al, 2018 [53]; P. Gharahkhani et al., 2021 [55]
PDE1C	Фосфодиэстераза 1C / Phosphodiesterase 1C	7p14,3	J. Gibson et al., 2012 [44]
LSM5	Гомолог LSM5, U6 малая ядерная РНК и мРНК, связанная с деградацией / LSM5 homolog, U6 small nuclear RNA and mRNA degradation associated	7p14,3	
PMM2	Фосфоманномутаза 2 / Phosphomannomutase 2	16p13,2	Y. Chen et al., 2014 [49]; P. Gharahkhani et al., 2014 [50]
ABCA1	Член 1 подсемейства А субсемейства АТФ-связывающих кассет / ATP binding cassette subfamily A member 1	9q31,1	Y. Chen et al., 2014 [49]; P. Gharahkhani et al., 2014 [50]; Y. Shiga et al., 2018 [53]; P. Gharahkhani et al., 2021 [55]
AFAP1	Ассоциированный с актиновыми филаментами белок 1 Actin filament associated protein 1	4p16,1	P. Gharahkhani et al., 2014 [50]; Y. Shiga et al., 2018 [53]
GMDS	ГДФ-манноза-4,6-дегидратаза / GDP-mannose 4,6 — dehydratase	6p25,3	P. Gharahkhani et al., 2014 [50]; P. Gharahkhani et al., 2021 [55]
FOXC1	Транскрипционный фактор Forkhead 3 Forkhead transcription factor 3	6p25,36p25,3	J.N.C. Bailey et al., 2014 [51]
TMC01	Трансмембранные спиралевидные домены 1 Transmembrane and coiled-coil domains 1	1q24,1	
SIX6	SIX Гомеобокс 6 / SIX Homeobox 6	14q23,1	J.N.C. Bailey et al., 2014 [51]; H. Choquet et al., 2018 [52]; Y. Shiga et al., 2018 [53]
CDKN1A	Ингибитор циклин-зависимой киназы 1A Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A	6p21,2	H. Choquet et al., 2018 [52]
SIX1	SIX Гомеобокс 1 / SIX Homeobox 1	14q23,1	
SIX2	SIX Гомеобокс 2 / SIX Homeobox 2	2p21	
SIX3	SIX Гомеобокс 3 / SIX Homeobox 3	2p21	

Окончание таблицы

Table (continued)

Ген Gene	Название Name	Локус Locus	Авторы Authors
<i>SIX4</i>	SIX Гомеобокс 4 / SIX Homeobox 4	14q23,1	H. Choquet et al., 2018 [52]
<i>SIX5</i>	SIX Гомеобокс 5 / SIX Homeobox 5	19q13,32	
<i>FND3B</i>	Фибронектин типа III, содержащий домен 3B / Fibronectin type III domain containing 3B	3q26,31	Y. Shiga et al., 2018 [53]
<i>ANKRD55</i>	Анкирин, повторяющий домен 55 / Ankyrin repeat domain-55	5q11,2	
<i>MAP3K1</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 3 киназа 1 Mitogen-activated protein kinase 3 kinase 1	5q11,2	
<i>LMX1B</i>	LIM-гомеобокс транскрипционный фактор 1 β LIM homeobox transcription factor 1 beta	9q33,3	
<i>LHPP</i>	Фосфолизин фосфогистидин неорганический пирофосфат фосфатаза / Phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase	10q26,13	
<i>HMG2</i>	Группа высокой мобильности AT-hook 2 High mobility group AT-hook 2	12q14,3	
<i>MEIS2</i>	Meis гомеобокс 2 / Meis homeobox 2	15q14	
<i>LOXL1</i>	Лизилоксидаза типа 1 / Lysyl oxidase-like 1	15q24,1	Y.W. Kim et al., 2020 [54]
<i>LRRC27</i>	Богатый лейцином повтор, содержащий 27 Leucine rich repeat containing 27	10q26,3	
<i>LOC100147773</i>	TMC01 антисмысловая РНК 1 / TMC01 antisense RNA 1	1q24,1	P. Gharahkhani et al., 2021 [55]
<i>FLNB</i>	Филамин В / Filamin B	3p14,3	
<i>SLC44A1</i>	Холиновый транспортер / Choline transporter	9q31,1-q31,2	
<i>C14orf39</i>	Хромосома 14 открытая рамка считывания 39 Chromosome 14 open reading frame 39	14q23,1	

При проведении анализа на подгруппе из 3427 лиц с ГНД и 47 997 человек контрольной группы авторы идентифицировали 6 локусов, ассоциированных с ГНД (см. таблицу). Почти все эти локусы были также ассоциированы с ПОУГ, кроме *FLNB*. Примечательно, что связь *FLNB* с изменениями зрительного нерва была обнаружена в предыдущем исследовании [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты современных исследований подчеркивают значимость генетических факторов в развитии ГНД. Проведенные полногеномные исследования помогли выявить новые локусы, связанные с риском развития ГНД, что дает ключ к пониманию молекулярных механизмов патогенеза заболевания. Эти знания открывают возможности для улучшения диагностики и разработки персонализированных методов лечения, основанных на генетических особенностях пациентов. Применение генетических биомаркеров может повысить точность раннего выявления и мониторинга заболевания, что особенно важно для предотвращения прогрессирования глаукомы и необратимой потери зрения. Несмотря на значительный прогресс в этой области за рубежом, в России подобные исследования практически не проводились, что подчеркивает необ-

ходимость их проведения для изучения специфических генетических факторов риска ГНД у населения Российской Федерации.

Литература / References

- Liang Y.B., Friedman D.S., Zhou Q. et al. Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma in a Rural Adult Chinese Population: The Handan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8250. DOI: 10.1167/iovs.11-7472
- Mason R.P., Kosoko O., Wilson M.R. et al. National Survey of the Prevalence and Risk Factors of Glaucoma in St. Lucia, West Indies. *Ophthalmol*. 1989;96:1363–1368. DOI: 10.1016/S0161-6420(89)32708-4
- Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина; 2001.
- Volkov V.V. Glaucoma with pseudo-normal pressure. М.: Medicine; 2001 (in Russ.).
- Klein B.E.K., Klein R., Sponsel W.E. et al. Prevalence of Glaucoma. *Ophthalmol*. 1992;99:1499–1504. DOI: 10.1016/S0161-6420(92)31774-9
- Shiose Y., Kitazawa Y., Tsukahara S. et al. Epidemiology of glaucoma in Japan — a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol*. 1991;35:133–155.
- Cho H., Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:434–447. DOI: 10.1016/j.survophthal.2013.09.003
- Bonomi L., Marchini G., Marraffa M. et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. *Ophthalmol*. 1998;105:209–215. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)92665-3
- Sommer A. Relationship Between Intraocular Pressure and Primary Open Angle Glaucoma Among White and Black Americans: The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1090. DOI: 10.1001/archophth.1991.01080080050026
- Петров С.Ю. Современный взгляд на глаукому нормального давления. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):57–64. DOI: 10.17116/oftalma202013606157
- Petrov S.Yu. Modern view on normal-tension glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(6):57–64 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202013606157

10. Asefa N.G., Neustaeter A., Janzonius N.M. et al. Heritability of glaucoma and glaucoma-related endophenotypes: Systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2019;64:835–851. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.06.002
11. Aboobakar I.F., Wiggs J.L. The genetics of glaucoma: Disease associations, personalised risk assessment and therapeutic opportunities-A review. *Clin Exper Ophthalmol.* 2022;50:143–162. DOI: 10.1111/ceo.14035
12. Zukerman R., Harris A., Verticchio Vercellin A. et al. Molecular Genetics of Glaucoma: Subtype and Ethnicity Considerations. *Genes.* 2020;12:55. DOI: 10.3390/genes12010055
13. Sarfarazi M., Child A., Stoilova D. et al. Localization of the Fourth Locus (GLC1E) For Adult-Onset Primary Open-Angle Glaucoma to the 10p15-p14 Region. *Am J Human Genetics.* 1998;62:641–652. DOI: 10.1086/301767
14. Chalasani M.L., Radha V., Gupta V. et al. A Glaucoma-Associated Mutant of Optineurin Selectively Induces Death of Retinal Ganglion Cells Which Is Inhibited by Antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1607. DOI: 10.1167/iov.06-0834
15. Liu Y.-H., Tian T. Hypothesis of optineurin as a new common risk factor in normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* 2011;77:591–592. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.06.040
16. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-Onset Primary Open-Angle Glaucoma Caused by Mutations in Optineurin. *Science.* 2002;295:1077–1079. DOI: 10.1126/science.1066901
17. Tang S., Toda Y., Kashiwagi K. et al. The association between Japanese primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma patients and the optineurin gene. *Hum Genet.* 2003;113:276–279. DOI: 10.1007/s00439-003-0964-y
18. Aung T., Ocaka L., Ebenezer N.D. et al. A major marker for normal tension glaucoma: association with polymorphisms in the OPA1 gene. *Hum Genet.* 2002;110:52–56. DOI: 10.1007/s00439-001-0645-7
19. Powell B.L., Toomes C., Scott S. et al. Polymorphisms in OPA1 are associated with normal tension glaucoma. *Mol Vis.* 2003;9:460–464.
20. Yu-Wai-Man P., Stewart J., Hudson G. et al. OPA1 increases the risk of normal but not high tension glaucoma. *J Med Genet.* 2010;47:120–125. DOI: 10.1136/jmg.2009.067512
21. Mabuchi F., Tang S., Kashiwagi K. et al. The OPA1 gene polymorphism is associated with normal tension and high tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:125–130. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.09.028
22. Golubnitschaja O., Yeghiazaryan K., Liu R. et al. Increased Expression of Matrix Metalloproteinases in Mononuclear Blood Cells of Normal-Tension Glaucoma Patients. *J Glaucoma.* 2004;13:66–72. DOI: 10.1097/00061198-200402000-00013
23. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2019;(2):3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040
24. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2019;(2):3–16 (in Russ.). DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040
25. Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Марахонов А.В. и др. Полиморфизмы генов, связанных с ремоделированием соединительной ткани как маркеры доклинической диагностики первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с наследственной предрасположенностью. *Медицинская генетика.* 2021;20(5):26–33. DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.26-33
26. Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Marakhonov A.V. et al. Gene polymorphisms associated with the remodeling of the connective tissue as markers of preclinical diagnosis of primary open-angle glaucoma in patients with hereditary predisposition. *Medical Genetics.* 2021;20(5):26–33 (in Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.26-33
27. Wolf C., Gramer E., Müller-Myhsok B. et al. Evaluation of nine candidate genes in patients with normal tension glaucoma: a case control study. *BMC Med Genet.* 2009;10:91. DOI: 10.1186/1471-2350-10-91
28. Ishikawa K., Yamamoto S., Hattori S. et al. Acquired expression of mutant *Mitofusin 2* causes progressive neurodegeneration and abnormal behavior. *J Neurosci.* 2019;2139–2118. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2139-18.2018
29. Ma Y., Sun A., Zhang Y. et al. The Genotype and Phenotype Features in a Large Chinese MFN2 Mutation Cohort. *Front Neurol.* 2021;12:757518. DOI: 10.3389/fneur.2021.757518
30. Guerriero S., D'Oria F., Rossetti G. et al. CMT2A Harboring Mitofusin 2 Mutation with Optic Nerve Atrophy and Normal Visual Acuity. *IMCRJ.* 2020;13:41–45. DOI: 10.2147/IMCRJ.S237620
31. Zhou Z.-W., Ren X., Zheng L.-J. et al. LncRNA NEAT1 ameliorate ischemic stroke via promoting Mfn2 expression through binding to Nova and activates Sirt3. *Metab Brain Dis.* 2022;37:653–664. DOI: 10.1007/s11011-021-00895-1
32. Pellegrini L., Scorrano L. A cut short to death: Parl and Opa1 in the regulation of mitochondrial morphology and apoptosis. *Cell Death Differ.* 2007;14:1275–1284. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402145
33. Kunová N., Havalová H., Ondrovičová G. et al. Mitochondrial Processing Peptidases—Structure, Function and the Role in Human Diseases. *IJMS.* 2022;23:1297. DOI: 10.3390/ijms23031297
34. Takano Y., Shi D., Shimizu A. et al. Association of Toll-like Receptor 4 Gene Polymorphisms in Japanese Subjects With Primary Open-Angle, Normal-Tension, and Exfoliation Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:825–832.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.03.050
35. Fraenkl S.A., Golubnitschaja O., Yeghiazaryan K. et al. Differences in Gene Expression in Lymphocytes of Patients with High-tension, PEX, and Normal-tension Glaucoma and in Healthy Subjects. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:841–849. DOI: 10.5301/ejo.5000306
36. Vernazza S., Oddone F., Tirendi S. et al. Risk Factors for Retinal Ganglion Cell Distress in Glaucoma and Neuroprotective Potential Intervention. *IJMS.* 2021;22:7994. DOI: 10.3390/ijms22157994
37. Murakami K., Meguro A., Ota M. et al. Analysis of microsatellite polymorphisms within the GLC1F locus in Japanese patients with normal tension glaucoma. *Mol Vis.* 2010;16:462–466. PMID: 20309402.
38. Chen Y., Hughes G., Chen X. et al. Genetic Variants Associated With Different Risks for High Tension Glaucoma and Normal Tension Glaucoma in a Chinese Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:2595. DOI: 10.1167/iov.14-16269
39. Ritch R., Darbro B., Menon G. et al. *TBK1* Gene Duplication and Normal-Tension Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:544. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.104
40. Fingert J.H., Robin A.L., Stone J.L. et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2011;20:2482–2494. DOI: 10.1093/hmg/ddr123
41. Kawase K., Allingham R.R., Meguro A. et al. Confirmation of *TBK1* duplication in normal tension glaucoma. *Exp Eye Res.* 2012;96:178–180. DOI: 10.1016/j.exer.2011.12.021
42. Quist T.S., Johnson C.A., Robin A.L. et al. Long-Term Follow-Up of Normal Tension Glaucoma Patients With *TBK1* Gene Mutations in One Large Pedigree. *Am J Ophthalmol.* 2020;214:52–62. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.01.017
43. Sollis E., Mosaku A., Abid A. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res.* 2023;51:D977–D985. DOI: 10.1093/nar/gkac1010
44. Writing Committee for the Normal Tension Glaucoma Genetic Study Group of Japan Glaucoma Society; Meguro A., Inoko H., Ota M. et al. Genome-wide Association Study of Normal Tension Glaucoma: Common Variants in *SRBD1* and *ELOVL5* Contribute to Disease Susceptibility. *Ophthalmology.* 2010;117:1331–1338.e5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.12.001
45. Zhang T., Cheng G., Deng L. et al. Silence of *S1* RNA binding domain 1 represses cell growth and promotes apoptosis in human non-small cell lung cancer cells. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8:760–774. DOI: 10.21037/tlcr.2019.10.10
46. Gibson J., Griffiths H., De Salvo G. et al. Genome-wide association study of primary open angle glaucoma risk and quantitative traits. *Mol Vis.* 2012;18:1083–1092. PMID: 22605921.
47. Nakano M., Ikeda Y., Tokuda Y. et al. Common Variants in *CDKN2B-AS1* Associated with Optic-Nerve Vulnerability of Glaucoma Identified by Genome-Wide Association Studies in Japanese. *PLoS One.* 2012;7:e33389. DOI: 10.1371/journal.pone.0033389
48. Wiggs J.L., Yaspan B.L., Hauser M.A. et al. Common Variants at 9p21 and 8q22 Are Associated with Increased Susceptibility to Optic Nerve Degeneration in Glaucoma. *PLoS Genet.* 2012;8:e1002654. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002654
49. Елисеева Н.В., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Анализ функционального значения GWAS-значимого для первичной открытоугольной глаукомы полиморфизма гена *CDKN2B-AS1* (in silico исследование). *Вестник офтальмологии.* 2021;137(4):43–50. DOI: 10.17116/oftalma202113704143
50. Eliseeva N.V., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Analysis of the functional role of polymorphism in the *CDKN2B-AS1* gene GWAS-significant for primary open-angle glaucoma (an in-silico study). *Vestnik Oftalmologii.* 2021;137(4):43–50 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202113704143
51. Rathi S., Danford I., Gudiseva H.V. et al. Molecular Genetics and Functional Analysis Implicate *CDKN2B-AS1-CDKN2B* Involvement in POAG Pathogenesis. *Cells.* 2020;9:1934. DOI: 10.3390/cells9091934
52. Chen Y., Lin Y., Vithana E.N. et al. Common variants near *ABCA1* and in *PMM2* are associated with primary open-angle glaucoma. *Nat Genet.* 2014;46:1115–1119. DOI: 10.1038/ng.3078
53. Gharahkhani P., Burdon K.P., Fogarty R. et al. Common variants near *ABCA1*, *AFAP1* and *GMDS* confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nat Genet.* 2014;46:1120–1125. DOI: 10.1038/ng.3079
54. Bailey J.N.C., Loomis S.J., Kang J.H. et al. Genome-wide association analysis identifies *TXNRD2*, *ATXN2* and *FOXC1* as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet.* 2016;48:189–194. DOI: 10.1038/ng.3482
55. Choquet H., Paylakhi S., Kneeland S.C. et al. A multiethnic genome-wide association study of primary open-angle glaucoma identifies novel risk loci. *Nat Commun.* 2018;9:2278. DOI: 10.1038/s41467-018-04555-4
56. Shiga Y., Akiyama M., Nishiguchi K.M. et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2018;27:1486–1496. DOI: 10.1093/hmg/ddy053
57. Kim Y.W., Kim Y.J., Cheong H.S. et al. Exploring the Novel Susceptibility Gene Variants for Primary Open-Angle Glaucoma in East Asian Cohorts: The GLAU-GENDISK Study. *Sci Rep.* 2020;10:221. DOI: 10.1038/s41598-019-57066-7
58. Gharahkhani P., Jorgenson E., Hysi P. et al. Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. *Nat Commun.* 2021;12:1258. DOI: 10.1038/s41467-020-20851-4
59. Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A. et al. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol Genet.* 2017;26(2):438–453. DOI: 10.1093/hmg/ddw399

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Плотников Денис Юрьевич — к.м.н., врач-офтальмолог, заведующий лабораторией интегративной эпидемиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-9950-8992

Валеева Елена Валерьевна — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории генетики старения и долголетия ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-7080-3878

Контактная информация: Плотников Денис Юрьевич, e-mail: Denis.plotnikov@kazangmu.ru

Источник финансирования: работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (№ 2/22-2 от 01.08.2022).

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.03.2024.

Поступила после рецензирования 29.03.2024.

Принята в печать 23.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Denis Yu. Plotnikov — C. Sc. (Med.), ophthalmologist, Head of the Laboratory of Integrative Epidemiology, Central Scientific Research Laboratory, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9950-8992

Elena V. Valeeva — C. Sc. (Biol.), Junior Scientific Officer of the Laboratory of Genetics of Aging and Longevity, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7080-3878

Contact information: Denis Yu. Plotnikov, e-mail: Denis.plotnikov@kazangmu.ru

Financial Disclosure: the work was carried out under the sponsorship of a grant from the Kazan State Medical University (No. 2/22-2 dt. 01.08.2022).

There is no conflict of interest.

Received 06.03.2024.

Revised 29.03.2024.

Accepted 23.04.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-6

Максимальная эффективность стартовой гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы: учитываем факторы, снижающие приверженность терапии

Н.Г. Глазко, Т.М. Волобуева, Е.А. Егоров

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Лечение глаукомы представляет собой комплексный подход, включающий подбор гипотензивных препаратов для достижения давления цели и регулярное их использование пациентом в назначенном режиме. Максимальным гипотензивным эффектом на старте лечения на фоне минимального количества инстилляций обладают препараты группы аналогов простагландинов.

Соблюдение режима пациентом — ключевой аспект успеха терапии, но постоянное закапывание препаратов влечет за собой появление побочных эффектов от воздействия на поверхность глаза консервантов, входящих в состав гипотензивных капель, таких как сухость, гиперемия, чувство жжения, зуд, затуманенность зрения после инстилляций препарата.

Отсутствие явных улучшений в течении заболевания, дискомфорт от применения капель, побочные эффекты, высокая стоимость препаратов могут спровоцировать нарушения режима закапывания, отказ от лечения или самостоятельную смену терапии. Минимизация негативного воздействия препаратов не только защищает глазную поверхность, но и уменьшает отрицательные эмоции пациента от бремени постоянного лечения. Успешное лечение глаукомы и сохранение зрительных функций пациента возможно при гармоничном сочетании медицинских, психологических и финансовых факторов, повышающих удовлетворенность пациентов, и, как следствие, функциональные результаты лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стартовая терапия глаукомы, латанопрост, дорзоламид, финансовая нагрузка в лечении глаукомы, нежелательные эффекты терапии глаукомы, приверженность лечению глаукомы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Глазко Н.Г., Волобуева Т.М., Егоров Е.А. Максимальная эффективность стартовой гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы: учитываем факторы, снижающие приверженность терапии. Клиническая офтальмология. 2024;24(4):200–205. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-6

The peak efficiency of initial antihypertensive therapy of primary open-angle glaucoma considering the factors that reduce adherence to the therapy

N.G. Glazko, T.M. Volobueva, E.A. Egorov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Glaucoma treatment is a combined approach including selection of antihypertensive drugs to achieve the target pressure and their regular use by a patient as per the prescribed regimen. Along with a minimum number of instillations, prostaglandin analogues demonstrate the maximum hypotensive effect at the start of treatment.

Patient adherence to therapy is a key aspect of successful therapy. However, continuous drug instillation leads to several side effects (such as dryness, hyperemia, burning sensation, itching, and blurred vision after the drug instillation) induced by exposure of preservatives (i. e., an ingredient of antihypertensive drops) to the eye surface.

The lack of obvious improvement in the course of the disease, uncomfortable use of the drops, side effects, and high cost of the drugs may lead to non-compliant instillation regimen, treatment refusal or unauthorized therapy change by a patient. Mitigation of the negative drug effect not only protects the eye surface, but also reduces negative emotions of patients resulted from continuous treatment burden. Successful glaucoma treatment and preservation of visual functions is possible in case of a harmonious combination of medical, psychological and financial factors that increase patients' satisfaction and, as a result, functional outcomes of the treatment.

KEYWORDS: initial glaucoma therapy, latanoprost, dorzolamide, glaucoma treatment-associated financial burden, undesirable effects of glaucoma therapy, adherence to glaucoma therapy.

FOR CITATION: Glazko N.G., Volobueva T.M., Egorov E.A. The peak efficiency of initial antihypertensive therapy of primary open-angle glaucoma considering the factors that reduce adherence to the therapy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2024;24(4):200–205 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-6

ВВЕДЕНИЕ

Постановка диагноза «глаукома» представляет собой поворотный момент не только в жизни пациента, но и в тактике лечения врача-офтальмолога, открывая много

новых направлений для размышлений относительно выбора препарата, его фармакологических свойств, режима дозирования, приверженности пациента терапии при назначении многокомпонентной схемы лечения и др.

На сегодняшний день фармакологический рынок представлен большим количеством оригинальных препаратов и дженериков, не отстающих по эффективности от первых. Помимо этого, компании-производители стремятся разрабатывать бесконсервантные формы препаратов, что расширяет возможности выбора.

Подбор терапии всегда основан на общих принципах и клинических рекомендациях с учетом стадии глаукомного процесса и целевых значений офтальмотонуса, возможных противопоказаний и многого другого, но при этом схема подбирается индивидуально для каждого пациента. Успех терапии во многом зависит от соблюдения режима лечения. У пациентов с плохой приверженностью назначениям и своевременному хирургическому лечению вероятность прогрессирования процесса выше, чем у тех, кто соблюдает все рекомендации, при этом кратность инстилляций гипотензивных препаратов напрямую влияет на комплаентность пациентов и, соответственно, на результаты терапевтического лечения глаукомы [1]. Снижение внутриглазного давления (ВГД) на 1 мм рт. ст. связано с уменьшением риска прогрессирования заболевания у пациентов с глаукомой примерно на 10–19% [2].

В условиях клинической практики выбор стартовой терапии ставит цель не только снизить ВГД, но и поддержать приверженность пациента лечению, поскольку хроническое течение заболевания влечет за собой несоблюдение назначенной схемы, в отличие от острого состояния. Основные причины, из-за которых пациенты с глаукомой перестают соблюдать гипотензивный режим, это отсутствие явных изменений зрения, затуманивание зрения во время закапывания капель, неудобный режим дозирования и побочные эффекты лекарственного препарата [1]. Для увеличения приверженности и достижения максимальных терапевтических результатов врачу-офтальмологу необходимо понимать данные факторы и минимизировать их влияние на пациента.

СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ

Согласно последним клиническим рекомендациям по лечению первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) выбор лекарственных препаратов должен быть патогенетически обоснован и учитывать данные их клинической эффективности, возможные побочные эффекты, схему дозирования, необходимый процент снижения ВГД от исходного уровня, потенциальную стоимость, доступность и предпочтения пациента¹ [3]. Из всех имеющихся на сегодняшний день гипотензивных средств препараты группы аналогов простагландинов (АПГ) в наибольшей степени соответствуют данным критериям.

Это связано с рядом причин: эффективное снижение офтальмотонуса при минимальной кратности инстилляций препарата (1 р/сут), достаточно благоприятный профиль безопасности, возможность применения бесконсервантных форм. Гипотензивный эффект обусловлен преимущественным усилением увеосклерального оттока с незначительным воздействием на трабекулярный отток [4]. Одним из возможных механизмов является регуляция активности матриксных металлопротеиназ и коллагеназ, стимулирующих образование отверстий в пучках цилиарных мышц или сокращение внеклеточ-

ного матрикса, которые изменяют проницаемость структурных элементов путей оттока, что способствует уменьшению сопротивления [5–7].

Самым исследованным и широко применяемым представителем данной группы препаратов является латанопрост: на его долю приходится около 65% назначений гипотензивных средств при глаукоме [7], только за 10 лет было опубликовано более 1400 оригинальных статей, посвященных его эффективности [6].

При местном применении латанопроста пик концентрации в водянистой влаге достигается через 1–2 ч, в крови — через 5 мин, период полувыведения из тканей глаза составляет 2–3 ч, из кровотока — 17 мин. Метаболизм происходит в первую очередь в печени, большая часть (около 88%) выводится с мочой [7]. Гипотензивный эффект наступает в течение 3–4 ч, а максимальное снижение ВГД достигается в период 8–12 ч и сохраняется в течение 24 ч. По результатам многоцентровых исследований латанопроста, в которых пациенты находились под наблюдением в течение 6 мес., определено, что уровень снижения ВГД зависит от времени суток применения. При закапывании в утренние часы снижение ВГД составляет 31% от исходных значений, а при использовании препарата в вечернее время — 35% [8].

На состояние зрительных функций и прогрессирование глаукомного процесса также оказывают существенное влияние суточные колебания ВГД. Ранее было показано, что при глаукоме колебания ВГД в течение суток (флюктуации) могут превышать нормальные значения в 1,5 раза. Наблюдение пациентов в течение 7 лет выявило прямую зависимость изменений полей зрения у пациентов от флюктуаций ВГД. Преимуществом в контроле над суточными колебаниями ВГД обладает травопрост, что отмечено в сравнительных исследованиях с латанопростом [цит. по 9]. Кроме того, травопрост 0,004% снижает ВГД на 2,4 мм рт. ст. больше, чем латанопрост [10].

БЕЗОПАСНОСТЬ СО СТАРТА

Аналоги простагландинов считаются хорошо переносимыми препаратами у пациентов с глаукомой, но они могут вызывать ряд побочных эффектов, от незначительных до более серьезных, таких как раздражение и дискомфорт в глазах, усиление пигментации радужной оболочки, увеличение длины и толщины ресниц, потемнение кожи вокруг глаз, гиперемия конъюнктивы и потеря жировой ткани в области вокруг глаз [4].

Долгосрочные исследования эффективности и безопасности латанопроста демонстрируют не только стойкий гипотензивный эффект при регулярном применении, но и уменьшение выраженности прогрессирования изменений поля зрения [11]. В течение 6 мес. наблюдения у пациентов, инстиллирующих латанопрост, были выявлены такие побочные эффекты, как гиперемия конъюнктивы, потемнение радужки и рост ресниц, в значительной степени не влияющие на соматическое состояние и качество жизни. В течение 2- и 5-летних наблюдений других побочных явлений не зафиксировано [7].

В литературе описаны случаи появления более опасных для зрения нежелательных эффектов, таких как кистозный макулярный отек, передний увеит и кератит [12].

¹ Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. 2024.

При разработке молекул АПГ одной из задач было создание безопасного вещества с достаточной гипотензивной активностью, поскольку сами простагландины, являясь медиаторами воспаления, в высоких концентрациях могут вызывать нарушение гематофтальмического барьера [13]. Возникновение переднего увеита на фоне лечения латанопростом описано у пациентов с псевдофакией (артифакцией) и афакией. Данные состояния сопровождаются поступлением цитокинов и клеток воспаления из-за повреждений в цилиарном эпителии и нарушения гематофтальмического барьера [12, 14]. Описаны случаи герпетического кератита у пациентов, инстиллирующих АПГ, при этом распространенность заболевания аналогична распространенности в общей популяции и не имеет связи с определенными гипотензивными препаратами указанной группы так же, как и появление пигментных кист радужной оболочки, возникающих на фоне инстилляций АПГ, и их полный регресс на фоне отмены терапии [15]. Данная связь представляет научный интерес, однако описанные случаи встречаются редко и данных для установления связи с лечением АПГ недостаточно [16].

При этом по результатам оценки эффективности и переносимости всех представителей АПГ в качестве монотерапии первой линии у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией и на основании данных 32 рандомизированных исследований латанопрост имел наиболее благоприятный профиль переносимости. Риск развития гиперемии конъюнктивы составляет 2,30 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,76–3,00), тогда как у биматопроста — 4,66 (95% ДИ 3,49–6,23) [17].

Другой метаанализ 13 исследований с участием 2222 пациентов и средним сроком наблюдения около 4 мес. определил, что гиперемия конъюнктивы на фоне инстилляций латанопроста возникает реже (16,5%), чем при использовании травопроста (33%) или биматопроста (40,2%). Она достигает своего пика через 15 дней и уменьшается через 1 мес. после начала терапии, поэтому прерывать использование препарата в первые недели лечения не рекомендуется [18].

Общая частота возникновения изменений периорбитальной области на фоне использования различных АПГ составляет: 93,3% при использовании биматопроста, 70% — травопроста, 41,4% — латанопроста. Углубление складки верхнего века также чаще возникает на фоне использования биматопроста [19].

Латанопрост как самый распространенный и изученный препарат оказался первым среди всех АПГ, у которого появились дженерики. Сравнительный анализ эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенного препаратов, выполненный в 2015 г., показал схожую гипотензивную эффективность и различия в частоте появления побочных эффектов [20]. Позднее были разработаны формы латанопроста без консерванта бензалкония хлорида (БХ), используемого для повышения стабильности и предотвращения контаминации, чтобы устранить связанные с ним побочные эффекты [21].

Почти половина таких пациентов демонстрирует корреляцию между выраженностью симптомов синдрома «сухого глаза» (ССГ) и уровнем ВГД [22]. Даже если пациент с ПОУГ не получает местную гипотензивную терапию, риск развития заболеваний глазной поверхности у него выше, в том числе из-за снижения скорости обновления слезной пленки, на 22% по сравнению с пациентами без глаукомы [23]. С учетом подобной «предрасположенности» к развитию ССГ можно предположить, что дискомфорт, появляющийся или усиливающийся на фоне закапывания капель, будет негативно сказываться на приверженности лечению, приводить к изменениям капельного режима и самостоятельной отмене препаратов, а значит, к снижению эффективности лечения [24]. Возникающие при этом изменения глазной поверхности негативно сказываются на результатах фильтрующих операций и увеличивают риски фиброза фильтрационной подушки или ее недостаточности [25, 26].

Длительная местная гипотензивная терапия в 60–80% случаев ассоциирована со следующими изменениями: снижение плотности бокаловидных клеток и плоскоклеточная метаплазия эпителия конъюнктивы, дисфункция мейбомиевых желез, десквамация эпителия роговицы [25, 27]. Ряд исследований показал, что нейротоксический эффект консервантов снижает чувствительность роговицы [28].

Для поддержания стерильности гипотензивных глазных капель в состав добавляют консерванты. Наиболее изученным и широко известным из них является БХ, препятствующий контаминации препарата [29]. Для него характерен накопительный эффект: при длительном применении БХ повреждает липидный слой слезной пленки, что приводит к увеличению ее испаряемости, оказывает цитотоксическое воздействие на клетки конъюнктивы, индуцирует дисфункцию митохондрий и повышает экспрессию маркеров апоптоза [30]. Длительное применение БХ приводит к увеличению концентрации воспалительных клеток и фибробластов в конъюнктиве, уровня маркеров воспаления и снижению количества бокаловидных клеток [31].

Лечение глаукомы обычно не ограничивается назначением одного препарата, и закапывание нескольких гипотензивных капель, содержащих различные консерванты, приумножает их негативное воздействие на глазную поверхность. Этим обусловлено создание бесконсервантных форм препаратов и поиск наименее токсичных соединений. Единственными зарегистрированными на сегодняшний день в РФ гипотензивными глазными каплями с действующим веществом латанопрост, не содержащими БХ, является Латанопрост-Оптик (АО «Фармстандарт»)². Производитель заменил в составе вспомогательных веществ консервант БХ на полидрония хлорид, имеющий свои преимущества. Сравнительный анализ гипотензивной эффективности такого препарата с оригинальным препаратом латанопроста не выявил существенной разницы в уровне снижения ВГД. В группе контроля, получавшей оригинальный препарат латанопроста, через 12 нед. были выявлены изменения морфологии эпителия и передних слоев стромы роговицы, а также отрицательная динамика показателей времени разрыва слезной пленки. В группе, получавшей Латанопрост-Оптик, отмечалось увеличение

ЗАБОТА О ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ КАК ЗАБОТА О ПАЦИЕНТЕ

Дистрофические изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с ПОУГ могут возникать еще до начала ле-

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Латанопрост-Оптик. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13665ff4-33dd-488b-b3cd-5631324efc51 (дата обращения: 15.10.2024).

стабильности слезной пленки, значимых изменений роговицы на ультраструктурном уровне не выявлено, за исключением увеличения количества активированных кератиноцитов (АК) [32]. Некоторые исследователи утверждают, что они являются следствием провоспалительного действия АПГ, но принято считать, что единичные АК наблюдаются у пациентов с глаукомой и до начала лечения [33]. Единственным нежелательным явлением в обеих группах исследования была гиперемия бульбарной конъюнктивы, что легко переносилось пациентами и не влияло на качество их жизни.

Отсутствие БХ в составе гипотензивных капель с действующим веществом латанопрост привело к стабилизации липидного слоя слезной пленки, следовательно, сокращению использования слезозаместительных капель, лучшей переносимости терапии и повышению удовлетворенности пациентов [34].

РАСШИРЕНИЕ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ

Главным критерием расширения монотерапии является необходимость достижения целевого уровня ВГД с учетом стадии глаукомного процесса. Имея заданный алгоритм коррекции лечения [2], в клинической практике зачастую приходится выбирать между группами препаратов, допустимостью их комбинации, назначением фиксированных комбинаций и возможностью пациента приобретать все лекарственные средства.

При необходимости дополнительного снижения ВГД наиболее распространенной комбинацией различных групп препаратов являются латанопрост и тимолол, при этом большая доля пациентов старших возрастных групп имеет ограничения к применению β -адреноблокаторов (тимолол) в связи с наличием у них таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, дисциркуляторная энцефалопатия, заболевания щитовидной железы и пищеварительной системы. В подобных случаях в качестве дополнительной терапии к латанопросту рассматривают препараты других групп, например ингибиторы карбоангидразы (ИКА).

Исследователями подробно изучена эффективность аддитивной терапии представителем ИКА дорзоламидом. Его добавление в схему лечения к латанопросту дает возможность дополнительно снизить ВГД, так как, помимо улучшения оттока внутриглазной жидкости, запускается другой гипотензивный механизм — снижение продукции водянистой влаги. Представленный на отечественном рынке препарат Дорзоламид-Оптик в исследованиях доказал свою гипотензивную эффективность после проведения дренажной хирургии глаукомы. Кроме того, препарат обладает хорошей переносимостью в период медикаментозной коррекции гипертензивной фазы после оперативного вмешательства [35, 36].

В исследовании эффективности комбинированного применения препаратов Латанопрост-Оптик и Дорзоламид-Оптик добавление второго не приводило к увеличению доли случаев выраженного дискомфорта, по данным опросника OSDI. Гипотензивный эффект препарата Дорзоламид-Оптик характеризовался дополнительным снижением ВГД на 2,6–2,8 мм рт. ст., или 13,2–14,4% [37].

Неэффективность назначения нескольких групп препаратов приводит к потребности в хирургическом лечении. Согласно данным M.R. Pastore et al. [38] щадящая хирургия на любой стадии глаукомного процесса обеспечивает лучшее качество жизни. Уменьшение кратности инстилляций и/или сокращение на один препарат будет благоприятно влиять как на комплаентность пациента, так и на состояние глазной поверхности.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ И РЫНОК ПРЕПАРАТОВ

Поскольку успех в стабилизации ВГД при глаукоме возможен в случае совместных усилий врача и пациента, необходимо учитывать комплаентность и настрой пациента на лечение. Оценивать психологическое состояние пациента и его отношение к терапии желательно на каждом приеме. Длительные инстилляции гипотензивных капель приводят к снижению приверженности лечению не только за счет дискомфорта от использования глазных капель, но и в связи с постоянной финансовой нагрузкой.

По данным за 2024 г., лидирующие позиции по продажам занимают препараты Ксалатан® и Латанопрост-Оптик, на долю которых приходится 25 и 27% от всех продаж препаратов латанопроста соответственно. При этом стоимость годовой терапии оригинальным препаратом латанопроста составит более 10 000 рублей, а годовая терапия препаратом Латанопрост-Оптик обойдется пациенту приблизительно в 3500 рублей, если приобретать упаковку № 3 с флаконами по 5 мл. В этом случае за год при оптимальном использовании препарата будет израсходовано 4 такие упаковки³.

В связи с постоянной инстилляцией капель пациентов интересует финансовая составляющая лечения. Порой данный фактор выходит на первый план, оставляя за собой объективные критерии эффективности препаратов. Терапия препаратом Дорзоламид-Оптик доступнее для пациентов по сравнению с дженериком Дорзопт, разница в цене за упаковку № 3 (содержит 3 флакона по 5 мл) составляет почти 200 рублей. Использование препаратов Латанопрост-Оптик и Дорзоламид-Оптик позволяет не только эффективно снижать ВГД и уменьшать вероятность возникновения глазного дискомфорта на фоне лечения, но и снижать затраты пациента за счет более низкой стоимости препаратов и минимизирования использования слезозаместительной терапии³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациента с глаукомой предусматривает комплексный подход. При постановке данного диагноза лечащий врач-офтальмолог ориентируется на показатели целевого давления пациента, его морфофункциональные особенности и изменения структур глаза для назначения оптимальной схемы лечения. Также немаловажным является психологический аспект принятия заболевания пациентом и в дальнейшем инстилляций препаратов в рамках рекомендованной схемы лечения. Для соблюдения приверженности лечению и предупреждения дальнейшего прогрессирования заболевания важно подобрать оптимальную схему лечения в соответствии с клиническими рекомендациями

³ По данным IQVIA 2024 г.

и уровнем целевого ВГД пациента. При этом обращают на себя внимание возможные побочные эффекты глазных гипотензивных препаратов, возникающие, как правило, при инстилляции капель, содержащих в своем составе консервант БХ, поэтому назначение бесконсервантных форм или препаратов, содержащих более щадящий вариант консерванта, является оптимальным решением в выборе терапии.

Таким образом, верно подобранная схема лечения для пациента с глаукомой позволяет повысить его приверженность терапии, стабилизировав уровень ВГД и сохранив зрительные функции. ▲

Литература / References

- Heo J.H., Rascati K.L., Wilson J.P. et al. Comparison of Prostaglandin Analog Treatment Patterns in Glaucoma and Ocular Hypertension. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(9):1001–1010. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.9.1001
- Heijl A. Glaucoma treatment: By the highest level of evidence. *Lancet.* 2015;385:1264–1266. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62347-3
- Li T., Lindsley K., Rouse B. et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016;123(1):129–140. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005
- Patton G.N., Lee H.J. Chemical Insights into Topical Agents in Intraocular Pressure Management: From Glaucoma Etiopathology to Therapeutic Approaches. *Pharmaceutics.* 2024;16(2):274. DOI: 10.3390/pharmaceutics16020274
- Aspberg J., Heijl A., Jóhannesson G. et al. Intraocular Pressure Lowering Effect of Latanoprost as First-line Treatment for Glaucoma. *J Glaucoma.* 2018;27(11):976–980. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001055
- Еричев В.П., Зинина В.С. Латанопрост в гипотензивной терапии глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(4):91–99. DOI: 10.17116/oftalma201813404191
- Ericher V.P., Zinina V.S. Latanoprost in hypotensive therapy of glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2018;134(4):91–99 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201813404191
- Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1967–1985. DOI: 10.2147/OPTH.S59162
- Alm A., Camras C.B., Watson P.G. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol.* 1997;41(Suppl 2):S105–110. DOI: 10.1016/S0039-6257(97)80016-1
- Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А. и др. Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом. *Клиническая офтальмология.* 2010;12(4):125–127.
- Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Danilov S.S. Investigation of diurnal fluctuations of IOP level in patients with POAG on the monotherapy of timolol, latanoprost and travoprost. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2010;12(4):125–127 (in Russ.).
- Quaranta L., Riva I., Katsanos A. et al. Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:633–643. DOI: 10.2147/OPTH.S61444
- Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C. et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1295–1304. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5
- Alm A., Grierson I., Shields M.B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008;53 Suppl1:S93–105. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004
- Stjerschantz J.W. From PGF(2alpha)-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of xalatan: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1134–1145.
- Fechtner R.D., Khouri A.S., Zimmerman T.J. et al. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(1):37–41. DOI: 10.1016/S0002-9394(98)00071-3
- Bean G., Reardon G., Zimmerman T.J. Association between ocular herpes simplex virus and topical ocular hypotensive therapy. *J Glaucoma.* 2004;13(5):361–364. DOI: 10.1097/01.iijg.00000133146.52310.3d
- Krohn J., Hove V.K. Recurring iris pigment epithelial cyst induced by topical prostaglandin F2 alpha analogues. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(6):867–868. DOI: 10.1001/archophth.126.6.867
- Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T. et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014;48(12):1585–1593. DOI: 10.1177/1060028014548569
- Honrubia F., García-Sánchez J., Polo V. et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(3):316–321. DOI: 10.1136/bjo.2007.135111
- Kucukcilioglu M., Bayer A., Uysal Y., Altinsoy H.I. Prostaglandin associated periorbitalopathy in patients using bimatoprost, latanoprost and travoprost. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42(2):126–131. DOI: 10.1111/ceo.12163
- Golan S., Rosenfeld E., Shemesh G., Kurtz S. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: Are they really the same? *Clin Exp Pharmacol. Physiol.* 2015;42:220–224. DOI: 10.1111/1440-1681.12329
- Asendrych-Wicik K., Zarczuk J., Walaszek K. et al. Trends in development and quality assessment of pharmaceutical formulations-F2α analogues in the glaucoma treatment. *Eur J Pharm Sci.* 2023;180:106315. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106315
- Онуфрийчук О.Н., Куроедов А.В. Распространенность синдрома «сухого глаза» в России. *Клиническая офтальмология.* 2021;21(2):96–102. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-96-102
- Onufriichuk O.N., Kuroyedov A.V. Prevalence of dry eye disease in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2021;21(2):96–102 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-96-102
- Kuppens E.V., van Best J.A., Sterk C.C., De Keizer R.J. Decreased basal tear turnover in patients with untreated primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(1):41–46. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)73757-2
- Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. *Dev Ophthalmol.* 2012;50:64–78.
- Li G., Akpek E.K., Ahmad S. Glaucoma and Ocular Surface Disease: More than Meets the Eye. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.).* 2022;16:3641–3649. DOI: 10.2147/OPTH.S388886
- Skalicky S.E., Goldberg I., McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):1–9.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.033
- Mylla Boso A.L., Gasperi E., Fernandes L. et al. Impact of Ocular Surface Disease Treatment in Patients with Glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:103–111. DOI: 10.2147/OPTH.S229815
- Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clin Ophthalmol.* 2018;12:707–717. DOI: 10.2147/OPTH.S150816
- Walsh K., Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1409–1425. DOI: 10.2147/OPTH.S211611
- Datta S., Baudouin C., Brignole-Baudouin F. et al. The eye drop preservative benzalkonium chloride potentially induces mitochondrial dysfunction and preferentially affects LHON mutant cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2406–2412. DOI: 10.1167/iovs.16-20903
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В., Казарян С.А. Длительная терапия противоглаукомными препаратами как фактор риска развития синдрома сухого глаза. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(6):117–123. DOI: 10.17116/oftalma201913506117
- Ericher V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Ghazaryan S.A. Continuous anti-glaucoma drug therapy as a risk factor of dry eye. *Vestnik Oftalmologii.* 2019;135(6):117–123 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201913506117
- Петров С.Ю., Яни Е.В., Журавлева А.Н. и др. Эффективность и безопасность стартовой гипотензивной терапии латанопростом с оптимизированным составом. *Российский офтальмологический журнал.* 2023;16(4):69–80. DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-69-80
- Petrov S.Yu., Yani E.V., Zhuravleva A.N. et al. Efficacy and safety of the initial hypotensive treatment with an optimized latanoprost composition. *Russian ophthalmological journal.* 2023;16(4):69–80 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-69-80
- Fogagnolo P., Dipinto A., Vanzulli E. et al. A 1-year randomized study of the clinical and confocal effects of tafluprost and latanoprost in newly diagnosed glaucoma patients. *Adv Ther.* 2015;32(4):356–369. DOI: 10.1007/s12325-015-0205-5
- Economou M.A., Laukeland H.K., Grabska-Liberek I., Rouland J.F. Better tolerance of preservative-free latanoprost compared to preserved glaucoma eye drops: the 12-month real-life FREE study. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:2399–2407. DOI: 10.2147/OPTH.S176605
- Нероев В.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н. и др. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дорзоламида в гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2023;16(3):60–68. DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-3-60-68
- Neroev V.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N. et al. Efficiency and safety of the fixed latanoprost/dorzolamide combination in open-angle glaucoma hypotensive treatment. *Russian ophthalmological journal.* 2023;16(3):60–68 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-3-60-68
- Расческов А.Ю., Лоскутов И.А., Корнеева А.В. и др. Гипотензивная терапия после имплантации клапанной дренажной системы: анализ эффективности ингибиторов карбоангидразы и аналогов простагландинов. *Медицинский совет.* 2023;17(13):229–237. DOI: 10.21518/ms2023-255
- Raschekov A.Yu., Loskutov I.A., Korneeva A.V. et al. Antihypertensive therapy following glaucoma valve implantation: analysis of the effectiveness of carbonic anhydrase inhibitors and prostaglandin analogues. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):229–237 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-255
- Новиков Д.П., Фролов О.А., Покровский А.С., Новикова В.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов Латанопрост-Оптик и Ксалантан в качестве монотерапии и в комбинации с препаратом Дорзоламид-Оптик при первичной открытоугольной глаукоме в условиях реальной клинической практики. *Российский офтальмологический журнал.* 2023;16(1):135–141. DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-1-135-141
- Novikov D.P., Frolov O.A., Pokrovsky A.S., Novikova V.V. A comparative evaluation of the efficacy and safety of Latanoprost-Optic and Xalatan used as monotherapy and combined with Dorzolamide-Optic for primary open-angle glaucoma under clinical practice conditions. *Russian Ophthalmological Journal.* 2023;16(1):135–141 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-1-135-141
- Pastore M.R., Milan S., Agolini R. et al. How Could Medical and Surgical Treatment Affect the Quality of Life in Glaucoma Patients? A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2022;11(24):7301. DOI: 10.3390/jcm11247301

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Глазко Надежда Геннадьевна — к.м.н., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1175-3695

Волобуева Татьяна Михайловна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9241-2365

Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор, почетный профессор кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6495-7173

Контактная информация: Глазко Надежда Геннадьевна, e-mail: ng.glazko@gmail.com

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.09.2024.

Поступила после рецензирования 25.09.2024.

Принята в печать 18.10.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Nadezhda G. Glazko — C. Sc. (Med.), ophthalmologist, Assistant Professor of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1175-3695

Tat'yana M. Volobueva — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9241-2365

Evgeniy A. Egorov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honorary Professor of the department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6495-7173

Contact information: Nadezhda G. Glazko, e-mail: ng.glazko@gmail.com

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 02.09.2024.

Revised 25.09.2024.

Accepted 18.10.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-7

Об офтальмологических проявлениях аномалии Петерса (обзор литературы)

О.И. Оренбуркина^{1,2}, А.Э. Бабушкин³, И.Р. Карачурина¹

¹Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

²Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

³Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Синдром, или аномалия, Петерса представляет собой редко встречающуюся врожденную патологию глаза у детей с характерным симптомом комплексом (как односторонним, так и двусторонним). Клинические проявления — центральное помутнение (бельмо) роговицы с иридокорнеальными и/или корнеолентикулярными сращениями, без системных поражений или с таковыми. Радужно- и хрусталиково-роговичные сращения на фоне имеющегося дисгенеза радужки нарушают отток внутриглазной жидкости и часто приводят к сопутствующей глаукоме, осложняющей течение заболевания. Аномалия Петерса нередко сочетается с другими врожденными изменениями органа зрения (микрокорнея, аниридия, полярная катаракта и пр.). Пациентам с аномалией Петерса показано раннее (до 1 года) хирургическое лечение в виде кератопластики для восстановления прозрачности сред глаза и профилактики обскуационной амблиопии и антиглаукомных вмешательств, направленных на снижение внутриглазного давления. При выявлении мезенхимального дисгенеза и аномалии Петерса необходимо своевременно установить генные и системные нарушения. Острота зрения в конечном итоге будет зависеть от глазных и системных сопутствующих расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная аномалия, синдром Петерса, дисгенез радужки, центральное помутнение роговицы, иридокорнеальные и/или корнеолентикулярные сращения, глаукома, кератопластика, антиглаукомные операции.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Карачурина И.Р. Об офтальмологических проявлениях аномалии Петерса (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2024;24(4):206–210. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-7

Ophthalmological manifestations of Peters anomaly (literature review)

O.I. Orenburkina^{1,2}, A.E. Babushkin³, I.R. Karachurina¹

¹Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²RUDN University, Moscow, Russian Federation

³Ufa Research Institute of Eye Diseases of the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

In addition to hereditary, more often bilateral ocular symptoms associated with clinical manifestations such as central corneal opacification (leucoma) with iridocorneal and/or corneolenticular adhesions, Peters syndrome (or Peters anomaly) also represents various systemic abnormalities. Nowadays, variety of conditions termed as Peters anomaly has been extended, and it may include both unilateral and bilateral eye disorders with or without systemic lesions. Iridocorneal and corneolenticular adhesions associated with underlying iris dysgenesis, interrupt intraocular fluid outflow and often lead to concomitant glaucoma complicating the disease course. Oftentimes, Peters anomaly is combined with other congenital visual malformations (e.g., microcornea, aniridia, polar cataract, etc.). Patients with Peters anomalies need early (up to the age of 1 year) surgical treatment (i.e., corneal grafting to restore eye media transparency and to prevent obscuration amblyopia) and anti-glaucoma interventions to reduce intraocular pressure. If mesenchymal dysgenesis and Peters anomaly are revealed, gene and systemic disorders should be identified promptly. As a result, visual acuity will depend on ocular and systemic comorbidities.

KEYWORDS: congenital anomaly, Peters syndrome, iris dysgenesis, central corneal opacity, iridocorneal and/or corneolenticular adhesions, glaucoma, corneal grafting, anti-glaucoma interventions.

FOR CITATION: Orenburkina O.I., Babushkin A.E., Karachurina I.R. Ophthalmological manifestations of Peters anomaly (literature review). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2024;24(4):206–210 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-7

Синдром Петерса (дисэмбриогенетический синдром неполного расщепления передней камеры) получил свое название в честь немецкого офтальмолога А. Петерса, который первым в 1906 г. дал описание наследственной аномалии развития, заключающейся во врожден-

ном помутнении центральной части роговицы (основной клинический признак). Такое помутнение представляет собой дефект эндотелия и десцеметовой мембраны роговицы с центральным ее бельмом и сочетается, как правило, с мезенхимальным дисгенезом радужной оболочки (скорее

всего, вследствие прекращения нормальной деятельности эндотелия) и подвывихом люксированного в переднюю камеру хрусталика [1–3]. Встречается как одно-, так и двусторонний синдром. В случаях двустороннего синдрома имеется более выраженная связь (71,8%) с системными аномалиями развития, чем в случае одностороннего (36,8%) [4].

Дисгенез радужки приводит к выраженной деформации угла передней камеры (УПК) и уменьшению ее глубины, иридокорнеальным и/или кератолентикулярным сращениям, которые нарушают отток внутриглазной жидкости (ВГЖ). При гониоскопии определяют частично или полностью закрытый передними периферическими синехиями угол, в УПК — мезенхимальную ткань. Как итог всех этих изменений, отмечается повышение внутриглазного давления (ВГД) и развитие глаукомы, которая, по существу, является после рождения ребенка [3].

Частота встречаемости заболевания в популяции — 1:200 000, всего в мире около 36 000 человек, у которых диагностирован данный синдром, причем примерно 700 из них живут в РФ [5]. В США ежегодно регистрируется 44–60 случаев [4]. Аномалия Петерса является наиболее распространенной причиной врожденного помутнения роговицы (40,3–65% случаев), которая диагностируется у 2,2–3,1 на 100 000 родившихся [6].

Классическая врожденная аномалия Петерса офтальмологически представляет собой центральное, округлое, небольшое (до 3 мм в диаметре), истонченное бельмо роговицы (с захватом ее стромы) с иридокорнеальными сращениями от зрачкового края радужки по всей круговой границе корнеального помутнения. Также отдельно выделяют синдром Петерс плюс, под которым понимается целый ряд изменений, включающих помимо одно- или двустороннего поражения глаз другие сопутствующие аномалии (нарушение слуха и задержка умственного развития, врожденный порок сердца и т. д.) [7–9]. Многообразие других глазных аномалий порой затрудняет диагностику синдрома Петерса [10]. Например, возможно сочетание данного синдрома с врожденной передней полярной катарактой, микрокорнеа, плоской роговицей, микрофтальмом, колобомой радужки и даже аниридией, персистирующим первичным гиперпластическим стекловидным телом, синдромом «голубых склер» или синдромом Ригера. Так, при синдроме Петерса (в случае мутации гена *CYP1B1*) наличие такой сопутствующей офтальмопатологии, как аниридия, с большой вероятностью будет сочетаться с мутацией гена *PAX6* [11–14]. При этом известно, что мутации гена *CYP1B1*, который кодирует синтез фермента, ответственного за развитие переднего сегмента глаза, наследуются аутосомно-рецессивно, а гена *PAX6*, отвечающего за развитие переднего отрезка глаза, — аутосомно-доминантно [15].

В настоящее время выделяют два типа аномалии Петерса. В случае синдрома типа I (так называемый мезодермальный тип), возникающего вследствие неполной абсорбции или нарушения расщепления мезодермы между роговицей и радужкой, имеют место неинтенсивное, облачковидное центральное помутнение роговицы с иридокорнеальными синехиями, наличие прозрачного и правильно расположенного хрусталика. При нем примерно у трети пациентов диагностируется глаукома. Отмечается дефект эндотелия, десцеметовой мембраны и задней стромы. Кроме того, этот тип аномалии сопровождается наличием мощных синехий,

идущих от зрачкового края радужки к кольцевидному фиброзному утолщению роговицы на границе лейкомы. Могут выявляться обрывы сращений, при биомикроскопии можно увидеть только их фрагменты на задней поверхности роговицы [15]. Более тяжело протекает вариант синдрома Петерса типа II (эктодермальный тип), который возникает вследствие нарушения отделения хрусталикового пузырька от поверхности эктодермы. При нем развивается адгезия подвывихнутого хрусталика с центральным интенсивным помутнением — бельмом, вследствие чего развивается передняя полярная катаракта. Иридокорнеолентикулярные сращения сочетаются с мелкой, неравномерной передней камерой. В этом случае патологические изменения приводят к затруднению оттока ВГЖ и глаукоме не менее чем в 70–80% случаев [12, 13]. Некоторые авторы выделяют три типа аномалии Петерса: при типе I имеется только дефект задних слоев роговой оболочки с ее помутнением, при типе II — бельмо и фиксированные синехии радужки; тип III характеризуется сращением заднего дефекта роговицы с бельмом, фиксированными сращениями радужки с хрусталиком. При этом кератолентикулярные сращения тоже могут быть нескольких типов: хрусталик фиксирован к строме роговицы, капсула хрусталика и десцеметова мембрана отсутствуют; хрусталик смещен кпереди и доходит до задней поверхности роговицы, но не фиксирован к ней; участок передней капсулы хрусталика соприкасается с задней поверхностью роговицы, и, наконец, имеется передняя конусообразная пирамидальная катаракта на одной оси с дефектом задних слоев роговицы (или имеется аксиальная передняя полярная или ядерная катаракта) [2, 6, 11, 12]. Отдельно может быть выделена воспалительная форма данной аномалии, развивающаяся вследствие внутриутробно перенесенного воспаления. В его исходе отмечается перфорация тотально и интенсивно помутневшей роговицы, сопровождаемая опорожнением передней камеры, помутнением хрусталика и смещением его вперед, а также формированием спаек. Дифференциально-диагностическим критерием, согласно Н.Ф. Бобровой и соавт., является сохранение признаков воспаления при рождении ребенка [16].

Синдром Петерса плюс является аутосомно-рецессивным заболеванием, связанным с биаллельными патогенными вариантами в гене *B3GALT1*. Весьма часто данная, преимущественно двусторонняя, врожденная аномалия развития отмечается наряду с другими системными изменениями — примерно в 60% случаев [4]. Среди них встречаются расщелины губы или неба, нарушение слуха и задержка умственного развития, атрезия кишечника, врожденные пороки сердца, дефекты опорно-двигательного аппарата (короткие конечности, низкорослость, позвоночные аномалии, брахидактилия и пр.), зубов и т. д.

В большинстве случаев аномалия Петерса наследуется спорадически, хотя также имеет место аутосомно-доминантный тип наследования. Из-за перекрывающихся генетических мутаций между синдромом Петерса и другими генетическими заболеваниями, например синдромом Аксенфельда — Ригера, генотипически-фенотипическая корреляция может быть затруднена. Мутации обнаруживаются (далеко не у всех пациентов с синдромом Петерса, но и при других врожденных аномалиях), в основном в генах, участвующих в развитии переднего сегмента глаза, таких как *PAX6*, *PITX2*, *PITX3*, *COL4A1*, *FOXC1* и *COL6A3*, а также *CYP1B1*, *FLNA*, *FOXE3*, *HCCS*, *NDP*, *SLC4A11* и *TFAP2*,

при этом наиболее распространенными мутациями являются мутации генов *PAX6* и *FOXC1* [4, 17–20]. Мутации в гене *SOX2*, который играет важную роль в развитии глаз, также были обнаружены при синдроме Петерса и были связаны с другими глазными дефектами, такими как микрофтальм/анофтальм [21].

При выявлении аномалии Петерса необходимо направить пациента на генетическую диагностику. Такому ребенку нужна помощь офтальмолога. Диагноз синдрома Петерса плюс может быть установлен в случае нахождения двух патогенных вариантов в гене *B3GLCT* в транс-положении. Как уже упоминалось выше, синдром Петерса плюс наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Родители больного ребенка являются бессимптомными гетерозиготами (т. е. носителями одного патогенного варианта в гене *B3GLCT*). Риск рождения ребенка с подобным заболеванием в такой семье составляет около 25%. Применение вспомогательных репродуктивных технологий может быть целесообразным для снижения риска рождения такого ребенка [22]. В случае выявления синдрома Петерса плюс пациентам нужна помощь междисциплинарной команды [23].

В настоящее время используются различные варианты хирургического лечения аномалии Петерса (оптическая иридэктомия, кератопластика, антиглаукомные операции, формирование зрачка, рассечение сращений, в том числе с помощью, например, ИАГ-лазера, факоаспирация с имплантацией интраокулярной линзы, в частности с применением фемтолазера, передняя витрэктомия, циклофотокоагуляция и т. п.) [2, 24, 25]. Огромное значение для определения наиболее эффективной тактики и сроков проведения оперативного вмешательства при данной патологии имеют тщательные диагностические мероприятия. Биомикроскопия, В-сканирование, оптическая когерентная томография и ультразвуковая биомикроскопия позволяют выявить патологические изменения роговицы передней камеры глаза и хрусталика [26–29]. При выявлении мезенхимального дисгенеза и аномалии Петерса крайне важным является своевременное установление генных и системных нарушений.

На сегодняшний день основные мероприятия при синдроме Петерса заключаются в выполнении в младшем возрасте (до года, начиная с первых недель и месяцев) сквозной пересадки роговицы с реконструкцией передней камеры и зрачка при его тенденции к полному заращению [2, 25], а при корнеолентикулярном сращении и помутнении хрусталика — еще и ленсэктомии (для профилактики обскурационной амблиопии). У значительной части пациентов приходится выполнять в среднем около 3 операций. При этом хирургические вмешательства связаны с высоким риском серьезных осложнений [30–33].

В то же время, как известно, результат кератопластики при лечении синдрома Петерса в значительной степени зависит от нормализации ВГД. Показано также, что врожденная глаукома доминирует среди клинических диагнозов врожденных помутнений роговицы — не менее чем в 40% всех наблюдений [34]. Поэтому большое значение имеет своевременная первоначальная диагностика возможной сопутствующей глаукомы, удельный вес которой в значительной степени варьирует и может составлять в запущенных стадиях до 95% (в зависимости от типа аномалии), по данным отдельных авторов [32]. При ее развитии показаны хирургические вмешательства, которые включают

фистулизирующие операции, как правило, в сочетании с применением антиметаболитов (митомидин С), а также диодную лазерную циклофотокоагуляцию, трабекулэктомию, гониотомию, имплантацию шунта Молтено, циклодиализ, циклокриотерапию [4].

Доля успешных исходов пересадки роговицы (прозрачного приживления трансплантата) при синдроме Петерса варьирует в широких пределах — от 30 до почти 100%. В этом отношении, на наш взгляд, интересны данные А.В. Плесковой и соавт. [2], которые провели анализ результатов сквозной кератопластики (СКП) у 51 ребенка с разными формами аномалии Петерса (типа I и II) в возрасте от 3 мес. до 10 лет. В течение первого года после СКП прозрачность пересаженной роговицы сохранилась у пациентов с типом I в 90% случаев, тогда как с типом II — только в 67%. Через 10 лет после операции прозрачность трансплантата сохранилась в 53 и 31% случаев соответственно, а через 15 лет — в 46 и 22% случаев. При этом острота зрения (0,3 и выше) наблюдалась у 61% оперированных детей до 1 года, а в более старшем возрасте — лишь в 27% случаев даже при прозрачном приживлении трансплантата.

Большинство авторов отмечают необходимость проведения большого числа повторных операций, связанных с помутнением трансплантата и низкой остротой зрения — как правило, не более 0,05 [9, 32, 34–38]. Тем не менее при определенных условиях (строгом отборе пациентов для проведения операции, щадящей микрохирургической технике, проведении операции в ранние сроки, тщательном послеоперационном мониторинге состояния глаза, своевременном лечении осложнений) хирургическое лечение аномалии Петерса может быть вполне успешным [2].

Имеющаяся офтальмопатология при синдроме Петерса обуславливает необходимость симптоматического хирургического лечения для восстановления прозрачности сред глаза и весьма часто — еще и нормализации офтальмотонуса. Это предполагает регулярное и длительное наблюдение за такими пациентами, учитывая необходимость проведения частых повторных операций, а также непредсказуемые послеоперационные исходы — с невысокими показателями эффективности. Кроме того, вероятное наличие у пациентов различных системных аномалий предполагает междисциплинарный лечебный подход.

Несмотря на то, что аномалия Петерса является редкой патологией, точный офтальмологический диагноз крайне важен для прогнозирования ее течения, поиска сопутствующих аномалий, проведения генетического консультирования и принятия решения в отношении необходимой терапии. Все пациенты с данным синдромом должны быть осмотрены на предмет системных нарушений, особенно если присутствуют другие глазные дефекты или обнаружена двусторонняя аномалия. СКП остается хирургией выбора для лечения аномалии Петерса. Острота зрения в конечном итоге будет зависеть от глазных и системных сопутствующих расстройств, включая те, которые связаны с умственным развитием. Пациенты с аномалией Петерса требуют комплексного подхода в лечении и участия офтальмохирургов, детских офтальмологов, анестезиологов и педиатров. Рассматривать хирургическое вмешательство следует в случае, если родители полностью осознают возможности ограниченного зрительного потенциала и необходимость долгосрочного наблюдения у таких детей.

Литература / References

1. Терещенко Д.В., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Аномалия Петерса. *Практическая медицина*. 2017;3(104):22–24. Tereshchenko D.V., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. Peters' Anomaly. *Practical Medicine*. 2017;3(104):22–24 (in Russ.).
2. Плескова А.В., Катаргина Л.А., Мазанова Е.В. Аномалия Петерса: клиника, диагностика и результаты хирургического лечения. *Офтальмохирургия*. 2019;2:44–49. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-44-49 Pleskova A.V., Katargina L.A., Mazanova E.V. Peters anomaly: clinical presentation, diagnostics and results of surgical treatment. *Ophthalmosurgery*. 2019; 2:44–49 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-44-49
3. Ариткулова И.В. Аномалия Петерса — редкая врожденная аномалия глаз у детей (случай из практики). *Точка зрения. Восток — Запад*. 2014;1:207–209. Aritkulova I.V. Peters anomaly — a rare congenital eye anomaly in children (case report). *Point of view. East — West*. 2014;1:207–209 (in Russ.).
4. Wowra B., Dobrowolski D., Parekh M., Wylęgała E. General Treatment and Ophthalmic Management of Peters' Anomaly. *J Clin Med*. 2024;13(2):532. DOI: 10.3390/jcm13020532
5. Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В., Выдрина А.А., Агеева Т.А. Современные методы диагностики аномалии Петерса. *Российская детская офтальмология*. 2023;1:33–38. DOI: 10.25276/2307-6658-2023 Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V., Vydrina A.A., Ageeva T.A. Modern methods of diagnosing Peters anomaly. *Russian Children's Ophthalmology*. 2023;1:33–38 (in Russ.). DOI: 10.25276/2307-6658-2023
6. Lowe M.T., Keane M.C., Coster D.J., Williams K.A. The Outcome of Corneal Transplantation in Infants, Children, and Adolescents. *Ophthalmology*. 2011;118:492–497. DOI: 10.1016/j.optha.2010.07.006
7. Agrawal N., Phadke S.R. Peters-Plus with Anal Atresia and a Novel Frameshift Mutation. *Indian J Pediatr*. 2021;88:184–185. DOI: 10.1007/s12098-020-03416-7
8. Weh E., Reis L.M., Tyler R.C. et al. Novel B3GALT mutations in classic Peters plus syndrome and lack of mutations in a large cohort of patients with similar phenotypes. *Clin Genet*. 2014;86(2):142–148. DOI: 10.1111/cge.12241
9. Kylat R.I. Peter's anomaly-A homeotic gene disorder. *Acta Paediatr*. 2022;111(5):948–951. DOI: 10.1111/apa.16260
10. Elbaz U., Ali A., Strungaru H., Mireskandari K. Phenotypic Spectrum of Peters Anomaly: Implications for Management. *Cornea*. 2022;41(2):192–200. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002768
11. Najjar D.M., Christiansen S.P., Bothun E.D., Summers C.G. Strabismus and amblyopia in bilateral peters anomaly. *JAPOS*. 2006;10(3):193–197. DOI: 10.1016/j.japos.2006.01.006
12. Zaidman G.W., Flanagan J.K., Furey C.C. Longterm visual prognosis in chinder after corneal transplant — surgery for Peters anomaly types. *Am J Ophtalm*. 2007;144(1). DOI: 10.1016/j.ajo.2007.03.058
13. Bhandari R., Ferri S., Whittaker B. et al. Peters anomaly: review of the literature. *Cornea*. 2011;30(8):939–944. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31820156a9
14. Permatasari D.S.I., Hermawan D., Loebis R. et al. Encountering the clinical complexity of type II Peters anomaly management approaches: a case report. *Pan African Medical Journal*. 2024;49:47. DOI: 10.11604/panj.2024.49.47.44754
15. Сердюк В.Н., Тарнопольская И.Н., Клопоцкая Н.Г., Майдненко Е.Н. Наш опыт сквозной кератопластики с использованием фемтолазера Victus при аномалии Петерса (клинический случай). *Офтальмология. Восточная Европа*. 2019;9(2):192–199.
16. Serdyuk V.N., Tarnopolskaya I.N., Klopotskaya N.G., Maidenko E.N. Our experience of penetrating keratoplasty using the Victus femtolasers for Peters anomaly (clinical case). *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2019;9(2):192–199 (in Russ.).
17. Боброва Н.Ф., Тронина С.А. Особенности хирургического и консервативного лечения аномалии развития глаза (аномалии Петерса) у детей. *Офтальмологический журнал*. 2001;(4):36–39.
18. Bobrova N.F., Tronina S.A. Features of surgical and conservative treatment of eye anomaly (anomaly Peters) in children. *Oftal'mol. zhurnal*. 2001;(4):36–39 (in Russ.).
19. Iseru S.U., Osbourne R.J., Farrall M. et al. Seeing clearly: the dominant and recessive nature of FOXE3 in eye developmental anomalies. *Hum Mutat*. 2009;30(10):1378–1386. DOI: 10.1002/humu.21079
20. Takamiya M., Weger B.D., Schindler S. et al. Molecular description of eye defects in the zebrafish Pax6b mutant, sunrise, reveals a Pax6b-dependent genetic network in the developing anterior chamber. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117645. DOI: 10.1371/journal.pone.0117645
21. Happ H., Schilter K.F., Weh E. et al. 8q21.11 microdeletion in two patients with syndromic Peters anomaly. *Am J Med Genet*. 2016;170(9):2471–2475. DOI: 10.1002/ajmg.a.37840
22. Khasnavis A., Fernandes M. Peters anomaly: An overview. *Taiwan J Ophthalmol*. 2023;13(4):434–442. DOI: 10.4103/tjo.TJO-D-23-00065
23. Chesneau B., Aubert-Mucca M., Fremont F. et al. First evidence of SOX2 mutations in Peters' anomaly: Lessons from molecular screening of 95 patients. *Clin Genet*. 2022;101(5–6):494–506. DOI: 10.1111/cge.14123
24. Agrawal N., Phadke S.R. Peters-Plus with Anal Atresia and a Novel Frameshift Mutation. *Indian J Pediatr*. 2021;88(2):184–185. DOI: 10.1007/s12098-020-03416-7
25. Denie K.F., Wesseling P., Eggink C.A. Unique presentation of corneal opacity in Peters plus syndrome: an unusual form of Peters anomaly showing tissue repair in serial analysis. *Cornea*. 2016;35(2):277–280. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000713
26. Арестова Н.Н. Возможности, результаты, показания и оптимальные сроки ИАГ-лазерной реконструктивной хирургии переднего отдела глаза у детей. *Вестник офтальмологии*. 2009;3:38–45.
27. Arestova N.N. Possibilities, results, indications and optimal timing of YAG laser reconstructive surgery of the anterior segment of the eye in children. *Bulletin of Ophthalmology*. 2009;3:38–45 (in Russ.).
28. Коленько О.В., Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л., Семенова Т.К. Клинический случай хирургической реконструкции зрачка у молодого пациента с аномалией Петерса. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2023;4:53–58. DOI: 10.25276/2410-1257-2023-4-53-58
29. Kolenko O.V., Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L., Semenova T.K. Clinical case of surgical reconstruction of the pupil in a young patient with Peters anomaly. *Point of view. East — West*. 2023;4:53–58 (in Russ.). DOI: 10.25276/2410-1257-2023-4-53-58
30. Плескова А.В., Катаргина Л.А., Мазанова Е.В. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике врожденных помутнений роговицы у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014;9(1):30–32. DOI: 10.17816/rpoj37560
31. Pleskova A.V., Katargina L.A., Mazanova E.V. Ultrasound biomicroscopy in the diagnostics of congenital corneal opacities in children. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2014;9(1):30–32 (in Russ.). DOI: 10.17816/rpoj37560
32. Tadayuki N., Misaki N., Natsuki H. et al. Cataract Surgery for Tilted Lens in Peters' Anomaly Type 2. *Case Rep Ophthalmol*. 2013;4(3):134–137. DOI: 10.1159/000354611
33. Hou J.H., Crispim J., Cortina M.S., Cruz J.L. Image-guided femtosecond laser-assisted cataract surgery in Peters anomaly type 2. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(11):2353–2357. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.10.045
34. Hong J., Yang Y., Cursiefen C., Mashaghi A. et al. Optimising keratoplasty for Peters' anomaly in infants using spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(6):820–827. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308658
35. Можилевская Е.С., Мельников В.Я., Титовец В.В., Белошопкина Т.Н. Результат поэтапного хирургического лечения аномалии Петерса у ребенка в течение 17 лет. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(3):88–90. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-88-90
36. Mozhelevskaya E.S., Melnikov V.Ya., Titovets V.V., Beloshapkina T.N. A 17-year stepped surgical treatment of Peters anomaly in a child. *Pacific Medical Journal*. 2022;(3):88–90 (in Russ.). DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-88-90
37. Rajagopal R.N., Fernandes M. Peters Anomaly: Novel Non-Invasive Alternatives to Penetrating Keratoplasty. *Semin Ophthalmol*. 2023;38(3):275–282. DOI: 10.1080/08820538.2023.2176238
38. Reichl S., Böhringer D., Richter O. et al. Long-term prognosis of Peters anomaly. *Ophthalmologie*. 2018;115(4):309–313. DOI: 10.1007/s00347-017-0498-7
39. Foudzar-Jain S., Ibrahim Z., Reitering J. et al. Visual Outcomes in Pediatric Patients with Peters Anomaly. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2591–2596. DOI: 10.2147/OPTH.S302299
40. Плескова А.В., Панова А.Ю. Клинические особенности и результаты хирургического лечения врожденных помутнений роговицы у младенцев и детей младше 3 лет. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2023;18(4):185–190. DOI: 10.17816/rpoj569148
41. Pleskova A.V., Panova A.Yu. Clinical features and results of surgical treatment of congenital corneal opacities in infants and children under 3 years of age. *Russian pediatric ophthalmology*. 2023;18(4):185–190 (in Russ.). DOI: 10.17816/rpoj569148
42. Banning C.S., Blackmon D.M., Song C.D., Grossniklaus H.E. Corneal perforation with secondary congenital aphakia in Peters' anomaly. *Cornea*. 2005;24(1):118–120. DOI: 10.1097/01.icc.0000134187.19117
43. Limaem R., Chebil A., Baba A. et al. Pediatric penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Transplant Pro*. 2011;43(2):649–651. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.055
44. Chang J.W., Kim J.H., Kim S.J., Yu Y.S. Long-term clinical course and visual outcome associated with Peters' anomaly. *Eye (Lond)*. 2012;26(9):1237–1242. DOI: 10.1038/eye.2012.128
45. Kim Y.W., Choi H.J., Kim M.K. et al. Clinical outcome of penetrating keratoplasty in patients 5 years or younger: peters anomaly versus sclerocornea. *Cornea*. 2013;32(11):1432–1436. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31829dd836

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Оренбуркина Ольга Ивановна — д.м.н., директор Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Зорге, д. 67/1; доцент кафедры глазных болезней Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0001-6815-8208

Бабушкин Александр Эдуардович — д.м.н., заведующий отделом организации научных исследований и разработок Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90 / ул. Авроры, д. 14; ORCID iD 0000-0001-6700-0812

Карачурина Ирина Рависовна — врач-офтальмолог 2-го хирургического отделения Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Зорге, д. 67/1; ORCID iD 0000-0003-4986-0063

Контактная информация: Оренбуркина Ольга Ивановна, e-mail: linza7@yandex.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.11.2024.

Поступила после рецензирования 12.11.2024.

Принята в печать 15.11.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga I. Orenburkina — Dr. Sc. (Med.), Director of the Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical

University, 67/1, Zorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Eye Diseases, RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6815-8208

Alexander E. Babushkin — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Scientific Research and Development Arrangement, Ufa Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University; 90, Pushkin str. / 14, Avrora str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6700-0812

Irina R. Karachurina — ophthalmologist, 2nd Surgical Department, Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University; 67/1, Zorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4986-0063

Contact information: Olga I. Orenburkina, e-mail: linza7@yandex.ru

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 02.11.2024.

Revised 12.11.2024.

Accepted 15.11.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-8

Роль бактериальной флоры век и конъюнктивы в развитии воспалительной патологии переднего отдела глаза

Е.А. Клещева^{1,2}, Г.М. Чернакова², Н.В. Мельникова^{1,2}, А.Е. Клещев¹¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация²ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается роль нормальной микрофлоры конъюнктивы и век в развитии бактериального воспаления переднего отдела глаза. Нормальная микрофлора выполняет защитную функцию, предотвращая колонизацию патогенных микроорганизмов, что способствует поддержанию гомеостаза. Однако изменения в количестве или составе микрофлоры могут привести к развитию различных заболеваний, таких как конъюнктивит, кератит, блефарит. В статье подчеркивается, что чаще всего именно аутохтонные (присущие нормальной микрофлоре) микроорганизмы, такие как стафилококки и стрептококки, становятся причиной не только инфекции переднего отдела глаза, но и развития тяжелых послеоперационных осложнений, несущих угрозу зрению пациента. Нарушение анатомической целостности оболочек глаза (в том числе и вследствие хирургической травмы) позволяет проникнуть микроорганизмам, обсеменяющим веки или конъюнктиву, во внутренние структуры глаза. Вопросы необходимой и возможной предоперационной подготовки пациентов офтальмологического профиля освещены в данной статье. Кроме того, рассмотрена роль молекулы нетилимицина (антибиотика из группы аминогликозидов) в лечении бактериальных инфекций глаз и в предоперационной подготовке пациентов. Указан ряд преимуществ данного препарата в сравнении с другими антибиотиками, особо отмечена низкая цитотоксичность нетилимицина в отношении эпителия роговицы и конъюнктивы. Антибиотик эффективен против широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в том числе в отношении тех представителей микрофлоры, которые наиболее часто обнаруживаются в конъюнктивальной полости и на веках. В заключение отмечено, что нетилимицин может быть использован в том числе в качестве эмпирической терапии глазных инфекций, где требуется применение эффективного, нетоксичного и мощного антибиотика.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микрофлора конъюнктивы, микрофлора век, бактериальная инфекция, конъюнктивит, эндофтальмит, антибиотики, нетилимицин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Клещева Е.А., Чернакова Г.М., Мельникова Н.В., Клещев А.Е. Роль бактериальной флоры век и конъюнктивы в развитии воспалительной патологии переднего отдела глаза. Клиническая офтальмология. 2024;24(4):211–216. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-8

Bacterial flora of the eyelids and conjunctiva in the development of inflammatory pathology in the anterior part of the eye

E.A. Kleshcheva^{1,2}, G.M. Chernakova², N.V. Melnikova^{1,2}, A.E. Kleshchev¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article explores the role concerning the normal microflora of the conjunctiva and eyelids in the pathogenesis of bacterial inflammation in the anterior eye segment. The normal microflora plays a crucial protective role by preventing colonization by pathogenic microorganisms and helping to maintain ocular homeostasis. However, disruptions in the quantity or composition of this microflora can contribute to the development of various conditions, including conjunctivitis, keratitis, and blepharitis. The article highlights that in autochthonous microorganisms — those naturally present in the ocular microflora, such as staphylococci and streptococci — are commonly implicated not only in infections of the anterior segment but also in severe postoperative complications that can threaten a patient's vision. Surgical trauma or other disruptions of the anatomical integrity of the ocular membranes can facilitate the penetration of microorganisms from the eyelids or conjunctiva into the eye's internal structures. Key issues surrounding the preoperative preparation of ophthalmic patients are discussed, with a particular focus on the importance of microbial management. The article also examines the role of netilmicin, an aminoglycoside antibiotic, in both treating bacterial eye infections and preoperative preparation. Netilmicin's benefits over other antibiotics are highlighted, especially its low cytotoxicity to the corneal epithelium and conjunctiva. The antibiotic demonstrates broad-spectrum efficacy against gram-negative and gram-positive microorganisms, including those commonly found in the conjunctival sac and on the eyelids. In conclusion, the article underscores the potential of netilmicin as a valuable option for empirical therapy in ocular infections. Its efficacy, safety, and broad-spectrum activity make it well-suited for cases where a powerful and non-toxic antibiotic is required.

KEYWORDS: conjunctival microflora, eyelid microflora, bacterial infection, conjunctivitis, endophthalmitis, antibiotics, netilmicin.

FOR CITATION: Kleshcheva E.A., Chernakova G.M., Melnikova N.V., Kleshchev A.E. Bacterial flora of the eyelids and conjunctiva in the development of inflammatory pathology in the anterior part of the eye. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2024;24(4):211–216 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-8

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальная инфекция переднего отдела глаза в практике врача-офтальмолога встречается довольно часто. В большинстве случаев бактериальное поражение век и конъюнктивы имеет доброкачественное течение. Однако в случаях вовлечения в воспаление роговицы — как в результате формирования осложнений бактериальной инфекции век и конъюнктивы, так и вследствие непосредственного воздействия патогена на роговицу — возможно развитие более тяжелых форм воспалительного заболевания (язв и эрозий роговицы, перфорации роговицы, эндофтальмитов, панофтальмитов). Идентификация возбудителя/возбудителей в таких случаях является обязательной, но в некоторых случаях она бывает затруднительна, поскольку бактерии могут иметь особые требования к средам и условиям роста.

Возбудителей бактериальных инфекций глаз традиционно определяют микробиологическими методами — выращиванием чаще на питательных средах, реже — на культурах клеток и тканей, в куриных эмбрионах. Последние 13 лет (первое пилотное исследование было проведено в 2011 г.) нередко с целью количественной оценки состава микробных сообществ и молекулярной идентификации отдельных штаммов используют метод секвенирования гена *16S* рибосомальной РНК (рРНК) [1]. Ген *16S* рРНК — уникальный, «консервативный» (сохранный), устойчивый к горизонтальному переносу генов участок нуклеотидной цепи. Исходя из указанных характеристик, по гену *16S* рРНК можно идентифицировать бактерии, выделенные из образцов. В настоящее время данный метод уже следует отнести к «золотому стандарту» проведения полного анализа состава микрофлоры, в том числе и конъюнктивальной [1, 2]. Результатом использования метода секвенирования гена *16S* рРНК является получение подробного «портрета» микробиома конъюнктивы человека.

МИКРОФЛОРА ВЕК И КОНЪЮНКТИВЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Сочетанное использование микробиологических методов исследования микрофлоры и секвенирования гена *16S* рРНК позволило определить «малобактериальность» конъюнктивальной полости. Даже если колонии бактерий присутствуют в здоровой конъюнктиве, количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в одном конъюнктивальном мазке обычно не превышает 100 КОЕ. С другой стороны, исследование здоровой глазной поверхности, проведенное путем секвенирования ампликонов *16S* рРНК, выявило значительное разнообразие микробного сообщества, включающего пять фил (групп микроорганизмов, объединенных общим родством) и 59 отдельных родов бактерий [3, 4]. Исследования Q. Dong et al. [1] и J. Ozkan et al. [5] показали, что более 87% последовательностей *16S* рРНК конъюнктивы были отнесены к трем филам: *Proteobacteria* (64,0–64,4%), *Actinobacteria* (15,0–19,6%) и *Firmicutes* (3,9–15,5%). Наиболее часто встречающимися представителями данных групп бактерий являются *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteobacteria*, *Nocardia*, *Actinomyces*. Другие авторы отмечают, что наиболее часто «ядро» конъюнктивальной микрофлоры составляют комменсалы (не вызывающие воспаление) и условно-патогенные бактерии следую-

щих родов: *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Millisia*, *Anaerococcus*, *Finogoldia*, *Simonsiella* [6].

Следует отметить интересный факт: виды бактерий, обнаруженных в конъюнктиве здоровых глаз, были также идентифицированы и в конъюнктивальных мазках пациентов с бактериальной инфекцией. Так, Т.Н. Воронцова и соавт. [7] показали, что у 63,8% обследованных детей с клинически здоровой конъюнктивой результат посева оказался положительным. Наиболее часто исследователи высевали *Staphylococcus epidermidis* — у 48,2% обследуемых, в 7% случаев посев был положительным на наличие *Staphylococcus aureus*. Неожданной находкой для авторов оказалось обнаружение в мазках здоровой конъюнктивы *Enterococcus faecalis* (5,2%).

E. faecalis является представителем нормальной микрофлоры кишечника, а обнаружение его в конъюнктивальной полости — возможно, следствие несоблюдения правил гигиены, что при определенных условиях может быть причиной развития инфекционного конъюнктивита. Здесь же следует упомянуть о том, что конъюнктивит, наряду с кожными инфекционными заболеваниями и кишечными инфекциями, относят к так называемым болезням «грязных рук», а представители кишечной микрофлоры наиболее часто являются причиной конъюнктивального воспаления, связанного с несоблюдением правил гигиены. В нашей клинической практике мы наблюдали случай хронического двустороннего конъюнктивита, ассоциированного с *E. faecalis*. Помимо классических признаков воспаления конъюнктивы (гиперемия, фолликулярная реакция, гнойное отделяемое) нами была выявлена пленка на конъюнктиве нижнего века (рис. 1). Известно, что фекальный энтерококк обладает свойством образования биопленок — сообществ микроорганизмов, которые растут, прикрепляясь к поверхности или межфазной оболочке (участок на границе двух сред, например, твердой и жидкой) [8–10]. К подобного рода межфазной среде можно отнести край века или слизистую оболочку глаза, где условно твердой средой можно считать конъюнктиву, а жидкой — слезу. В описанном выше клиническом случае мы наблюдали сформировавшуюся биопленку, что, по-видимому, и явилось причиной хронического течения конъюнктивита.

Лечебная тактика в отношении пациента была определена, исходя из результатов чувствительности к антибиотикам высеянного *E. faecalis* и рекомендаций врачей-инфекционистов — использование комбинаций разных групп

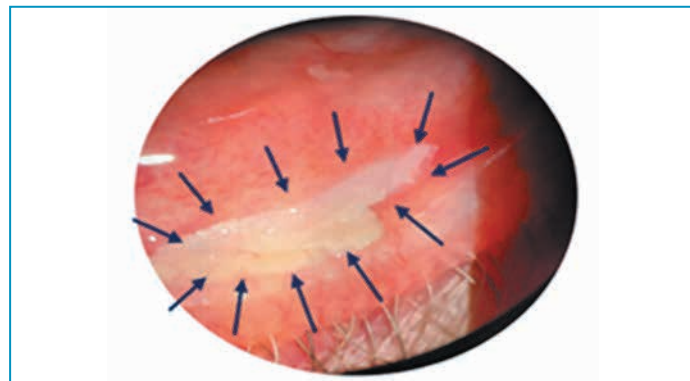


Рис. 1. Хронический конъюнктивит, ассоциированный с *E. faecalis* (стрелками указано расположение пленки)

Fig. 1. Chronic conjunctivitis associated with *Enterococcus faecalis* (arrows indicate the location of the film)

антибактериальных препаратов в лечении инфекций, ассоциированных с фекальным энтерококком. Нами было принято решение использовать комбинацию следующих антибиотиков: офлоксацин капли глазные (Флоксал, ООО «Бауш Хелс») и нетилмицин капли глазные и мазь глазная (Неттацин и Неттависк, ООО «Бауш Хелс»). Чувствительность *E. faecalis* к нетилмицину и офлоксацину по результатам исследования оказалась высокой, кроме того, в инструкции по медицинскому применению вышеуказанных препаратов *E. faecalis* находится в антимикробном спектре действия.

Возвращаясь к работе Т.Н. Воронцовой и соавт. [7], следует отметить, что *S. epidermidis*, *S. aureus* и *E. faecalis* являлись самыми частыми видами бактерий, высеваемых у пациентов с различными воспалительными заболеваниями век и переднего отдела глаза (наружный и внутренний ячмень, блефарит, хронический гнойный дакриоцистит, хронический конъюнктивит). Авторы обращают внимание на тот факт, что у всех здоровых людей, вошедших в исследование, микрофлора конъюнктивальной полости была представлена монокультурой, а в группе обследованных с воспалительными заболеваниями в 4,8% случаев обнаруживали микст-инфицирование конъюнктивы. По-видимому, воспаление, запущенное одним видом патогена, открывает «входные ворота» для других инфекционных агентов, вызывая в некоторых случаях хронизацию патологического процесса.

Не менее интересным представляется исследование состава микрофлоры конъюнктивы, проведенное румынскими авторами в 2023 г. [11]. Обследовав 993 пациента в возрасте от 44 до 98 лет, готовящихся к оперативному вмешательству по поводу катаракты, офтальмологи обнаружили, что грамположительная флора выявлялась гораздо чаще (у 86,3% пациентов), нежели грамотрицательная (у 13,7%). Золотистый стафилококк метициллиночувствительный имел наибольшую распространенность среди грамположительных бактерий и высеивался в 55,9% случаев, за ним следовали коагулазонегативный стафилококк (21,73%), метицилинрезистентный золотистый стафилококк (3,1%) и стрептококк (1,86%). Грамотрицательная флора была представлена в 4,3% случаев, *Klebsiella*, *Proteus* выявили у 3,72% обследуемых, а синегнойная палочка была обнаружена у 1,8% пациентов [11].

В контексте предоперационного обследования больных офтальмологического профиля следует обратить внимание на тот факт, что наиболее частой причиной развития послеоперационных эндофтальмитов являются коагулазонегативные стафилококки и золотистый стафилококк [12]. Данные о возбудителях, обнаруженных в доказанных случаях инфекционного эндофтальмита после оперативного вмешательства по поводу катаракты, представлены в таблице. Вновь обращает на себя внимание то, что нами уже было отмечено выше: указанные в таблице представители микробного мира наиболее часто обнаруживаются на клинически здоровых конъюнктиве и веках.

Несмотря на то, что заболеваемость эндофтальмитом после катарактальной хирургии незначительна (варьирует от 0,03 до 0,2% по всему миру), он продолжает оставаться самым грозным и разрушительным осложнением внутриглазной хирургии [16]. Микробиология эндофтальмита остается фактически неизменной в течение длительного периода времени, при этом наиболее распространенными являются грамположительные бактерии (94,2%), а грамотрицательные бактерии составляют лишь небольшую часть культурно-положительных случаев (5,9%). Как правило,

Таблица. Возбудители, обнаруженные в доказанных случаях инфекционного эндофтальмита после катарактальной хирургии [12–15]

Table. Pathogens found in defined cases of infectious endophthalmitis after cataract surgery [12–15]

Микроорганизмы Microorganism	Доли случаев (%) Number of cases (%)
Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. epidermidis</i>) Coagulase-negative staphylococci (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	30–80
<i>Staphylococcus aureus</i>	10–20
Стрептококки (β-гемолитический стрептококк, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, α-гемолитический стрептококк, включая <i>Streptococcus mitis</i> и <i>Streptococcus salivarius</i>) <i>Streptococci</i> (β-hemolytic streptococcus, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , α-hemolytic streptococcus including <i>Streptococcus mitis</i> and <i>Streptococcus salivarius</i>)	10–35
Энтерококки / Enterococci	<5
Грамотрицательные бактерии, включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (встречается редко) / Gram-negative bacteria, including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (rare case)	5–20
Грибы (<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp.) Fungi (<i>Candida</i> spp., <i>A spergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp.)	до 8
Полимикробные культуры / Polymicrobial cultures	<5
Стерильные посевы / неоднозначные результаты Sterile culture / ambiguous results	30–40

причастная к развитию эндофтальмита флора обнаруживается на краях век и в конъюнктиве, а во время операции представители микробиоты переднего отдела глаза могут проникнуть в переднюю камеру посредством «прилипания» к внутриглазным линзам, инструментам, а также через жидкость операционного поля. M.G. Speaker et al. [17] продемонстрировали, что бактериальные изоляты из стекловидного тела генетически соответствовали бактериальным видам, выделенным из век и конъюнктивы или носа, в 14 из 17 случаев эндофтальмита. Таким образом, пациент является в большинстве случаев источником инфекции для развития послеоперационного эндофтальмита.

Следует акцентировать внимание офтальмологов на возможности развития послеоперационных бактериальных осложнений у пациентов с сопутствующей ЛОР-патологией. Область лица и структуры, входящие в понятие «лицо», являются единой анатомической зоной с общим кровоснабжением, иннервацией, лимфооттоком и иммунной системой. Кроме того, конъюнктивальная полость непосредственно связана с полостью носа носослезным каналом, а слизистая оболочка глазного яблока имеет продолжение в виде слизистой носослезного канала. Следовательно, хронические воспалительные заболевания структур, прилегающих к орбите и глазному яблоку (в некоторых случаях протекающие бессимптомно или с крайне слабо выраженной симптоматикой), могут явиться источником патогенов, способных вызвать воспаление в глазу.

Ряд исследований показывает однотипный состав микрофлоры конъюнктивы и слизистой полости носа. Так, K.C. Kitazawa et al. [18], обследовав 120 пациентов перед предстоящей кераторефракционной операцией, опре-

делили, что состав микробиома конъюнктивы и полости носа идентичен и включает следующие микроорганизмы: *S. epidermidis*, *Corynebacterium species*, *S. aureus* Г.М. Чернакова и соавт. [19] в работе по определению микробной составляющей конъюнктивы и носоглотки у пациентов с острыми конъюнктивитами показали сходный набор изолятов, полученный из конъюнктивальных и носоглоточных мазков.

Таким образом, микрофлора век и конъюнктивы в норме и патологии имеет схожий состав, что показывают результаты большого количества исследований. Данное обстоятельство приобретает большое значение для пациентов, готовящихся к плановой операции, и делает необходимым проведение предоперационной подготовки больного. С нашей точки зрения, в рамках подготовительных мероприятий необходимо в том числе проводить микробиологическое исследование мазков, взятых из конъюнктивальной полости и полости носа, с определением чувствительности высеваемой флоры к антибактериальным препаратам, используемым в офтальмологии. Исследование чувствительности бактериальной флоры к антибиотикам позволит сделать оптимальный выбор препарата для проведения медикаментозной предоперационной подготовки.

Антибиотикотерапия бактериальной офтальмопатологии

В настоящее время врач-офтальмолог обладает разнообразным арсеналом антибактериальных препаратов. Однако массовое использование антибиотиков (как системных, так и топических) в популяции привело к формированию резистентности большого пула бактерий к некоторым антимикробным препаратам, что не может не вызывать беспокойства. Последние несколько лет мы встречаем большое количество исследований, посвященных определению чувствительности конъюнктивальной флоры к антибиотикам. Например, в исследовании А.М. Ghita et al. [11], о котором мы упоминали выше, оценивали чувствительность бактериальных изолятов, выделенных из конъюнктивальной полости пациентов (готовящихся к оперативному вмешательству по поводу катаракты), к разным группам антибиотиков. Чувствительность каждого вида бактерий авторы определяли к антибиотикам следующих классов: гликопептиды (ванкомицин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефуроксим, цефазолин), карбапенемы (меропенем, имипенем), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), аминогликозиды (тобрамицин, нетилмицин, амикацин, канамицин, гентамицин), фениколы (хлорамфеникол), тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), рифамицины (рифампицин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) и пенициллины (ампициллин, амоксициллин). Результаты данного этапа исследования показали, что умеренная эффективность в отношении грамположительных микроорганизмов (от 80 до 90% бактерий были чувствительны к антибиотикам) была отмечена для фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин). Цефалоспорины, пенициллины, аминогликозиды (исключение составил нетилмицин) обнаружили снижение терапевтического эффекта в отношении грамположительных бактерий — менее 80% изолятов оказались чувствительны к данным препаратам. Грамположительные бактерии продемонстрировали довольно высокую устойчивость к аминогликозидам — только 72,9 и 62,5% бактерий были чувствительны к тобрамицину и канамицину соответственно. Нетилмицин оказался самым

эффективным антибиотиком из группы аминогликозидов, оказавшимся активным в отношении 94,7% грамположительных микроорганизмов [11].

Нетилмицин является полусинтетическим аминогликозидом III поколения, производным сизомицина (продукт жизнедеятельности бактерии вида *Micromonospora inyoensis*). Синтез нетилмицина был описан еще в 1976 г. J.J. Wright [20–22]. В последующем активному изучению данного антибиотика способствовали его выраженная активность в отношении аминогликозидрезистентных бактерий и довольно низкая степень токсичности для животных моделей [21]. Антибактериальное действие нетилмицина связано с созданием необратимых связей со специфическими белками в 30-м сегменте рибосомы бактерии, что приводит к неправильному прочтению генетического кода, торможению синтеза белка и в итоге к гибели бактериальной клетки.

Нетилмицин обладает рядом важных свойств, что позволяет рассматривать его как возможного претендента на звание «идеального антибиотика». Во-первых, нетилмицин является бактерицидным антибиотиком широкого спектра действия. Его активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий высока даже при использовании низких концентраций препарата. Д.Ю. Майчук и соавт. [23] показали, что нетилмицин превосходил другие аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин) по значениям МПК 50/90 (минимальная подавляющая концентрация, при применении которой угнетается рост 50%/90% исследуемых штаммов) в отношении метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков. Авторы отмечают, что, согласно формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1), 98% метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* и 96% протестированных штаммов коагулазонегативных стафилококков были чувствительны к нетилмицину. В работе Г.Ю. Кнорринга [24] акцентировано внимание на том, что нетилмицин имеет большее сродство к роговице и конъюнктиве по сравнению с другими антибиотиками, обеспечивая в этих тканях количество препарата, необходимое для уничтожения микроорганизмов. При инфекционных кератитах отмечена наиболее высокая чувствительность возбудителей к нетилмицину как при моно-, так и при полимикробном кератите [24].

Кроме того, по мнению Г.Ю. Кнорринга [24], нетилмицин проявляет превосходящую активность в отношении наиболее распространенных штаммов бактерий, обнаруживаемых в структурах переднего отдела глаза, демонстрируя более быструю и большую ингибирующую эффективность в тканях-мишенях, чем фторхинолоны: чувствительность грамположительных бактерий к нетилмицину составляет 95,4%, при этом чувствительность к фторхинолонам не превышает 80%. Анализируя эти данные, автор заключает, что сохранение высокой чувствительности бактерий к нетилмицину связано, по-видимому, с тем, что в РФ и странах Европы этот антибиотик очень редко применяется в системной антибиотикотерапии [24].

Во-вторых, в сравнении с другими представителями группы аминогликозидов нетилмицин более устойчив к действию аденилирующих и ацетилирующих ферментов бактерий, что обеспечивает меньшую резистентность к нему бактерий. В-третьих, нетилмицин обладает низкой цитотоксичностью в отношении эпителия конъюнктивы и роговицы, что доказано рядом исследований. Так, О.И. Александрова и соавт. [25] исследовали жизнеспособность трех типов клеток (клетки постоянной трансформированной клеточной

линии СНО-K1, нормальные фибробласты кожи человека и клетки нормальной конъюнктивы человека Clone 1-5C-4) после воздействия на них нетилимицина, тобрамицина, ципрофлоксацина. Влияние антибиотиков на эффективность клонирования клеток исследователи определяли в сериях экспериментов с использованием различных концентраций исследуемых препаратов — 1 и 10% от объема питательной среды. Результаты экспериментов в присутствии исследуемых препаратов в концентрации 1% от объема питательной среды показали, что эффективность клонирования в экспериментальных вариантах была ниже, чем в контроле, но наиболее близким к контролю по эффективности клонирования оказался нетилимицин — 73%. При увеличении концентрации тестируемых препаратов (10% от объема питательной среды) культуральные клетки образовали клоны только в присутствии нетилимицина (эффективность клонирования в этом варианте составила 57%), а ципрофлоксацин и тобрамицин в такой же концентрации проявили высокую степень цитотоксичности при редком посеве клеток.

И наконец, нетилимицин является антибактериальным препаратом, обладающим синергизмом с другими группами антибиотиков. Синергизм нетилимицина важен в отношении тех бактериальных инфекций, которые поддаются терапии только комбинацией антимикробных препаратов, как, например, *P. aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *E. faecalis*. Указанные патогены являются наиболее опасными для глаза вследствие того, что вызывают развитие тяжелых воспалительных заболеваний с угрозой потери не только зрительных функций, но и глазного яблока как органа, что требует от офтальмолога внимательного подхода к выбору тактики лечения подобного рода пациентов. Определение чувствительности к антибиотикам высеваемой флоры является обязательным компонентом диагностического поиска у пациентов с «коварными» бактериальными инфекциями глаз — с целью назначить эффективные препараты и не допустить развития грозных осложнений. В качестве примера хотим привести клинический случай двустороннего гонококкового конъюнктивита, развившегося на фоне гонореи у пациента 26 лет.

Пациент обратился к нам на консультацию с предварительным диагнозом: аденовирусный кератоконъюнктивит (направлен офтальмологом по месту жительства) (рис. 2). В клинической картине заболевания помимо гиперемии конъюнктивы и гнойного отделяемого наблюдали поверхностный точечный кератит.

Однако из истории заболевания была получена информация о том, что симптомы воспаления конъюнктивы предшествовали появлению гнойных выделений из полового члена, что сделало необходимым направление пациента на консультацию к венерологу. Исследование мазка из уретры и конъюнктивы на наличие ДНК патогенов, передающихся половым путем, методом полимеразной цепной реакции выявило генетический материал *N. gonorrhoeae*. Полученные результаты позволили нам назначить топические антибиотики из разных фармакологических групп, к которым наблюдалась чувствительность обнаруженного патогена: нетилимицин (Неттацин, ООО «Бауш Хелс»), офлоксацин маэвая форма (Флоксал мазь глазная, ООО «Бауш Хелс»). Терапия глазными формами антибиотиков сопровождалась системным назначением цефтриаксона по рекомендации врача-венеролога. Активная системная и местная антибиотикотерапия в подобных случаях позволяет предупредить возможное фульминантное развитие язвы роговицы с перфорацией [26, 27].



Рис. 2. Гиперемия (цвет «мясных помоев») и отек конъюнктивы у пациента с гонококковой инфекцией

Fig. 2. Hyperemia (the color of "meat slops") and conjunctival edema in a patient with gonococcal infection

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанного, следует акцентировать внимание офтальмологов на том, что наиболее часто источниками бактерий, вызывающих воспалительные заболевания переднего отдела глаза и приводящих к развитию инфекционных послеоперационных осложнений, угрожающих зрению, являются веко, конъюнктива, слизистая полости носа. Снижение количества бактерий на веках и конъюнктиве, в полости носа в рамках предоперационной подготовки позволит уменьшить риск развития воспалительных осложнений. С целью санации глазной поверхности следует использовать антибактериальные препараты с высокой чувствительностью к наиболее часто встречающимся в конъюнктивальной полости и на веках видам бактерий (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *H. influenzae*). Нетилимицин является хорошо переносимым антибактериальным препаратом, эффективным в отношении большинства видов бактериальных патогенов, что позволяет его использовать в качестве препарата первой линии при лечении офтальмоинфекций. Кроме того, преимуществами данного антибиотика являются его безопасность и низкая цитотоксичность в отношении клеток переднего отдела глаза. Следовательно, нетилимицин можно применять в группе пациентов, подверженных риску развития лекарственных побочных эффектов. Таким образом, нетилимицин является превосходным антибактериальным препаратом против большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и может быть использован в том числе в качестве эмпирической терапии глазных инфекций в тех случаях, когда требуется применение эффективного, нетоксичного и мощного антибиотика. ▲

Литература / References

- Dong Q., Brulc J.M., Iovieno A. et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5408–5413. DOI: 10.1167/iov.10-6939
- Огарков О.Б., Жданова С.Н., Орлова Е.А. и др. Секвенирование 16S-ITS-23S фрагмента рибосомального оперона обеспечивает необходимые и достаточные условия для идентификации микобактерий. *Инфекция и иммунитет.* 2022;12(5):976–980. DOI: 10.15789/2220-7619-ROS-1871
- Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Orlova E.A. et al. 16S-ITS-23S rRNA operon segment sequencing provides necessary and sufficient conditions for bacterial species-specific identification. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(5):976–980 (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-ROS-1871
- Matysiak A., Kabza M., Karolak J.A. et al. Characterization of Ocular Surface Microbial Profiles Revealed Discrepancies between Conjunctival and Corneal Microbiota. *Pathogens.* 2021;10(4):405. DOI: 10.3390/pathogens10040405

4. Willcox M.D. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Exp Eye Res.* 2013;117:99–105. DOI: 10.1016/j.exer.2013.06.003
5. Ozkan J., Nielsen S., Diez-Vives C. et al. Temporal Stability and Composition of the Ocular Surface Microbiome. *Sci Rep.* 2017;7:1–11. DOI: 10.1038/s41598-017-10494-9
6. Huang Y., Yang B., Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:643.e7–643.e12. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.04.008
7. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л. и др. Микрофлора конъюнктивальной полости и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у детей в норме и при некоторых воспалительных заболеваниях глаз. *Офтальмологические ведомости.* 2010;3(2):61–65.
8. Vorontsova T.N., Brzheshkii V.V., Efimova E.L. et al. Microflora of conjunctival cavity and its sensitivity to antibacterial drugs in children in normal and some inflammatory eye diseases. *Ophthalmological Bulletin.* 2010;3(2):61–65 (in Russ.).
9. Schaffer S.D., Hutchison C.A., Rouchon C.N. et al. Diverse Enterococcus faecalis strains show heterogeneity in biofilm properties. *Res Microbiol.* 2023;174(1-2):103986. DOI: 10.1016/j.resmic.2022.103986
10. Solano C., Echeverez M., Lasa I. Biofilm dispersion and quorum sensing. *Curr Opin Microbiol.* 2014;18:96–104. DOI: 10.1016/j.mib.2014.02.008
11. Моллаева А.М. Влияние антибиотиков на образование биопленки. *Инновационные научные исследования.* 2021;9-1(11):4–9. DOI: 10.5281/zenodo.5529278
12. Mollaeva A.M. Influence of antibiotics on the formation of streptococcus pyogenes in vitro. *Innovative scientific research.* 2021;9-1(11):4–9 (in Russ.). DOI: 10.5281/zenodo.5529278
13. Ghita A.M., Iliescu D.A., Ghita A.C., Ilie L.A. Susceptibility of Ocular Surface Bacteria to Various Antibiotic Agents in a Romanian Ophthalmology Clinic. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(22):3409. DOI: 10.3390/diagnostics13223409
14. Behndig A., Cochener B., Güell J.L. et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(9):1421–1431. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.06.014
15. West E.S., Behrens A., McDonnell P.J. et al. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology.* 2005;112:1388–1394.
16. Kernt M., Kampik A. Endophthalmitis: pathogenesis, clinical presentation, management, and perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:121–135.
17. Barry P., Seal D.V., Gettinby G. et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(3):407–410. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.02.021
18. Garg P., Roy A., Sharma S. Endophthalmitis after cataract surgery: epidemiology, risk factors, and evidence on protection. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(1):67–72. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000326
19. Speaker M.G., Milch F.A., Shah M.K. et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology.* 1991;98(5):639–649; discussion 650. DOI: 10.1016/s0161-6420(91)32239-5
20. Kitazawa K., Sotozono C., Sakamoto M., Sasaki M. et al. Nasal and conjunctival screening prior to refractive surgery: an observational and cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010733. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010733
21. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А. и др. Микст-инфекции и воспалительная офтальмопатология: клинико-лабораторные наблюдения. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(4):74–82. DOI: 10.17116/oftalma2017133474-82
22. Chernakova G.M., Maichuk D.Iu., Kleshcheva E.A. et al. Mixed infections and inflammatory ophthalmic diseases: clinical and laboratory observations. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2017;133(4):74–82 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2017133474-82
23. Wright J.J. Synthesis of I-N-ethylisomicin. A broad-spectrum semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Chem Soc Chem Commun.* 1976;6:206–208.
24. Guay D.R. Netilmicin (Netromycin, Schering-Plough). *Drug Intell Clin Pharm.* 1983;17(2):83–91. DOI: 10.1177/106002808301700201
25. Jauregizar N., Wald J.A., Astobiza A. et al. Population pharmacokinetics of netilmicin in short-term prophylactic treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(6):552–559. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01783.x
26. Майчук Д.Ю., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Оценка перспективности применения нетилицина для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии с учетом чувствительности основных возбудителей в РФ. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2015;17(3):241–249.
27. Maychuk D.Yu., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V. Surveillance of activity of netilmicin in comparison with other antimicrobials against russian ophthalmic bacterial isolates. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;17(3):241–249 (in Russ.).
28. Кнорринг Г.Ю. Новые аспекты применения антибиотиков в офтальмологии: взгляд клинического фармаколога. *Офтальмология.* 2024;21(3):451–455. DOI: 10.18008/1816-5095-2024-3-451-455
29. Knorrin G.Yu. New Aspects of the Antibiotics Use in Ophthalmology: the View of a Clinical Pharmacologist. *Ophthalmology in Russia.* 2024;21(3):451–455 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2024-3-451-455
30. Александрова О.И., Хорольская Ю.И., Майчук Д.Ю. и др. Исследование общей цитотоксичности антибиотиков аминогликозидного и фторхинолонового ряда на клеточных культурах. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(5):43–53. DOI: 10.17116/oftalma2015131543-53
31. Alexandrova O.I., Khorolskaya Y.Iu., Maichuk D.Iu. et al. Study of common cytotoxicity of aminoglycoside and fluoroquinolone antibiotics in cell cultures. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2015;131(5):43–53 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2015131543-53
32. Майчук Ю.Ф. Глазные инфекции. *РМЖ.* 1999;1:7.
33. Maychuk Yu.F. Eye infections. *RMJ.* 1999;1:7 (in Russ.).
34. Thatcher R.W. Treatment of acute gonococcal conjunctivitis. *Ann Ophthalmol.* 1978;10(4):445–449. PMID: 677629

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Клещева Елена Александровна — к.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-офтальмолог ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; ORCID iD 0000-0002-1392-3432

Чернакова Галина Мэлсовна — к.м.н., доцент, заведующая поликлиническим отделением № 2, научный сотрудник, врач-офтальмолог ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; ORCID iD 0000-0002-9630-6076

Мельникова Наталья Владимировна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-офтальмолог ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; ORCID iD 0000-0003-3917-0691

Клещев Александр Евгеньевич — ординатор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0009-0008-8420-732X

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

Контактная информация: Клещева Елена Александровна, e-mail: klelen@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.08.2024.

Поступила после рецензирования 23.09.2024.

Принята в печать 16.10.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena A. Kleshcheva — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, build. 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ophthalmologist, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center; 5, 2nd Botkin Ave, Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1392-3432

Galina M. Chernakova — C.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Outpatient Department No. 2, Researcher, ophthalmologist, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center; 5, 2nd Botkin Ave, Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9630-6076

Natalia V. Melnikova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, build. 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ophthalmologist, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center; 5, 2nd Botkin Ave, Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3917-0691

Alexander E. Kleshchev — Resident of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, build. 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0009-0008-8420-732X

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Contact information: Elena A. Kleshcheva, e-mail: klelen@mail.ru

There is no conflict of interest.

Received 29.08.2024.

Revised 23.09.2024.

Accepted 16.10.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-9

Инновационная заслонка из наноматериалов, препятствующая распространению аэрозолей и микробных аэрозолей в процессе бесконтактной тонометрии

X. Shen, Y. Guo, X. Wang, Y. Ye, Q. Chi, W. Zhou, Y. Xu, P. Wu, H. Zhou, Y. Chen, C. Li, Y. Chen

Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, Китай

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать инновационную заслонку для уменьшения генерации аэрозолей (в частности, микробных), образующихся в процессе бесконтактной тонометрии.

Материал и методы: проанализированы результаты 1594 человеко-измерений. Участники были рандомизированы по группам: бесконтактная тонометрия с инновационной антимикробной нанокompозитной заслонкой (группа 1), бесконтактная тонометрия с пластиковой заслонкой (группа 2), бесконтактная тонометрия без заслонки (группа 3) и фоновое исследование без бесконтактной тонометрии (группа 4). Для мониторинга и отбора проб аэрозолей и микробных аэрозолей в процессе бесконтактной тонометрии использованы детекторы качества воздуха и пробоотборники Air Ideal® 3P. Для отбора проб микроорганизмов использован кровяной агар (Bio-kont, Китай) в чашках Петри 90 мм. Плашки выдерживали в аэробных условиях при температуре около 25 °C в течение 3–5 дней, затем проводили подсчет колоний на плашках. Кластерный анализ выполняли с помощью программного обеспечения Autof Analyzer MALDI-TOF MS (Autof MS 600, Autobio, Китай) по микробному спектру микробного аэрозоля, генерируемого в процессе бесконтактной тонометрии, соскобов с конъюнктивы, воздуха и типичных штаммов в базе данных.

Результаты исследования: *Staphylococcus epidermidis* из микробных аэрозолей были аналогичны штаммам, выделенным из соскобов с конъюнктивы, а не из воздуха. *Burkholderia* spp. и другие микробы из микробных аэрозолей формируют кластеры друг с другом, а не с микробами из воздуха. В ходе фонового исследования аэрозоли и микробные аэрозоли не продемонстрировали ни стабильного эффекта накопления, ни тенденции к росту. По сравнению с тенденцией к увеличению аэрозолей и микробных аэрозолей в группах 2 и 3, в группе 1 их количество было низким и имело значительную тенденцию к снижению.

Заключение: аэрозоли микроорганизмов глазной поверхности могут распространяться с глазной поверхности в процессе бесконтактной тонометрии, среди них могут оказаться и патогенные формы. Пластиковая заслонка полезна, но ее эффект неустойчив. Антимикробная нанокompозитная заслонка эффективно уменьшает количество частиц в процессе бесконтактной тонометрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заслонка, биоаэрозоли, глобальное здоровье, нанокompозиты, бесконтактный тонометр, COVID-19, инфекционный надзор и контроль, глаукома, роговица, метод отбора проб.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Shen X., Guo Y., Wang X., Ye Y., Chi Q., Zhou W., Xu Y., Wu P., Zhou H., Chen Y., Li C., Chen Y. Инновационная заслонка из наноматериалов, препятствующая распространению аэрозолей и микробных аэрозолей в процессе бесконтактной тонометрии. Клиническая офтальмология. 2024;24(4):217–221. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-9

A novel nanomaterial baffle decrease aerosols and microbial aerosols during non-contact tonometry measurements

X. Shen, Y. Guo, X. Wang, Y. Ye, Q. Chi, W. Zhou, Y. Xu, P. Wu, H. Zhou, Y. Chen, C. Li, Y. Chen

Wenzhou Medical University, Wenzhou, China

ABSTRACT

Aim: to develop a novel baffle to decrease aerosols and microbial aerosols produced during non-contact tonometry (NCT) measurements.

Materials and Methods: the cluster analysis performed by Autof Analyzer software contained in MALDI-TOF MS (Autof MS 600, Autobio, China) based on microbes detected in microbial aerosols samples during NCT measurements, in human conjunctiva samples, in the air and typical strains in the database. Overall, 1594 person-time were included. The participants randomly divided into groups: NCT with a novel antimicrobial aerosol nanocomposite baffle (Group 1), NCT with a plastic baffle (Group 2), NCT without a baffle (Group 3) and participants without NCT measurements (Background investigation). NCT measurements performed in Groups 1–3. We used Air quality detectors and Air Ideal® 3P to monitor and sample aerosols and microbial aerosols during NCT measurements. Blood agar plates (Bio-kont, China) were used in the microbial sampler with a diameter of 90 mm. The plates were kept in aerobic conditions at about 25°C for 3–5 days, then the colonies on the plates were counted.

Results: *Staphylococcus epidermidis* from microbial aerosols samples cluster with those from human samples rather than those from air. *Burkholderia* spp. and other microbes tested in the microbial aerosols cluster with each other rather than those in the air. Aerosols and microbial aerosols in the background did not show stable accumulation effect nor upward trend. Compared with the increasing trend of aerosols and microbial aerosols in Group 2 and Group 3, those in Group 1 were low, and showing a significant downward trend.

Conclusion: Aerosolized ocular surface microorganisms (AOSM) can spread by human eyes NCT measured, pathogens may among them. The effect of plastic baffle was beneficial but volatile. Antimicrobial aerosol nano-composite baffle can effectively reduce aerosols and microbial aerosols during NCT measurements.

KEYWORDS: Baffle, Bio-aerosols, Global human health, Nanocomposites, Non-contact tonometer, COVID-19, Infection surveillance and control, Glaucoma, Cornea, Sampling method.

FOR CITATION: Shen X., Guo Y., Wang X., Ye Y., Chi Q., Zhou W., Xu Y., Wu P., Zhou H., Chen Y., Li C., Chen Y. A novel nanomaterial baffle decrease aerosols and microbial aerosols during non-contact tonometry measurements. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(4):217–221 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-4-9

ВВЕДЕНИЕ

Загрязненные частицы, передающиеся по воздуху, служат причиной миллионов смертей во всем мире и являются ведущим фактором риска для здоровья человека [1].

Глаз представляет собой «передовую линию» на пути инфекционных заболеваний. При бесконтактной тонометрии воздушные потоки воздействуют на глазную поверхность, в результате чего происходит разрыв слезной пленки с образованием аэрозолей [2]. Глаз человека является рецептором, но также играет роль распространителя инфекций. Слеза и отделяемое из глаз содержат микроорганизмы, некоторые из которых высокопатогенны [3]. Мы выделили возбудителя из биоаэрозолей, образующихся при воздействии на глаз воздушного потока при бесконтактной тонометрии [4]. Таким образом, при бесконтактной тонометрии как процедуре, способствующей генерации аэрозоля, глазная среда несет более высокий риск для здоровья человека. Некоторые простые методы, например обычная заслонка, продемонстрировали положительный эффект [5].

Цель исследования: разработать специальную заслонку для уменьшения генерации аэрозолей (в частности, микробных) при бесконтактной тонометрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

УЧАСТНИКИ

В анализ включены данные 1594 человеко-измерений. Отбор пациентов офтальмологической больницы для участия в исследовании осуществляли в период с сентября 2021 г. по октябрь 2023 г. Участники были набраны напрямую в ходе проведения клиничко-диагностических процедур. Жители эндемичных районов и лица, которым по тем или иным причинам запрещено проводить бесконтактную тонометрию, были исключены из исследования.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ АЭРОЗОЛЕЙ МИКРООРГАНИЗМОВ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Проведен кластерный анализ с оценкой взаимосвязей на основе древовидных диаграмм и сходства спектров. Образцы аэрозолей микроорганизмов, собранные в ходе бесконтактной тонометрии, сравнивали с образцами из воздуха и конъюнктивальной полости, а также с типичными штаммами из базы данных (при наличии соответствующих микробов в базе данных). Кластерный анализ выполняли с помощью программного обеспечения Autof Analyzer MALDI-TOF MS (Autof MS 600, Autobio, Китай), как описано ранее [4].

ЭКСПЕРИМЕНТЫ ПО ПРОВЕРКЕ ЭФФЕКТА ЗАСЛОНКИ

Эксперимент проводили в условиях офтальмологического кабинета. На первом этапе перед каждым экспериментом были удалены фоновые и микробные аэрозоли. До и в процессе каждого эксперимента влияние факторов, не имеющих отношения к человеку и окружающей среде, ограничивалось, контролировалось и поддерживалось на постоянном уровне. Все находившиеся

в кабинете, где проводился эксперимент, пользовались средствами индивидуальной защиты. Бесконтактную тонометрию выполняли на приборе производства фирмы Canon (Япония).

Лица, отобранные для участия в исследовании, были рандомизированы по группам. В группе 1 бесконтактную тонометрию проводили с инновационной заслонкой, в группе 2 — с пластиковой заслонкой, в группе 3 — без заслонки. В группе 4 бесконтактная тонометрия не проводилась (на глаз воздействовал только воздушный поток), заслонка не использовалась. В группу 1 были включены 332 человеко-измерения, в ней было 137 (42,3%) мужчин и 187 (57,7%) женщин, средний возраст обследованных составил $50,23 \pm 19,21$ года. В группу 2 были включены 499 человеко-измерений, в ней было 204 (42%) мужчины и 282 (58%) женщины, средний возраст — $54,37 \pm 17,6$ года. В группу 3 были включены 444 человеко-измерения, в ней было 189 (43,9%) мужчин и 242 (56,1%) женщины, средний возраст — $52,04 \pm 17,89$ года. Данные по возрасту и полу участников исследования были потеряны в 8 и 4 случаях соответственно в группе 1, в 13 и 12 случаях соответственно в группе 2, в 13 и 13 случаях соответственно в группе 3. Отсутствующие данные были полностью случайными. Статистически значимой разницы между группами по полу ($H=0,360$, $p=0,835$) и по возрасту ($F=5,306$, $p=0,005$) не выявлено.

Процесс производства инновационной заслонки из антимикробного аэрозольного нанокompозитного материала на основе полидопамина происходил следующим образом. В качестве подложки использовали полистирол (FZCL-026) (Yifangxincailiao, Китай). Затем подготавливали гидрохлорид допамина (D103111) (Aladdin, Шанхай), поли(этиленмин) (разветвленный полиэтиленмин/PEI, 25 кДа) (P434400) (Aladdin, Китай) и нитрат серебра (S128479) (Aladdin, Китай).

Далее полиакриловую кислоту (ПАК) (25 кДа) (P199190) (Aladdin, Китай) (4 г, 35 масс.%), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодииимид (EDC) (E106172) (Aladdin, Китай) (0,2 г), допа (0,35 г) и N-гидроксисукцинимид (NHS) (H109330) (Aladdin, Китай) (0,05 г) растворяли в 50 мл деионизированной воды и перемешивали в течение 8 ч. Полученный продукт подвергали диализу в течение 72 ч и лиофилизировали при -20°C . Подложки (полистирол) очищали и высушивали. Затем подложки погружали в ПАК-допа ($\text{pH}=3,2$) и трижды промывали (по 15 с) в буферном растворе с тем же значением pH (3,2). Затем субстраты погружали в PEI-Ag+ ($\text{pH}=10,8$) и трижды промывали (по 15 с) в буферном растворе с тем же значением pH (10,8). Концентрация ПАК-допа и PEI-Ag+ должна была составлять 0,4 мг/мл, а субстраты должны были находиться в ПАК-допа и PEI-Ag+ в течение 6–8 мин соответственно. Плотность AgNO_3 , использованного в исследовании, составляла 0,05 мг/мл. По окончании цикла производства получался один бислой. Инновационная заслонка содержала 7 бислоев. Этот цикл можно повторять столько раз, сколько необходимо.

Для мониторинга аэрозолей в процессе бесконтактной тонометрии мы установили детектор аэрозолей (Temtor Co, США) на медицинском терминале (М) и детектор качества воздуха на терминале пациента (П) для одновременной регистрации изменений в составе аэрозолей после каждого измерения. Для количественного определения состава микробных аэрозолей в процессе бесконтактной тонометрии были использованы пробоотборники воздуха Air Ideal® 3P (BioMérieux, Франция). Скорость отбора проб составляла 100 л/мин, а объем — около 30 л от каждого участника. Скорость отбора проб и объем были одинаковыми во всех группах [4]. Проводился кумулятивный отбор проб микробного аэрозоля из каждого 20-го глаза, затем плашки культивировали и однократно подсчитывали. Культивирование осуществлялось после 20, 40, 60, 80, 100 и 120-го глаза от М и П соответственно.

В группе 4 частицы регистрировали и отбирали с тем же временным интервалом (в среднем 1–2 мин) и в том же месте, что и в группах 1–3 [6].

Для культивирования проб микробных аэрозолей использовали кровяной агар в чашках Петри 90 мм (Biotop, Китай). Образцы выдерживали в аэробных условиях при температуре около 25°C в течение 3–5 дней, затем подсчитывали колонии бактерий, а результаты калибровали по калибровочной таблице с пробоотборником.

В изучении аэрозолей и микробных аэрозолей без проведения бесконтактной тонометрии (только воздушный поток) приняли участие 258 человек. Условия эксперимента и прочие условия в группе были аналогичны таковым в группах 1–3. Во всех группах было как минимум 3 разных партии участников, а эксперименты дублировались не менее 3 раз. В группах с одинаковыми и хорошо контролируемыми условиями эксперимента подсчитывали средние результаты в каждой группе и обозначали их как количество аэрозолей и микробных аэрозолей. Тенденции сравнивали между группами, также проанализированы результаты в других группах [7, 8].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для создания базы данных использована программа EpiData 3.1 (The EpiData Association, Дания). Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения SPSS 25.0 (IBM Corp., США). Применяли тест Мак-Немара, критерий Краскела — Уоллиса и дисперсионный анализ при сохранении уровня значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ АЭРОЗОЛЕЙ МИКРООРГАНИЗМОВ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ В ПРОЦЕССЕ БЕСКОНТАКТНОЙ ТОНОМЕТРИИ

Почти все штаммы *Staphylococcus epidermidis* из микробных аэрозолей были аналогичны штаммам, выделенным из соскобов с конъюнктивы [6]. *Staphylococcus* spp., *Burkholderia* spp. и другие микроорганизмы в образцах микробных аэрозолей, полученных в процессе бесконтактной тонометрии, также имели близкое родство [6]. Точность нового метода отбора проб оказалась выше, чем у традиционного метода (49,2 и 38,3% соответственно, $p=0,111$). Чувствительность нового метода также была выше, чем у традиционного (50% против 35,7% соответственно, $p=0,625$). Специфичность нового метода отбора

проб выше, чем у традиционного метода (49,1 и 38,7% соответственно, $p=0,169$).

ВЛИЯНИЕ ЗАСЛОНКИ НА АЭРОЗОЛИ И МИКРОБНЫЕ АЭРОЗОЛИ В ПРОЦЕССЕ БЕСКОНТАКТНОЙ ТОНОМЕТРИИ

PM_{2,5}, PM₁₀, аэрозольные частицы и микробные аэрозоли не могут демонстрировать стабильный эффект накопления и тенденцию к росту [6]. В группе 3 имело место стабильное накопление и тенденция к росту по сравнению с группой 4. По сравнению с высокой и растущей тенденцией аэрозолей и микробных аэрозолей в группах 2 и 3, в группе 1 они были низкими, демонстрируя значительную тенденцию к снижению [6].

ОБСУЖДЕНИЕ

МИКРООРГАНИЗМЫ С ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ МОГУТ РАСПРОСТРАНЯТЬСЯ В ПРОЦЕССЕ БЕСКОНТАКТНОЙ ТОНОМЕТРИИ

Точность, чувствительность и специфичность результатов нового метода отбора проб оказались выше, чем у традиционного метода. Почти все штаммы *S. epidermidis* из микробных аэрозолей были аналогичны штаммам, выделенным из соскобов с конъюнктивы, а не из воздуха, что согласуется с результатами предыдущих исследований [4, 9]. Полученные данные подтверждают, что микробы с глазной поверхности (среди них могут быть такие патогены, как *Burkholderia* spp.) способны распространяться в процессе бесконтактной тонометрии [4]. Частицы в фоновом режиме не демонстрируют ни стабильного эффекта накопления, ни тенденции к росту [6], что, впрочем, имеет место в группе 3. Полученные данные демонстрируют количественную генерацию аэрозолей и микробных аэрозолей в процессе бесконтактной тонометрии. В группе 3 аэрозоли и микробные аэрозоли могут накапливаться как в М, так и в П, перемещаться из П в М и распространяться повсеместно. Для снижения риска передачи инфекции воздушно-капельным путем пластиковая заслонка полезна, но ее эффект неустойчив, поскольку при достижении критической массы и после преодоления физической защиты частицы аэрозоля перемещаются в М.

НОВАЯ ЗАСЛОНКА ЭФФЕКТИВНА В СНИЖЕНИИ УРОВНЯ АЭРОЗОЛЕЙ И МИКРОБНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

Если в случае с пластиковой заслонкой и без нее имела место высокая и растущая тенденция к увеличению уровня аэрозолей, то в случае с инновационной заслонкой наблюдалась низкая и значительная тенденция к снижению. Инновационная заслонка останавливает частицы в широком диапазоне размеров, позволяет снизить риск заболевания и предотвратить воздушно-капельную передачу путем уменьшения количества аэрозолей и микробных аэрозолей.

Новый метод отбора проб и материал заслонки могут быть применены в местах потенциального риска заражения по всему миру [4, 10]. Метод производства материала прост, быстр и может быть серийным.

Впрочем, наше исследование имеет и ряд ограничений. Во-первых, оно является одноцентровым, и поэтому мы призываем клиники всего мира провести аналогичные эксперименты, чтобы подтвердить полученные нами результаты. Во-вторых, следует использовать более безвредные материалы для производства заслонки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аэрозоли микроорганизмов глазной поверхности могут распространяться с глазной поверхности в процессе контактной тонометрии и плавать в воздушном пространстве. Среди этих микроорганизмов могут оказаться и патогенные формы. Аэрозоли и микробные аэрозоли способны накапливаться в процессе бесконтактной тонометрии, а частицы, оказавшиеся в воздухе, увеличивают риск перекрестного инфицирования и заболевания. Пластиковая заслонка полезна, но ее эффект неустойчив. Антимикробная нанокompозитная заслонка эффективно уменьшает количество частиц в процессе бесконтактной тонометрии. Мы предлагаем новую стратегию модификации поверхности заслонок с целью уменьшить риск передачи микроорганизмов воздушно-капельным путем, предотвратить перекрестное инфицирование и защитить здоровье человека.

Литература / References

1. He T., Jin L., Li X. On the triad of air PM pollution, pathogenic bioaerosols, and lower respiratory infection. *Environ Geochem Health*. 2023;45(4):1067–1077. DOI: 10.1007/s0653-021-01025-7
2. Roy D.M.S., Rasheed A., Kabi P. et al. Fluid dynamics of droplet generation from corneal tear film during non-contact tonometry in the context of pathogen transmission. *Phys Fluids* (1994). 2021;33(9):092109. DOI: 10.1063/5.0061956
3. Chiang M.C., Chern E. Ocular surface microbiota: Ophthalmic infectious disease and probiotics. *Front Microbiol*. 2022;13:952473. DOI: 10.3389/fmicb.2022.952473
4. Shen X., Xu Y., Huang J. et al. A comparative study on two methods of ocular surface microbial sampling. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):228. DOI: 10.1186/s12886-023-02979-1
5. Tang Y., Chen Y.Y., Li C.C. et al. Effects of baffle and intraocular pressure on aerosols generated in the noncontact tonometer measurement during COVID-19. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(4):533–540. DOI: 10.18240/ijo.2022.04.02
6. Shen X. (Electronic resource.) URL: <https://twitter.com/sxy19980826/status/1790655248253800843?s=19> (access date: 15.05.2024).
7. Hao W., Wu J., Zhao X. et al. Quantitative Evaluation of Aerosol Generation from Non-contact Tonometry and its Correlation with Tear Film Characteristics. *Adv Ther*. 2021;38(6):3066–3076. DOI: 10.1007/s12325-021-01740-8. PMC8080094
8. Ogórek R., Višňovská Z., Tančinová D. Mycobiota of Underground Habitats: Case Study of Harmanec Cave in Slovakia. *Microb Ecol*. 2016;71(1):87–99. DOI: 10.1007/s00248-015-0686-4
9. Xu S., Zhang H. Bacteriological profile of conjunctiva bacterial Flora in Northeast China: a hospital-based study. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):223. DOI: 10.1186/s12886-022-02441-8
10. Wang B., Ye Z., Xu Q. et al. In situ construction of Ag NPs in bio-inspired multilayer films for long-term bactericidal and biofilm inhibition properties. *Polymer Testing*. 2017;62(2017):162–170. DOI: 10.1016/j.polymertesting.2017.06.023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Xinyi Shen — магистр, младшая медсестра, дипломированный студент, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0000-0002-3305-0229

Yishun Guo — магистр, студент, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0000-0001-7461-7992

Xinyi Wang — бакалавр, студент, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0009-0007-2050-4707

Yuee Ye — бакалавр, старшая медсестра, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0009-0001-4031-3402

Quan Chi — магистр, практикующая медсестра, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0009-0002-5165-2802

Weihe Zhou — магистр, статистик, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0000-0003-2679-0883

Yi Xu — бакалавр, старший инспектор, медицинский проверяющий, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0009-0003-5409-7098

Peiyu Wu — магистр, старшая медсестра, главная медсестра, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0009-0008-2460-4999

Haidao Zhou — дипломированный студент, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0009-0004-7239-6443

Yi Chen — студент, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0009-0006-4981-2941

Chunchun Li — магистр, практикующая медсестра, секретарь, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0000-0002-7474-7639

Yanyan Chen — магистр, главная медсестра, Национальный клинический научно-исследовательский центр глазных болезней, Глазная больница, Медицинский университет Вэньчжоу, Вэньчжоу, 325027, Китай; ORCID iD 0000-0002-0948-5011

Контактная информация: Yanyan Chen, e-mail: wzcyuymail@163.com

Источник финансирования: исследование выполнено при поддержке Проекта научно-технического плана г. Вэньчжоу, Китай (номер гранта: Y2020720) и Глазной больницы Медицинского университета Вэньчжоу (номер гранта: YNHL2202001). Финансирующая организация не принимала участия в разработке и проведении исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 24.04.2024.

Поступила после рецензирования 22.05.2024.

Принята в печать 17.06.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Xinyi Shen — Master's degree, junior nurse, the graduated student from National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0000-0002-3305-0229

Yishun Guo — Master's degree, student of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0000-0001-7461-7992

Xinyi Wang — Bachelor's degree, student of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0009-0007-2050-4707

Yuee Ye — Bachelor's degree, nurse-in-charge, associate head nurse of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0009-0001-4031-3402

Quan Chi — Master's degree, nurse practitioner, nurse of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0009-0002-5165-2802.

Weihe Zhou — Master's degree, statistician of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0000-0003-2679-0883

Xu Yi — Bachelor's degree, inspector-in-charge, the medical checker of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0009-0003-5409-7098

Peiyu Wu — Master's degree, nurse-in-charge, head nurse of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0009-0008-2460-4999

Haidao Zhou — College degree, the student graduated from National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye

Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0009-0004-7239-6443

Yi Chen — College degree, a student of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0009-0006-4981-2941

Chunchun Li — Master's degree, nurse practitioner, secretary of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0000-0002-7474-7639

Yanyan Chen — Master's degree, chief superintendent nurse of National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325027, China; ORCID iD 0000-0002-0948-5011

Contact information: Yanyan Chen, e-mail: wzcymail@163.com

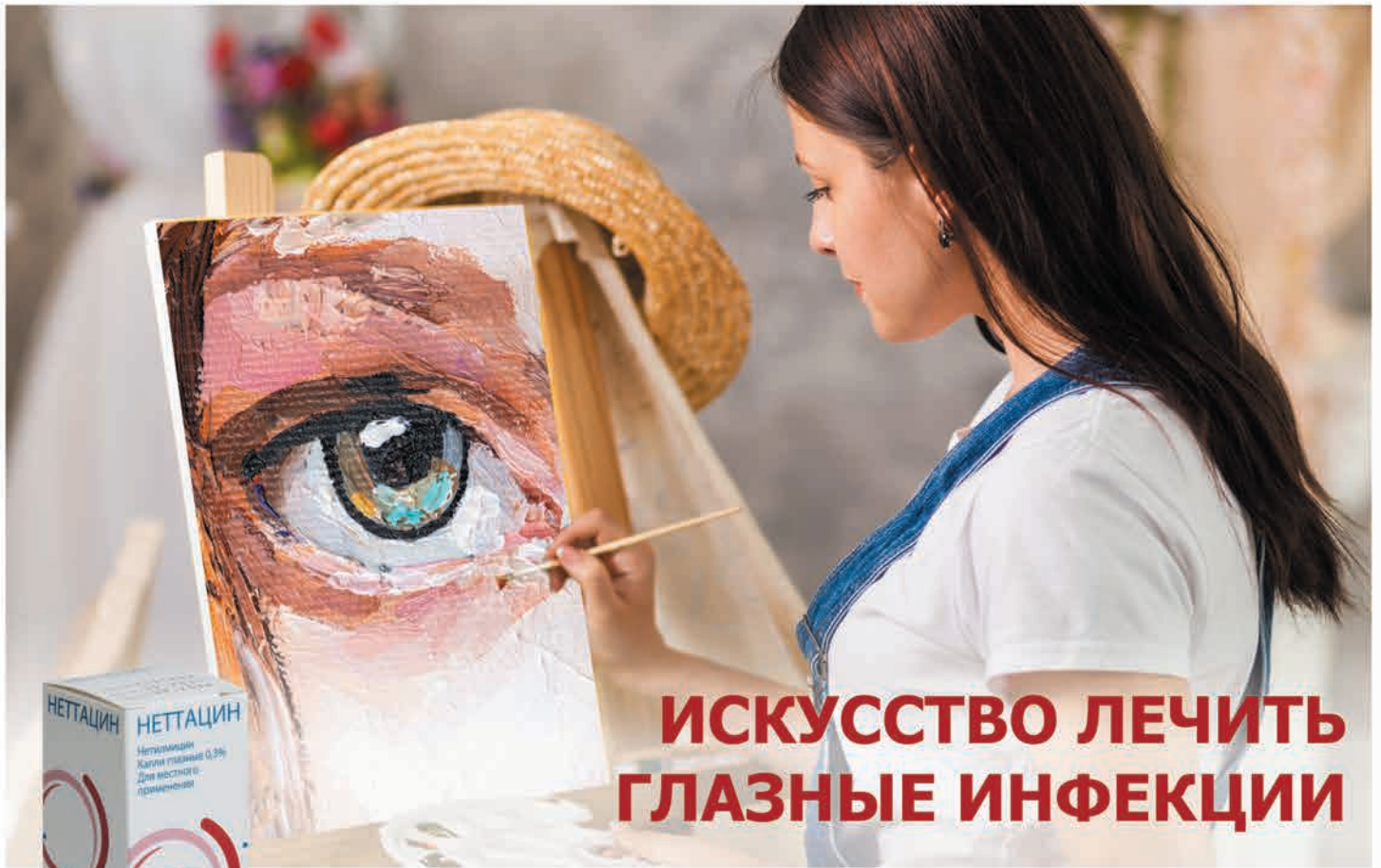
Financial Disclosure: this work was supported by the Science and Technology Plan Project of Wenzhou, China (grant number: Y2020720) and The Eye Hospital, Wenzhou Medical University (grant number: YNHL2202001). The funding organization hadn't take part in the design or implement of the study.

There is no conflict of interest.

Received 24.04.2024.

Revised 22.05.2024.

Accepted 17.06.2024.



ИСКУССТВО ЛЕЧИТЬ ГЛАЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Деликатное воздействие
на роговицу глаза
при инфекциях¹



- **Капли Неттацин и мазь Неттависк** — это аминогликозиды широкого спектра действия для терапии бактериальных инфекций век и наружных отделов глаза*
- **Единственный антибактериальный препарат с мнн нетилмицин в России для офтальмологического применения***



RUS-OPH-NTC-NTC-10-2023-4700

*По данным ГРЛС на 23.10.2023г.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Неттацин, капли глазные, РУ ЛП-002024 от 07.03.2013. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Неттависк, мазь глазная, РУ ЛП-000198 от 09.02.2011.

ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ
ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ТОНОТЕСТ ПРО

ТОНОМЕТР ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ

 ЕЛАМЕД

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Офтальмология (в том числе детская)
- Общая врачебная практика
- Оптометрия
- Неврология

ДВА РЕЖИМА ИЗМЕРЕНИЯ ВГД:

- По шкале Маклакова
- По шкале Гольдмана



Для измерения ВГД с помощью аппарата понадобится меньше минуты, поэтому контролировать изменение давления в динамике можно с любой частотой.



Регистрационное удостоверение
МИ-RUBYKGKZ-000020 от 24 ноября 2022

Бесплатный телефон горячей линии **8 800 200 01 13**

АО «Елатомский приборный завод» 391351, Рязанская обл., Касимовский р-н, р.п. Елатьма, ул. Янина, 25, ОГРН1026200861620, Реклама 18+

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ОПТИК

КАЧЕСТВО ПО ДОСТУПНЫМ ЦЕНАМ¹

НОВИНКИ 5 МЛ №3

БОЛЬШИЕ УПАКОВКИ
ДЛЯ МАКСИМАЛЬНОЙ ВЫГОДЫ¹



ЛАТАНОПРОСТ-ОПТИК

Единственный в РФ латанопрост без консерванта бензалкония хлорида в большом объеме²

ДОРЗОЛАМИД-ОПТИК

Содержит на 25% меньше консерванта, что способствует снижению выраженности побочных эффектов^{3,4}



1. По данным IQVIA 2024 г.

2. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. [Электронный ресурс] Сведения о лекарственных средствах, вводимых в гражданский оборот в РФ. Латанопрост-Оптик. <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover> 08.06.2023

3. По данным ИМП препарата Дорзоламид-Оптик в сравнении с ИМП препарата Дорзопт

4. Петров С. Ю., Сафонова Д.М. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию //Клиническая Офтальмология. – 2013. – Т. 4.

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



У пациента
появились вопросы?

Грамотные ответы здесь:
zdravcode.ru



Реклама

«Код здоровья» — медицинская информация доступным языком
«Код здоровья» — это медицинский онлайн-журнал, предлагающий свежие и актуальные материалы о здоровье и медицине. В журнале освещаются самые разнообразные темы: диагностика и лечение заболеваний, их профилактика, механизм действия лекарственных средств, суть современных методов исследования, принципы здорового образа жизни и многое другое. Статьи в «Код здоровья» написаны опытными специалистами и адаптированы редакторами для широкого круга читателей, которые получают максимально достоверную медицинскую информацию в доступной и понятной форме.

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

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона.

Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

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

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

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т. е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т. п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625 [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: oganezova@doctormedia.ru.

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

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

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

The title page should contain:

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

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

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

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

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

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

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

The list of references should include articles, mainly published in the last 5–10 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference. Links to anonymous sources (without author or editor), such as orders, research reports, regulations, instructions for medicines, etc. should be formatted as footnotes not including them to references.

For example:

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

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

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

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

*В Новый год
возьмите самое лучшее.*

Ваш

www.rmj.ru



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье
в закладке «Жизнь» после регистрации
в наступающем 2025 году!