



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Общероссийская общественная организация
«Российское общество офтальмологов-глаукоматологов»ТЕМА НОМЕРА: **Заболевания переднего отдела глаза**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Общая оптическая сила роговицы и расчет сферического эквивалента интраокулярной линзы**
Ю.М. Петросян, Э.В. Бойко, С.В. Шухаев, И.Б. Литвин 2
- Показатели «целевого» уровня внутриглазного давления у пациентов с разными стадиями глаукомы низкого давления**
Е.А. Егоров, А.В. Куроедов, П.Ч. Завадский, А.А. Витков, Н.А. Бакунина, Д.А. Барышникова, И.А. Булах, О.Г. Зверева, С.А. Зубашева, А.Б. Галимова, О.В. Гапонько, А.М. Гетманова, А.А. Гусаревич, В.Е. Корелина, С.Н. Ланин, Е.А. Степанова, Т.В. Чернякова, А.П. Шахалова, Ю.И. Рожко, Н. Yuan, X. Sun, L. Wu, M. Bozic, S.L. Ferkova, А.Б. Захидов 9

ОБЗОРЫ

- Блефарит демодекозной этиологии: обзор литературы**
С.В. Янченко, А.В. Малышев, Ш.Ж. Тешаев, Г.Р. Одилова, Г.Б. Жураева 20
- Генетические предикторы в этиологии кератоконуса (обзор литературы)**
С.Б. Измайлова, А.З. Цыганов, Л.Ц. Астоян, Р.А. Зинченко, В.В. Кадышев 29
- Перспективы использования контактных линз в фармакотерапии глазных болезней (обзор). Часть 1. Развитие идеи пролонгированного неинвазивного введения лекарственных веществ в ткани и полость глаза**
Е.А. Егоров, Т.Б. Романова, Е.Г. Рыбакова 36
- Дифлупреднат: клинико-фармакологический анализ опыта и перспектив применения в фармакотерапии глазных болезней**
Е.В. Ших, А.А. Махова 42

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Синдром сухих век: патогенез, диагностика, лечение**
Т.Н. Юрьева, Д.Ю. Самсонов, А.Ю. Бугланов 49
- Лечение пациента с аллергическим конъюнктивитом: опыт офтальмолога амбулаторного звена**
Г.А. Азаматова, Г.Р. Алтынбаева 54
- Клиническое течение острого аденовирусного конъюнктивита при различных схемах лекарственной терапии**
Е.А. Клещева 60
- Применение декспантенола 5% в составе комплексной терапии у пациентки с аденовирусным кератоконъюнктивитом на фоне перенесенной ранее кераторефракционной хирургии (клиническое наблюдение)**
З.В. Сурнина, М.Н. Нарбут, М.А. Макарова 66
- Потребление с пищей веществ, необходимых для функционирования сетчатки, детьми и подростками и современные возможности нутрицевтической поддержки органа зрения у детей**
А.И. Малахова, А.В. Ершов, А.А. Быстревская 71



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**, академик НАН РК, профессор, Алматы, Казахстан
Tursungul K. BOTABEKOVA, Academician 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 Алеветина 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 25, №1, 2025****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 № 359486. 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 24.02.2025

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY**Vol. 25, №1, 2025****Founder LLC "Russian Medical Journal"****Publisher and Editorial Office LLC "Meditina-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. Deka**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. 359486. 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: 24/02/2025



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Russian Society of Glaucoma Specialists



MAIN TOPIC: Anterior eye segment diseases

ORIGINAL RESEARCH

- Total corneal refractive power and calculation of a spherical equivalent of an intraocular lens**
Yu.M. Petrosyan, E.V. Boiko, S.V. Shukhaev, I.B. Litvin 2
- Target intraocular pressure level in patients with different stages of low tension glaucoma**
E.A. Egorov, A.V. Kuroyedov, P.Ch. Zavadskiy, A.A. Vitkov, N.A. Bakunina, D.A. Baryshnikova, I.A. Bulakh, O.G. Zvereva, S.A. Zubasheva, A.B. Galimova, O.V. Gaponko, A.M. Getmanova, A.A. Gusarevich, V.E. Korelina, S.N. Lanin, E.A. Stepanova, T.V. Chernyakova, A.P. Shakhalova, Yu.I. Razhko, H. Yuan, X. Sun, L. Wu, M. Bozic, S.L. Ferkova, A.B. Zakhidov 10

REVIEW ARTICLES

- Demodex blepharitis: literature review**
S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, Sh.Zh. Teshayev, G.R. Odilova, G.B. Zhuraeva 20
- Genetic predictors in keratoconus etiology (literature review)**
S.B. Izmailova, A.Z. Tsyganov, L.Ts. Astoyan, R.A. Zinchenko, V.V. Kadyshch 29
- Prospects for the use of contact lenses in pharmacotherapy of eye diseases (review). Part 1. Development of an idea of prolonged non-invasive drug administration into the ocular tissues and cavity**
E.A. Egorov, T.B. Romanova, E.G. Rybakova 36
- Difluprednate: clinical pharmacological analysis of experience and prospects of its application in eye disease pharmacotherapy**
E.V. Shikh, A.A. Makhova 42

CLINICAL PRACTICE

- Floppy Eyelid Syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment**
T.N. Yurieva, D.Yu. Samsonov, A.Yu. Buglanov 49
- Treatment of patients with allergic conjunctivitis: experience of an outpatient ophthalmologist**
G.A. Azamatova, G.R. Altynbaeva 54
- Clinical course of acute adenoviral conjunctivitis under various drug therapy regimens**
E.A. Kleshcheva 60
- Dexpanthenol 5% as part of combined therapy in a patient with adenoviral keratoconjunctivitis associated with a history of keratorefractive surgery (case report)**
Z.V. Surnina, M.N. Narbut, M.A. Makarova 66
- Dietary intake of substances necessary for retinal functioning by children and adolescents along with advanced opportunities of nutraceutical eye support in children**
A.I. Malakhova, A.V. Ershov, A.A. Bystrevskaya 71



DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-1

Общая оптическая сила роговицы и расчет сферического эквивалента интраокулярной линзы

Ю.М. Петросян^{1,2}, Э.В. Бойко¹⁻³, С.В. Шухаев¹, И.Б. Литвин^{1,2}¹СПб филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация³СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить точность расчета мультифокальной интраокулярной линзы (МИОЛ) по данным общей оптической силы, определенной при помощи трассировки лучей (Total Cornea Refractive Power, TCRP), в 10 зонах роговицы по 10 формулам.

Материал и методы: в исследование вошли 98 пациентов, которым была проведена фактоэмульсификация катаракты с фемтолазерным сопровождением, имплантацией МИОЛ и достижением рефракции цели на разных расстояниях. Ретроспективный расчет МИОЛ проводили по биометрическим данным OA-2000 и TCRP (зоны от 0,5 до 5 мм с шагом 0,5 мм) с использованием 10 формул (SRK/T, Holladay 1, Holladay 2, Haigis, Hoffer Q, Barrett 2 Universal, Olsen, Kane, EVO, Hill RBF). Для каждой комбинации зона/формула были рассчитаны средняя ошибка прогнозируемой рефракции (ME), отличие ее от нуля, значение медианы с учетом знака, а после оптимизации констант — средняя (MAE) и срединная (MedAE) абсолютные ошибки, стандартное отклонение (SD).

Результаты исследования: до зоны 3,5 мм при использовании всех формул возникала ошибка в сторону гиперметропии, а с зоны 4,0 мм ошибка прогнозируемой рефракции начинала смещаться в сторону эметропии с лучшими показателями в зоне 5,0 мм. Несущественное отличие между ожидаемой и фактической рефракцией определили для большинства формул в зоне 5,0 мм при центрации по зрачку, исключение составили формулы Haigis и Kane. Показатели медианы в пределах $\pm 0,1$ большинство формул демонстрирует в периферических зонах. Максимальные показатели MAE демонстрируют формулы Barrett, Olsen, SRK/T, EVO. Эти же формулы, а также формула Kane показали высокие значения MedAE. Низкие показатели MAE определены для формул Holladay 2, Haigis, Hoffer Q, Holladay 1 (с минимальными значениями в зонах 4,0–5,0 мм). Все формулы имеют тенденцию к уменьшению дисперсии с увеличением размера зоны, с наилучшими показателями в зонах 4,0–5,0 мм для формул Holladay 2, Haigis, Hoffer Q и Holladay 1. Наибольшая дисперсия определена в формулах Barrett, Olsen и SKR/T при любом наборе данных, что подразумевает высокую нестабильность в этих вычислениях.

Заключение: наиболее точный предоперационный расчет сферического эквивалента МИОЛ с применением значений TCRP возможен при использовании формулы Holladay 1 в зонах 4,0–5,0 мм. Формулы Holladay 2, Haigis, Hoffer Q более эффективны в зонах 3,0–5,0 мм, а формулы Kane, EVO и Hill — в зонах 4,0–5,0 мм. Формулы Barrett, Olsen и SKR/T нецелесообразно использовать с данными TCRP.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сферический эквивалент интраокулярной линзы, мультифокальная интраокулярная линза, кератотомография, общая оптическая сила роговицы, зона кератометрии, фактоэмульсификация катаракты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Петросян Ю.М., Бойко Э.В., Шухаев С.В., Литвин И.Б. Общая оптическая сила роговицы и расчет сферического эквивалента интраокулярной линзы. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):2–8. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-1

Total corneal refractive power and calculation of a spherical equivalent of an intraocular lens

Yu.M. Petrosyan^{1,2}, E.V. Boiko¹⁻³, S.V. Shukhaev¹, I.B. Litvin^{1,2}¹St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russian Federation²North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the calculation accuracy of a multifocal intraocular lens (mIOL) based on total corneal refractive power (TCRP) defined by ray tracing in 10 corneal zones using 10 formulas.

Patients and Methods: the study included 98 subjects who underwent femtolasers-assisted phaco (phacoemulsification) of cataract along with mIOL implantation and achieved target refraction at different distances. A retrospective mIOL calculation was performed according to OA-2000 and TCRP biometric data (zones from 0.5 mm to 5 mm in 0.5 mm increments) using 10 formulas (SRK/T, Holladay 1, Holladay 2, Haigis, Hoffer Q, Barrett 2 Universal, Olsen, Kane, EVO, and Hill RBF). Mean refractive prediction error (ME), its difference from zero, and algebraic median were calculated for each zone/formula combination. Moreover, the mean (MAE) and median (MedAE) absolute errors, as well as standard deviation (SD) were calculated for them after optimization of the constants.

Results: up to a 3.5 mm zone, all formulas give a hypermetropic error, and beginning with a 4.0 mm zone, a refractive prediction error begins to shift towards emmetropia with the best values in a 5.0 mm zone. An insignificant difference between predicted and actual refraction values was determined for most formulas in a 5.0 mm zone when centered on the pupil (except for the Haigis and Kane formulas). Most formulas

demonstrate median values within ± 0.1 in the peripheral zones. The maximum MAE values are demonstrated by the Barrett, Olsen, SRK/T, and EVO formulas. These formulas, as well as the Kane formula, showed high MedAE values. Low MAE values are determined for Holladay 2, Haigis, Hoffer Q, and Holladay 1 formulas (with the minimum values in zones of 4.0–5.0 mm). All formulas tend to decrease dispersion with an increase in a zone size; the best values are recorded for the Holladay 2, Haigis, Hoffer Q and Holladay 1 formulas in 4.0–5.0 mm zones. As the highest variance is reported in the Barrett, Olsen and SKR/T formulas for any data set, this implies a high instability of the calculations.

Conclusion: the most accurate preoperative calculation of a spherical equivalent of a mIOL using TCRP values is possible using the Holladay 1 formula in 4.0–5.0 mm zones. Holladay 2, Haigis, and Hoffer Q formulas are more efficient in 3.0–5.0 mm zones, while Kane, EVO, and Hill formulas are more efficient in 4.0–5.0 mm zones. The Barrett, Olsen and SKR/T formulas are not appropriate for use with TCRP data.

KEYWORDS: spherical equivalent of intraocular lens, multifocal intraocular lens, keratotomography, total corneal refractive power, keratometry zone, cataract phacoemulsification.

FOR CITATION: Petrosyan Yu.M., Boiko E.V., Shukhaev S.V., Litvin I.B. Total corneal refractive power and calculation of a spherical equivalent of an intraocular lens. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2025;25(1):2–8 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-1

ВВЕДЕНИЕ

Расчет оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ) на предоперационном этапе при хирургии хрусталика играет одну из определяющих ролей в достижении «рефракционного успеха» после операции [1–3]. Существующие на сегодняшний день современное хирургическое оборудование и высокоточные методы диагностики позволяют добиться хороших функциональных результатов в 70–80% случаев [4–6]. Однако возрастающие требования и ожидания пациентов определяют необходимость оптимизации и совершенствования методов и алгоритмов предоперационного расчета оптической силы ИОЛ, особенно при имплантации мультифокальных и торических линз [1, 7]. Таким образом, максимально точное и надежное прогнозирование послеоперационного результата является актуальной задачей современной катарактальной хирургии [8].

Известно, что при расчете ИОЛ, кроме оптической силы роговицы, учитываются глубина передней камеры, центральная толщина роговицы, толщина хрусталика и расстояние «от белого до белого» [1, 3, 9]. Точность определения указанных параметров связана с принципом работы биометра (ультразвуковой или оптический), в то время как значение оптической силы роговицы зависит не только от используемого прибора, но и от принципов измерения радиуса кривизны ее поверхности, способов расчета кератометрии, предпочтений и поправок хирурга [9, 10]. Таким образом, точное определение биометрических параметров глаза является своеобразным фундаментом для последующего расчета ИОЛ и, соответственно, достижения запланированной цели при интраокулярной коррекции аномалий рефракции и афакии.

Традиционно оптическая сила роговицы определяется с использованием инструментов (ручные кератометры, автоматические кератометры, оптическая когерентная томография, кератотопография с использованием колец Пласидо), способных измерять радиус кривизны ее передней поверхности [10, 12–14]. После преобразования этого радиуса в оптическую силу с помощью кератометрического индекса полученное значение можно использовать во всех формулах расчета ИОЛ для большинства пациентов [15].

Появившиеся в последние десятилетия новые диагностические технологии, такие как Scheimpflug-камера, имеют дополнительную возможность — измерение радиуса кривизны задней поверхности роговицы [16–18], что теоретически может привести к повышению точности расчета ИОЛ, поскольку появляется возможность конкретного определения общей оптической силы роговицы (Total Cornea Power, TCP), а не примерное представление о ней за счет кератометрического индекса.

В реальной клинической практике значение ТСП не предназначено для расчета ИОЛ с помощью стандартных формул. Существующие исследования, посвященные изучению точности ТСП в расчете ИОЛ, немногочисленны, а результаты некоторых из них противоречивы.

Таким образом, **целью настоящей работы** явилась оценка точности расчета мультифокальной интраокулярной линзы (мИОЛ) по данным общей оптической силы, определенной при помощи трассировки лучей (Total Cornea Refractive Power, TCRP), в 10 зонах роговицы по 10 формулам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 117 пациентов с катарактой, которым на базе СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России» была выполнена фактоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией мИОЛ. Все пациенты были информированы о ходе и целях исследования, подписали добровольное информированное согласие на хирургическое вмешательство. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 9 от 12.10.2022).

На предоперационном этапе были выполнены стандартное офтальмологическое обследование, оптическая биометрия (OA-2000 Tomey corp., ver. 3B), кератотопография (Pentacam HR, Oculus ver 1.21r65), а также расчет мИОЛ по данным OA-2000 и индивидуальным поправкам хирурга.

Всем пациентам ФЭК была выполнена одним хирургом с использованием фемтосекундного лазера (LenSx, Alcon inc.) и имплантации в капсульный мешок трифокальной ИОЛ Acrysof IQ PanOptix. Фемтолазерное сопровождение включало капсулорексис диаметром 5,5 мм и факофрагментацию.

Главным критерием включения в исследование явилось достижение целевой эмметропической рефракции, которая не требовала сферической коррекции на дальнем, среднем и близком расстояниях через 3 и 6 мес. после операции.

К критериям исключения из исследования были отнесены операционные осложнения, офтальмологические вмешательства в анамнезе, миопия и гиперметропия высокой степени, общий роговичный астигматизм более 0,75 дптр и другие патологии органа зрения.

Через 6 мес. для пациентов, которые соответствовали критериям включения и исключения, проводили ретроспективный расчет сферического эквивалента мИОЛ по 10 формулам (SRK/T, Holladay 1, Holladay 2, Haigis, Hoffer Q, Barrett 2 Universal, Olsen, Kane, EVO ver. 2.0, Hill RBF ver. 3.0). Биометрические данные (переднезадняя ось (ПЗО), глубина

передней камеры, толщина хрусталика, расстояние «от белого до белого») использовали с ОА-2000, кератометрические — с Pentacam-HR. Данные кератометрии применяли с зон от 0,5 до 5 мм (исследование зон до 5,0 мм связано со средними диаметрами зрачка и капсулорексиса) и шагом 0,5 мм по карте Total Cornea Refractive Power с центрацией по апексу и зрачку. Таким образом, при расчете ИОЛ для каждого пациента было использовано 2 показателя кератометрии по 10 зонам и 10 формулам, что в итоге составило 200 вариантов расчета для каждого пациента.

Для каждой комбинации формула/зона были рассчитаны: средняя ошибка послеоперационной прогнозируемой рефракции (mean error, ME), отличие ME от нуля (в связи с ненормальностью распределения — критерий Уилкоксона, различия статистически значимы при $p < 0,05$) и значение медианы с учетом знака. Следующим этапом выполняли оптимизацию констант линзы путем вычисления средней арифметической ошибки с учетом знака и корректировки данных на величину, равную данной ошибке, в каждой группе. После оптимизации констант рассчитывали среднюю (mean absolute error, MAE) и срединную (median absolute error, MedAE) абсолютные ошибки расчета SE ИОЛ, а также стандартное отклонение (standard deviation, SD). Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи программ Statistica 10 и Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 98 пациентов (98 глаз), которые соответствовали критериям включения: 37 мужчин и 61 женщина, средний возраст $67,2 \pm 8,1$ года. Предоперационные биометрические и кератометрические данные представлены в таблице.

Сферический эквивалент имплантированной ИОЛ в среднем составил $23,37 \pm 4,15$ дптр.

На рисунке 1 диаграмма отражает ошибку ожидаемой рефракции для каждой формулы по 10 зонам при центра-

Таблица. Предоперационные данные пациентов
Table. Preoperative data of patients

Параметр Parameter	Значение Value
Острота зрения без коррекции / Uncorrected visual acuity	0,36 $\pm$ 0,18
ПЗО, мм / AP axis, mm	23,21 $\pm$ 0,67
Глубина передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	3,19 $\pm$ 0,17
Толщина хрусталика, мм / Lens thickness, mm	4,52 $\pm$ 0,61
Размер «от белого до белого», мм / White-to-white, mm	11,81 $\pm$ 0,35
TCRP сред, дптр / Mean TCRP, dpt	42,7 $\pm$ 1,4

Note. TCRP, Total Corneal Refractive Power.

ции по апексу и зрачку. До зоны 3,5 мм все формулы дают ошибку в сторону гиперметропии (прямоугольник смещен выше красной линии), а с зоны 4,0 мм ошибка прогнозируемой рефракции начинает смещаться в сторону эмметропии с лучшими показателями в зоне 5,0 мм.

Значения критерия Уилкоксона (рис. 2) более 0,05, т. е. отсутствие статистически значимых различий (что говорит об отсутствии разницы между ожидаемой и фактической рефракцией), определены для большинства формул в зоне 5,0 мм при центрации по зрачку, кроме формул Haigis и Kane.

Значения медианы ожидаемой рефракции (рис. 3) не отличались в зависимости от центрации. Показатели в пределах $\pm 0,1$ большинство формул демонстрирует в периферических зонах, формулы Holladay 1, Holladay 2, Hoffer Q, SRK/T — в зонах 4,5–5,0 мм, формулы Barret, Olsen, EVO, Hill — в зоне 5,0 мм. Минимальные значения для формул Haigis и Kane оказались в пределах $\pm 0,25$ в зоне 5,0 мм.

Следующие статистические показатели (MAE, MedAE, SD) были рассчитаны после оптимизации констант.

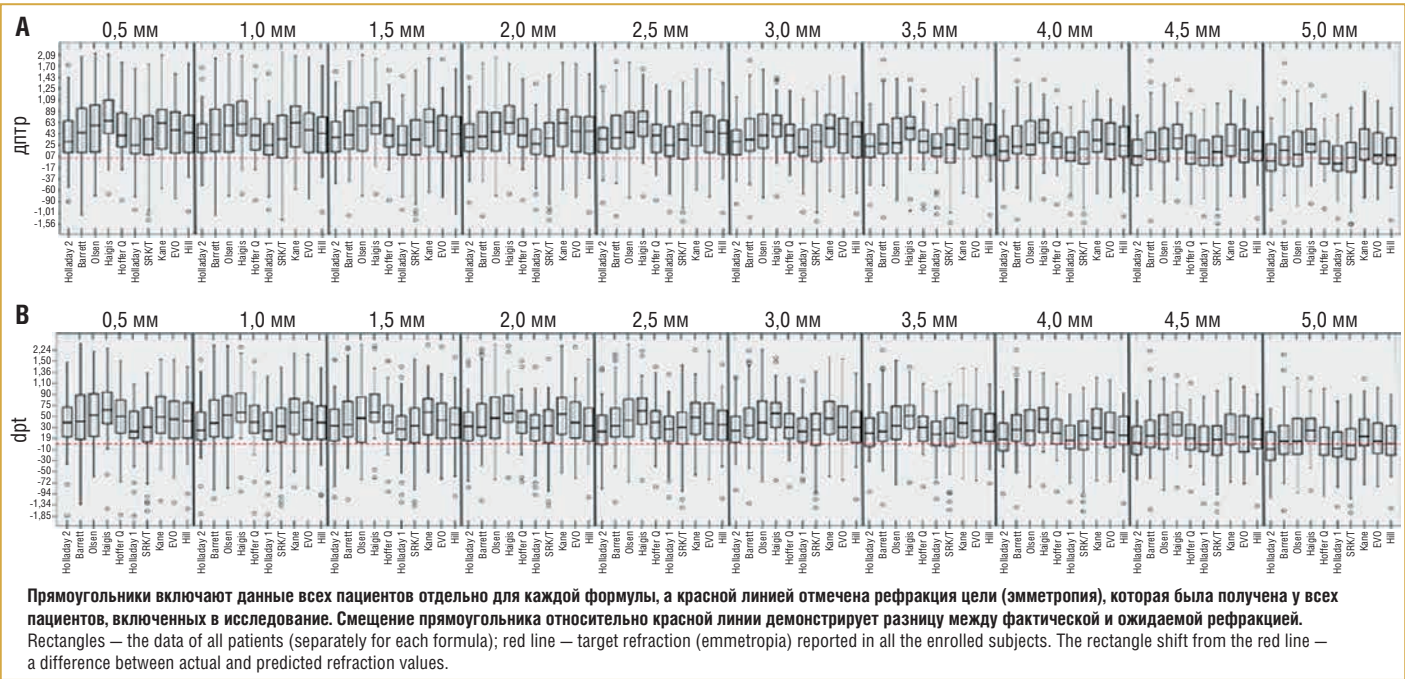


Рис. 1. Ошибка ожидаемой послеоперационной рефракции при центрации по апексу роговицы (А) и зрачку (В), дптр
Fig. 1. Predicted postoperative refraction error when centered along the corneal apex (A) and pupil (B), dpt

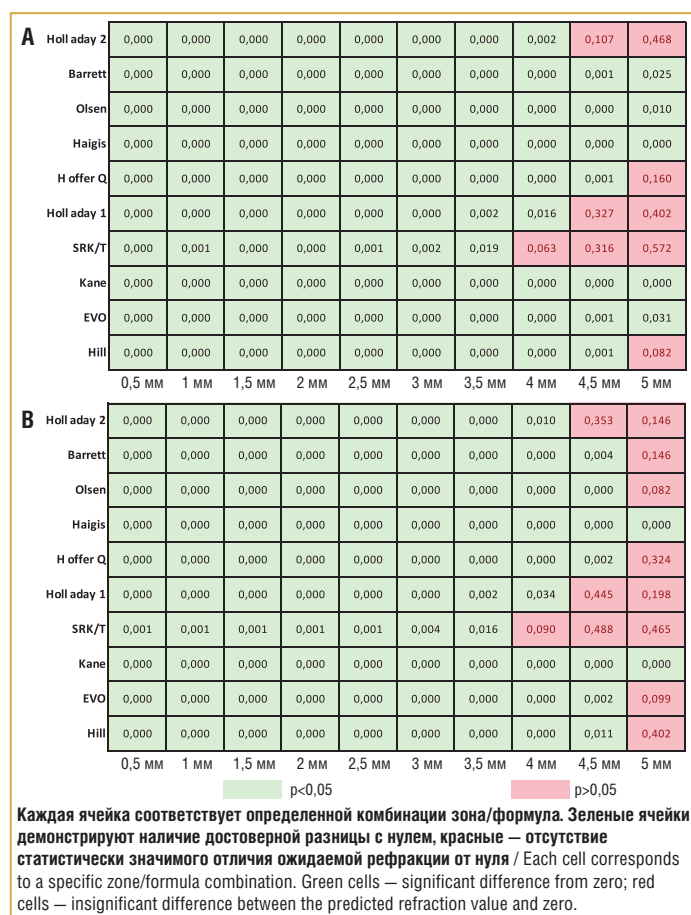


Рис. 2. Сравнение ожидаемой рефракции с нулем в каждой комбинации зона/формула при центрации по апексу роговицы (А) и зрачку (В)

Fig. 2. Comparison of a predicted refraction value with zero in each zone/formula combination when centered along the corneal apex (A) and pupil (B)

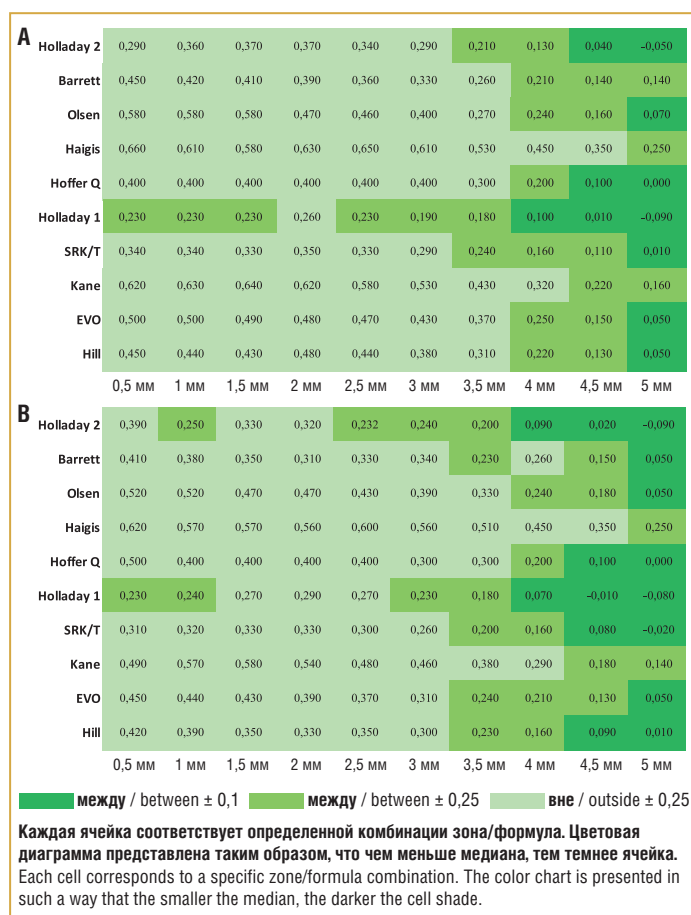


Рис. 3. Медиана ожидаемой рефракции в каждой комбинации зона/формула при центрации по апексу роговицы (А) и зрачку (В)

Fig. 3. Median of predicted refraction in each zone/formula combination when centered along the apex of the cornea (A) and pupil (B)

ОБСУЖДЕНИЕ

Вращающаяся Scheimpflug-камера сканирует более 130 000 точек как с передней, так и с задней поверхности роговицы, формируя ее трехмерное изображение [16–18]. Полученные данные анализируются с помощью встроенного программного обеспечения, что на выходе дает большое количество информации с переднего сегмента глаза: толщина роговицы, показатели глубины передней камеры, толщины хрусталика, диаметр зрачка, а также около 40 значений различных вариантов кератометрии [16–18], что, с одной стороны, является преимуществом данной технологии, но с другой — ставит перед врачом проблему выбора оптимальных параметров.

Настоящее исследование посвящено изучению TCRP с помощью Scheimpflug-камеры. Это значение рассчитывается с применением метода трассировки лучей, а не формулы Gaussian [19, 20], которая зависит от законов параксиальной оптики. Для определения TCRP используются закон Снеллиуса, показатели преломления воздуха, роговицы и водянистой влаги, а также радиус кривизны двух поверхностей роговицы [10, 15, 20–22]. Полученные данные отображаются на дисплее для измерительных диаметров от 1,0 до 8,0 мм по кольцу или зоне с центризацией по зрачку и апексу роговицы [20].

При сравнении значений TCRP с показателями стандартной кератометрии (SimK) ряд исследований показал достоверную разницу между SimK и TCRP, а именно меньшие

Для оценки точности прогноза ожидаемой рефракции были рассчитаны MAE и MedAE для каждой комбинации зона/формула с центризацией по зрачку и апексу. Распределение значений продемонстрировано на рисунке 4 в виде цветовой диаграммы, где низкие показатели обозначены синим цветом. На всех рисунках общей тенденцией является уменьшение значений MAE и MedAE ближе к периферии роговицы. Максимальные показатели MAE демонстрируют формулы Barrett, Olsen, SRK/T, EVO. Эти же формулы, а также формула Kane показали высокие значения MedAE. Низкие показатели MAE определены для формул Holladay 2, Haigis, Hoffer Q и Holladay 1 (с минимальными значениями в зонах 4,0–5,0 мм).

Стандартное отклонение — это показатель, который демонстрирует разброс данных, т. е. как распределены значения относительно среднего уровня в выборке. Все формулы имеют тенденцию к уменьшению дисперсии с увеличением размера зоны, с наилучшими показателями в зонах 4,0–5,0 мм для формул Holladay 2, Haigis, Hoffer Q и Holladay 1 (рис. 5). Формулы Kane, EVO и Hill также продемонстрировали низкие значения в зонах 4,0–5,0 мм, однако в других зонах определены высокие значения SD (более 0,45). Наибольшая дисперсия определена в формулах Barrett, Olsen и SKR/T при любом наборе данных, что подразумевает высокую нестабильность в этих вычислениях.

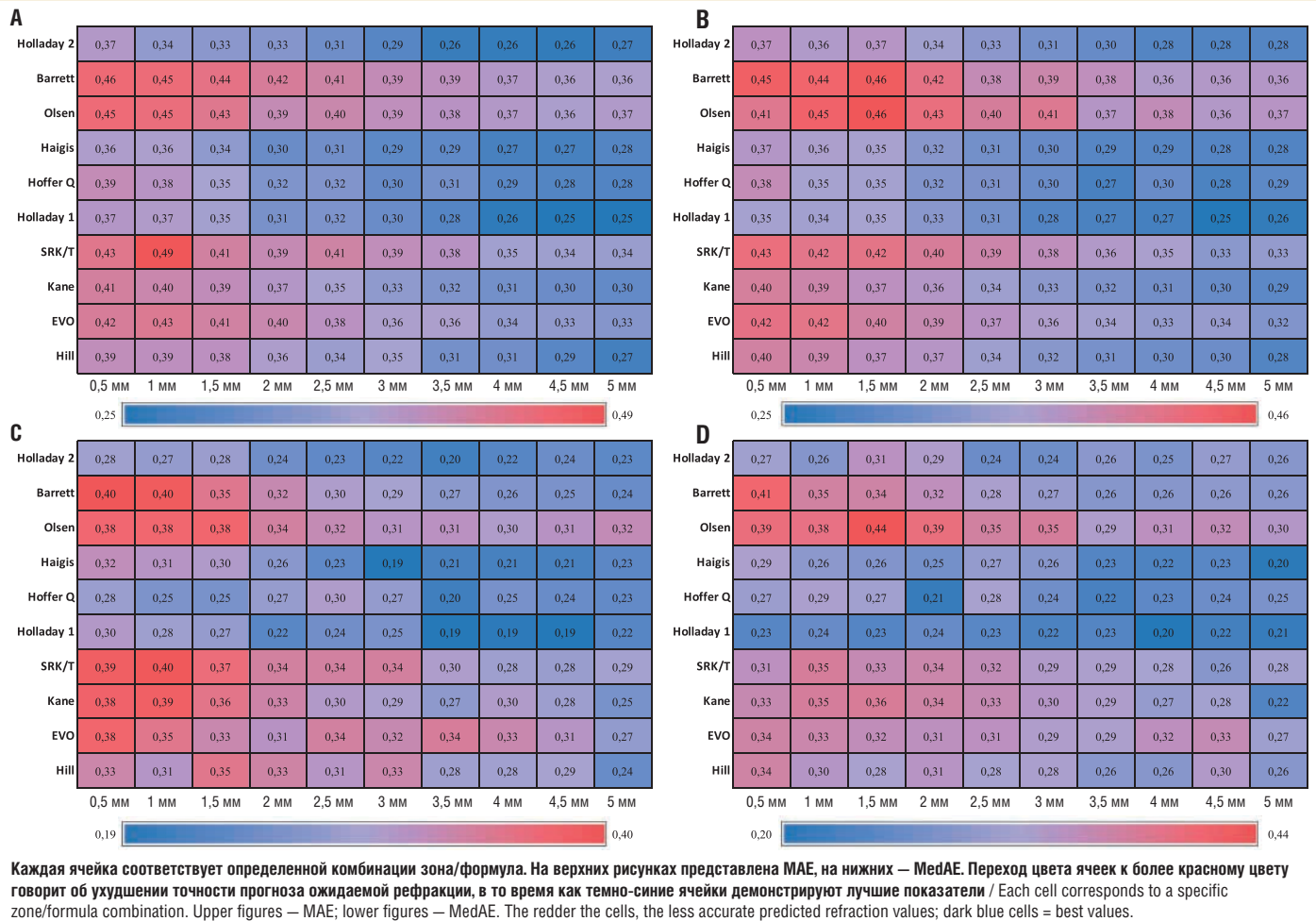


Рис. 4. Средняя абсолютная ошибка (A, B) и срединная абсолютная ошибка (C, D) прогнозирования значений ожидаемой рефракции при центрации по апексу роговицы (A, C) и зрачку (B, D)

Fig. 4. The mean absolute error (A, B) and the median absolute error (C, D) of predicting the values of expected refraction when centered along the apex of the cornea (A, C) and pupil (B, D)

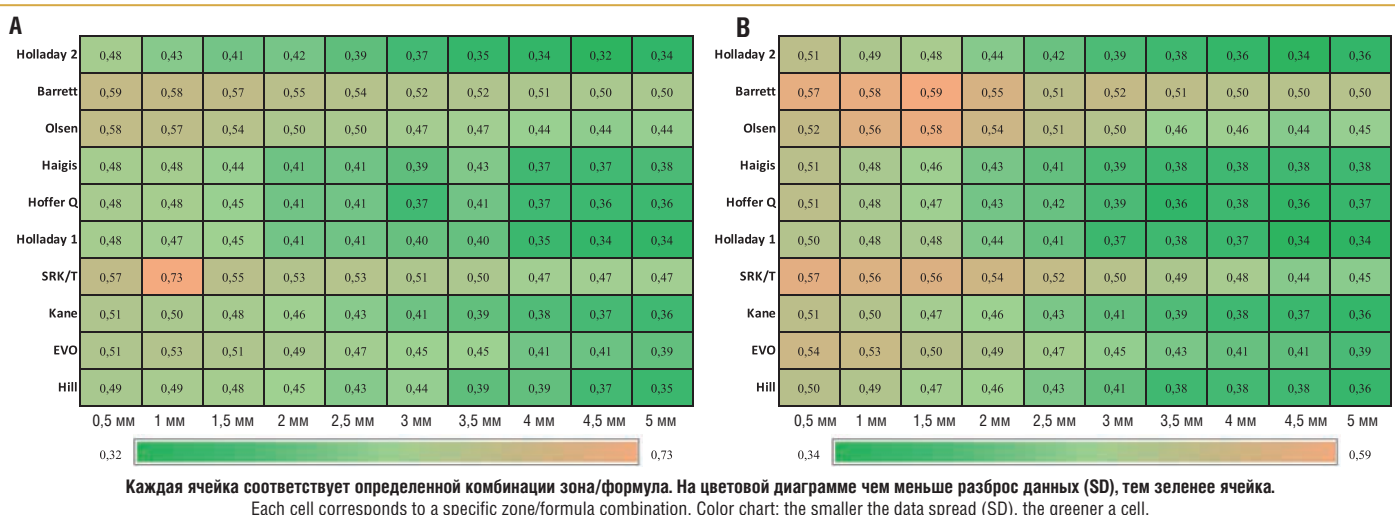


Рис. 5. Стандартное отклонение ожидаемой рефракции при центрации по апексу роговицы (A) и зрачку (B)

Fig. 5. Standard deviation of predicted refraction when centered along the apex of the cornea (A) and pupil (B)

значения TCRP [11, 15, 20–22]. Полученные результаты могут быть объяснены разными значениями отношения радиуса кривизны передней поверхности к задней [15]. При SimK это соотношение зависит от радиуса кривизны только передней поверхности, так как задняя не измеряется, а моде-

лируется при помощи стандартного кератометрического индекса, в то время как при TCRP реальное измерение радиуса кривизны задней поверхности приводит к увеличению ее «отрицательного» вклада и, соответственно, к уменьшению значения общей оптической силы роговицы.

В настоящем исследовании был осуществлен системный подход к расчету оптической силы мИОЛ при хирургии катаракты, где в каждом конкретном случае выполняли расчет сферического эквивалента линзы с использованием одинаковых биометрических параметров, кроме значения кератометрии, которое вводили в формулы по зонам TCRP с Pentacam-HR с использованием метода картирования. Дальнейший статистический анализ позволил определить общую тенденцию для всех формул — чем ближе зона к периферии роговицы, тем меньше значения MAE, MedAE, SD и меньше сдвиг ожидаемой послеоперационной рефракции от нуля независимо от центрации.

Если проанализировать формулы в частности, то в первую очередь можно выделить формулу Holladay 1, которая показала лучшие результаты во всех зонах, особенно в 4,0–5,0 мм. Формулы Holladay 2, Haigis, Hoffer Q продемонстрировали меньшие по сравнению с другими значения MAE, MedAE и SD с минимальными показателями в зонах 3,0–5,0 мм. Следующей по точности идет группа современных формул Kane, EVO и Hill в зонах 4,0–5,0 мм. Остальные формулы (Barrett, Olsen и SKR/T) продемонстрировали высокие значения показателей, характеризующих их точность, во всех зонах, однако также с тенденцией уменьшения их значений к 5-миллиметровой зоне.

Радиус кривизны задней поверхности роговицы не является постоянным значением, следовательно, его игнорирование и стандартизация могут привести к ошибкам измерения и влиять на точность попадания в рефракцию цели. Возможность анализа информации с задней поверхности роговицы долгое время была недоступной, и появившиеся за последние десятилетия новые диагностические технологии, обладающие данной функцией, вывели предоперационную диагностику на новый уровень. Несмотря на это, существующие исследования по сравнению SimK и TCRP в точности расчета оптической силы ИОЛ показывают противоречивые результаты. В некоторых работах [10, 12] было показано, что учет задней поверхности роговицы, в том числе с использованием Scheimpflug-камеры, не дает более точные послеоперационные результаты по сравнению со стандартной кератометрией, а G. Savini et al. [20] продемонстрировали, что при определенном наборе данных использование TCRP может быть более точным, в то время как авторы других исследований считают нецелесообразным использование значений TCRP в расчете ИОЛ в связи с высокими показателями MAE и MedAE [15].

В настоящем исследовании не сравнивались значения SimK и TCRP, а была предпринята попытка определения оптимальных зон TCRP, использование которых при расчете оптической силы мИОЛ может привести к более точному попаданию в рефракцию цели. Привязка к 10 зонам роговицы и использование 10 формул разных поколений с анализом большого количества значений на 1 пациента определяют особенность данной работы. В немногочисленных работах по изучению данного вопроса имеются как совпадения, так и различия результатов по сравнению с настоящим исследованием.

G. Savini et al. [20] сравнили значения различных видов кератометрии, в том числе TCRP, и использовали их для расчета ИОЛ. Показатели TCRP применялись в зонах 2,0 и 3,0 мм в формулах Hoffer Q, Holladay 1 и SKR/T. Как наиболее точную авторы определили формулу SKR/T, которая продемонстрировала меньшие значения MAE (0,34 и 0,35 для зон 2,0 и 3,0 мм соответственно) и MedAE (0,22 и 0,19 для зон 2,0 и 3,0 мм соответственно) и большее количество

пациентов с ожидаемой рефракцией в диапазоне $\pm 0,25$ дптр. В настоящем исследовании формула SKR/T показала сопоставимые данные MAE в указанных зонах, но более высокие значения MedAE (0,34 для обеих зон). Для формул Hoffer Q и Holladay 1 результаты сопоставимы.

В другом исследовании показатели TCRP (нет привязки к зоне), а также SimK использовались в формулах Haigis, Hoffer Q, Holladay 1 и SKR/T. Для сравнения формул была вычислена MedAE, которая составила 0,34, 0,31, 0,29, 0,3 для указанных формул соответственно. Полученные результаты схожи с данными настоящего исследования, если для формул Haigis, Hoffer Q, Holladay 1 их сравнивать с центральными зонами, а для SKR/T — с периферическими [15].

E. Saad et al. [21] сравнили точность различных вариантов кератометрии, используя 3 формулы в зависимости от ПЗО глаза: Hoffer Q (ПЗО менее 22 мм), Holladay 1 (ПЗО от 22 до 26 мм) и SKR/T (от 26 мм). Значения TCRP использовались в зонах 2,0, 3,0, 4,0 и 5,0 мм. Минимальные MAE и MedAE, а также большее количество пациентов с ожидаемой рефракцией в диапазоне $\pm 0,5$ дптр были выявлены при применении TCRP в зоне 4,0 мм, что коррелирует с результатами настоящего исследования. Худшие показатели были определены в зоне 5,0 мм, в то время как по нашим данным в этой зоне все формулы продемонстрировали лучшие результаты.

В указанных работах имплантированная ИОЛ была монофокальной, использовали всего 3–4 формулы, а значения TCRP применяли в небольшом измерительном диапазоне, что может объяснять различие некоторых результатов по сравнению с настоящей работой.

Ограничениями данного исследования являются небольшая выборка пациентов, оценка результатов только по одной модели ИОЛ, ограничение зоны кератометрии до 5 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее точный предоперационный расчет сферического эквивалента мИОЛ с применением значений TCRP возможен при использовании формулы Holladay 1 в зонах 4,0–5,0 мм. Формулы Holladay 2, Haigis, Hoffer Q более эффективны в зонах 3,0–5,0 мм. Для формул Kane, EVO и Hill оптимальные значения TCRP находятся в зонах 4,0–5,0 мм. Формулы Barrett, Olsen и SKR/T нецелесообразно использовать с данными TCRP в связи с высокими значениями MAE, MedAE и SD.

Литература / References

1. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Лих И.А. и др. Особенности расчета оптической силы интраокулярных линз на экстремально коротких глазах. *Офтальмология*. 2022;19(1):91–97.
Pershin K.B., Pashinova N.F., Likh I.A. et al. Intraocular Lenses Optic Power Calculation in Extremely Short Eyes. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):91–97 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2022-1-91-97
2. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Котова Н.А. Сравнение результатов биометрии глаза при использовании различных приборов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;2:53–54. DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.2.53-55
3. Kulikov A.N., Kokareva E.V., Kotova N.A. Comparison of the results of the eye biometrics using different instruments. *Pacific Medical Journal*. 2017;2:53–54 (in Russ.). DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.2.53-55
4. Aksoy M., Asena L., Güngör S.G. et al. Comparison of refractive outcomes using Scheimpflug Holladay equivalent keratometry or IOLMaster 700 keratometry for IOL power calculation. *Int Ophthalmol*. 2021;41:2205–2212. DOI: 10.1007/s10792-021-01781-6
5. Cooke D.L., Cooke T.L. Comparison of 9 intraocular lens power calculation formulas. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:1157–1164. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.06.029
6. Kane J.X., Van Heerden A., Atik A. et al. Intraocular lens power formula accuracy: comparison of 7 formulas. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:1490–1500. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.07.021

6. Melles R.B., Holladay J.T., Chang W.J. Accuracy of intraocular lens calculation formulas. *Ophthalmology*. 2018;125:169–178. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.08.027
7. Бойко Э.В., Винницкий Д.А. Сравнение зрительной реабилитации с применением трифокальных и бифокальных интраокулярных линз (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2018;2:67–74. DOI: 10.25276/0235-4160-2018-2-67-74
8. Boiko E.V., Vinnitskiy D.A. Rehabilitation of patients after implantation of bifocal and trifocal intraocular lens. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2018;2:67–74 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2018-2-67-74
9. Moschos M.M., Chatziralli I.P., Koutsandrea C. Intraocular lens power calculation in eyes with short axial length. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62:692–694. DOI: 10.4103/0301-4738.129791
10. Киселева Т.Н., Оганесян О.Г., Романова Л.И. и др. Оптическая биометрия глаза: принцип и диагностические возможности метода. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017;12(1):35–42. DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-1-35-42
11. Kiseleva T.N., Oganesyanyan O.G., Romanova L.I. et al. Optical biometry of the eye: the principle and the diagnostic potential of the method. *Russian pediatric ophthalmology*. 2017;12(1):35–42 (in Russ.). DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-1-35-42
12. Savini G., Barboni P., Carbonelli M., Hoffer K.J. Accuracy of corneal power measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido-disk corneal topography for intraocular lens power calculation in unoperated eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(5):787–792. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.11.037
13. Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Кожевников Е.Ю. Сравнение различных вариантов кератометрии у пациентов с роговичным астигматизмом. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(2):84–92.
14. Kulikov A.N., Danilenko E.V., Kozhevnikov E.Yu. Comparison of keratometry versions in patients with corneal astigmatism. *Russian ophthalmological journal*. 2022;15(2):84–92 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-84-92
15. Savini G., Barboni P., Carbonelli M., Hoffer K.J. Accuracy of Scheimpflug corneal power measurements for intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(7):1193–1197. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.02.031
16. Seo K.Y., Im C.Y., Yang H. et al. New equivalent keratometry reading calculation with a rotating Scheimpflug camera for intraocular lens power calculation after myopic corneal surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(11):1834–1842. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.11.044
17. Wang Q., Savini G., Hoffer K.J. et al. Comprehensive Assessment of the Precision and Agreement of Anterior Corneal Power Measurements Obtained Using 8 Different Devices. *PLoS One*. 2012;7(9):e45607. DOI: 10.1371/journal.pone.0045607
18. Savini G., Hoffer K.J., Schiano L.D., Ducoli P. Simulated Keratometry Versus Total Corneal Power by Ray Tracing. *Cornea*. 2017;36(11):1368–1372. DOI: 10.1097/ico.0000000000001343
19. Mukhija R., Gupta N. Advances in anterior segment examination. *Community Eye Health*. 2019;32(107):S5. PMID: 32123483
20. Kanclerz P., Khoramnia R., Wang X. Current developments in corneal topography and tomography. *Diagnostics*. 2021;11(8):1466. DOI: 10.3390/diagnostics11081466
21. Fan R., Chan T.C., Prakash G., Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(2):133–146. DOI: 10.1111/ceo.13136
22. Savini G., Hoffer K.J. Pentacam equivalent K-reading [letter]. *J Refract Surg*. 2010;26:388–389. DOI: 10.3928/1081597X-20100423-01
23. Savini G., Barboni P., Carbonelli M., Hoffer K.J. Comparison of methods to measure corneal power for intraocular lens power calculation using a rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(4):598–604. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.11.022
24. Saad E., Shammas M.C., Shammas H.J. Scheimpflug corneal power measurements for intraocular lens power calculation in cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):460–467. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.04.035
25. Næser K., Savini G., Bregnhøj J.F. Corneal powers measured with a rotating Scheimpflug camera. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(9):1196–1200. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307474

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Петросян Юрий Микаелович — врач-офтальмолог СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России»; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21а; аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-4081-0078

Бойко Эрнест Витальевич — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России»; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21а; заведующий кафедрой 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 0000-0002-7413-7478

Шухаев Сергей Викторович — к.м.н., врач-офтальмолог СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России»; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21а; ORCID iD 0000-0001-7047-615X

Литвин Ирина Богдановна — к.м.н., доцент, заведующая научно-образовательным отделом СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России»; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21а; доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-1549-3341

Контактная информация: Петросян Юрий Микаелович, e-mail: petrosyan.yurij@yandex.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.03.2024.

Поступила после рецензирования 10.04.2024.

Принята в печать 06.05.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Yurii M. Petrosyan — Ophthalmologist, St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21a, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; postgraduate student of the Department of Ophthalmology, North West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4081-0078

Ernest V. Boiko — Dr. Sc. (Med.) Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Director, St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21a, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; Head 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 0000-0002-7413-7478

Sergei V. Shukhaev — C. Sc. (Med.), Ophthalmologist, St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21a, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7047-615X

Irina B. Litvin — C. Sc. (Med.), Assistant Professor, Head of the Scientific and Educational Department, St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21a, Yaroslav Gashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Ophthalmology, North West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1549-3341

Contact information: Yurii M. Petrosyan, e-mail: petrosyan.yurij@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 18.03.2024.

Revised 10.04.2024.

Accepted 06.05.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-2

Показатели «целевого» уровня внутриглазного давления у пациентов с разными стадиями глаукомы низкого давления

Е.А. Егоров¹, А.В. Куроедов^{1,2}, П.Ч. Завадский³, А.А. Витков⁴, Н.А. Бакунина^{5,6},
Д.А. Барышникова⁷, И.А. Булах⁸, О.Г. Зверева^{9,10}, С.А. Зубашева¹¹, А.Б. Галимова¹²,
О.В. Гапонько^{1,2}, А.М. Гетманова¹³, А.А. Гусаревич^{14,15}, В.Е. Корелина¹⁶, С.Н. Ланин¹⁷,
Е.А. Степанова¹⁸, Т.В. Чернякова^{1,19}, А.П. Шахалова²⁰, Ю.И. Рожко²¹, Н. Yuan²², X. Sun²³,
L. Wu²⁴, M. Bozic^{25,26}, S.L. Ferkova^{27,28}, А.Б. Захидов²⁹

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

²ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Москва, Российская Федерация

³ООО «СП», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», Москва, Российская Федерация

⁵Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

⁶ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁷ОКДЦ ПАО «Газпром», Москва, Российская Федерация

⁸ООО МЦ «Ивастремед», Иваново, Российская Федерация

⁹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Российская Федерация

¹⁰ГАОУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка», Казань, Российская Федерация

¹¹ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» Минобороны России, Москва, Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

¹³ГАОУЗ «Брянская областная больница № 1», Брянск, Российская Федерация

¹⁴ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁵ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», Новосибирск, Российская Федерация

¹⁶ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁷КГБУЗ «ККОКБ им. профессора П.Г. Макарова», Красноярск, Российская Федерация

¹⁸ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Российская Федерация

¹⁹ФГКУ «52 КДЦ» Минобороны России, Москва, Российская Федерация

²⁰ЦЛКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород, Российская Федерация

²¹ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», Гомель, Республика Беларусь

²²Вторая дочерняя больница Харбинского медицинского университета, Харбин, Китайская Народная Республика

²³Университет Фудань, Шанхай, Китайская Народная Республика

²⁴Пекинский Университет, Пекин, Китайская Народная Республика

²⁵Медицинский университет Белграда, Белград, Сербия

²⁶Университетский клинический центр Сербии, Белград, Сербия

²⁷Офтальмологический центр Euromedix Betliarska, Братислава, Словакия

²⁸Больница Малацки, Малацки, Словакия

²⁹Глазная клиника "SAIF-OPTIMA", Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить уровень «целевого» внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с глаукомой низкого давления (ГНД) в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы: в итоговый протокол многоцентрового научно-аналитического выборочного комбинированного исследования, проведенного в 6 странах (Россия, Китай, Беларусь, Сербия, Словакия и Узбекистан) на 25 клинических базах, были включены данные 269 пациентов. Стадия глаукомы была подтверждена данными офтальмоскопии, и/или фундус-фотографирования, и/или оптической когерентной томографии, и/или Гейдельбергской томографии и стандартной автоматической периметрии (САП). Исследовали остроту зрения, определяли клиническую рефракцию, измеряли тонометрический уровень ВГД (тонометрия по Маклакову грузом 10 г, европеоидная популяция) и результат рефракметрии по Гольдману (азиатская популяция).

Результаты исследования: возраст пациентов с ГНД на момент установления диагноза был на несколько лет меньше, чем у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Наибольший прирост прогрессирования глаукомы был установлен за счет пациентов с далеко зашедшей стадией заболевания (+91,4%), в то время как пациентов с I и II стадиями стало меньше на 5,5 и 23,4% соответственно. У пациентов с I стадией ГНД уровень офтальмотонуса при измерении методом Маклакова был понижен на 19,9% (от исходных значений), при измерении по Гольдману — на 16,6%, а у больных со II и III стадиями — на 17,1 и 9,4% (в среднем на 14,1%) и на 21,9 и 9,3% (в среднем на 15,3%) соответственно. Лишь среди пациентов с далеко зашедшей стадией ГНД скорость прогрессирования была выше у лиц с отягощенной наследственностью — примерно в 7 раз ($p=0,016$; $U=2,416$).

Заключение: вне зависимости от стадии заболевания наблюдается тенденция: чем ниже исходные значения уровня ВГД, тем меньше его получается снизить к моменту финального исследования. Среднее понижение уровня офтальмотонуса за весь период наблюдения (независимо от стадии ГНД) составило 16,5%. Офтальмотонус пациентов с ГНД на фоне проводимого лечения в среднем на 2–4 мм рт. ст. ниже аналогичных показателей у лиц с ПОУГ, что подразумевает необходимость коррекции текущих алгоритмов, касающихся определения их «целевых» значений для этой группы пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома низкого давления, давление «цели», прогрессирование, тонометрия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Егоров Е.А., Куроедов А.В., Завадский П.Ч., Витков А.А., Бакунина Н.А., Барышникова Д.А., Булах И.А., Зверева О.Г., Зубашева С.А., Галимова А.Б., Гапонько О.В., Гетманова А.М., Гусаревич А.А., Корелина В.Е., Ланин С.Н., Степанова Е.А., Чернякова Т.В., Шахалова А.П., Рожко Ю.И., Yuan Н., Sun X., Wu L., Bozic M., Ferkova S.L., Захидов А.Б. Показатели «целевого» уровня внутриглазного давления у пациентов с разными стадиями глаукомы низкого давления. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):9–19. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-2

Target intraocular pressure level in patients with different stages of low tension glaucoma

E.A. Egorov¹, A.V. Kuroyedov^{1,2}, P.Ch. Zavadskiy³, A.A. Vitkov⁴, N.A. Bakunina^{5,6}, D.A. Baryshnikova⁷, I.A. Bulakh⁸, O.G. Zvereva^{9,10}, S.A. Zubasheva¹¹, A.B. Galimova¹², O.V. Gaponko^{1,2}, A.M. Getmanova¹³, A.A. Gusarevich^{14,15}, V.E. Korelina¹⁶, S.N. Lanin¹⁷, E.A. Stepanova¹⁸, T.V. Chernyakova^{1,19}, A.P. Shakhlova²⁰, Yu.I. Razhko²¹, H. Yuan²², X. Sun²³, L. Wu²⁴, M. Bozic^{25,26}, S.L. Ferkova^{27,28}, A.B. Zakhidov²⁹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³SP LLC, St. Petersburg, Russian Federation

⁴M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

⁵RUDN University, Moscow, Russian Federation

⁶Pirogov City Clinical Hospital No.1, Moscow, Russian Federation

⁷Sectoral Clinical Diagnostic Center of the Gazprom PJSC, Moscow, Russian Federation

⁸Ivastramed Medical Center LLC, Ivanovo, Russian Federation

⁹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

¹⁰E.V. Adamyuk Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Kazan, Russian Federation

¹¹Treatment and Diagnostic Center No. 9 of the Ministry of Defense, Moscow, Russian Federation

¹²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

¹³Bryansk Regional Hospital No. 1, Bryansk, Russian Federation

¹⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁵Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the city of Novosibirsk, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁶North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁷Professor P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁸Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁹52 Consulting and Diagnostic Center of the Ministry of Defense, Moscow, Russian Federation

²⁰Tonus Amaris Medical Clinical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

²¹Republican Scientific Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

²²The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, People's Republic of China

²³Fudan University, Shanghai, People's Republic of China

²⁴Peking University, Beijing, People's Republic of China

²⁵Medicine University of Belgrade, Belgrade, Serbia

²⁶University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

²⁷Ophthalmocenter Euromedix Betliarska, Bratislava, Slovakia

²⁸Malacky Hospital, Malacky, Slovakia

²⁹Eye Clinic SAIF-OPTIMA, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

Aim: to determine a level of "target" intraocular pressure (IOP) in patients with normal-tension glaucoma (NTG), depending on the disease stage.

Patients and Methods: a final protocol of a multicenter scientific analytical selective combined study conducted in 6 countries (Russia, China, Belarus, Serbia, Slovakia and Uzbekistan) at 25 clinical centers included data from 269 patients. The stage of glaucoma was confirmed by ophthalmoscopy and/or fundus photography and/or optical coherence tomography and/or Heidelberg tomography, and standard automatic perimetry (SAP). Visual acuity was examined, clinical refraction was determined, a tonometric level of IOP was measured (Maklakov tonometry with a 10 g load, Caucasian population), and Goldman tonometry results (Asian population) were evaluated.

Results: at diagnosis, patients with NTG were several years younger than those with primary open-angle glaucoma (POAG). The greatest increase in glaucoma progression was reported in patients with the advanced disease (+91.4%), while a number of patients with stages I and II decreased by 5.5% and 23.4%, respectively. In patients with mild NTG (stage I), IOP level reduced by 19.9% and 16.6% from the initial values when measured by Maklakov and by Goldman methods, respectively. In patients with stages II и III, the parameter values decreased by 17.1% and 9.4% (on average, by 14.1%), as well as by 21.9% and 9.3% (on average, by 15.3%), respectively. Only among patients with advanced NTG, the progression rate was approximately 7 times higher in individuals with the appropriate family history ($p=0,016$; $U=2,416$).

Conclusion: regardless of the disease stage, the lower an initial IOP level, the less it can be reduced towards the final examination. During the entire follow-up period, an average decrease in the IOP level was 16.5% regardless of the NTG stage. Due to the treatment provided, IOP in NTG patients was on average 2–4 mm Hg lower than that in individuals with POAG. Thus, current guidelines to determine "target" values of the parameter in this group of patients should be amended.

KEYWORDS: normal-tension glaucoma, "target" intraocular pressure, glaucoma progression, tonometry.

FOR CITATION: Egorov E.A., Kuroyedov A.V., Zavadskiy P.Ch., Vitkov A.A., Bakunina N.A., Baryshnikova D.A., Bulakh I.A., Zvereva O.G., Zubasheva S.A., Galimova A.B., Gaponko O.V., Getmanova A.M., Gusarevich A.A., Korelina V.E., Lanin S.N., Stepanova E.A., Chernyakova T.V., Shakhlova A.P., Razhko Yu.I., Yuan H., Sun X., Wu L., Bozic M., Ferkova S.L., Zakhidov A.B. Target intraocular pressure level in patients with different stages of low tension glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):9–19 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-2

ВВЕДЕНИЕ

В трудах профессора A. von Graefe (1857), посвященных построению классификации и разным методам лечения глаукомы, можно найти упоминание о том, что экскавация диска зрительного нерва (ДЗН) может возникать и без повышения офтальмотонуса [1].

Вместе с тем другой корифей глаукоматологии — профессор F. Donders «модифицировал» это мнение (что подтверждает и сам A. von Graefe, и с чем он был вынужден согласиться позже в своих публикациях в 1862 и 1869 гг.), уточнив, что повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) сопровождает любую глаукому, и различия следует искать в неодинаковой устойчивости ДЗН к такой компрессии [2–4].

Дискуссия на протяжении более чем полутора веков по этому поводу периодически возобновлялась, причем высказывались зачастую диаметрально противоположные мнения. Одной из таких точек зрения стало убеждение, что глаукома и повышение ВГД — это синонимы. Например, W. Leydhecker et al. (1958) определили нормы уровня ВГД, и с их легкой руки пациентам с офтальмотонусом ≥ 21 мм рт. ст. (Po) стали диагностировать глаукому (и назначать лечение, независимо от наличия каких-либо признаков глаукомного поражения), а пациентам с давлением ≤ 20 мм рт. ст. лечение не назначалось [5]. В рамках исследований других авторов также обсуждалась цифра пороговых значений офтальмотонуса (19 или 20 мм рт. ст.), но было принято решение остановиться на 21 мм рт. ст. [6, 7].

Такое столкновение мнений на рубеже веков привело к формированию гипотезы о существовании так называемой «ВГД-независимой» (или «тензионезависимой», были предложены и другие названия) формы глаукомы как проявления обычной первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) (либо некоего гетерогенного заболевания, патологическая картина которого базируется не только на показателях офтальмотонуса). Наиболее подробно в отечественной печати это отражено в монографии академика А.П. Нестерова (1995) и ряде других работ двух последних десятилетий, что стало возможным по причине качественного скачка научно-технического прогресса [8–23].

Самое глубинное понимание данной проблемы представил профессор В.В. Волков в серии работ, основанных на уникальном эксперименте, где он разграничил возможности разных методов диагностики глаукомы с так называемым псевдонормальным давлением, объяснив концепцию патогенеза глаукомы, согласно которой глаукомная оптическая нейропатия развивается в результате прогиба решетчатой мембраны / пластинки склеры из-за нарушения трансмембранного градиента давления между внутриглазным и тканеликворным давлением, доказав тем самым необходимость офтальмоскопического (и аппаратного) обследования пациентов с данным заболеванием [24, 25].

Другим направлением стало изучение клинко-эпидемиологических показателей офтальмотонуса у пациентов с глаукомой (в том числе и у больных с глаукомой низкого давления (ГНД)) и здоровых лиц, которые определили ряд нормативных значений этого показателя гидродинамического баланса глаза. В частности, были определены средние значения уровня ВГД в норме (с учетом трех зон его распределения) — низкая зона, средняя и высокая, что натолкнуло

исследователей на мысль о том, что пациенты с изначально низким уровнем офтальмотонуса могут быть потенциальными кандидатами на развитие ГНД [26–31].

В свою очередь, текущая классификация ПОУГ все еще включает в себя 4 состояния: простую ПОУГ, псевдоэксфолиативную и пигментную глаукомы, а также ГНД. Это подразумевает применение усредненных абсолютных значений понижения уровня ВГД у всех этих пациентов и определяет нормы понижения уровня ВГД у лиц с ГНД (на фоне разных сроков использования медикаментозных топических режимов лечения)^{1,2} [32, 33].

Например, было установлено, что препараты, используемые в монотерапии (β -адреноблокаторы (БАБ), как селективные, так и неселективные, α -агонисты и аналоги простагландинов), снижают уровень ВГД у пациентов с ГНД на 13,5–20%, комбинация дорзоламид + тимолол (фиксированная комбинация) — на 23,7%, бримонидин и тимолол (раздельное применение) — на 23%, что ниже известных возможностей понижения уровня ВГД для разных классов и групп препаратов для лиц с классической ПОУГ [34–40].

При этом S.S. Nayreh et al. [4] показали, что применение топических БАБ является независимым фактором риска прогрессирования изменений поля зрения и усугубляет ночную артериальную гипотензию у пациентов с ГНД. Так, у пациентов, использующих эту группу препаратов, наблюдались значительно большее процентное снижение диастолического артериального давления (ДАД) в ночное время ($p=0,028$), более низкое минимальное ночное ДАД ($p=0,072$), более низкая минимальная ночная частота сердечных сокращений ($p=0,002$), чем у тех, кто топическими БАБ не пользовался. При этом у больных с ГНД, получавших БАБ, было отмечено значительное прогрессирование изменений поля зрения по сравнению с теми, кто не получал такие препараты ($p=0,0003$).

Также было установлено, что при продолжительном наблюдении за пациентами с ГНД (12 лет) снижение ВГД относительно исходных значений у пациентов с прогрессирующей формой заболевания ($n=56$) составило всего $14,8 \pm 11,2\%$ (у тех, у кого глаукома носила стабилизированный характер, — на $19 \pm 9,4\%$ ($n=65$)) [41]. Эти данные были также подтверждены другими исследователями: по результатам 18-летнего наблюдения за группой пациентов с ГНД средняя степень понижения уровня офтальмотонуса составила только $10,1 \pm 9$ ($-12,5$ – $30,4$)% от исходных значений [42].

В связи с вышесказанным представляется актуальным установление «целевых» значений офтальмотонуса у пациентов с этой формой ПОУГ.

Цель исследования: определение уровня «целевого» давления у пациентов с ГНД в зависимости от стадии заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В итоговый протокол многоцентрового научно-аналитического выборочного комбинированного исследования, проведенного в 6 странах (Россия, Китай, Беларусь, Сербия, Словакия и Узбекистан) на 25 клиникских базах, были включены данные 269 пациентов (269 глаз или один глаз одного пациента, 185 женщин и 84 мужчины, что состави-

¹ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). WHO Version for; 2016. (Электронный ресурс.) URL: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/H40-H42> (дата обращения: 03.01.2025).

² Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. 2024. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/96_2 (дата обращения: 06.01.2025).

ло 78,4% от всех исходно полученных результатов (часть данных не учитывалась по причине неполного объема представленных данных или некорректного заполнения анкеты). Из них европеоидами были 205 (76,2%) человек (95 женщин и 44 мужчины), азиатами — 64 (23,8%) человека (39 женщин и 25 мужчин) ($p=0,163$, $\chi^2=1,95$). В выборку было включено одинаковое количество правых и левых глаз среди мужчин и женщин (139 (51,7%) левых глаз, из них 99 глаз принадлежали пациентам-европеоидам и 40 — азиатам; 130 (48,3%) правых глаз, 106 и 24 соответственно ($p=0,0654$)).

Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием. Всем пациентам было проведено одномоментное стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно проводили опрос пациентов и изучали медицинскую документацию (ретроспективный этап исследования). Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с диагностическими критериями и подтвержден специальными методами исследования. Стадию глаукомы на момент постановки диагноза устанавливали по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии).

Стадию глаукомы на момент включения пациентов в исследование определяли по данным офтальмоскопии, и/или фундус-фотографирования, и/или оптической когерентной томографии, и/или Гейдельбергской томографии и стандартной автоматической периметрии (САП), выполненной на приборах Humphrey 745i/750i (Carl Zeiss Meditec Inc., США), с использованием программы пороговой периметрии SITA Threshold 24-2. При анализе результатов САП определяли среднюю светочувствительность сетчатки (mean deviation, MD) и ее стандартное отклонение (pattern standard deviation, PSD). Исследовали остроту зрения, определяли клиническую рефракцию, измеряли уровень ВГД (тонометрия по Маклакову грузом 10 г, европеоидная популяция) и тонометрия по Гольдману (азиатская популяция). Уровень ВГД был документирован на момент диагностирования глаукомы и на момент включения в исследование, а все учтенные измерения на момент включения пациентов в исследование выполняли в интервале с 10:00 до 12:00 и на фоне применения местной гипотензивной терапии (в случае ее использования).

Критерии включения: пациенты любого пола с ГНД в возрасте на момент диагностирования ПОУГ старше 40 лет; пациенты с миопией <6,0 дптр или гиперметропией <5,0 дптр и астигматизмом <3,0 дптр.

Критерии исключения: иные формы ПОУГ, кроме указанной выше; выраженные помутнения оптических сред, препятствующие корректному выполнению тонометрии и осмотру глазного дна; тяжелые формы патологии сетчатки и зрительного нерва неглаукомной природы, травматические повреждения органа зрения, сопровождающиеся потерей предметного зрения; хирургическое офтальмологическое лечение в анамнезе, проведенное менее чем за 6 мес. до включения пациента в исследование и прошедшее с осложнениями (например, разрыв задней капсулы хрусталика и пограничной гиалоидной мембраны с потерей стекловидного тела); послеоперационные состояния, травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову или Гольдману; сахарный диабет и другие заболевания, требующие гормональной терапии (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких).

Статистическая обработка полученных данных была проведена одним исследователем с использованием программ Statistica (версия 10,0; StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics (версия 20,0; IBM Company, США) с последующей выборочной проверкой полученных результатов и обсуждением с коллегами. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены как медиана и нижний и верхний квартили (Me [Q1; Q3]). Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскела — Уоллеса. При отличном от нормального распределении параметров для сравнения нескольких независимых выборок применяли Z-аппроксимацию U-критерия Манна — Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений — Z-аппроксимацию T-критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены сведения о возрасте пациентов, продолжительности анамнеза и прогрессирования заболевания.

На момент верификации диагноза возраст пациентов варьировал от 50 до 70 лет (медиана 58 лет), на момент финального исследования — от 51,5 года до 76 лет (медиана 62 года), а коридор значений показателя продолжительности анамнеза заболевания составил от 1 до 7 лет (медиана 2 года).

Таблица 1. Данные о возрасте, продолжительности анамнеза и количестве пациентов в зависимости от стадии заболевания

Table 1. Age, duration of anamnesis and number of patients depending on the disease stage

Стадия глаукомы Glaucoma stage	На момент верификации диагноза At the diagnosis verification		На момент финального исследования At the final examination		Продолжительность анамнеза, годы / Duration of anamnesis, years
	количество пациентов / number of patients	возраст пациентов, годы / age of patients, years	количество пациентов / number of patients	возраст пациентов, годы / age of patients, years	
Начальная (I) / Mild (I)	127	57 [50; 65]	120	57 [51; 64]	1 [1; 3]
Развитая (II) / Moderate (II)	107	59 [53; 65]	82	66 [63; 69]	3 [1; 5]
Далеко зашедшая (III) / Advanced (III)	35	63 [56; 70]	67	69 [62; 76]	4 [2; 7]
Все пациенты / All patients	269	58 [51; 65]	269	62 [64; 69]	2 [1; 5]

Следует особо подчеркнуть, что возраст пациентов с ГНД на момент установления диагноза отличается на несколько лет (в меньшую сторону) от такового у больных с «классической» ПОУГ, что было отмечено нами ранее на основании анализа результатов многочисленных исследований [43, 44].

В свою очередь, установленный небольшой анамнез болезни, составивший в среднем 2 [1; 5] года, объясняется традиционными сложностями поиска исходных и промежуточных результатов исследований пациентов, которые не сохраняются при более продолжительном этапе наблюдения. Кроме этого, следует обратить внимание на разную продолжительность анамнеза у пациентов с разными стадиями глаукомы (она увеличивалась по мере увеличения стадии ГНД).

Наибольший прирост прогрессирования глаукомы за это время произошел благодаря пациентам с далеко зашедшей стадией заболевания за счет лиц с начальной и развитой стадиями (+91,4%), в то время как пациентов с I и II стадиями стало меньше на 5,5 и 23,5% соответственно. Эти данные подтверждаются изменениями показателей поля зрения (табл. 2).

Согласно этим данным динамика за весь период для пациентов с начальной стадией ГНД составила -0,24 [-1,86; 0,38] дБ, для лиц с развитой стадией — -0,50 [-3,35; 1,89] дБ, а для больных с III стадией была наиболее выраженной, составив -1,21 [-3,04; 0,00] дБ ($p_{1,2}=0,878$, $U_{1,2}=0,153$; $p_{1,3}=0,047$, $U_{1,3}=1,982$; $p_{2,3}=0,154$, $U_{2,3}=1,427$). Следует обратить внимание на то, что и периоды наблюдения для разных стадий различались более чем на 1 год.

Следующим предметом нашего анализа стали уровни офтальмотонуса. В таблице 3 приведены данные уровня ВГД на момент диагностирования заболевания и на момент проведения финального обследования. Предварительно были проанализированы данные толщины роговицы в центральной оптической зоне: для лиц, которым тонометрия проводилась методом Маклакова, она составила

529 [507; 550] мкм, а для пациентов, которым измерение выполнялось по Гольдману, — 524,5 [505; 546] мкм ($p>0,05$). Среднее значение для всех больных составило 528 [506; 548] мкм, для пациентов с начальной стадией глаукомы — 526,5 [506; 549] мкм, с развитой — 531 [512; 548] мкм, с далеко зашедшей — 525 [501; 548] мкм. Отсутствие статистически значимых различий между группами по показателю ЦТР позволило нам проводить дальнейший анализ без каких-либо поправок.

Во всех случаях были установлены статистически значимые внутригрупповые различия на момент верификации диагноза и на фоне лечения при измерении тонометром Маклакова и Гольдмана (в зависимости от стадии глаукомы). Средние значения уровня офтальмотонуса составили 19 [18; 21] и 16,0 [14; 17] мм рт. ст. и 16,5 [14; 18] и 14 [12; 16] мм рт. ст. соответственно, при сопоставимых значениях по стадиям болезни, что в целом соответствует рекомендованным значениям уровня ВГД для больных с далеко зашедшей стадией ПОУГ¹. На основании представленных в таблице 3 данных можно уверенно говорить о полученных «целевых» показателях офтальмотонуса, достигнутых для пациентов с начальной глаукомой, в то время как к данным лиц с поздними стадиями заболевания (и в большей степени к значениям больных с далеко зашедшей стадией глаукомы) относиться следует с определенной степенью осторожности, во-первых, по причине небольшого числа лиц, включенных в исследование, а во-вторых, потому, что при значениях уровня ВГД 16 [14; 17] и 14 [12; 16] мм рт. ст. (по Маклакову и Гольдману соответственно) в эту группу добавились 91,4% пациентов, у которых установлено прогрессирование.

Мы ранее уже систематизировали данные о том, что у пациентов с «классической» ПОУГ чем более выражена стадия заболевания на момент ее диагностирования, тем более высокий уровень ВГД ей соответствует, в то время как при анализе полученных нами ранее данных такие результаты были отмечены лишь при сравнении пациентов с I и III

Таблица 2. Значения периметрических индексов (MD и PSD, дБ) в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза

Table 2. Perimetric indices (MD and PSD, dB) depending on the disease stage at the diagnosis

Стадия глаукомы Glaucoma stage	На момент верификации диагноза At the diagnosis verification		На момент финального исследования At the final examination		p
	MD	PSD	MD	PSD	
Начальная (I) Mild (I)	-3,2 [-4,3; -2,3]	3,8 [2,4; 5,4]	-3,3 [-5,5; -2,0]	3,8 [5,8; 2,8]	$p_{(MD)}=0,001$ $T_{(MD)}=3,219$ $p_{(PSD)}=0,602$ $T_{(PSD)}=0,521$
Развитая (II) Moderate (II)	-8,6 [-10,1; -7,3]	7,9 [5,4; 10,6]	-9,1 [-12,0; -6,3]	9,3 [6,7; 12,3]	$p_{(MD)}=0,019$ $T_{(MD)}=2,345$ $p_{(PSD)}<0,001$ $T_{(PSD)}=5,188$
Далеко зашедшая (III) Advanced (III)	-15,2 [-19,2; -13,6]	10,3 [7,1; 11,8]	-17,8 [-22,7; -14,2]	10,2 [7,2; 11,9]	$p_{(MD)}<0,001$ $T_{(MD)}=3,462$ $p_{(PSD)}=0,001$ $T_{(PSD)}=3,219$
Все пациенты All patients	-6,5 [-9,9; -3,2]	5,6 [3,6; 8,9]	-6,8 [-11,9; -3,7]	6,3 [3,7; 9,8]	$p_{(MD)}<0,001$ $T_{(MD)}=4,759$ $p_{(PSD)}=0,259$ $T_{(PSD)}=1,128$

Таблица 3. Данные офтальмотонуса на момент диагностирования ГНД и на момент проведения финального обследования в зависимости от стадии заболевания на момент диагностирования**Table 3.** IOP values at the NTG diagnosis and the final examination depending on the disease stage at the time of diagnosis

Стадия глаукомы Glaucoma stage	Уровень ВГД, мм рт. ст. / IOP, mmHg				p
	на момент верификации диагноза at the diagnosis verification		на момент финального исследования at the final examination		
	по Маклакову, Pt Maklakov tonometry, Pt	по Гольдману, Po Goldman tonometry, Po	по Маклакову, Pt Maklakov tonometry, Pt	по Гольдману, Po Goldman tonometry, Po	
Начальная (I) Mild (I)	19 [18; 20,5] (n=84)	17 [14; 19] (n=43)	15 [14; 17] (n=84)	14 [13; 16] (n=43)	$p_{(Pt)} < 0,001$ $T_{(Pt)} = 7,587$ $p_{(Po)} < 0,001$ $T_{(Po)} = 4,604$
Развитая (II) Moderate (II)	19 [18; 21] (n=67)	17 [15,5; 19] (n=40)	16 [14; 17] (n=67)	15 [14; 16] (n=40)	$p_{(Pt)} < 0,001$ $T_{(Pt)} = 6,918$ $p_{(Po)} < 0,001$ $T_{(Po)} = 4,378$
Далеко зашедшая (III) Advanced (III)	19,5 [19; 21] (n=12)	14 [13; 18] (n=23)	17,5 [13,5; 18] (n=12)	12 [11; 15] (n=23)	$p_{(Pt)} = 0,006$ $T_{(Pt)} = 2,706$ $p_{(Po)} = 0,016$ $T_{(Po)} = 2,408$
Все пациенты All patients	19 [18; 21] (n=163)	16,5 [14; 18] (n=106)	16 [14; 17] (n=163)	14 [12; 16] (n=106)	$p_{(Pt)} < 0,001$ $T_{(Pt)} = 10,607$ $p_{(Po)} < 0,001$ $T_{(Po)} = 6,780$
p	$p_{1,2} = 0,616$ $U_{1,2} = 0,502$ $p_{1,3} = 0,551$ $U_{1,3} = 0,596$ $p_{2,3} = 0,431$ $U_{2,3} = 0,787$	$p_{1,2} = 0,706$ $U_{1,2} = 0,377$ $p_{1,3} = 0,040$ $U_{1,3} = 2,053$ $p_{2,3} = 0,012$ $U_{2,3} = 2,506$	$p_{1,2} = 0,514$ $U_{1,2} = 0,653$ $p_{1,3} = 0,235$ $U_{1,3} = 1,187$ $p_{2,3} = 0,363$ $U_{2,3} = 0,909$	$p_{1,2} = 0,054$ $U_{1,2} = 1,927$ $p_{1,3} = 0,103$ $U_{1,3} = 1,632$ $p_{2,3} = 0,007$ $U_{2,3} = 2,683$	—

стадиями глаукомы (при измерении уровня ВГД по Гольдману, $p = 0,040$; $U = 2,053$) [45–54].

Важным, на наш взгляд, является то, что, вне зависимости от стадии, наблюдается тенденция: чем ниже исходные значения уровня ВГД, тем меньше его получилось снизить к моменту финального исследования. Так, у пациентов с I стадией ГНД уровень офтальмотонуса при измерении методом Маклакова был снижен на 19,9% (от исходных значений), при измерении по Гольдману — на 16,6% (в среднем на 18,8%), а у больных со II и III стадиями — на 17,1 и 9,4% соответственно (в среднем на 14,1%) и 21,9 и 9,3% (в среднем на 15,3%) соответственно.

Далее мы остановились на характеристике прогрессирования заболевания в зависимости от наличия фактора наследственности (табл. 4). На основании данных опроса было установлено, что она была отягощена у 96 (35,7%) из 269 пациентов. Анализ данного фактора согласно расовой принадлежности показал, что в азиатской популяции он ниже (9 (14%) человек), чем у европеоидов (87 (42,3%) человек).

Согласно представленным в таблице 4 данным лишь среди пациентов с далеко зашедшей стадией ГНД скорость прогрессирования в несколько раз (приблизительно в 7) была выше у лиц с отягощенной наследственностью

Таблица 4. Динамика изменения показателя MD (дБ) в зависимости от фактора наследственности и стадии ГНД на момент ее диагностирования**Table 4.** MD values (dB) depending on the family history and the NTG stage at diagnosis

Стадия глаукомы на момент постановки диагноза / Glaucoma stage at diagnosis	Наследственность не отягощена No family history of NTG	Наследственность отягощена Family history of NTG	p
Начальная (I) / Mild (I)	-0,40 [-2,20; 0,38] (n=75)	-0,09 [-0,91; -0,41] (n=52)	$p = 0,275$ $U = 1,091$
Развитая (II) / Moderate (II)	-0,20 [-2,39; 2,38] (n=72)	-1,80 [-4,55; 1,41] (n=35)	$p = 0,083$ $U = 1,783$
Далеко зашедшая (III) / Advanced (III)	-0,43 [-2,31; 0,14] (n=26)	-3,04 [-4,48; -2,32] (n=9)	$p = 0,016$ $U = 2,416$
Все пациенты / All patients	-0,35 [-2,26; 0,72] (n=173)	-0,43 [-3,20; 0,42] (n=96)	$p = 0,334$ $U = 0,966$

Таблица 5. Применяемые режимы лечения на момент финального обследования пациентов**Table 5.** Treatment regimens at the final examination of patients

Стадия глаукомы Glaucoma stage	БАБ BB	АПГ PGA	ИКА (местные) Topical CAI	АМ AM	Лазерная хирургия Laser surgery	Хирургия глаукомы Glaucoma surgery
Начальная (I) / Mild (I) (n=120)	13/10,8%	111/92,5%	18/15%	5/4,2%	9/7,5%	3/2,5%
Развитая (II) / Moderate (II) (n=82)	27/32,9%	71/86,6%	23/28%	10/12,2%	7/8,5%	2/2,4%
Далеко зашедшая (III) / Advanced (III) (n=67)	28/41,8%	52/77,6%	27/40,3%	3/4,5%	10/14,9%	13/19,4%
Все пациенты / All patients (n=269)	69/25,7%	234/86,9%	68/25,3%	18/6,7%	26/9,7%	18/6,7%

Примечание. АПГ — аналоги простагландинов, ИКА — ингибиторы карбоангидразы, АМ — адrenomиметики.

Note. BB — beta-blockers, APG — analogues of prostaglandins, CAI — carbonic anhydrase inhibitors, AM — adrenomimetics.

($p=0,016$; $U=2,416$). Следует отметить, что и продолжительность срока анамнеза у таких пациентов была больше (приблизительно в 4 раза), а количество таких пациентов было в целом незначительным.

Продолжением работы стало изучение используемых режимов лечения, которое установило следующие особенности и закономерности, представленные в таблице 5.

Используемые компоненты режимов лечения традиционно отличаются разнообразием. Обращает на себя внимание применение большого количества АПГ у лиц с начальной и развитой стадиями ГНД (как в монотерапии, так и при комбинированном использовании) — 92,5 и 86,6% соответственно. При этом только 25,7 и 25,3% всех больных получали БАБ и ИКА, а лазерное лечение и традиционная хирургия применялись крайне редко (9,7 и 6,7% соответственно). Такие подходы, на наш взгляд, не являются оптимальными и способствуют быстрому прогрессированию заболевания.

Дополнительно был проведен анализ местной и системной сопутствующей патологии пациентов с акцентом на гемодинамические сдвиги, которые, как известно, преобладают у пациентов с ГНД [55, 56]. Установлено, что артериальная гипотония была верифицирована у 43 (16%) пациентов, при этом в азиатской популяции встречались единичные случаи заболевания (2/3,1%), а у европеоидов оно встречалось чаще (41/20%). Мигрень была диагностирована у 55 (20,4%) пациентов, из них подавляющее большинство составили европеоиды — 54 (26,3%). Ночное апноэ отмечалось только у 14 (5,2%) больных-европеоидов с ГНД. Дополнительный анализ этих данных мы посчитали нецелесообразным по причине неоднородности материала.

Ограничения исследования. Нами не были включены данные более 1/5 протоколов больных с ГНД (74 (21,4%) случая), что не позволило провести более детальный анализ ряда показателей.

В работе были использованы 2 разных метода тонометрии (по Маклакову и по Гольдману), что ограничило наши возможности для объединения этой части исследования. При этом применение переводной линейки истинного уровня ВГД (Po) по А.П. Нестерову и Е.А. Егорову (для тонометров Маклакова 10 г) было невозможно из-за недостаточной ее доступности в других (кроме России) странах.

В исследование были включены пациенты с ограниченной продолжительностью заболевания (с разными сроками продолжительности анамнеза заболевания, в зависимости от стадии болезни), а также лица разных рас.

Выводы

1. Критериям диагноза ГНД соответствуют следующие показатели офтальмотонуса: 19 [18; 21] мм рт. ст. (Pt, у европеоидов) и не отличаются в зависимости от стадии болезни, и 16,5 [14; 18] мм рт. ст. (Po, у азиатов), а статистически значимые различия были отмечены при сравнении у пациентов с начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы (при измерении уровня ВГД по Гольдману, $p=0,040$; $U=2,053$).
2. Диапазон показателей уровня ВГД (Pt/Po) на фоне лечения составил 14 [12; 16] мм рт. ст. по Гольдману и 16 [14; 17] мм рт. ст. по Маклакову, т. е. находится в 75% случаев в диапазоне от 12 до 17 мм рт. ст. (при измерении разными методами). «Целевой» диапазон значений уровня ВГД для пациентов с начальной стадией ГНД варьирует в интервале от 14 до 17 мм рт. ст. (по Маклакову) и от 13 до 16 мм рт. ст. (по Гольдману), что подтверждено стабилизацией глаукомного процесса. Достигнутые сопоставимые значения уровня ВГД (16 [14; 17] и 15 [14; 16] мм рт. ст. по Маклакову и Гольдману соответственно) у больных с развитой стадией ГНД следует оценивать с осторожностью из-за почти 25% пациентов, которые прогрессировали до следующей стадии заболевания, что подразумевает необходимость еще более значительного понижения достигнутых значений, как минимум у этой группы. У лиц с далеко зашедшей стадией заболевания к достигнутым значениям офтальмотонуса (17,5 [13,5; 18] и 12 [11; 15] мм рт. ст. по Маклакову и Гольдману соответственно) относиться следует со скептицизмом, в первую очередь, по причине большого числа лиц, «перешедших» в эту группу за весь период наблюдения из групп лиц с другими стадиями.
3. Вне зависимости от стадии заболевания наблюдается тенденция: чем ниже исходные значения уровня ВГД, тем меньше его получается снизить к моменту финального исследования. Среднее понижение уровня офтальмотонуса за весь период наблюдения (независимо от стадии ГНД) составило всего 16,5%.
4. У пациентов с отягощенной наследственностью и далеко зашедшей стадией ГНД скорость прогрессирования в несколько раз (приблизительно в 7) выше. Вместе с тем срок анамнеза у таких пациентов был больше (приблизительно в 4 раза), а количество таких пациентов было незначительным. При этом средние значения изменения индекса MD и у пациентов с не-

отягощенным семейным анамнезом, и у больных с имеющимися большими глаукомой родственниками были сопоставимыми ($p=0,334$; $U=0,966$).

- В целом уровни ВГД пациентов с ГНД на фоне проводимого лечения статистически значимо отличаются от показателей офтальмотонуса лиц с «классической» ПОУГ (в среднем на 2–4 мм рт. ст.), что подразумевает необходимость коррекции текущих алгоритмов определения их «целевых» значений для этой группы пациентов.

Литература / References

- Von Graefe A. Ueber die Iridectomie bei Glaucom und über den glaucomatösen Process. *Archiv für Ophthalmologie*. 1857;3:456–555. DOI: 10.1007/BF02720732
- Von Graefe A. Weitere Zusätze über Glaucom und die Heilwirkung der Iridectomie. *Archiv für Ophthalmologie*. 1862;8:242–313. DOI: 10.1007/BF02720890
- Von Graefe A. Beiträge zur Pathologie und Therapie des Glaucoms. *Archiv für Ophthalmologie*. 1869;15:108–252. DOI: 10.1007/BF02721215
- Grewe R. The history of glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1986;188(2):167–169 (in German). DOI: 10.1055/s-2008-1050606
- Leydhecker W., Akiyama K., Neumann H.G. Intraocular pressure in normal human eyes. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1958;133(5):662–670 (in German).
- Werner E.B. Normal-tension glaucoma. In: Ritch R., Shields M.B., Krupin T., eds. *The Glaucomas*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book. 1996:769–797.
- Asrani S.G., McGlumphy E.J., Al-Aswad L.A. et al. The relationship between intraocular pressure and glaucoma: An evolving concept. *Prog Retin Eye Res*. 2024;103:101303. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2024.101303
- Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина; 1995.
- Nesterov A.P. Glaucoma. M.: Medicine; 1995 (in Russ.).
- Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):487–497. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00223-2
- Shields M.B. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(2):85–88. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3282f3919b
- Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л. и др. Определение индивидуальной нормы внутриглазного давления в дифференциальной диагностике глаукомы псевдонормального давления и ишемических оптических нейропатий. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(4):4–7.
- Mamikonian V.R., Galoian N.S., Sheremet N.L. et al. Determination of the individual normal range of intraocular pressure in differential diagnosis between pseudonormal tension glaucoma and ischemic optic neuropathies. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(4):4–7 (in Russ.).
- Killer H.E., Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):924–930. DOI: 10.1038/s41433-018-0042-2
- 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. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(6):57–64 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202013606157
- Симакова И.Л., Сулейманова А.Р. Современный подход к диагностике глаукомы нормального давления с учетом особенностей ее патогенеза. *Офтальмологические ведомости*. 2020;13(1):53–64. DOI: 10.17816/OV19425
- Simakova I.L., Suleimanova A.R. Modern approach to the diagnosis of normal tension glaucoma taking into account the features of its pathogenesis. *Ophthalmology Journal*. 2020;13(1):53–64 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV19425
- Волков В.В., Симакова И.Л., Куликов А.Н. и др. Новые морфометрические критерии в изучении патогенеза глаукомы нормального давления. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):49–55. DOI: 10.17116/oftalma202013602149
- Volkov V.V., Simakova I.L., Kulikov A.N. et al. New morphometric criteria in the study of pathogenesis of normal-tension glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(2):49–55 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202013602149
- Степанова Е.А., Лебедев О.И. Клиническое исследование гидродинамических показателей глаза при первичной открытоугольной глаукоме и глаукоме с низким давлением. *Национальный журнал Глаукома*. 2022;21(3):3–9. DOI: 10.53432/2078-4104-2022-21-3-3-9
- Stepanova E.A., Lebedev O.I. A clinical study of hydrodynamic parameters of the eye in primary open-angle glaucoma and low-tension glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2022;21(3):3–9 (in Russ.). DOI: 10.53432/2078-4104-2022-21-3-3-9
- Курешева Н.И., Ким В.Е., Плиева Х.М., Ким В.Ю. Глаукома нормального давления: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей и клинических ординаторов. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2023.
- Kuryshcheva N.I., Kim V.E., Plieva H.M., Kim V.Yu. Normal pressure glaucoma: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Methodological manual for doctors and clinical residents. M.: Federal State Budgetary Institution of the Russian Federation State Scientific Center Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 2023 (in Russ.).
- Загидуллина А.Ш., Галимова В.У., Арсланова А.И., Нугманова А.Р. Диагностическое значение макулярного кровотока при глаукоме низкого давления. *Клиническая офтальмология*. 2023;23(4):174–180. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-1
- Zagidullina A.Sh., Galimova V.U., Arslanova A.I., Nugmanova A.R. Diagnostic value of macular blood flow in normal tension glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023;23(4):174–180 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-1
- Van Eijgen J., Heintz A., van der Pluijm C. et al. Normal tension glaucoma: A dynamic optical coherence tomography angiography study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:1037471. DOI: 10.3389/fmed.2022.1037471
- Metwally I.M., Bahgat M.V., El-Shahed A.F. Challenges and difficulties in diagnosis of normal-tension glaucoma. *J Egypt Ophthalmol Soc*. 2023;116:138–144. DOI: 10.4103/ejos.ejos_30_23
- 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
- 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
- Diaz-Torres S., He W., Yu R.; IGGC International Glaucoma Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies 22 loci for normal tension glaucoma with significant overlap with high tension glaucoma. *Nat Commun*. 2024;15(1):9959. DOI: 10.1038/s41467-024-54301-2
- Hoang T.T., Anh B.V., Subramanian P. Is Glaucoma a Two-Pressure-Related Optic Neuropathy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk J Ophthalmol*. 2024;54(2):83–89. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.66267
- Курешева Н.И. Глаукома нормального давления. М.: УМИ; 2024.
- Kuryshcheva N.I. Normal pressure glaucoma. Moscow: UMI; 2024 (in Russ.).
- Волков В.В. Существенный элемент глаукоматозного процесса, не учитываемый в клинической практике. *Офтальмологический журнал*. 1976;31(7):500–504.
- Volkov V.V. An essential element of the glaucomatous process that is not taken into account in clinical practice. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 1976;31(7):500–504 (in Russ.).
- Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001.
- Volkov V.V. Glaucoma under pseudo-normal pressure: Manual for doctors. Moscow: Medicine; 2001 (in Russ.).
- Colton T., Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol*. 1980;25(3):123–129. DOI: 10.1016/0039-6257(80)90086-7
- Панина Н.Б. Глаукома и другие заболевания глаз. Л.: Труды Ленинградского сан-гиг. мед. инст. Том 95. 1971;7–12.
- Panina N.B. Glaucoma and other eye diseases. Leningrad: Proceedings of the Leningrad San-Gig. Med. Inst. Vol. 95. 1971;7–12 (in Russ.).
- Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции. *Клиническая офтальмология*. 2001;2:38–40.
- Alekseev V.N., Egorov E.A., Martynova E.B. On the of Intraocular pressure levels distribution in normal population. *Clinical Ophthalmology*. 2001;2:38–40 (in Russ.).
- Егоров Е.А., Еричев В.П., Куроедов А.В. и др. Показатели офтальмотонометрии в здоровой популяции. *Национальный журнал Глаукома*. 2018;17(2):91–98.
- Egorov E.A., Elichev V.P., Kuroedov A.V. et al. Tonometric intraocular pressure reference values in healthy population. *National Journal glaucoma*. 2018;17(2):91–98 (in Russ.).
- Huang A.S., Mai A.P., Goldberg J.L. et al. The Benefit of Nocturnal IOP Reduction in Glaucoma, Including Normal Tension Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:3153–3160. DOI: 10.2147/OPTh.S494949
- Higashide T., Udagawa S., Nakazawa K. et al. Prediction of glaucoma progression by 24-h contact lens sensor profile in patients with normal-tension glaucoma. *Sci Rep*. 2024;14(1):21564. DOI: 10.1038/s41598-024-72556-z
- Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство. Под ред. Егоров Е.А., Куроедова А.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
- Primary open-angle glaucoma. National guidelines. Egorov E.A., Kuroedov A.V., eds. M.: GEOTAR-Media; 2023 (in Russ.).
- Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
- Ophthalmology. National leadership. Avetisova S.E., Egorova E.A., Moshetova L.K. et al., eds. M.: GEOTAR-Media; 2024 (in Russ.).
- Cheng J.W., Cai J.P., Wei R.L. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1243–1249. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.01.036
- Fung A.T., Reid S.E., Jones M.P. et al. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(1):62–68. DOI: 10.1136/bjo.2006.096693
- Nyman K. Intraocular pressure reduction with topically administered pilocarpine, timolol and betaxolol in normal tension glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993;71(5):686–690. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb04662.x
- Kim T.W., Kim M., Lee E.J. et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2014;23(5):329–332. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3182741f4d
- Kim J.M., Kim T.W., Kim C.Y. et al. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of brimonidine/timolol fixed combination and 0.5% timolol in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(1):20–26. DOI: 10.1007/s10384-015-0420-2
- Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Тибиева З.У. и др. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(2):71–81. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81

- Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Tibieva Z.U. et al. Additive and combined glaucoma therapy: principles and practise. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(2):71–81 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81
41. Hayreh S.S., Podhajsky P., Zimmerman M.B. Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(3):301–309. DOI: 10.1016/S0002-9394(99)00160-9
42. Kim M., Kim D.M., Park K.H. et al. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4):e270–5. DOI: 10.1111/aos.12082
43. Komori S., Ishida K., Yamamoto T. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(12):1963–1970. DOI: 10.1007/s00417-014-2767-3
44. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Д.Н. и др. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2018;17(4):27–54. DOI: 10.25700/NJG.2018.04.03
- Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Lovpache J.N. et al. The feasibility of adopting "stepwise" initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2018;17(4):27–54 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2018.04.03
45. 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.2019.03.01
- 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
46. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2015;3:111–122.
- Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2015;3:111–122 (in Russ.).
47. 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., Arapiey 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.).
48. Авдеев Р.В., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Менеджмент прогрессирования глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2019;18(1):45–58. DOI: 10.25700/NJG.2019.01.07
- Avdeev R.V., Bakunina N.A., Basinsky A.S. et al. Management of glaucoma progression. *National Journal glaucoma*. 2019;18(1):45–58 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2019.01.07
49. Гусаревич А.А., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. и др. Актуальность выбора монотерапии аналогами простагландинов/простаமிдов на старте лечения впервые выявленной глаукомы (результаты многоцентрового исследования). *Национальный журнал Глаукома*. 2020;19(3):43–57. DOI: 10.25700/NJG.2020.03.05
- Gusarevich A.A., Zavadski P.C., Kuroyedov A.V. et al. The correct choice of monotherapy with prostaglandin analogues/prostamides at the start of treatment for newly diagnosed glaucoma (results of a multicenter study). *National Journal glaucoma*. 2020;19(3):43–57 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2020.03.05
50. Куроедов А.В., Мовсисян А.Б., Егоров Е.А. и др. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации (часть 1). *Национальный журнал Глаукома*. 2021;20(1):3–15. DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01
- Kuroyedov A.V., Movsisyan A.B., Egorov E.A. et al. The profile of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation (preliminary results of a multicenter population-based study). Part 1. *National Journal glaucoma*. 2021;20(1):3–15 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01
51. Куроедов А.В., Мовсисян А.Б., Егоров Е.А. et al. The profile of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation (preliminary results of a multicenter population-based study). Part 1. *National Journal glaucoma*. 2021;20(1):3–15 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01
52. Фомин Н.Е., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. и др. Определение факторов риска, влияющих на прогрессирование и течение первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с разными стадиями заболевания (многоцентровое исследование). *Клиническая офтальмология*. 2022;22(2):80–90. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-80-90
- Fomin N.E., Zavadskiy P.Ch., Kuroyedov A.V. et al. Risk factors affecting progression and course of primary open-angle glaucoma in patients with different disease stages (multicenter study). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(2):80–90 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-80-90
53. Кап М.Д., Куроедов А.В., Архаров М.А. Изменения «целевых» значений уровня офтальмотонуса у пациентов с глаукомой в зависимости от количества выполненных оперативных вмешательств. *Национальный журнал Глаукома*. 2023;22(1):55–65. DOI: 10.53432/2078-4104-2023-22-1-55-65
- Kats M.D., Kuroyedov A.V., Arkharov M.A. Changes in target IOP values in glaucoma patients depending on the number of surgical interventions they underwent. *National Journal glaucoma*. 2023;22(1):55–65 (in Russ.). DOI: 10.53432/2078-4104-2023-22-1-55-65
54. Булах И.А., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Нагорнова З.М. Особенности нарушения толерантности к гипотензивному лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и наследственно отягощенным анамнезом заболевания. *Национальный журнал Глаукома*. 2023;22(3):98–108. DOI: 10.53432/2078-4104-2023-22-3-98-108
- Bulakh I.A., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V., Nagornova Z.M. Specific features of impaired tolerance to antihypertensive treatment in patients with primary open-angle glaucoma and a hereditary history of the disease. *National Journal glaucoma*. 2023;22(3):98–108 (in Russ.). DOI: 10.53432/2078-4104-2023-22-3-98-108
55. Куроедов А.В., Егоров Е.А., Городничий В.В. и др. Предпочтения практикующих российских врачей-офтальмологов при определении стратегии лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового научно-аналитического исследования). *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2023;3:31–39. DOI: 10.53652/2782-1730-2023-4-3-31-39
- Kuroyedov A.V., Egorov E.A., Gorodnichy V.V. et al. Preferences of practicing Russian ophthalmologists in determining the treatment strategy for patients with primary open-angle glaucoma (results of a multicenter scientific and analytical study). *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2023;3:31–39 (in Russ.). DOI: 10.53652/2782-1730-2023-4-3-31-39
56. Фламмер Дж. Глаукома: Информация для пациентов. Рук-во для мед. работников. Пер. с англ. Под общ. ред. Н.И. Курышевой. М.: МЕДпресс-информ; 2008. Flammer J. Glaucoma: Information for patients; Guide for health workers. Translated from English. Under the general editorship of N.I. Kuryшева. М.: MEDpress-inform; 2008 (in Russ.).
57. Курышева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. М.: МЭО "ГРИНЛАЙТ"; 2014. Kuryшева N.I. Ocular hemoperfusion and glaucoma. М.: MEOO "GREENLIGHT"; 2014 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор, почетный профессор кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова Института клинической медицины 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

Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова Института клинической медицины 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

Завадский Павел Чеславович — к.м.н., врач-офтальмолог ООО «СП»; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, Пироговская наб., д. 5/2; ORCID iD 00000002-6159-1620

Витков Александр Александрович — младший научный сотрудник отдела глаукомы ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б; ORCID iD 0000-0001-7735-9650

Бакунина Наталья Александровна — д.м.н., доцент кафедры глазных болезней Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-офтальмолог ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-1148-5184

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

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

Зверева Ольга Германовна — ассистент кафедры офтальмологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань ул. Муштары, д. 11; заведующая глаукомным кабинетом ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка»; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 14; ORCID iD 0000-0003-2700-4290

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

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

Гапонько Олеся Владимировна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая дневным стационаром офтальмологического центра ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Большая Оленья, вл. 8А; ORCID iD 0000-0001-5893-7371

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

Гусаревич Анна Аркадьевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; руководитель Междорожного центра микрохирургии глаза ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Новосибирск»; 630003, Россия, г. Новосибирск, Владимирский спуск, д. 2А; ORCID iD 0000-0002-8206-7510

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

Ланин Сергей Николаевич — к.м.н., врач-офтальмолог КГБУЗ «ККОКБ им. профессора П.Г. Макарова»; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Никитина, д. 1в; ORCID iD 0000-0001-7743-3689

Степанова Екатерина Андреевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-0333-0043

Чернякова Татьяна Васильевна — к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-офтальмолог ФГКУ «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 лазерным отделением ЦЛКЗ «Тонус Амарис»; 603089, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ижорская, д. 50, корп. 2; ORCID iD 0000-0001-8529-4973

Рожко Юлия Ивановна — к.м.н., доцент, врач-офтальмолог отделения микрохирургии глаза ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; 246040, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ильича, д. 290; ORCID iD 0000-0003-4290-9952

Huiping Yuan — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, Вторая дочерняя больница Харбинского медицинского университета; 150086, Китай, провинция Хэйлуцзянь, г. Харбин, ул. Сюэфу, д. 246; ORCID iD 0000-0001-8750-6191

Xinghuai Sun — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии и наук о зрении, Шанхайский медицинский колледж, Университет Фудань; руководитель глазной службы отделения офтальмологии офтальмологической и оториноларингологической больницы при Университете Фудань; 200031, Китай, г. Шанхай, ул. Фыньян, д. 83; ORCID iD 0000-0002-4440-1389

Lingling Wu — д.м.н., профессор, Глазной центр Пекинского университета, старший консультант офтальмологического отделения Третьей больницы Пекинского университета; 100191, Китай, г. Пекин, район Хайдянь, North Garden Road, д. 49; старший консультант, Центр медицинских наук Пекинского университета; 100083, Китай, район Хайдянь, Колледж-роуд, д. 38; ORCID iD 0000-0001-9885-7739

Marija Bozic — д.м.н., профессор, заведующая отделением глаукомы медицинского факультета Университета Белграда; 11000, Сербия, г. Белград, ул. Др. Суботица Старица, д. 8; клиника глазных болезней Университетского клинического центра Сербии; 11000, Сербия, г. Белград, ул. Пастерова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-0367-5906

Sylvia Lea Ferkova — д.м.н., офтальмологический центр Euromedix Betliarska; 85107, Словакия, г. Братислава, ул. Бетлиарска, д. 3776; офтальмологическое отделение больницы Малацки; 90122, Словакия, г. Малацки, ул. Героев Дукли, д. 34; ORCID iD 0009-0009-3197-3415

Захидов Азизбек Баходирович — к.м.н., врач-офтальмолог глазной клиники "SAIF-OPTIMA"; 100016, Узбекистан, г. Ташкент, 1-й пр-д Алимкент, д. 32; ORCID iD 0000-0002-3667-2330

Контактная информация: Куроедов Александр Владимирович, e-mail: akuroyedov@hotmail.com

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.12.2024.

Поступила после рецензирования 12.01.2025.

Принята в печать 30.01.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

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

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

Pavel Ch. Zavadskii — C. Sc. (Med.), Ophthalmologist, SP LLC; 5/2, Pirogovskaya emb., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 00000002-6159-1620

Alexander A. Vitkov — Junior Scientific Officer, Glaucoma Department, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11А, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7735-9650

Nataliya A. Bakunina — Dr. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Eye Diseases, RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; Ophthalmologist, N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy av., Moscow, 119049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1148-5184

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

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

Olga G. Zvereva — Teaching Assistant, Department of Ophthalmology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; Head of the Glaucoma Room, E.V. Adamyuk Republican Clinical Ophthalmological Hospital; 14, Butlerov st., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2700-4290

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

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

Olesya V. Gapon'ko — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Clinical Medicine Institute, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Head of the Outpatient Hospital, Ophthalmological Center, Mandryka Military Clinical Hospital; 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5893-7371

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

Anna A. Gusarevich — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; Head of Cross-road Center of Eye Microsurgery, Clinical Hospital "RZD-Medicine" of the city of Novosibirsk; 2A, Vladimirovskiy desc., Novosibirsk, 630003, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8206-7510

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

Sergey N. Lanin — C. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Professor P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital, 1V, Nikitin str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7743-3689

Ekaterina A. Stepanova — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Ophthalmology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0333-0043

Tatyana V. Chernyakova — C. Sc. (Med.), assistant of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Clinical Medicine Institute, Pirogov Russian National Research Medical University; 1,

Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ophthalmologist, 52 Consulting 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

Yulia I. Rozhko — C. Sc. (Med.), Assistant Professor, Ophthalmologist, Department of Eye Microsurgery, Republican Scientific Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology; 290, Il'ich str., Gomel, 246040, Republic of Belarus; ORCID iD 0000-0003-4290-9952

Huiping Yuan — MD, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of the Harbin Medical University, No 246 Xuefu Road, Harbin, Heilongjiang Province, 150086, China; ORCID iD 0000-0001-8750-6191

Xinghuai Sun — MD, PhD, Professor & Chairman, Department of Ophthalmology & Visual Science, Shanghai Medical College, Fudan University; Director of Glaucoma Service, Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital, Fudan University; 83, Fenyang Road, Shanghai, 200031, China; ORCID iD 0000-0002-4440-1389

Lingling Wu — MD, PhD, Professor of Ophthalmology, Former Director of Glaucoma Service for Eye Diseases, Peking University Eye Center, Senior Consultant, Ophthalmology Department of Peking University Third Hospital; 49, North Garden Road, Haidian District, Beijing, 100191, China; Senior Consultant, Peking University Health Science Center; 38, College Road, Haidian District, Beijing, 100083, China; ORCID iD 0000-0001-9885-7739

Marija Bozic — MD, PhD, Professor of Ophthalmology, Head of the Glaucoma Department, Faculty of Medicine University of Belgrade; 8, Dr Subotića Starijeg str., Belgrade, 11000, Serbia; Clinic for Eye Diseases of the University Clinical Center of Serbia; 2, Pasterova str., Belgrade, 11000, Serbia; ORCID iD 0000-0002-0367-5906

Sylvia Lea Ferkova — MD., PhD, Ophthalmocenter Euromedix Betliarska; 3776, Betliarska str., Bratislava, 85107, Slovakia; Ophthalmology Department, Malacky Hospital; 34, The Dukla Heroes str., Malacky, 90122, Slovakia; ORCID iD 0009-0009-3197-3415

Azizbek B. Zakhidov — C. Sc. (Med.), ophthalmologist, Eye Clinic SAIF-OPTIMA; 32, Alimkent 1-tor str., Tashkent, 100016, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-3667-2330

Contact information: Aleksandr V. Kuroyedov, e-mail: akuroyedov@hotmail.com

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

There is no conflict of interest.

Received 17.12.2024.

Revised 12.01.2025.

Accepted 30.01.2025.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-3

Блефарит демодекозной этиологии: обзор литературы

С.В. Янченко¹, А.В. Малышев^{2,3}, Ш.Ж. Тешаев¹, Г.Р. Одилова¹, Г.Б. Жураева¹¹Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али Ибн Сины, Бухара, Республика Узбекистан²ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» Краснодар, Российская Федерация³ФГБОУ ВО «МГТУ», Майкоп, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Клещ рода *Demodex* является одним из наиболее распространенных микроскопических эктопаразитов и в настоящее время считается причиной не менее чем 60% всех случаев блефарита. Блефарит демодекозной этиологии и сопутствующие ему изменения глазной поверхности по типу дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) и синдрома «сухого глаза» (ССГ), обусловленного липидодефицитом и повышенной испаряемостью слезной пленки, приводят к значительному ухудшению качества жизни пациентов и могут быть причиной осложнений при проведении офтальмохирургических вмешательств. В Российской Федерации и странах ближнего зарубежья для лечения демодекозного блефарита обычно используют метронидазол (местно и системно), а также аппликации средств на основе препаратов серы и масла чайного дерева. Новые возможности противопаразитарного лечения могут быть связаны с применением изделия на основе комбинации метронидазола и сульфоконцентрата. Включение гигиены век в комплексную терапию демодекозного блефарита в условиях ДМЖ и ССГ позволяет не только сократить объем популяции клещей, но и улучшить состояние глазной поверхности. Несмотря на имеющиеся возможности, проблема оптимизации терапии офтальмодемодекоза путем разработки новых acaricidal средств и методов лечебного воздействия остается актуальной, что требует проведения дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: блефарит, демодекс, дисфункция мейбомиевых желез, синдром «сухого глаза», гигиена век.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж., Одилова Г.Р., Жураева Г.Б. Блефарит демодекозной этиологии: обзор литературы. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):20–28. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-3

Demodex blepharitis: literature review

S.V. Yanchenko¹, A.V. Malyshev^{2,3}, Sh.Zh. TeshaeV¹, G.R. Odilova¹, G.B. Zhuraeva¹¹Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Republic of Uzbekistan²Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation³Maykop State University of Technology, Maykop, Russian Federation

ABSTRACT

The *Demodex* mite is one of the most common microscopic ectoparasites, and it is currently believed to be a cause of at least 60% of all cases of blepharitis. Demodex blepharitis and associated changes of ocular surface such as meibomian gland dysfunction (MGD) and “dry eye” syndrome (DES) caused by lipid deficiency and increased evaporation of the tear film, lead to a patient's “quality of life” deterioration. Also, they may induce ophthalmic surgery complications. Typically, metronidazole (as a local and systematic therapeutic agent), as well as sulfur- and tea tree oil-based preparations are used to treat demodex blepharitis in the Russian Federation and post-Soviet states. New possibilities of antiparasitic treatment may be associated with of a product based on a combination of metronidazole and sulfoconcentrat. In addition to antiparasitic treatment, eyelid hygiene used as a part of a comprehensive therapy for demodex blepharitis associated with MGD and DES provides both a decrease in the mite's population size and improved condition of the ocular surface. Despite the existing possibilities, further researches are required since a therapy for demodex blepharitis should be improved (in particular, new acaricidal agents and advanced therapeutic methods should be developed).

KEYWORDS: blepharitis, demodex, meibomian gland dysfunction, “dry eye” syndrome, eyelid hygiene.

FOR CITATION: Yanchenko S.V., Malyshev A.V., TeshaeV Sh.Zh., Odilova G.R., Zhuraeva G.B. Demodex blepharitis: literature review. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):20–28 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-3

ВВЕДЕНИЕ

Клещ рода *Demodex* является одним из наиболее распространенных микроскопических эктопаразитов [1–4]. Впервые данный возбудитель был описан в 1841 г. F. Berger и F. Henle, а в 1970 г. Л.Х. Акбулатовой были выделены две разновидности клеща рода *Demodex*: *D. folliculorum longum*, образующий скопления в волосяных фолликулах ресниц, и *D. brevis*, паразитирующий в сальных железах кожи и мейбомиевых железах [5, 6].

Офтальмодемодекоз и сопутствующие ему изменения глазной поверхности по типу дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) и синдрома «сухого глаза» (ССГ) приводят к существенному ухудшению качества жизни пациентов, а проблема оптимизации лечебного воздействия при данной патологии остается актуальной [2, 7–9]. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии, клиники, патогенеза, диагностики и терапии блефарита демодекозной этиологии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОФТАЛЬМОДЕМОДЕКОЗА

Частота инфицирования клещом рода *Demodex* увеличивается с возрастом — от 2–27% у молодых людей в возрасте от 18 до 25 лет (студентов университетов) до 84% у лиц 60 лет и 100% у лиц старше 70 лет [2–4, 10, 11]. В связи с высокой распространенностью *D. folliculorum longum et brevis*, а также с возможностью бессимптомного носительства его этиологическая роль в развитии офтальмологических и кожных заболеваний в течение долгого времени с момента его открытия подвергалась сомнению [12, 13]. Данные об инфицированности клещом *Demodex* у пациентов с симптомами и признаками блефарита, полученные в различных исследованиях, характеризуются довольно значительной вариабельностью — от 29 до 90% [2, 4, 14]. Вместе с тем в течение последних лет большинство авторов сообщает о том, что клещ рода *Demodex* может являться причиной не менее чем 60% всех случаев хронического блефарита [2–4, 12, 15–17]. Считается, что возникновение клинических проявлений демодекозного блефарита связано со значительным увеличением объема популяции клещей [4, 13].

Факторы риска, способствующие возникновению офтальмодемодекоза, многочисленны и включают пожилой и старческий возраст, наличие хронических системных заболеваний (патология желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет) и нарушений иммунной системы (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия), аномалий рефракции, а также воздействие жаркого климата и длительное пребывание на солнце, злоупотребление острой пищей и алкоголем, курение [1, 4, 9, 14].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДЕМОДЕКОЗНОГО БЛЕФАРИТА

D. folliculorum longum вызывает передний блефарит, аномалии ресниц (трихиаз, дистихиаз — истончение и извитость кончиков ресниц, мадароз), гиперкератоз оснований ресниц с образованием типичных «воротничков» (англ. collarettes) на их основаниях (рис. 1) [1, 4, 18, 19]. «Воротнички» содержат непереваженный пищевой материал клещей, кератин, липолитические ферменты, живых и мертвых особей паразитов, их яйца и оболочки яиц [4, 18–20].

Инфицирование *D. brevis* является причиной заднего блефарита, ДМЖ, хронического блефароконъюнктивита, кератоконъюнктивита, а также может способствовать развитию гордеолума, халязиона, птеригиума и обуславливать их рецидивирующее течение [1, 4, 12, 14, 21–23]. В свою очередь, ДМЖ приводит к развитию липидодефицита (рис. 2) и ССГ, ассоциированного с повышенной испаряемостью слезной пленки (англ. evaporative dry eye) [2–7, 24–28]. Нередко выявляется инфицирование двумя указанными разновидностями клеща, проявляющееся клинической картиной смешанного (переднего и заднего) блефарита (см. рис. 2) [14, 24, 29]. Примерно у 60% пациентов офтальмодемодекоз сопровождается дерматитами гладкой кожи лица, что следует учитывать при лечении данного патологического состояния [4, 14, 24]. Кроме этого, инфицирование клещом *Demodex* может быть связано с развитием розacea, отрубевидного лишая, периорального дерматита, чесоткоподобных высыпаний, пигментации лица, облысения кожи головы и базальноклеточной карциномы [1, 4, 13, 30, 31].

Главным субъективным симптомом блефарита демодекозной этиологии считается ощущение зуда в области век,

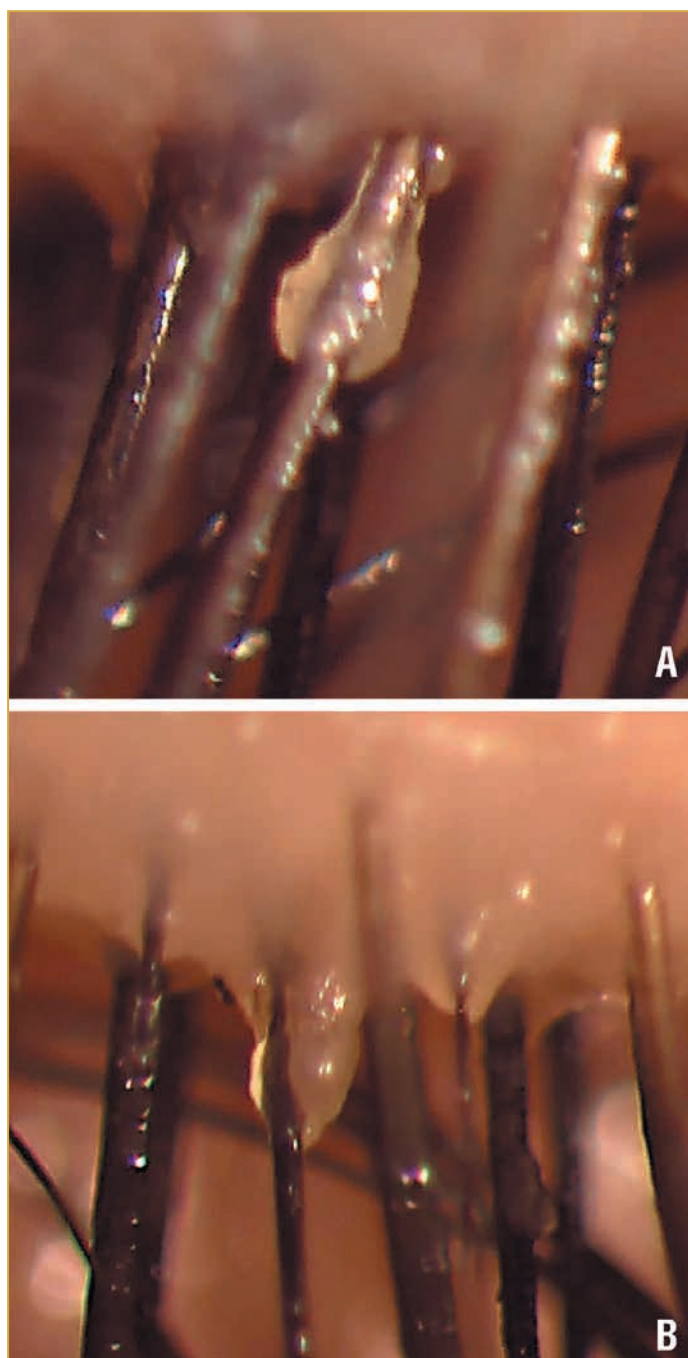


Рис. 1. Признаки переднего блефарита демодекозной этиологии: «воротнички» на основаниях ресниц (А, В) и истончение ресниц (В)

Fig. 1. Signs of anterior demodex blepharitis: "collarettes" on the eyelash bases (A, B) and eyelash thinning (B)

чаще возникающее ночью или рано утром после периодов активности *Demodex* (в отличие от зуда аллергического характера), что связывают с воздействием на кожу век пищеварительных ферментов клещей и патологически измененного мейбума [4, 15, 19, 32]. Жалобы на жжение, сухость, слезотечение, зрительные флуктуации относятся к неспецифичным и могут быть обусловлены сопутствующим ССГ [2, 4, 7, 14, 15].

Специфичным и патогномичным признаком переднего демодекозного блефарита является наличие «воротничков» на основаниях ресниц (см. рис. 1), неспецифичные признаки могут включать нарушения роста ресниц, гипер-

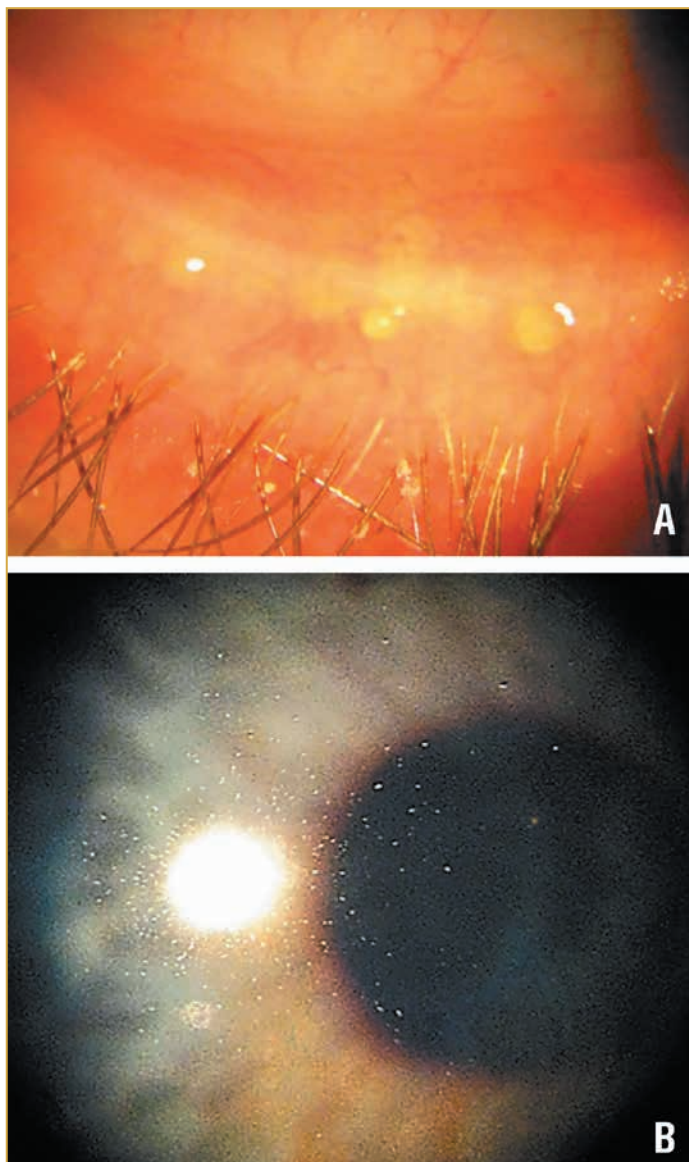


Рис. 2. Смешанный блефарит демодекозной этиологии в условиях ДМЖ и ССГ.

А — изменения век, включающие «воротнички» на основаниях ресниц, гиперемии и отек края века, телеангиэктазии, псевдокисты мейбомиевых желез, обтурацию выводных протоков пробками измененного мейбума, «выпадение» желез; В — истончение липидного слоя слезной пленки с наличием крошковидных включений — липидодефицит, ассоциированный с ДМЖ и ССГ

Fig. 2. Mixed demodex blepharitis associated with meibomian gland dysfunction and "dry eye" syndrome.

А — eyelid changes including "collarettes" on the eyelash bases, hyperemia and eyelid marginal edema, telangiectasia, "pseudocysts" of the meibomian glands, excretory duct obstruction with "plugs" of the altered meibum, gland "prolapse"; В — thinning of the lipid layer of the tear film associated with "crumb-like" inclusions (lipid deficiency associated with meibomian gland dysfunction and "dry eye" syndrome)

мию и отек век, а в условиях инфицированности бактериальной флорой — присутствие корочек и чешуек на коже век и между ресницами [2, 4, 18–20]. Объективные признаки заднего демодекозного блефарита не являются специфичными и представлены отеком и гиперемией краев век, количественными (гипо- или гиперсекреция) и качественными нарушениями работы мейбомиевых желез, телеангиэктазией, сглаживанием краев век и их деформацией [2, 4, 24, 28, 33, 34].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОФТАЛЬМОДЕМОДЕКОЗА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЕГО ЛЕЧЕНИЮ

Считается, что патогенетические механизмы офтальмодемодекоза включают: прямое повреждающее действие клещей, хроническое воспаление глазной поверхности, развитие ДМЖ и ССГ, бактериальный дисбиоз и реакции гиперчувствительности [1, 4, 7, 13, 17, 33, 34].

Клещи *D. folliculorum longum* питаются клетками эпителиальной выстилки фолликулов, что приводит к гиперплазии эпителия, перифолликулярному негранулематозному воспалению, растяжению стенки фолликулов и аномалиям роста ресниц [1, 4, 13]. Продукты жизнедеятельности клеща, содержащие протеазы и липазы, оказывают непосредственное раздражающее действие на кожу краев век, вызывая хроническое воспаление и аллергические реакции [1, 4, 13].

Накопление живых особей *D. brevis* и останков хитинового экзоскелета погибших клещей внутри мейбомиевых желез может быть причиной механической блокады оттока их секрета и развития хронического воспаления (в том числе за счет гранулематозной реакции на хитин), вследствие чего возникает ДМЖ с формированием обструкции выводных протоков измененным мейбумом, атрофией — «выпадением» желез и развитием ССГ [1, 4, 24, 33, 34]. Вероятно, эти количественные и качественные изменения секрета мейбомиевых желез (высокая концентрация (О-ацил)- ω -гидроксижирных кислот, повышенная вязкость мейбума) создают более благоприятные условия для жизни, питания и дальнейшего увеличения объема популяции клещей, замыкая данный патологический круг [1, 33, 34].

Клещи рода *Demodex* могут переносить на своей поверхности смешанную бактериальную флору, а внутри своего брюшка — *Bacillus oleronius*, способствуя дополнительному инфицированию луковиц ресниц и мейбомиевых желез, а также вырабатывая антигены и вызывая иммунный ответ хозяина [4, 12]. Кроме этого, при инфицированности клещом *Demodex* отмечается увеличение количества CD4⁺ Т-клеток, макрофагов, клеток Лангерганса, повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ-17) и матриксной металлопротеиназы 9, что способствует поддержанию хронического воспаления [1, 4, 7, 13].

Таким образом, патогенетически обоснованное воздействие при офтальмодемодекозе помимо противопаразитарного лечения, целью которого является эрадикация клеща, может включать противовоспалительную, антибактериальную, противоаллергическую и слезозаместительную терапию, а также терапевтическую гигиену век (ТГВ), целью которой, помимо очищения, является восстановление функциональной активности мейбомиевых желез [4, 7, 13, 14, 19, 24, 29, 34]. Вместе с тем очищение поверхности век и ресниц способствует удалению продуктов жизнедеятельности клеща, что прерывает их патологическое влияние на состояние глазной поверхности.

ДЕМОДЕКОЗНЫЙ БЛЕФАРИТ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ

В ходе недавнего обследования пациентов с блефаритом демодекозной этиологии 80% из них сообщили о значительном негативном влиянии заболевания на их повседневную жизнь, что было связано с присутствием выраженного

субъективного дискомфорта, затруднениями при вождении автомобиля в ночное время, необходимостью ежедневного проведения гигиенических или лечебных процедур, ухудшением переносимости контактных линз, а у женщин — с трудностями при нанесении макияжа и наращивании ресниц [8]. В другом исследовании было установлено, что блефарит связан с повышенным риском развития тревожного расстройства и депрессии, что значительно ухудшает качество жизни [35].

Необходимо отметить, что блефарит (в том числе при инфицированности глазной поверхности клещом рода *Demodex* и бактериальной флорой) может быть причиной серьезных осложнений воспалительного и инфекционного характера после офтальмохирургических вмешательств [36]. С другой стороны, изменения глазной поверхности по типу ДМЖ и ССГ у пациентов с блефаритом могут приводить к ошибкам в достижении рефракции цели и снижать удовлетворенность пациентов результатами рефракционной и катарактальной хирургии [25, 26]. Все это обуславливает необходимость целенаправленного скрининга пациентов в предоперационном периоде с проведением максимально полной коррекции выявленных изменений глазной поверхности [4, 25, 26, 37].

ДИАГНОСТИКА ОФТАЛЬМОДЕМОДЕКОЗА

Диагностика офтальмодемодекоза основана на выявлении специфичных клинических проявлений заболевания (ночной зуд, наличие «воротничков» на ресницах), а также связана с использованием микробиологических тестов [1, 4, 13, 19]. Несколько исследований продемонстрировали, что все пациенты с присутствием «воротничков» были инфицированы клещом *D. folliculorum longum* в 100% случаев, что было подтверждено микробиологическим обследованием (акарограмма) и результатами ПЦР на выявление ДНК клеща [20, 38]. Микробиологическая диагностика демодекоза включает: микроскопию эпилированных ресниц для выявления *D. folliculorum longum* (акарограмма, развернутая акарограмма с учетом всех стадий жизненного цикла клеща и акарограмма с определением подвижности взрослых особей — имаго); соскобы кожи, кожную поверхностную биопсию (скотч-проба), кожную биопсию с гистологическим исследованием и конфокальную микроскопию для обнаружения *D. brevis* [1, 4, 10, 13, 19]. Единое мнение о том, какое количество особей *Demodex*, выявленное в ходе микроскопии (после случайной эпиляции 4 ресниц с каждого века обоих глаз), считать критерием, подтверждающим диагноз демодекоза, отсутствует. Однако большинство авторов считает, что для подтверждения клинически значимой инфицированности клещом *D. folliculorum longum* необходимо выявить не менее 4 живых (подвижных) особей имаго в акарограмме [1, 4, 10, 13, 19].

ТЕРАПИЯ БЛЕФАРИТА ДЕМОДЕКОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Основной целью лечения офтальмодемодекоза является сокращение объема популяции клещей до клинически незначимого уровня путем проведения гигиенической обработки век с последующей аппликацией противопаразитарных средств, минимальная длительность терапии составляет 4 нед., что связано с продолжительно-

стью жизненного цикла клеща *Demodex* (15–25 сут) [1, 4, 13, 19, 39]. Успех терапии зависит как от эффективности уничтожения взрослых особей, так и от эффективности предотвращения их размножения, которое происходит на поверхности век в ночное время, в связи с чем аппликации противопаразитарных средств следует проводить 2 р/сут [4, 13, 39–41].

Рекомендации по гигиенической и антисептической обработке обычно включают очищение кожи век и лица при помощи антибактериального, дегтярного, детского мыла или детского шампуня с последующей обработкой спиртосодержащими жидкостями (настойка календулы, аралии, эвкалипта) для обезжиривания кожи, т. е. для удаления измененного секрета сальных или модифицированных сальных (мейбомиевых) желез [39–42]. Необходимо отметить, что *Demodex* демонстрируют устойчивость к широкому спектру средств, включая 75% спирт, 10% повидон-йод и детские шампуни [4, 13]. Вместе с тем обработка спиртосодержащими жидкостями и мылом может оказывать отрицательное воздействие на состояние краев век и функциональную активность мейбомиевых желез, усугубляя проявления сопутствующего ССГ [4, 14, 24].

В связи с этим для очищения кожи век может быть рекомендован гель на основе каприлил / каприл глюкозида и полоксамера 184 (Блефарогель очищение)¹. Каприлил / каприл глюкозида (эфир жирных кислот растительных масел) является мягким и безопасным эмульгатором, а полоксамер 184 — эффективным поверхностно-активным веществом с хорошим профилем безопасности, что позволяет эффективно очищать ресницы от «воротничков», а кожу век — от продуктов жизнедеятельности клеща, патологически измененного мейбума (образующего пробки в устьях мейбомиевых желез), корочек, чешуек эпителия, частиц косметики и аллергенов (включая домашнюю пыль), не вызывая высушивание кожи, которое может развиваться при использовании спиртосодержащих жидкостей [27, 28]. Дополнительные компоненты очищающего геля включают сок алоэ вера, улучшающий клеточный метаболизм и оказывающий противовоспалительное, репаративное и слабовыраженное антисептическое действие, и D-пантенол, обладающий дерматопротективным, репаративным и противовоспалительным эффектами [27, 28].

В Российской Федерации и странах СНГ для лечения демодекозного блефарита обычно рекомендуют аппликации геля метронидазола (0,5%, 0,75%, 1,0% или 2,0% 2 р/сут, не менее 4 нед.), в отдельных случаях — в сочетании с приемом метронидазола *per os* (по 0,25 г 2 р/сут, 10 дней) [39–44]. В результате применения метронидазола, как правило, отмечается сокращение объема популяции клещей и снижение выраженности субъективных симптомов и объективных признаков блефарита [24, 40–45]. Вместе с тем указанное воздействие практически не приводит к улучшению функциональной активности мейбомиевых желез в условиях сопутствующей ДМЖ [14, 24, 45]. В странах дальнего зарубежья метронидазол в сочетании с ивермектином достаточно широко используют в дерматологической практике для терапии демодекозного поражения гладкой кожи лица (системно и/или местно) [4]. Ряд зарубежных авторов сообщает также о клинической эффективности местного и системного применения метронидазола в сочетании с ивермектином у больных де-

¹ Блефарогель очищение. (Электронный ресурс). URL: <https://blefarogel.ru/products/blefarogel-ochishchenie/?ysclid=m5ys85fh4o389602093> (дата обращения: 30.10.2024).

модекозным блефаритом, отмечая эрадикацию клещей в результате указанного лечения [4, 46]. В Российской Федерации крем на основе ивермектина зарегистрирован в качестве средства для терапии розацеа, в то время как препараты, содержащие ивермектин, для лечения офтальмодемодекоза зарегистрированы не были [39].

Лечебные эффекты метронидазола связаны с его противовоспалительной, антиоксидантной, антибактериальной и непрямой противопаразитарной активностью, проявляющейся сокращением популяции клещей [4, 47]. Считается, что выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффект метронидазола связан с нейтрофильно-опосредованным снижением количества реактивных форм кислорода и Т-лимфоцитов [4]. Механизм противопаразитарного действия ивермектина обусловлен его селективной активностью против глутамат-зависимых хлорид-ионных каналов из периферической нервной системы беспозвоночных, однако его применение может вызывать нежелательные явления (реакции гиперчувствительности и лекарственного взаимодействия), частота которых увеличивается при системном использовании данного акарицидного средства [4, 46].

Другое направление терапии демодекозного блефарита и демодекоза гладкой кожи лица включает применение препаратов серы [24, 45, 47–49]. Ранее в отечественной и зарубежной офтальмологической и дерматологической практике с этой целью использовалась серная мазь, обладающая раздражающими свойствами и аллергическими побочными эффектами [6, 47, 48]. В связи с этим был разработан Блефарогель 2², включающий органически связанное соединение серы — сульфоконцентрол, проявляющее противовоспалительную, дерматопротективную и непрямую противопаразитарную активность, а также обладающее способностью регулировать функциональное состояние сальных желез в условиях их гиперсекреции. Данное медицинское изделие содержит также экстракт алоэ, гиалуроновую кислоту и карбомер, оказывающие противовоспалительное, репаративное и регидратирующее воздействие на кожу век, резорбирующие пробки и корочки из патологически измененного мейбума в устьях мейбомиевых желез и купирующие проявления ДМЖ и ССГ, позволяющие минимизировать риски местных нежелательных явлений [14, 24]. В ряде исследований продемонстрирована эффективность указанного препарата (аппликации на веки 2 р/сут 6 нед. в сочетании с ТГВ) у пациентов с офтальмодемодекозом в условиях ДМЖ и ССГ: достигалось сокращение объема популяции клещей и купирование симптомов и признаков блефарита [14, 24, 45, 49].

По-видимому, новые возможности противопаразитарного лечения могут быть связаны с применением изделия на основе комбинации метронидазола и сульфоконцентрола (Блефарогель форте). Наши недавние исследования показали, что комбинированное лечение, включавшее аппликации данного изделия (2 р/сут 6 нед.), ТГВ (очищение, теплые компрессы, самомассаж век), инстилляции антибактериального препарата и слезозамещение, позволило снизить количество клещей до клинически не значимого уровня у пациентов с исходно высоким уровнем инфицированности (более 8 живых особей имаго по данным акарограммы) [27]. Вместе с тем проведение указанного лечения у пациентов с демодекозным блефаритом в условиях ДМЖ

и гипосекреторного ССГ средней тяжести оказалось безопасным по влиянию на состояние глазной поверхности, что, по нашему мнению, было связано как с наличием в составе изделия дополнительных компонентов (экстракта алоэ, гиалуроновой кислоты и карбомера), так и с проведением противопаразитарного лечения в составе ТГВ, направленной на восстановление функциональной активности мейбомиевых желез [28].

Российские офтальмологи приводят данные об эрадикации клеща и снижении выраженности симптомов и признаков блефарита у пациентов с офтальмодемодекозом в результате применения курса аппликаций на веки (2 р/сут 1–1,5 мес.) следующих противопаразитарных изделий: цинк-ихтиоловой мази в комбинации со спиртовой настойкой полыни и прополиса; 10% мази бензилбензоата; экстракта полыни обыкновенной и бессмертника песчаного в виде крем-геля, что также позволило улучшить состояние глазной поверхности в условиях сопутствующего ССГ; метронидазола и дегтя [40, 41, 44, 46].

Препараты на основе ингибиторов холинэстеразы (армин, фосфакол) и м-холиномиметиков (гель 4% пилокарпина), несмотря на высокую прямую акарицидную активность, обусловленную способностью вызывать нарушение подвижности клещей и блокировать их дыхание, все же не нашли широкого применения для лечения демодекоза как в офтальмологической, так и в дерматологической практике в связи с их токсичностью [4, 47]. В РФ указанные средства зарегистрированы в виде глазных капель для лечения закрытоугольной глаукомы, однако для лечения демодекозного блефарита не используются [39].

В последнее десятилетие значительное число зарубежных публикаций было посвящено возможности использования в качестве противопаразитарного средства изделий на основе масла чайного дерева (terpinen-4-ol — терпен), обладающих противомикробными, противогрибковыми, противовирусными, антисептическими и акарицидными свойствами [1, 4, 9, 18, 19, 32, 47]. Механизм акарицидного эффекта терпена обусловлен его ингибирующим действием на ацетилхолинэстеразу [4, 9, 47]. Курс лечения продолжительностью не менее 4 нед. обычно включает еженедельное нанесение 50% масла чайного дерева на веки и основания ресниц в условиях амбулаторного офтальмологического приема (цель — стимуляция миграции клещей из фолликулов на края век) в сочетании с аппликациями 5% масла 2 р/сут в домашних условиях (цель — создание неблагоприятных условий для размножения клеща) [1, 4, 9, 18, 19, 32, 47]. Необходимо отметить, что у пациентов с чувствительной кожей масло чайного дерева может вызывать дерматит, аллергию и раздражение глаз, особенно при его высоких концентрациях, в то время как более низкие концентрации терпена могут быть недостаточно эффективными для элиминации клещей [4]. В РФ в настоящее время доступен гель, содержащий масло чайного дерева и растительные компоненты, данные об эффективности и безопасности клинического применения которого у пациентов с демодекозным блефаритом приводятся в публикации Д.Ю. Майчука и соавт. [29].

Несмотря на то, что блефаритами демодекозной этиологии, по данным различных авторов, страдает от 7 до 25 млн американцев, до недавнего времени Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and

² Блефарогель 2. (Электронный ресурс). URL: <https://blefarogel.ru/products/blefarogel-2/> (дата обращения: 30.10.2024).

Drug Administration, FDA) не было одобрено ни одно из противопаразитарных средств, что было связано со значительной длительностью и стоимостью лечения, сложностью его проведения (необходимость неоднократного посещения врача-офтальмолога на протяжении курса терапии), нестойкостью лечебного эффекта (реинфицирование) и недостаточной комплаентностью пациентов [4, 9]. Однако в 2023 г. после проведения двух серий слепых плацебо-контролируемых исследований (SATURN-1 и SATURN-2) FDA рекомендовало в качестве препарата первой линии для лечения демодекозного блефарита офтальмологический раствор 0,25% лотиланера (TP-03) [9]. Механизм действия указанного средства связан с параличом нервной системы клещей и их гибелью вследствие ингибирования специфичных для паразитов каналов GABA-Cl [9]. В результате применения 0,25% лотиланера в указанных исследованиях были зафиксированы достоверно более значимые по сравнению с плацебо показатели эрадикации клеща после 6 нед. инстилляций указанного препарата, а также сохранение полученного результата терапии в сроки до 1 года [9].

Как было отмечено выше, с учетом того факта, что клещи являются «вектором» для бактерий, способствуют развитию ДМЖ и ССГ, а также возникновению токсико-аллергических реакций, комплексное патогенетически обоснованное лечение при блефарите демодекозной этиологии может включать антибактериальную, противоаллергическую, слезозаместительную терапию и ТГВ [4, 7, 13, 19, 29, 43]. С целью минимизации риска развития осложнений при одновременном применении указанных методов терапии, особенно у пациентов с выраженными признаками бактериальной инфекции, ряд авторов считает целесообразным проведение этапного лечения: 1-й этап — санация бактериальной флоры, 2-й этап — гигиена век, 3-й этап — противопаразитарная терапия в сочетании со слезозамещением и противоаллергическим лечением при их необходимости [42, 43]. Представляется перспективным также включение в комплексную терапию блефарита демодекозной этиологии методик на основе технологий высокоинтенсивного импульсного света и/или света низкой интенсивности, поскольку они могут способствовать эрадикации клещей, снижению выраженности гиперемии и отека век и нормализации консистенции мейбума [50].

Необходимо отметить, что, несмотря на имеющийся выбор противопаразитарных средств и подходов к лечебному воздействию, оно далеко не всегда оказывается эффективным [4, 9, 14, 24]. По-видимому, это может быть связано с недостаточной активностью или концентрацией противопаразитарного агента, а также с отрицательным воздействием акарицидного лечения на состояние краев век и функциональную активность мейбомиевых желез, в том числе за счет традиционной гигиенической обработки с использованием спиртосодержащих жидкостей и мыла [14, 24, 45]. С другой стороны, противопаразитарное лечение, позволяющее сократить объем популяции *D. folliculorum longum* и купировать явления переднего блефарита, практически не оказывает положительного влияния на состояние мейбомиевых желез при заднем или смешанном блефарите и сопутствующей ДМЖ [14, 24, 27, 45]. В свою очередь, качественные изменения мейбума в условиях ДМЖ, создавая благоприятную среду для дальней-

шего увеличения популяции клещей, могут способствовать быстрому реинфицированию и хроническому течению демодекозного блефарита [24, 33, 34]. Помимо этого, ДМЖ является ведущей причиной липидодефицита и гиперсекреторного ССГ, обусловленного повышенной эвапорацией, результатом чего может быть сохранение тягостного для пациентов субъективного дискомфорта (зрительные флуктуации, жжение, снижение скорости чтения, плохая переносимость мониторов), значительно ухудшающего качество их жизни и после успешного завершения противопаразитарного лечения [16, 36, 37].

Представляется целесообразным, в отличие от традиционного подхода к противопаразитарному лечению, проводить лечение офтальмодемодекоза в условиях ДМЖ и ССГ с применением ТГВ, направленной на очищение век, купирование воспаления и восстановление функции мейбомиевых желез [14, 24, 45, 49]. В серии исследований, проведенных с целью оценки сравнительной эффективности указанных подходов, было установлено, что обе рассматриваемые лечебные тактики (традиционное противопаразитарное лечение и противопаразитарное лечение в составе ТГВ) позволяют сократить объем популяции клеща до клинически незначимого уровня [14, 24, 27, 45, 49]. Вместе с тем акарицидное воздействие в составе ТГВ дает возможность достигнуть более выраженного уменьшения интенсивности симптомов и признаков блефарита, а также снизить тяжесть ДМЖ и связанного с ней ССГ [14, 24, 27, 45, 49]. Необходимо отметить, что продолжительность достигнутого терапевтического эффекта по сокращению популяции клеща была достоверно более длительной у пациентов после проведения акарицидного лечения в составе ТГВ, в то время как после традиционного противопаразитарного лечения отмечалось достоверно более быстрое реинфицирование клещом, что, по-видимому, было обусловлено сохранением ДМЖ [14, 24, 49].

С нашей точки зрения, противопаразитарное лечение в составе ТГВ должно проводиться 2 р/сут (утро/вечер) в течение 6 нед. и может включать 4 последовательных этапа. Цели **1-го этапа** ТГВ включают: 1) очищение век (от «воротничков» на основаниях ресниц, корочек и чешуек, отложений измененного мейбума, частиц водостойкой косметики); 2) противовоспалительное воздействие на веки; 3) нормализацию консистенции секрета мейбомиевых желез. В ходе 1-го этапа ТГВ можно использовать: изделие на основе капридил / каприл глюкозида и полоксамера 184 (Блефарогель очищение); средство, содержащее поливинилпирролидон (обладает сорбирующими свойствами), и экстракты ромашки, гаммелиса, зеленого чая, оказывающие противовоспалительное, противоотечное и антисептическое воздействие на веки (Блефаролосьон)³; изделие, дополнительно к вышеперечисленным компонентам включающее экстракт календулы, обладающей антисептическими и противопаразитарными свойствами (Блефаросалфетка)⁴ [14, 45, 49]. Изделия Блефаролосьон и Блефаросалфетка не следует использовать у больных с наличием аллергии на сложноцветные (амброзия, полынь, подсолнечник, лебеда), учитывая риск развития у них перекрестных аллергических реакций.

Целью **2-го этапа** ТГВ является нормализация консистенции секрета мейбомиевых желез [14, 45, 49]. Для этого

³ Блефаролосьон. (Электронный ресурс.) URL: <https://blefarogel.ru/products/blefaroloson/?ysclid=m5ysouemuj4963899179> (дата обращения: 30.10.2024).

⁴ Блефаросалфетка. (Электронный ресурс.) URL: <https://blefarogel.ru/products/blefarosalfetka/> (дата обращения: 30.10.2024).

применяют теплые компрессы ($t \approx 38^\circ\text{C}$; 5 мин) на область век. При указанной температуре происходит плавление патологически измененного мейбума, что способствует эвакуации пробок, обтурирующих устья выводных протоков мейбомиевых желез и выходу клещей на поверхность век. Можно использовать хлопковые косметические диски, которые смачивают горячей водой, отжимают и увлажняют Блефаролосьеном. Также для проведения компрессов можно использовать Блефаросалфетку. Их применение позволяет дополнительно осуществлять антисептическое, противовоспалительное и противоотечное воздействие на веки.

Цель **3-го этапа** ТГВ — элиминация пробок и корочек, образованных патологически измененным мейбумом, из устьев выводных протоков мейбомиевых желез путем точечного кругового самомассажа краев век [27, 28]. При необходимости можно проводить повторное очищение краев век от эвакуированного секрета мейбомиевых желез.

В ходе **4-го этапа** ТГВ осуществляют противопаразитарное воздействие путем аппликации акарицидного средства на края век [14, 27, 45, 49]. С этой целью может быть рекомендован препарат на основе сульфоконцентрола (Блефарогель 2) или средство, включающее комбинацию метронидазола и сульфоконцентрола (Блефарогель форте) [14, 27, 45, 49]. По нашему мнению, показанием к назначению препарата на основе сульфоконцентрола может быть умеренная инфицированность клещом (≥ 4 подвижных особей), а к использованию средства, содержащего комбинацию метронидазола и сульфоконцентрола, — значительный уровень заражения (≥ 8 подвижных особей имаго), а также выраженные воспалительные явления, особенно при инфицированности смешанной бактериальной флорой, учитывая противовоспалительные свойства метронидазола и его антибактериальную активность [4, 47].

Учитывая риски присутствия бактериальной флоры, указанное лечебное воздействие можно дополнить коротким курсом инстилляций антибактериального средства широкого спектра с минимальной кератотоксичностью (левофлоксацин или нетилмицин), а принимая во внимание присутствие у пациентов ССГ — еще и инстилляциями слезозаместителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Блефарит демодекозной этиологии и сопутствующие ему изменения глазной поверхности по типу ДМЖ и ССГ характеризуются значительной распространенностью, приводят к снижению качества жизни пациентов и могут быть причиной осложнений при проведении офтальмохирургических вмешательств. В Российской Федерации и странах ближнего зарубежья для лечения демодекозного блефарита обычно используют метронидазол, а также аппликации средств на основе препаратов серы (Блефарогель 2) и масла чайного дерева. Новые возможности противопаразитарного лечения могут быть связаны с изданием на основе комбинации метронидазола и сульфоконцентрола (Блефарогель форте). Включение в комплексную терапию демодекозного блефарита в условиях ДМЖ и ССГ гигиены век позволяет не только сократить объем популяции клещей, но и улучшить состояние глазной поверхности. Несмотря на имеющиеся возможности, проблема оптимизации терапии офтальмодемодекоза пу-

тем разработки новых акарицидных средств и методов лечения остается актуальной, что требует проведения дальнейших исследований. ▲

Литература / References

- Zhang A.C., Muntz A., Wang M.T.M. et al. Ocular demodex: A systematic review of the clinical literature. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;40:389–432. DOI: 10.1111/opo.12691
- Cheng A.M., Hwang J., Dermer H. et al. Prevalence of ocular demodicosis in an older population and its association with symptoms and signs of dry eye. *Cornea.* 2021;40:995–1001. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002542
- Trattler W., Karpecki P., Rapoport Y. et al. The prevalence of Demodex blepharitis in US eye care clinic patients as determined by collarettes: A pathognomonic sign. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:1153–1164. DOI: 10.2147/OPHTH.S354692
- Rhee M.K., Yeu E., Barnett M. et al. Demodex Blepharitis: A Comprehensive Review of the Disease, Current Management, and Emerging Therapies. *Eye & Contact Lens.* 2023;49:311–318. DOI: 10.1097/ICL.0000000000001003
- English F.P., Nutting W.B. Demodicosis of ophthalmic concern. *Am J Ophthalmol.* 1981;91(3):362–372. DOI: 10.1016/0002-9394(81)90291-9
- Акбулатова Л.Х. Патогенная роль клеща Demodex и клинические формы демодекоза у человека. *Вестник дерматологии.* 1996;(2):57–61.
- Akbulatova L.H. The pathogenic role of the Demodex mite and clinical forms of demodicosis in humans. *Journal of Dermatology.* 1996;(2):57–61 (in Russ.).
- Rabensteiner D.F., Aminfar H., Boldin I. et al. Demodex mite infestation and its associations with tear film and ocular surface parameters in patients with ocular discomfort. *Am J Ophthalmol.* 2019;204:7–12. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.03.007
- O'Dell L., Dierker D.S., Devries D.K. et al. Psychosocial impact of Demodex blepharitis. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:2979–2987. DOI: 10.2147/OPHTH.S374530
- Page M.R. Multidisciplinary perspectives in Demodex blepharitis: A new view of treatment from clinical, payer, and patient perspectives. *J Manag Care Spec Pharm.* 2024;30(10-a Suppl): S1-S8. DOI: 10.18553/jmcp.2024.30.10-a.s1
- Correa Fontt J., Mena Oliva M., Pérez Campos C. et al. Prevalence of Demodex spp. in eyelashes of a university's population in Santiago, Chile. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2020;95:159–163. DOI: 10.1016/j.oftal.2020.01.008
- Vargas-ARzola J., Segura-Salvador A., Torres-Aguilar H. et al. Prevalence and risk factors to Demodex folliculorum infection in eyelash follicles from a university population of Mexico. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2020;67:156–160. DOI: 10.1556/030.2020.01067
- Liu J., Sheha H., Tseng S.C. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(5):505–510. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833df9f4
- Fromstein S.R., Harthan J.S., Patel J., Opitz D.L. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optim (Auckl).* 2018;10:57–63. DOI: 10.2147/OPHTH.S142708
- Полунин Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки». *Офтальмология.* 2012;9(2):4–7. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-2-4-7
- Polunin G.S., Polunina E.G. From dry eye to team film disease. *Oftalmologiya.* 2012;9(2):4–7 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2012-2-4-7
- Kabatas N., Dogan A.S., Kabatas E.U. et al. The effect of Demodex infestation on blepharitis and the ocular symptoms. *Eye Contact Lens.* 2017;43:64–67. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000234
- Biernat M.M., Rusiecka-Ziółkowska J., Piątkowska E. et al. Occurrence of demodex species in patients with blepharitis and in healthy individuals: A 10-year observational study. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62:628–633. DOI: 10.1007/s10384-018-0624-3. Epub 2018 Sep 25
- Zhu M., Cheng C., Yi H. et al. Quantitative analysis of the bacteria in blepharitis with Demodex infestation. *Front Microbiol.* 2018;9:1719. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01719
- Lam N.S.K., Long X.X., Li X. et al. Comparison of the efficacy of tea tree (melaleuca alternifolia) oil with other current pharmacological management in human demodicosis: A systematic review. *Parasitology.* 2020;147:1587–1613. DOI: 10.1017/S003118202000150X
- Ayres B.D., Donnenfeld E., Farid M. et al. Clinical diagnosis and management of Demodex blepharitis: the Demodex Expert Panel on Treatment and Eyelid Health (DEPTH). *Eye.* 2023;37:3249–3255. DOI: 10.1038/s41433-023-02500-4
- Gao Y.Y., Di Pascuale M.A., Li W. et al. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3089–3094. DOI: 10.1167/iovs.05-0275
- Scheer M.J., Milman T., Steiner T. et al. The association of demodex with chalazia: A histopathologic study of the eyelid. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016;32:275–278. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000500
- Tarkowski W., Moneta-Wielgoś J., Młocicki D. Do Demodex mites play a role in pterygium development? *Med Hypotheses.* 2017;98:6–10. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.09.003
- Huang J., Guo M.X., Xiang D.M. et al. The association of demodex infestation with pediatric chalazia. *BMC Ophthalmol.* 2022;22:124. DOI: 10.1186/s12886-022-02261-w

24. Полунина Г.С., Густова В.П., Полунина Е.Г. Особенности клинического течения блефароконъюнктивальной формы сухого глаза при демодекозе. *Вестник офтальмологии*. 2008;2:35–39.
- Polunin G.S., Gustova V.P., Polunina E.G. Features of the clinical course of blepharokconjunctival form of dry eye in demodicosis. *Annals of ophthalmology*. 2008;2:35–39 (in Russ.).
25. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf*. 2017;15(4):802–812. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.08.003
26. Stapleton F., Optom M.C., Alves M. et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15:334–365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003
27. Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж. и др. Акарицидное лечебное воздействие при хроническом демодекозном блефарите и дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):36–42. DOI: 10.17116/oftalma202313905136
- Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Teshayev Sh.Zh. et al. Acaricidal therapy in chronic demodex blepharitis and meibomian gland dysfunctions. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(5):36–42 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202313905136
28. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Эффективность и безопасность терапии блефарита демодекозной этиологии в условиях синдрома сухого глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2024;17(2):32–37. DOI: 10.21516/2072-0076-2024-17-2-32-37
- Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V. et al. Effectiveness and safety of demodexosis blepharitis therapy under dry eye conditions. *Russian ophthalmological journal*. 2024;17(2):32–37 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2024-17-2-32-37
29. Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О. Оценка эффективности применения геля блефаровит у пациентов с хроническим блефароконъюнктивитом и синдромом сухого глаза, сочетанным с активным демодекозным компонентом. *Офтальмохирургия*. 2022;3:41–49. DOI: 10.25276/0235-4160-2022-3-4149
- Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O. Effectiveness and safety of Blefarovit cosmetic product usage in patients with chronic blepharokconjunctivitis and dry eye syndrome, combined with an active demodicosis component. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;3:41–49 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2022-3-4149
30. Sarac G., Cankaya C., Ozcan K.N. et al. Increased frequency of Demodex blepharitis in rosacea and facial demodicosis patients. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:1260–1265. DOI: 10.1186/s12886-022-02261-w
31. Aktaş Karabay E., Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: Acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):187–193. DOI: 10.1016/j.abd.2019.08.023
32. Shah P.P., Stein R.L., Perry H.D. Update on the management of demodex blepharitis. *Cornea*. 2022;41:934–939. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002911
33. Cheng S., Zhang M., Chen H. et al. The correlation between the microstructure of meibomian glands and ocular demodex infestation: A retrospective case-control study in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15595. DOI: 10.1097/MD.00000000000015595
34. Gao H., Chen H., Xie H.T. et al. Changes in meibum lipid composition with ocular Demodex infestation. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10:6. DOI: 10.1167/tvst.10.14.6
35. Chiang C.C., Lin C.L., Tsai Y.Y. et al. Patients with blepharitis are at elevated risk of anxiety and depression. *PLoS One*. 2013;8:e83335. DOI: 10.1371/journal.pone.0083335
36. Pershing S., Lum F., Hsu S. et al. Endophthalmitis after cataract surgery in the United States: a report from the intelligent research in sight registry, 2023–2017. *Ophthalmology*. 2020;127(2):151–158. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.08.026
37. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и соавт. Терапевтическая гигиена век при синдроме сухого глаза перед проведением фактоэмulsификации катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(1):46–54. DOI: 10.17116/oftalma202313901146
- Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V. et al. Therapeutic hygiene of eyelids in dry eye disease prior to cataract phacoemulsification. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(1):46–54 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202313901146
38. Kasetsuwan N., Kositphipat K., Busayarat M. et al. Prevalence of ocular demodicosis among patients at tertiary care center, Bangkok, Thailand. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:122–127. DOI: 10.18240/ijo.2017.01.20
39. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К. др. Офтальмология. Национальное руководство: М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K. et al. Ophthalmology. National guide: M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russ.).
40. Азнабаев М.Т., Мильханов Е.И., Гумерова Е.И. Демодекоз глаз. Уфа: Информреклама; 2004.
- Aznabae M.T., Milhanov E.I., Gumerova E.K. Demodicosis of the eye. Ufa: Informreklama; 2004 (in Russ.).
41. Каниюков В.Н., Банников В.К., Мальгина Е.К. Демодекоз глаз: проблемы и пути решения. *Офтальмохирургия*. 2015;1:48–52.
- Kanukov V.N., Bannikov V.K., Maligina E.K. Demodicosis of the eye: problems and solutions. *Ophthalmosurgery*. 2015;1:48–52 (in Russ.).
42. Копеева В.Г., Шокирова М.М. Комплексное поэтапное лечение задних блефаритов, сочетанных с демодекозом. *Вестник Академии наук Таджикистана*. 2016;4:49–56.
- Kopaeva V.G., Shokirova M.M. Complex step-by-step treatment of posterior blepharitis combined with demodicosis. *Bulletin of the Academy of Sciences of Tajikistan*. 2016;4:49–56 (in Russ.).
43. Майчук Д.Ю., Шокирова М.М., Симонова Т.А. Корреляция формирования демодекозных поражений кожи лица и век и некоторые подходы к их комплексному лечению. *Офтальмология*. 2015;12(1):63–68. DOI: 10.18008/1816-5095-2015-1-63-68
- Maichuk D.Yu., Shokirova M.M., Simonova T.A. Correlation of the formation of demodex lesions of the face and eyelids skin and some approaches to their complex treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(1):63–68 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2015-1-63-68
44. Дергачева Н.Н., Медведев И.Б. Современная оценка эффективности средств на основе метронидазола и дегтя в лечении блефаритов демодекозной этиологии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;4:185–186.
- Dergacheva N.N., Medvedev I.B. Modern assessment of the effectiveness of drugs based on metronidazole and tar in the treatment of blepharitis of demodectic etiology. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020;4:185–186 (in Russ.).
45. Еременко А.И., Янченко С.В. Оптимизация лечебного воздействия у больных блефароконъюнктивальной формой синдрома «сухого глаза» демодекозной этиологии. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2010;10(3):51–56.
- Eremenko A.I., Yanchenko S.V. Optimization of the demodex blepharitis-related dry eye treatment. *Refraction surgery and ophthalmology*. 2010;10(3):51–56 (in Russ.).
46. Сафонова Т.Н., Кинтыкина Н.П., Петренко А.Е., Гладкова О.В. Профилактика синдрома «сухого глаза» при хроническом блефарите демодекозной этиологии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2012;16(2):89–93.
- Safonova T.N., Kintyukhina N.P., Petrenko A.E., Gladkova O.V. Prevention of "dry eye" syndrome at chronic blepharitis of demodex etiology. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2012;16(2):89–93 (in Russ.).
47. Navel V., Mulliez A., Benoist d'Azy C. et al. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*. 2019;17(4):655–669. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.06.004
48. Rusiecka-Ziółkowska J., Nokić M., Fleischer M. Demodex — an old pathogen or a new one? *Adv Clin Exp Med*. 2014;23:295–298. DOI: 10.17219/acem/37081
49. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Маркова Е.Ю. и др. Терапевтическая гигиена век в алгоритмах профилактики и лечения заболеваний глазной поверхности. Ч. 1. *Офтальмология*. 2016;13(2):122–127. DOI: 10.18008/181650952016212212
- Trubilin V.N., Polunina E.G., Markova E.Yu. et al. Therapeutic hygiene of the eyelids in algorithms for the prevention and treatment of diseases of the eye surface. P. 1. *Ophthalmology*. 2016;13(2):122–127 (in Russ.). DOI: 10.18008/181650952016212212
50. Chen R., Lu J., Dong J., Zhu Y. Intense pulsed light therapy for ocular surface diseases. *Lasers Med Sci*. 2024;43(1):111. DOI: 10.1007/s10103-024-04060-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Янченко Сергей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины; 200126, Республика Узбекистан, г. Бухара, ул. Гиджуванская, д. 10; ORCID iD 0000-0002-7371-689X

Малышев Алексей Владиславович — д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»; 350000, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «МГТУ»; 385000, Россия, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191; ORCID iD 0000-0002-1448-9690

Тешаев Шухрат Жумаевич — д.м.н., профессор, ректор Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины; 200126, Республика Узбекистан, г. Бухара, ул. Гиджуванская, д. 10; ORCID iD 0009-0002-1996-4275

Одилова Гулжамол Рустамовна — д.м.н., заведующая кафедрой офтальмологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины; 200126, Республика Узбекистан, г. Бухара, ул. Гиджуванская, д. 10; ORCID iD 0000-0001-8825-8134

Жураева Гулрух Бафаяевна — ассистент кафедры офтальмологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины; 200126, Республика Узбекистан, г. Бухара, ул. Гиджуванская, д. 10; ORCID iD 0009-0003-4198-7016

Контактная информация: Янченко Сергей Владимирович, e-mail: Eye2105sv@gmail.com

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.11.2024.

Поступила после рецензирования 11.12.2024.

Принята в печать 15.01.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey V. Yanchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino; 10, Gidzhuvanskaya str., Bukhara, 200126, Republic of Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-7371-689X

Alexey V. Malyshev — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1 Maya str., Krasnodar, 350000, Russian Federation; Head of the Department of Ophthalmology, Maykop State University of Technology; 191, Pervomaiskaya str., Maykop, 385000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1448-9690

Shukhrat Zh. Teshayev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Rector of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino; 10, Gidzhuvanskaya str., Bukhara, 200126, Republic of Uzbekistan; ORCID iD 0009-0002-1996-4275

Gulzhamol R. Odilova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino; 10, Gidzhuvanskaya str., Bukhara, 200126, Republic of Uzbekistan; ORCID iD 0000-0001-8825-8134

Gulrukh B. Zhuraeva — Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino; 10, Gidzhuvanskaya str., Bukhara, 200126, Republic of Uzbekistan; ORCID iD 0009-0003-4198-7016

Contact information: Sergey V. Yanchenko, e-mail: Eye2105sv@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 20.11.2024.

Revised 11.12.2024.

Accepted 15.01.2025.

СЕРИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЙ ВЕК, ДЕМОДЕКОЗА, ДЕРМАТИТОВ В ОБЛАСТИ ВЕК И БЛЕФАРИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ



www.blefarogel.ru

Реклама ООО «Гельтек-Медика» +7(495)212-93-66 info@geltek.ru
Россия, 115201, г. Москва 1-й Варшавский проезд, д 2 стр. 8
ИНН 7729523682 РУ ФСР 2010/08990 от 15.10.2014 РУ ФСР 2010/08991
от 15.10.2024 ЕАЭС N RU Д-RU.PA01.B.67263/24 от 02.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-4

Генетические предикторы в этиологии кератоконуса (обзор литературы)

С.Б. Измайлова¹, А.З. Цыганов¹, Л.Ц. Астойян¹, Р.А. Зинченко², В.В. Кадышев²¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация²ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Кератоконус (КК) — это мультифакторное дегенеративное заболевание, имеющее в том числе генетическую этиологию, относящееся к эктазии роговицы. С совершенствованием методов диагностики частота обнаружения этой патологии возросла до 1 случая на 100 человек и увеличивается ежегодно. КК характеризуется аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования. В обзоре представлены современные данные о роли генетических факторов в развитии КК у человека, а также о возможном проявлении КК как одного из симптомов дисплазий соединительной ткани. Цель данного обзора — проанализировать современные данные о генетических факторах, влияющих на развитие КК, а также рассмотреть возможную связь этого заболевания с дисплазиями соединительной ткани. Было показано, что пациентов как можно раньше следует направить в многопрофильный центр к генетику и офтальмологу на более детальное обследование с целью выявления серьезных нарушений строения зрительного аппарата и, если потребуется, прооперировать.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кератоконус, генетика, соединительная ткань, роговица, коллаген.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Измайлова С.Б., Цыганов А.З., Астойян Л.Ц., Зинченко Р.А., Кадышев В.В. Генетические предикторы в этиологии кератоконуса (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2025;25(1):29–35. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-4

Genetic predictors in keratoconus etiology (literature review)

S.B. Izmailova¹, A.Z. Tsyganov¹, L.Ts. Astoyan¹, R.A. Zinchenko², V.V. Kadyshchev²¹S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Keratoconus is a multifactorial degenerative disease including genetic etiology related to corneal ectasia. While diagnostic methods are updated, the condition incidence has increased to 1 per 100 patients, and it is increasing annually. Keratoconus is associated with autosomal recessive or autosomal dominant inheritance. The review presents updated data on contribution of genetic factors in keratoconus development in humans, as well as on potential manifestation of the condition as one of the symptoms of connective tissue dysplasia. **Aim:** to analyze updated data on genetic factors influencing keratoconus development and to consider potential association of the disease with connective tissue dysplasia. It has been shown that patients should be referred to a multidisciplinary center as early as possible to a geneticist and an ophthalmologist for a more detailed examination in order to identify serious structural disorders of the visual apparatus and, if necessary, undergo surgery.

KEYWORDS: keratoconus, genetics, connective tissue, cornea, collagen.

FOR CITATION: Izmailova S.B., Tsyganov A.Z., Astoyan L.Ts., Zinchenko R.A., Kadyshchev V.V. Genetic predictors in keratoconus etiology (literature review). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):29–35 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-4

ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус (КК) — это двустороннее невоспалительное заболевание роговицы, отличительной чертой которого является прогрессивное истончение роговицы, что приводит к нерегулярному астигматизму и снижению некорригированной (НКОЗ) и максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ). Основным клиническим проявлением КК является асимметричное выпячивание роговицы кнаружи с истончением в центре эктазии [1, 2].

В зависимости от стадии заболевания КК характеризуется различными клиническими проявлениями и комбинацией физических характеристик и клинических признаков [3, 4]. Учитывая, что КК является серьезным и необратимым заболеванием, очень важно диа-

гностировать его как можно скорее и лечить каждого пациента в индивидуальном порядке из-за уникального характера заболевания. По данным литературы, заболеваемость КК зависит от этнической принадлежности и варьирует от 50 до 230 на 100 000 [5, 6]. В настоящее время диагностика начальных субклинических форм КК представляет собой большую проблему даже при применении современного диагностического оборудования [7]. В связи с этим исследование новых диагностических критериев генетической этиологии при КК особенно актуально в настоящее время.

Цель обзора — поиск литературы с описанной связью между генетическими факторами недифференцированной дисплазии соединительной ткани и КК.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КК

Кератоконус — это комплексное, генетически гетерогенное, многофакторное дегенеративное заболевание. По данным литературы, доля генетически обусловленных форм КК варьирует от 5 до 10%. Заболевание встречается во всех этнических группах и одинаково распространено среди мужчин и женщин [8]. Сообщалось как о рецессивном, так и доминантном характере наследования с преобладанием аутосомно-доминантного наследования. Действительно, распространенность КК составляет 3,34% у родственников первой линии (т. е. в 15–67 раз выше, чем у населения в целом) [9].

В 2018 г. группой авторов из Европы [10] был опубликован обзор литературы, освещающий генетические основы КК и его связь с различными сопутствующими заболеваниями. Авторы обзора связывают с развитием КК 18 различных

симптомов, 49 заболеваний и 24 гена (см. рисунок). В 2019 г. группой авторов из России опубликован обзор литературы [11] по поиску генетических маркеров для уточняющей диагностики КК, итогом которого было формирование списка кандидатных вариантов для генотипирования в российской популяции пациентов с КК, однако в нем описывалась лишь ассоциативная связь этих вариантов с данным заболеванием. Продолжением этой работы стало диссертационное исследование А.В. Белодедовой [12], в ходе которого была проделана большая работа по выявлению специфичных генов КК среди пациентов российской популяции, однако исследованные гены обладали низкой специфичностью. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейшего изучения причин возникновения данного заболевания. В 2022 г. группой отечественных авторов была опубликована статья, в которой описывалась теория свя-

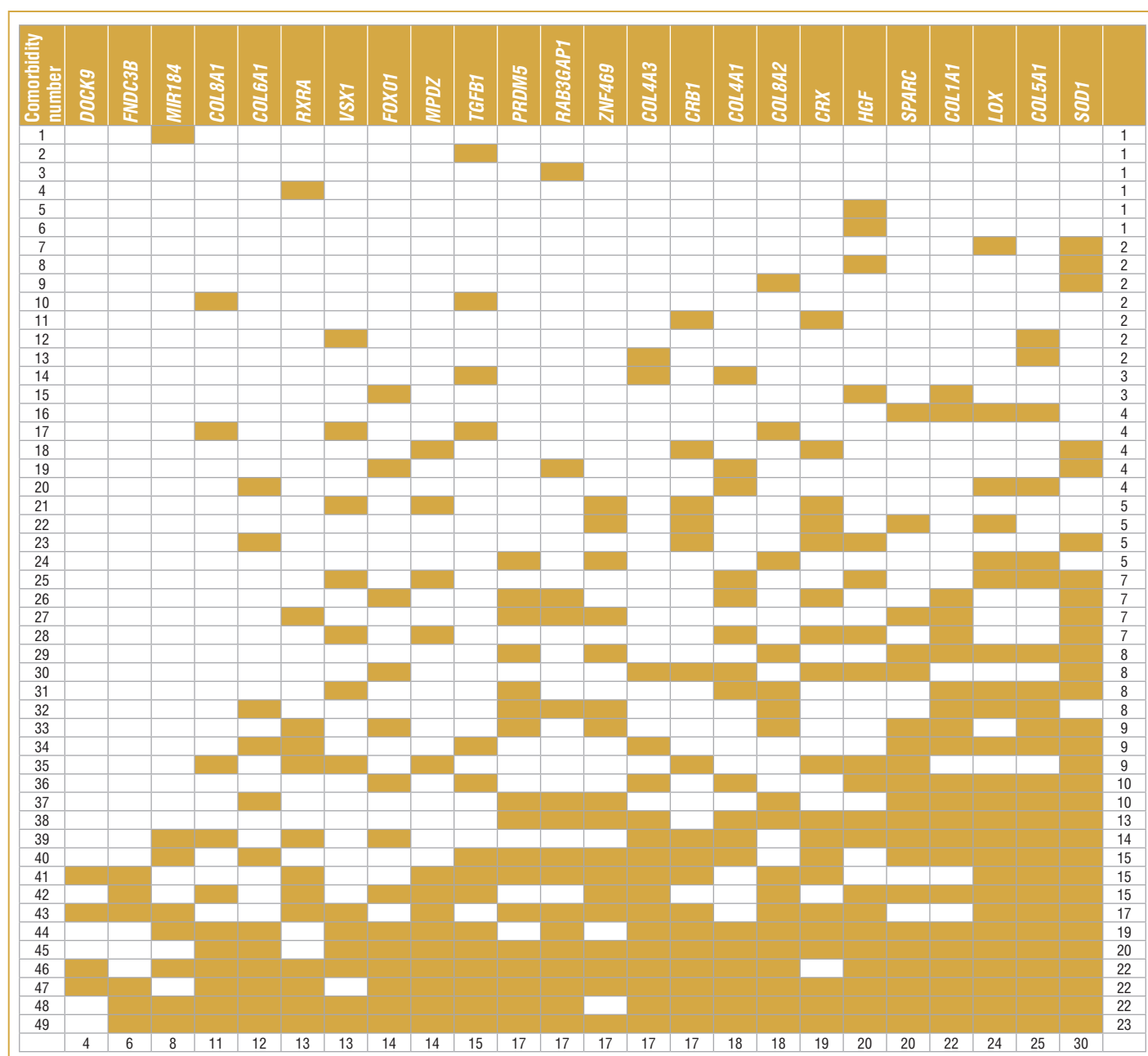


Рисунок. Корреляционная матрица между генами, участвующими в развитии КК, и различными сопутствующими заболеваниями, связанными с КК [10]

Figure. Correlation matrix between genes involved in keratoconus and various keratoconus-related comorbidities [10]

зи развития КК с патологией соединительной ткани, а именно недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) [13]. Эту теорию также поддерживают зарубежные авторы — у 60–67% пациентов с КК были обнаружены сопутствующие заболевания соединительной ткани [14].

Генетические исследования выявили ряд генов, ассоциированных с КК. Они делятся на: гены, связанные с экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ): *LOX*, *COL4A1* и *COL4A2*, гены, кодирующие структурные белки роговицы: *VSX1*, *ZNF469*, *TGFB1* и гены, участвующие в процессах регенерации и воспаления: *SOD1* [10].

Ген *VSX1* (*Visual System Homeobox 1*) (OMIM 605020) расположен на хромосоме 20p11–q11, локус, обнаруженный при дистрофии роговицы, называемой задней полиморфной дистрофией. Дистрофия была связана с КК в нескольких отчетах. *VSX1* был одним из первых генов, связанных с КК. Он кодирует транскрипционный фактор, участвующий в развитии роговицы и сетчатки. Впервые в 2002 г. было сообщено, что мутации *VSX1* вызывают КК и заднюю полиморфную дистрофию [15]. Сообщалось, что ген *VSX1* кодирует парный домен-белок, относящийся к семейству парных факторов транскрипции (paired-like transcription factors). Этот белок обладает гомеодоменом, который связывается с контрольными областями ДНК, включая локус зрительных пигментов красного и зеленого спектра. *VSX1* играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов, участвующих в развитии роговицы и других структур глаза на ранних стадиях эмбрионального развития. Сообщалось, что две мутации в *VSX1* (*R166W* и *L159M*) связаны с КК и способствуют истончению роговицы [16]. Он экспрессируется в нескольких тканях глаза, включая ядерный слой сетчатки и эмбриональную хрящевую ткань. Связь гена *VSX1* с развитием роговицы у человека и мыши остается предметом дискуссий, поскольку по результатам многих исследований не смогли однозначно подтвердить эту зависимость. На мышиных нокаутных моделях с потерей функции *VSX1* не выявили фенотипов нарушений, связанных с роговицей. Предполагается, что мутации *VSX1* затрагивают только небольшое количество пациентов с КК [17, 18].

SOD1 (*Superoxide Dismutase 1*) (OMIM 147450) расположен на хромосоме 20p11.2 и кодирует ключевой цитоплазматический фермент антиоксидантной системы. Этот фермент играет важную роль в нейтрализации супероксидных радикалов, преобразуя их в менее токсичные соединения, такие как перекись водорода и молекулярный кислород, тем самым защищая клетки от окислительного стресса. Окислительный стресс признан одним из ключевых факторов, способствующих прогрессированию КК. Исследования показали значительное накопление цитотоксических побочных продуктов, повреждение митохондриальной ДНК и повышенный уровень окислительного стресса в роговице пациентов с этим заболеванием. Ген *SOD1* часто рассматривается как ген-кандидат, поскольку его функция критически важна для поддержания клеточного гомеостаза в тканях, подверженных воздействию реактивных форм кислорода, включая роговицу. У пациентов с КК было выявлено снижение экспрессии *SOD1*, что приводит к накоплению супероксидных радикалов, повреждающих компоненты ЭЦМ, такие как коллаген и протеогликаны. Это также способствует апоптозу клеток роговицы и истончению ее структуры [19]. Генетические исследования выявили полиморфизмы и мутации в *SOD1*, связанные с повышенным риском развития КК. В частности, изменения в регуляторных областях гена могут

снижать уровень экспрессии фермента, делая роговицу более уязвимой к повреждениям. Кроме того, нарушение функции *SOD1* связано с активацией матриксных металлопротеиназ (ММП), которые разрушают структуру ЭЦМ, способствуя дальнейшему истончению роговицы. Усиление окислительного стресса, вызванного дисфункцией *SOD1*, также провоцирует воспалительные процессы, что дополнительно усугубляет деформацию роговицы. В современных исследованиях показано, что восстановление экспрессии *SOD1* может быть перспективным направлением в терапии КК [20]. На экспериментальных моделях установлено, что усиление антиоксидантной защиты при экзогенном введении супероксиддисмутазы или активации *SOD1* способно замедлить прогрессирование заболевания, уменьшить повреждение тканей и улучшить биомеханические свойства роговицы [20]. Ген *SOD1* рассматривается как перспективная мишень для разработки диагностических и терапевтических подходов, направленных на коррекцию окислительного стресса при КК. Некоторые авторы предполагают потенциальный вклад *SOD1* и супероксиддисмутазы 1 в развитие КК. Однако у пациентов с КК не было обнаружено никаких мутаций. Остается неясным, играет ли *SOD1* роль в патогенезе КК [21].

Ген *LOX* (*Lysyl Oxidase*) (OMIM 153455) расположен на хромосоме 5q23.1, кодирует фермент лизилоксидазу, который играет ключевую роль в поддержании прочности и стабильности соединительной ткани. Этот фермент катализирует процесс ковалентного сшивания коллагеновых и эластиновых волокон в ЭЦМ, обеспечивая его механическую устойчивость. Лизилоксидаза участвует в модификации коллагеновых волокон при синтезе коллагена, связывая лизинового остатка для формирования стабильной структуры ткани [22]. В роговице этот процесс особенно важен, поскольку коллаген обеспечивает ее прочность, прозрачность и способность выдерживать внутриглазное давление. Также немаловажна его роль в поддержании архитектоники роговицы: *LOX* предотвращает истончение и деформацию роговицы за счет оптимизации механических свойств ЭЦМ. Мутации *LOX* связаны с нарушением функции фермента, что приводит к структурным изменениям в роговице. Исследования семей с наследственным КК показали, что мутации в *LOX* коррелируют с более ранним началом заболевания и его прогрессированием [23]. Ключевые полиморфизмы SNP rs2956540 и rs3900885 *LOX* ассоциированы с повышенным риском развития КК, нарушения регуляции *LOX* на уровне РНК могут снижать его активность, что усиливает деструктивные процессы в роговице. У пациентов с КК наблюдается снижение экспрессии *LOX* в тканях роговицы по сравнению с его экспрессией у здоровых людей. Это подтверждено исследованиями, которые выявили уменьшение концентрации активного фермента в роговичной ткани [19].

В исследованиях на животных моделях нарушение функции *LOX* приводило к развитию признаков, сходных с КК, включая истончение и искривление роговицы. Добавление активного фермента *LOX* в экспериментальных условиях способствовало восстановлению прочности роговицы. Экспериментальная генная терапия с использованием активного *LOX* показала положительные результаты на животных моделях, включая уменьшение истончения роговицы. *LOX* является одним из ключевых генов, участвующих в этиологии КК. Его роль заключается в поддержании структуры ЭЦМ, защите от окислительного стресса и обеспечении прочности роговицы. Изучение *LOX* откры-

вает перспективы для разработки инновационных методов диагностики и терапии КК [24, 25].

Ген *ZNF469* (*Zinc Finger Protein 469*) (OMIM 612078) расположен на хромосоме 16q24.2, кодирует белок, который играет ключевую роль в регуляции синтеза и структурной организации компонентов соединительной ткани, включая коллаген. Нарушения в работе этого гена могут приводить к аномалиям в структуре роговицы и другим заболеваниям, связанным с истончением соединительной ткани. Важна его роль в формировании соединительной ткани. Белок, кодируемый *ZNF469*, участвует в транскрипционной регуляции генов, ответственных за синтез компонентов ЭЦМ, таких как коллаген. Он необходим для нормального формирования роговицы, ее прочности и прозрачности [26]. Коллагеновые волокна, регулируемые *ZNF469*, являются ключевыми для поддержания формы и толщины роговицы. Мутации в *ZNF469* приводят к нарушению синтеза коллагена, что вызывает истончение роговицы, ее деформацию и предрасположенность к прогрессированию КК. По данным нескольких популяционных исследований, SNP rs9938149 и rs10169943 ассоциированы с риском развития КК. Редкие аллели, идентифицированные в *ZNF469*, коррелируют с более тяжелыми формами КК, включая быстрое прогрессирование заболевания. Мутации *ZNF469* связаны не только с КК, но и с синдромами, такими как синдром Берта — Хогга — Дюбе (характеризуется системными нарушениями соединительной ткани), синдром Элерса — Данло (проявляется гипермобильностью суставов, хрупкостью кожи и истончением тканей) [27]. Исследования показывают, что у пациентов с мутациями в *ZNF469* наблюдается уменьшение толщины роговицы (центральной зоны) и нарушение формы. GWAS (геномные исследования ассоциаций) выделили *ZNF469* как ключевой ген, влияющий на морфологию роговицы. В частности, он связан с параметрами роговичной топографии, такими как кривизна и толщина. У пациентов с КК наблюдается гиперметилирование регуляторных участков гена *ZNF469*, что снижает его экспрессию. MiR-29 и miR-214 регулируют экспрессию *ZNF469* и могут играть роль в развитии заболевания. В исследовании зарубежных коллег было показано, что у пациентов с мутациями в *ZNF469* значительно уменьшена центральная толщина роговицы, что подтверждает роль гена в патогенезе КК. В экспериментах на клеточных культурах было продемонстрировано, что увеличение экспрессии *ZNF469* способствует улучшению механических свойств клеток роговицы. Ген *ZNF469* играет важную роль в развитии КК за счет регулирования структуры ЭЦМ. Его мутации ассоциированы с истончением роговицы, изменением ее формы и повышением риска прогрессирования заболевания. В современных исследованиях подтверждена значимость *ZNF469* как диагностического и терапевтического инструмента, что открывает перспективы для улучшения диагностики и лечения КК [28].

Другим геном, который может быть связан с КК, является ген *TGFBI* (*Transforming Growth Factor Beta Induced*) (OMIM 601692). Он расположен на хромосоме 5q31.1 и кодирует белок, индуцируемый трансформирующим фактором роста β , который является ключевым элементом регуляции экстрацеллюлярной межклеточной матрицы и клеточной адгезии. Этот белок, также известный как β ig-H3, выполняет структурную функцию, обеспечивая прочность и прозрачность роговицы [29]. Дисфункция *TGFBI* связана с нарушением синтеза ключевых компонентов ЭЦМ, таких как фибронектин, ламинин и интегрины, которые выпол-

няют важные функции в поддержании структурной целостности и межклеточных взаимодействий. В итоге это приводит к истончению роговицы и ее деформации, что типично для КК. У пациентов с КК наблюдается снижение экспрессии *TGFBI*, что уменьшает способность роговицы выдерживать механические нагрузки. Полиморфизмы и мутации, такие как SNP rs4669 и rs35125521, ассоциированы с изменением экспрессии гена и прогрессированием заболевания. Дефицит *TGFBI* также усиливает окислительный стресс в тканях роговицы, повышая их уязвимость к повреждению. В исследованиях на животных моделях и *in vitro* подтвердили, что повышение уровня *TGFBI* способствует стабилизации ЭЦМ и улучшению механических свойств роговицы. Перспективы терапии включают генную терапию, направленную на коррекцию мутаций, экзогенное введение белка β ig-H3 и молекулярные ингибиторы для регуляции активности TGF- β . Эти подходы открывают новые возможности для лечения КК и предотвращения его прогрессирования. Современные исследования продолжают изучать механизмы действия *TGFBI*, чтобы внедрить эти знания в клиническую практику [30].

Гены *COL4A1* и *COL4A2* (*Collagen Type IV Alpha 1* и *Collagen Type IV Alpha 2*) кодируют цепи коллагена IV типа, который является ключевым компонентом базальной мембраны роговицы. Коллаген IV типа обеспечивает структурную целостность базальной мембраны, ее прочность и взаимодействие с ЭЦМ. Мутации этих генов приводят к дефектам коллагена IV, что ослабляет механические свойства роговицы, делая ее уязвимой к истончению и деформации, характерным для КК. Полиморфизмы rs951519 и rs3757888 в *COL4A1* связаны с изменением толщины роговицы, а аналогичные изменения в *COL4A2* влияют на структурные свойства базальной мембраны. Эти гены также связаны с наследственными синдромами, включая синдром порэнцефалии, характеризующийся системными нарушениями соединительной ткани. Дефекты в базальной мембране, вызванные мутациями, усиливают окислительный стресс и восприимчивость роговицы к механическим повреждениям, что усугубляет прогрессирование КК. Современные подходы к терапии включают генное редактирование с использованием CRISPR/Cas9, экзогенное введение коллагена IV для компенсации его дефицита и стимуляцию ремоделирования ЭЦМ. В работах последних лет, например К.Р. Burdon и А.Л. Vincent [31], подтверждается значимость *COL4A1* и *COL4A2* в развитии КК и открываются перспективы для их использования в диагностике и лечении заболевания.

К 2020 г. несколько генов были исключены из списка генов, имеющих причинно-следственные связи с КК. Это гены *COL6A1* (кодирующий субъединицу α -1 коллагена VI типа), *SOD1* (кодирующий растворимый цитоплазматический белок, который преобразует супероксидные радикалы в молекулярный кислород и перекись водорода) и *COL8A1* (кодирующий одну из двух α -цепей коллагена VIII типа, который является основным компонентом базальной мембраны эндотелия роговицы). Исследования роли гена *VX1* в китайской популяции хань дали противоречивые результаты. Кроме того, сообщалось, что только несколько пациентов с КК несут мутации *VX1* [17, 18]. На данный момент роль большинства генов в развитии КК остается недостаточно изученной и не имеет однозначных подтверждений. Это соответствует концепции генетической гетерогенности КК.

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ И РАЗВИТИЕ КК

Роль соединительной ткани в развитии КК активно изучается, поскольку патологические изменения в ее структуре и функции являются ключевыми факторами прогрессирования заболевания. Роговица представляет собой структурно сложный компонент соединительной ткани глаза, играющий ключевую роль в его анатомии и функционировании. Она имеет сложную архитектуру, в основе которой лежат коллагеновые волокна, протеогликаны и компоненты ЭЦМ [14, 32, 33]. В норме эти элементы обеспечивают прозрачность, прочность и устойчивость роговицы к механическим и биохимическим воздействиям. При КК наблюдается нарушение баланса между синтезом и деградацией этих компонентов, что приводит к истончению роговицы, ее деформации и снижению функциональности. Коллагеновые волокна, особенно коллаген I и IV типов, играют важную роль в обеспечении структурной целостности роговицы. Исследования показывают, что дисфункция ответственных за их синтез генов, таких как *COL4A1*, *COL4A2* и *COL1A1*, ассоциируется с патологическими изменениями базальной мембраны и стромы роговицы. В частности, мутации в *COL4A1* и *COL4A2* приводят к нарушению формирования сети коллагена IV типа в базальной мембране, что ослабляет ее устойчивость к биомеханическим нагрузкам и способствует истончению роговицы [34]. Кроме того, выявлено нарушение активности ферментов, включая лизилоксидазу, которая играет важнейшую роль в создании ковалентных поперечных связей, обеспечивающих прочность и стабильность коллагеновых волокон. Снижение активности лизилоксидазы приводит к ослаблению ЭЦМ и прогрессированию истончения роговицы. Протеогликаны, такие как декорин и кератансульфат, также играют значительную роль в регуляции структуры ЭЦМ и во взаимодействии с коллагеновыми волокнами [35]. У пациентов с КК обнаружены нарушения в синтезе и модификации этих молекул, что приводит к потере упорядоченности структуры ЭЦМ и увеличению его восприимчивости к механическим повреждениям. Важную роль в патогенезе КК играет окислительный стресс, который усиливает процессы деградации ЭЦМ. В исследованиях показано, что у пациентов с КК уровень антиоксидантной защиты снижен, что приводит к накоплению активных форм кислорода и повреждению коллагена и протеогликанов. Генетические и эпигенетические механизмы также играют важную роль в регуляции состояния соединительной ткани при КК [36]. Полиморфизмы в генах *TGFBI*, *ZNF469* и *LOX* ассоциируются с нарушением синтеза и структуры компонентов ЭЦМ. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и регуляция микроРНК, могут дополнительно влиять на экспрессию генов, вовлеченных в поддержание гомеостаза роговицы. Например, гиперметилование промоторных областей *TGFBI* и сниженная экспрессия *ZNF469* связаны с усилением патологического ремоделирования тканей. Ремоделирование ЭЦМ, вызванное изменением активности ферментов ММП, также вносит вклад в развитие КК. У пациентов с этим заболеванием отмечается повышенная экспрессия ММП-9 и ММП-2, что способствует разрушению коллагеновых волокон и протеогликанов. В недавно проведенных исследованиях подтверждено, что КК является полиэтиологическим заболеванием, где центральную роль играют патологические изменения в соединительной ткани. Комплексное изучение генетических, биохимических и биофизических процессов, происходящих в роговице,

позволяет глубже понять патогенез заболевания и разработать новые подходы к его диагностике и лечению [37, 38].

Коллаген является ключевым структурным белком, обеспечивающим прочность, эластичность и стабильность соединительной ткани во всем организме. Роговица как часть соединительной ткани глаза особенно зависит от упорядоченного расположения коллагеновых фибрилл и состава ЭЦМ, которые определяют ее биохимические и биомеханические свойства [35]. Нарушения в этих структурах, связанные с дефектами коллагена, лежат в основе физических проявлений КК, таких как истончение и деформация роговицы. Для более глубокого понимания молекулярных механизмов, влияющих на структуру соединительной ткани роговицы, было принято разграничить роли генов, участвующих в формировании коллагеновых фибрилл, и генов, регулирующих состав и функции ЭЦМ. Высокопроизводительное секвенирование за последние десятилетия позволило выявить ряд генетических изменений, связанных с патологиями соединительной ткани, включая синдромальные заболевания. Поскольку КК также рассматривается как патология, связанная с дефектами соединительной ткани, изучение каузативных генов и генов-кандидатов, регулирующих ее состояние, становится важным инструментом для уточнения, дифференциации и подтверждения клинко-генетических форм заболевания роговицы. Следовательно, можно сделать вывод, что молекулярно-генетические исследования каузативных генов и генов-кандидатов при патологии соединительной ткани являются своевременными и актуальными для уточнения, дифференциации и подтверждения клинко-генетической формы наследственной патологии роговицы [39, 40]. В 2022 г. группой исследователей была проведена масштабная работа по изучению взаимосвязи клинических симптомов, характерных для НДСТ, и генетических факторов. В когорте из 100 пациентов было выявлено 4 патогенных, 6 вероятно патогенных и 35 потенциально патогенных вариантов. У пациентов с потенциально патогенными вариантами были продемонстрированы аналогичные профили симптомов по сравнению с пациентами с патогенными / потенциально патогенными вариантами в тех же генах. В этой работе для исследования была использована уже разработанная ранее панель генов дисплазии соединительной ткани, которая показала хорошую специфичность в диагностике, что позволило увеличить точность диагностики данного состояния [41].

Связь КК с другими заболеваниями соединительной ткани

Кератоконус часто ассоциируется с другими заболеваниями соединительной ткани, что подчеркивает его генетическую связь с системными нарушениями. Исследования показывают, что нарушения в структурах ЭЦМ, свойственные КК, могут быть следствием дисфункции связанных с соединительной тканью генов, таких как *COL4A1*, *COL4A2*, *ZNF469*, *TGFBI* и *LOX*. Эти гены также участвуют в патогенезе таких заболеваний, как синдром Элерса — Данло, синдром Марфана и несовершенный остеогенез. Например, мутации в *COL4A1* и *COL4A2*, кодирующих коллаген IV типа, связаны с истончением роговицы при КК, а также с сосудистыми аневризмами и микроангиопатиями, наблюдаемыми при наследственных болезнях соединительной ткани [33, 40]. Аналогично мутации в *ZNF469*, регулирующем синтез коллагена и других структурных белков, вызывают нарушения не только в роговице, но и в дру-

гих тканях, как при синдроме Берта — Хогга — Дюбе [26]. Ген *LOX*, участвующий в ковалентном сшивании коллагеновых волокон, играет важную роль в формировании структурной стабильности роговицы и аорты, и его дисфункция ассоциируется с аортальными аневризмами, характерными для синдрома Марфана [22]. Роль *TGFBI* в регуляции ЭЦМ и ремоделирования тканей также подчеркивается его участием в таких состояниях, как гранулярная и решетчатая дистрофия роговицы, где наблюдаются сходные механизмы разрушения ЭЦМ [29]. Наличие общих молекулярных и генетических механизмов указывает на системный характер нарушений при КК и его генетическую связь с другими заболеваниями соединительной ткани. Эта связь дополнительно подтверждается эпигенетическими изменениями, включая метилирование генов и регуляцию микроРНК, которые одинаково влияют на развитие как КК, так и системных заболеваний соединительной ткани. Например, микроРНК-29, регулирующая экспрессию коллагена, показала снижение активности как при КК, так и при синдроме Элерса — Данло [42]. По результатам современных генетических исследований и анализа полигенных рисков установлено, что пациенты с наследственными заболеваниями соединительной ткани имеют повышенную предрасположенность к развитию КК. Это особенно важно для ранней диагностики и стратификации риска, поскольку позволяет выявить пациентов, у которых КК может быть одним из первых проявлений системного заболевания. Взаимосвязь КК с другими заболеваниями соединительной ткани требует дальнейшего изучения, чтобы лучше понять общие молекулярные механизмы и разработать новые подходы к его лечению и профилактике.

Заключение

Кератоконус является наиболее распространенным невоспалительным нарушением эктазии роговицы. Обычно он развивается во втором десятилетии жизни во время полового созревания и прогрессирует в течение следующих двух десятилетий. Это затрагивает представителей обоих полов и всех этнических групп. В нашем обзоре было показано, что генетика играет важную роль в патогенезе КК. Однако, несмотря на обширные исследования в последние десятилетия, генетическая этиология КК все еще остается не до конца изученной. Внедрение генетических технологий в клиническую практику, включая секвенирование экзона или генома, значительно улучшит наше понимание генетической этиологии данного заболевания и приведет к созданию новых методов диагностики и целевых методов лечения. Пациенты с впервые выявленным КК нуждаются в междисциплинарном подходе к лечению с консультацией врача-генетика и врача-офтальмолога. Дальнейшие исследования могут быть направлены на составление перечня симптомов НДСТ, основанного на современных клинических рекомендациях и сопоставлении этих симптомов с генетическими мишенями у пациентов с КК. Пациенты с данным заболеванием могут нуждаться в проведении дополнительной комплексной диагностики по поводу проявлений НДСТ в других органах и тканях у профильных специалистов, а пациенты с выявленными нарушениями в развитии соединительной ткани должны быть как можно раньше направлены в многопрофильный центр к генетику и офтальмологу на более детальное обследование с целью выявления серьезных нарушений строения зри-

тельного аппарата и, если потребуется, прооперированы. С учетом новых генетических исследований данное направление в области изучения КК является перспективным.

Литература / References

- Gomes J.A.P., Tan D., Rapuano C.J. et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359–369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408
- Измайлова С.Б., Яркин Д.А., Цыганов А.З. Эффективность имплантации интрастромальных сегментов при лечении прогрессирующего кератоконуса II и III стадии в отдаленные сроки наблюдения (10 лет). *Современные проблемы науки и образования*. 2021;5:76. (Электронный ресурс.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31106> (дата обращения: 04.02.2025). DOI: 10.17513/spno.31106
- Izmailova S.B., Yarkin D.A., Tsyganov A.Z. Efficacy of intrastromal segment implantation in the treatment of advanced stage II and III keratoconus in long-term follow-up (10 years). *Modern problems of science and education*. 2021;5:76. (Electronic resource.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31106> (access date: 04.02.2025) (in Russ.). DOI: 10.17513/spno.31106
- Бикбов М.М., Титов К.Х. К вопросу об этиологии, диагностике и лечении кератоконуса. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2022;4:24–29. DOI: 10.25276/2410-1257-2022-4-24-29
- Bikbov M.M., Titov K.K. Etiology, diagnosis and treatment of keratoconus. *Point of view East — West*. 2023;(4):24–29 (in Russ.). DOI: 10.25276/2410-1257-2022-4-24-29
- Подтынных Е.В., Басинская Л.А., Комаровских Е.Н. Современные представления об этиопатогенезе и методах диагностики кератоконуса (обзор литературы). *Вестник ОГУ*. 2015;12(187):188–196
- Podtynnykh E.V., Basinskaya L.A., Komarovskikh E.N. Current views on the etiopathogenesis and diagnostic methods of keratoconus (literature review). *Bulletin of Orenburg State University*. 2015;12(187):188–196 (in Russ.).
- Ferdi A.C., Nguyen V., Gore D.M. et al. Keratoconus Natural Progression. *Ophthalmology*. 2019;126(7):935–945. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.02.029
- Mohd-Ali B., Abdu M., Yaw C.Y., Mohidin N. Clinical characteristics of keratoconus patients in Malaysia: a review from a cornea specialist centre. *Journal of Optometry*. 2012;5(1):38–42. DOI: 10.1016/j.optom.2012.01.002
- Alio J.L., Vega-Estrada A., Esperanza S. et al. Intrastromal corneal ring segments: how successful is the surgical treatment of keratoconus? *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(1):3–9. DOI: 10.4103/0974-9233.124076
- Abu-Amero K.K., Al-Muammar A.M., Kondkar A.A. Genetics of keratoconus: where do we stand? *J Ophthalmol*. 2014;2014:641708. DOI: 10.1155/2014/641708
- Rong S.S., Ma S.T.U., Yu X.T. et al. Genetic associations for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):4620. DOI: 10.1038/s41598-017-04393-2
- Loukovitis E., Sfakianakis K., Syrmakesi P. et al. Genetic Aspects of Keratoconus: A Literature Review Exploring Potential Genetic Contributions and Possible Genetic Relationships with Comorbidities. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(2):263–292. DOI: 10.1007/s40123-018-0144-8
- Skorodumova L.O., Belodedova A.V., Sharova E.I., Malyugin B.E. Search for genetic markers for precise diagnostics of keratoconus. *Biomed Khim*. 2019;65(1):9–20. DOI: 10.18097/PBMC20196501009
- Белодедова А.В. Диагностика и хирургическое лечение кератоконуса на основе углубленного изучения генетических аспектов заболевания и фемто-ассистированной кератопластики: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020.
- Belodedova A.V. Diagnosis and surgical treatment of keratoconus based on an in-depth study of the genetic aspects of the disease and femto-assisted keratoplasty: thesis. M.; 2020 (in Russ.).
- Измайлова С.Б., Маркова Е.Ю., Цыганов А.З., Арутюнян Л.Л. Хирургическое лечение начальных стадий прогрессирующего кератоконуса у детей. *Офтальмохирургия*. 2022;2:78–83. DOI: 10.25276/0235-4160-2022-2-78-83
- Izmailova S.B., Markova E.Y., Ciganov A.Z., Arutyunyan L.L. Surgical treatment of the initial stages of progressive keratoconus in children. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;2:78–83 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2022-2-78-83
- Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2016;24(4):164–172. DOI: 10.23888/pavlovj20164164-172
- Ben Salha M., Repina N.B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *I P Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 24(4):164–172 (in Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172
- Aldave A.J., Yellore V.S., Salem A.K. et al. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):2820–2822. DOI: 10.1167/IOVS.05-1530
- Chow R.L., Volgyi B., Szilard R.K. et al. Control of late off-center cone bipolar cell differentiation and visual signaling by the homeobox gene Vsxl. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(6):1754. DOI: 10.1073/PNAS.0306520101
- Guan T., Wang X., Zheng L.B. et al. Analysis of the VSX1 gene in sporadic keratoconus patients from China. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):173. DOI: 10.1186/s12886-017-0567-3
- Watson T., Chow R.L. Absence of Vsxl expression in the normal and damaged mouse cornea. *Mol Vis*. 2011;17:737–744. PMID: 21437200
- Gadelha D.N.B., Feitosa A.F.B., da Silva R.G. et al. Screening for Novel LOX and SOD1 Variants in Keratoconus Patients from Brazil. *JOVR*. 2020;15(2):138–148. DOI: 10.18502/jovr.v15i2.6730
- Udar N., Atilano S.R., Brown D.J. et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3345–3351. DOI: 10.1167/IOVS.05-1500
- Al-Muammar A.M., Kalantan H., Azad T.A. et al. Analysis of the SOD1 Gene in Keratoconus Patients from Saudi Arabia. *Ophthalmol Genet*. 2015;36(4):373–375. DOI: 10.3109/13816810.2014.889173

22. Mok J.W., So H.R., Ha M.J. et al. Association with Corneal Remodeling Related Genes, ALDH3A1, LOX, and SPARC Genes Variations in Korean Keratoconus Patients. *Korean J Ophthalmol.* 2021;35(2):120–129. DOI: 10.3341/kjo.2020.0138
23. Hardcastle A.J., Liskova P., Bykhovskaya Y. et al. A multi-ethnic genome-wide association study implicates collagen matrix integrity and cell differentiation pathways in keratoconus. *Commun Biol.* 2021;4(1):266. DOI: 10.1038/s42003-021-01784-0
24. Deshmukh R., Ong Z.Z., Rampat R. et al. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med.* 2023;10:1212314. DOI: 10.3389/fmed.2023.1212314
25. González-Atienza C., Sánchez-Cazorla E., Villoldo-Fernández N. et al. Whole-Exome Sequencing of 24 Spanish Families: Candidate Genes for Non-Syndromic Pediatric Keratoconus. *Genes (Basel).* 2023;14(10):1838. DOI: 10.3390/genes14101838
26. Davidson A.E., Borasio E., Liskova P. et al. Brittle cornea syndrome ZNF469 mutation carrier phenotype and segregation analysis of rare ZNF469 variants in familial keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(1):578–586. DOI: 10.1167/IOVS.14-15792
27. Karolak J.A., Gambin T., Rydzanicz M. et al. Evidence against ZNF 469 being causative for keratoconus in Polish patients. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(3):289–294. DOI: 10.1111/aos.12968
28. Lechner J., Porter L.F., Rice A. et al. Enrichment of pathogenic alleles in the brittle cornea gene, ZNF469, in keratoconus. *Hum Mol Genet.* 2014;23(20):5527–5535. DOI: 10.1093/hmg/ddu253
29. Gonzalo-Gil E., Galindo-Izquierdo M. Papel del factor De crecimiento transformador-beta (TGF-β) en la fisiopatología De la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2014;10(3):174–179. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.01.009
30. Guan T., Liu C., Ma Z., Ding S. The point mutation and polymorphism in keratoconus candidate gene TGFBI in Chinese population. *Gene.* 2012;503(1):137–139. DOI: 10.1016/j.gene.2012.04.061
31. Burdon K.P., Vincent A.L. Insights into keratoconus from a genetic perspective. *Clin Exp Optom.* 2013;96(2):146–154. DOI: 10.1111/cxo.12024
32. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. *Трансляционная медицина.* 2015;2(5):73–82. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-5-73-82
33. Zemtsovsky E.V., Malev E.G., Reeva S.V. et al. Diagnosis of inherited connective tissue disorders. *Translational Medicine.* 2015;(5):73–82 (in Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-5-73-82
34. Li X., Bykhovskaya Y., Canedo A.L. Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2696–2704. DOI: 10.1167/iov.13-11601
35. Renner S., Schüler H., Alawi M. et al. Next-generation sequencing of 32 genes associated with hereditary aortopathies and related disorders of connective tissue in a cohort of 199 patients. *Genet Med.* 2019;21(8):1832–1841. DOI: 10.1038/S41436-019-0435-Z
36. Veatch O.J., Steinle J., Hossain W.A., Butler M.G. Clinical genetics evaluation and testing of connective tissue disorders: a cross-sectional study. *BMC Med Genomics.* 2022;15(1):1–14. DOI: 10.1186/s12920-022-01321-w
37. Arbab M., Tahir S., Niazi M.K. et al. TNF-α Genetic Predisposition and Higher Expression of Inflammatory Pathway Components in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(9):3481–3487. DOI: 10.1167/iov.16-21400
38. Abu-Amero K.K., Kondkar A.A., Azad T.A. et al. Keratoconus is associated with increased copy number of mitochondrial DNA. *Mol Vis.* 2014;20:1203–1208. PMID: 25221426
39. Pathak D., Nayak B., Singh M. et al. Mitochondrial complex 1 gene analysis in keratoconus. *Mol Vis.* 2011;17:1514. PMID: 21691575
40. Kaufman C.S., Butler M.G. Mutation in TNXB gene causes moderate to severe Ehlers-Danlos syndrome. *World J Med Genet.* 2016;6(2):17–21. DOI: 10.5496/wjmg.v6.i2.17
41. Olson S.L., Murray M.L., Skeik N. A Novel Frameshift COL3A1 Variant in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2019;61:472.e9-472.e13. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.05.057
42. Steinle J., Hossain W.A., Veatch O.J. et al. Next-generation sequencing and analysis of consecutive patients referred for connective tissue disorders. *Am J Med Genet A.* 2022;188(10):3016–3023. DOI: 10.1002/ajmg.a.62905
43. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26. DOI: 10.1002/AJMG.C.31552

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Измайлова Светлана Борисовна — д.м.н., заведующая отделом трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 127486, Россия, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а; ORCID iD 0000-0002-3516-1774

Цыганов Артем Захарович — врач-офтальмолог, аспирант ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 127486, Россия, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а; ORCID iD 0000-0003-2959-4319

Астоян Люси Цолаговна — аспирант ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 127486, Россия, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а; ORCID iD 0009-0007-5336-0850

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии; заведующая кафедрой организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического мониторинга ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0003-3586-3458

Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, врач-генетик-офтальмолог высшей квалификационной категории, заведующий кафедрой офтальмогенетики, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7765-3307

Контактная информация: Цыганов Артем Захарович, e-mail: zokogama@yandex.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.12.2024.

Поступила после рецензирования 10.01.2025.

Принята в печать 30.01.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana B. Izmailova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Transplantation and Opto-Reconstructive Surgery of the Anterior Segment of the Eyeball, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 59a, Beskudnikovskii blvd., Moscow, 127486, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3516-1774

Artyom Z. Tsyganov — Ophthalmologist, Postgraduate Student, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 59a, Beskudnikovskii blvd., Moscow, 127486, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2959-4319

Lucy Ts. Astoyan — Postgraduate Student, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 59a, Beskudnikovskii blvd., Moscow, 127486, Russian Federation; ORCID iD 0009-0007-5336-0850

Rena A. Zinchenko — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology; Head of the Department of Healthcare Organization, Public Health and Medical and Genetic Monitoring, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorech'ye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3586-3458

Vitalii V. Kadyshev — C. Sc. (Med.), Assistant Professor, Leading Scientific Officer, Board Certified Ophthalmologist Geneticist, Head of the Department of Ophthalmogenetics, Head of the Scientific and Clinical Center for Eye Disease Genetics, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorech'ye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7765-3307

Contact information: Artyom Z. Tsyganov, e-mail: zokogama@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 20.12.2024.

Revised 10.01.2025.

Accepted 30.01.2025.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-5

Перспективы использования контактных линз в фармакотерапии глазных болезней (обзор). Часть 1. Развитие идеи пролонгированного неинвазивного введения лекарственных веществ в ткани и полость глаза

Е.А. Егоров, Т.Б. Романова, Е.Г. Рыбакова

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

РЕЗЮМЕ

Одним из основных методов лечения глаз, особенно заболеваний его переднего отдела, является местная фармакотерапия. Основным достоинством методов местного лечения является достижение эффективности лекарственного средства при минимальном побочном действии или при его отсутствии. В настоящем обзоре рассматривается важный вопрос офтальмотерапии, а именно совершенствование методов эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов, в частности поиск способов их пролонгированного введения в глаз. В части 1 обзора рассматриваются традиционные методы неинвазивного лечения глаз, такие как инстилляционная капля, гели, закладывание мазей, введение лекарственных препаратов с помощью гальванического тока и ультразвука. Приводятся менее распространенные способы введения в глаз медикаментов с помощью глазных лекарственных пленок. Приводятся сведения о начальном этапе использования первых терапевтических мягких контактных линз, пропитанных лекарствами и служащих источником их поступления в глазное яблоко. Исследования фармакокинетики вещества при использовании пропитанной лекарством мягкой контактной линзы показали ряд преимуществ этого способа введения в глаз лекарственного препарата по сравнению с традиционными. Это обусловило дальнейшее развитие идеи применения контактных линз в офтальмофармакотерапии и появление современных технологий создания терапевтических контактных линз, информация о которых будет представлена в части 2 обзора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неинвазивные методы офтальмофармакотерапии, инстилляционная лекарственная форма, аппликация мази, электрофорез, фонофорез, глазные лекарственные пленки, мягкие контактные линзы, содержащие лекарственный препарат, пролонгированное введение препарата в глаз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Егоров Е.А., Романова Т.Б., Рыбакова Е.Г. Перспективы использования контактных линз в фармакотерапии глазных болезней (обзор). Часть 1. Развитие идеи пролонгированного неинвазивного введения лекарственных веществ в ткани и полость глаза. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):36–41. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-5

Prospects for the use of contact lenses in pharmacotherapy of eye diseases (review). Part 1. Development of an idea of prolonged non-invasive drug administration into the ocular tissues and cavity

E.A. Egorov, T.B. Romanova, E.G. Rybakova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Local pharmacotherapy is one of basic ophthalmological therapeutic methods (especially, in case of diseases affecting an anterior ocular segment). A main advantage of local therapeutic methods is a drug efficiency associated with the minimum side effect or its absence. The review addresses an important issue of ophthalmotherapy: how to improve efficient and safe drug administration methods? In particular, a search for methods of their prolonged intraocular administration is of special interest. The Part 1 of the review discusses conventional methods of non-invasive eye treatment such as drops, gels, ointments, and drug administration using galvanic current and ultrasound. In addition, less common methods of intraocular drug administration by the means of ocular medicinal films are reported. The paper describes initial use of the first therapeutic soft contact lenses presoaked with medications to deliver them into the eyeball. Pharmacokinetic studies of the substance using soft contact lenses presoaked with the medication demonstrated a number of advantages of the intraocular drug delivery method as compared to conventional ones. This led to further development of an idea to use contact lenses in ophthalmopharmacological therapy and introduction of advanced technologies of manufacturing therapeutic contact lenses (see the Part 2 of the review for relevant data).

KEYWORDS: non-invasive methods of ophthalmopharmacotherapy, drug instillation, ointment application, electrophoresis, phonophoresis, ocular medicinal films, drug-containing soft contact lenses, prolonged intraocular drug administration.

FOR CITATION: Egorov E.A., Romanova T.B., Rybakova E.G. Prospects for the use of contact lenses in pharmacotherapy of eye diseases (review). Part 1. Development of an idea of prolonged non-invasive drug administration into the ocular tissues and cavity. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):36–41 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-5

ВВЕДЕНИЕ

Распространенным методом лечения заболеваний глаз, особенно переднего отрезка, является местная фармакотерапия. Основным достоинством методов местного лечения является достижение эффективности лекарственного средства (ЛС) при минимальном побочном действии или при отсутствии его.

Эффективность лекарственного препарата, его биодоступность зависят не только от дозы и физико-химических свойств лекарственного вещества (величина молекул действующего вещества, pH, осмотическое давление и пр.), которые влияют на проникновение лекарственных препаратов в ткани глаза, но и от продолжительности контакта лекарственного препарата с конъюнктивой и поверхностью роговицы, ферментации и связывания лекарственных компонентов белками слезы, а также от физиологических защитных механизмов глаза: образования слезной жидкости, моргания и эвакуации вещества через носослезный канал [1, 2]. Перечисленные выше факторы являются причиной низкой (0,5–5%) биодоступности большинства лекарственных препаратов при традиционных методах местной офтальмотерапии [3]. Поэтому одним из важных вопросов офтальмофармакологии остается совершенствование методов эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов, в частности поиск способов их пролонгированного введения в глаз.

ТРАДИЦИОННЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ ФОРМЫ МЕСТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

С давних пор широкое применение в офтальмологии находит инстилляционная терапия. Инстиллируемый в глаз лекарственный препарат лишь частично проникает в переднюю камеру через роговую оболочку, большая же часть его быстро всасывается конъюнктивой глаза, сосудами лимбальной области и слизистой оболочкой носа. Физиологические механизмы глаза, слезотечение и моргание, носослезный дренаж, низкая проницаемость роговицы обуславливают основные недостатки глазных капель: сокращенное время пребывания лекарства в слезной пленке (1–3 мин), а следовательно, непродолжительность воздействия его на слизистую оболочку и роговицу и низкая биодоступность (1–3%), большой расход препарата [1, 4–8]. Недостаточная эффективность лечебного действия капель вынуждает повышать кратность инстилляций и дозы вводимых лекарственных препаратов, что увеличивает риск нежелательных побочных реакций [7, 9, 10].

Пролонгированию терапевтического эффекта инстиллируемых лекарственных веществ способствует использование некоторых приемов: инстилляций на верхнюю половину глазного яблока, механическая окклюзия слезоотводящих путей, а также использование глазных капель с пролонгирующими компонентами (поливиниловый спирт, полиглокин, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон и др.) [7, 11, 12]. Еще одним традиционным методом офтальмотерапии является применение лекарственных веществ в форме глазной мази, эмульсии, гелей. Образующаяся после аппликации мази водно-масляная взвесь задерживается в конъюнктивальном мешке и создает на поверхности роговицы маслянистую пленку, из которой действующее вещество постепенно поступает в глазное яблоко. Замедленное его всасывание позволяет увеличить концентрацию активного вещества по сравнению с таковой

при использовании глазных капель [12–14]. К недостаткам этих форм введения лекарственных препаратов следует отнести неудобство дозирования, а также временный дискомфорт вследствие снижения остроты зрения после их нанесения [1, 15, 16]. Кроме того, мази и эмульсии чаще, чем капли, вызывают аллергические реакции, так как аллергенами являются не только действующие вещества, но и основы мазей или эмульсий.

Ряд экспериментальных и клинических исследований посвящен оценке эффективности различных методик локального физиотерапевтического лечения глаза и изучению фармакокинетики лекарственных веществ при введении их в глаз под действием физических факторов (гальванического тока, ультразвука) [17–19]. Основным преимуществом данного метода офтальмотерапии является комбинация фармакологического действия лекарственного вещества со специфическим воздействием на глаз и на препарат используемого физического фактора (например, активизация метаболизма в тканях глаза под действием гальванического тока, в результате чего достигается более выраженный и направленный лечебный эффект [20].

Наиболее распространенным методом электролечения является лекарственный электрофорез — сочетанный физико-химический метод локального воздействия постоянным электрическим током и ЛС, вводимыми из водных растворов с помощью электрического тока. При прохождении через ткани, на которые наложены электроды с противоположными знаками, электрический ток встречает сопротивление, зависящее от электропроводности тканей. В глазу наибольшей электропроводностью обладает внутриглазная жидкость, а наименьшей — эпидермис век — это ткани с различным физико-химическим состоянием. В зависимости от него гальваническая реакция, то есть сила воздействия тока на ткани, различна и значима в физиологическом смысле. В тканях глаза усиливается крово- и лимфообращение, усиливается их резорбционная способность, улучшается секреторная функция желез, повышается проницаемость гематофтальмического барьера. В связи с улучшением трофических процессов в глазу, на фоне лечения электрофорезом продлевается действие ЛС в дозе меньшей, чем требуется обычно при парентеральном введении. Кроме того, происходит накопление ЛС в тканях глаза и придаточного аппарата, что обуславливает пролонгирование его лечебного воздействия на патологический очаг [21].

Из неинвазивных физиотерапевтических методов лечения также применяется фонофорез — это сочетание воздействия на глаз звуковых колебаний ультравысокой частоты и ЛС. Терапевтический эффект обусловлен как действием ультразвука, так и лекарственным препаратом. Ультразвуковое воздействие оказывает механический лечебный эффект, связанный с переменным акустическим давлением и чередованием зон сжатия и разряжения на клеточном и субклеточном уровне. Тепловой эффект ультразвука происходит из-за поглощения ультразвуковых колебаний тканями и превращения их в тепло. Оба вида воздействия обеспечивают лечебные эффекты ультразвука: противовоспалительный, обезболивающий, спазмолитический, метаболический, рассасывающий фиброзные спайки [21].

Физиотерапевтические методы введения лекарственного препарата, безусловно, имеют ряд доказанных достоинств в лечении заболеваний глаз, однако для пролон-

гирования терапевтического эффекта лечения требуется повторное и неоднократное проведение процедуры, которая осуществляется в условиях медицинского учреждения.

В настоящее время проводятся исследования новых форм введения лекарственных препаратов, таких как микроэмульсии, офтальмологические спреи, гели *in situ* — растворы полимеров, гелеобразование которых происходит непосредственно на слизистой оболочке, лекарственные композиции в форме мини-таблеток, которые закладываются за веко [2, 8, 22–25].

Поиски более совершенных методов местной лекарственной терапии привели к использованию насыщенных лекарственными препаратами полимерных систем, к числу которых относятся глазные лекарственные пленки (ГЛП), мягкие контактные линзы (МКЛ).

ПОЛИМЕРНЫЕ МЕМБРАНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Растворимыми полимерными мембранами, содержащими лекарственные препараты, являются ГЛП. Следует отметить, что появлению ГЛП предшествовали такие резервуары для лекарственного препарата, как коллоидные капсулы или «диски Водовозова», которые пролонгировали выведение лекарственного вещества, в частности пенициллина, и обеспечивали постоянную его концентрацию в конъюнктивной полости в течение 24 ч [26].

Первые ГЛП были разработаны в СССР в 1980-х годах ВНИИ медицинской техники совместно с МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца [27] и хорошо переносились пациентами. Преимуществами ГЛП по сравнению с традиционными формами введения лекарственного препарата являются: пролонгирование действия ЛС; уменьшение частоты применения препарата, точное его дозирование и снижение его токсического действия на ткани глаза; сохранение естественной защитной слезной пленки роговицы, разрушающейся при частых инстилляциях; стабильность препарата при длительном хранении; сокращение расхода лекарственного вещества.

В нерастворимых мембранных системах типа Ocuser (Ocuser, Alza Corp., США) лекарственный препарат окружен синтетической полимерной мембраной (как правило, из силикона) [28], позволяющей лекарственному препарату диффундировать в окружающую среду с заданной частотой и скоростью [29, 30]. Основные преимущества этого способа введения — длительное постепенное дозированное выведение терапевтических доз лекарственных препаратов. Такие полимерные системы, содержащие пилокарпин, могли поддерживать гипотензивный эффект в течение 7 сут [12, 31, 32].

Основным недостатком перечисленных выше мембранных систем и ГЛП является отсутствие длительного контакта лекарственного препарата с роговицей вследствие локализации мембран в нижнем конъюнктивном своде, а значит, и потери препарата при адсорбции его конъюнктивой и со слезой (по слезоотводящим путям), к недостаткам также можно отнести ощущение инородного тела в глазу при их введении и возможность незаметной потери (выпадения пленки из глаза) [22, 31–34].

Появившиеся в последние десятилетия прошлого столетия [35–39] работы по исследованию диффузионных свойств и выведению веществ из пленок коллагена, в том числе в форме контактных линз, которые растворя-

ются в конъюнктивной полости и выводят лекарственное вещество в течение определенного времени, получили свое развитие в современных разработках средств доставки лекарственных препаратов [1, 8, 40].

ПЕРВЫЕ МКЛ, ПРОПИТАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Идея использовать МКЛ для введения лекарственных препаратов родилась в 1960-х годах. J. Sedlacek et al. [41] были первыми, кто предложил этот способ введения для гоматропина и мезокаина. Однако первые научные исследования диффузии флюоресцеина из КЛ Saufloп в глаз кролика проведены в 1970 г. американскими учеными S.R. Waltman и H.F. Kaufman [42]. Основные работы по исследованию этого метода введения лекарственных препаратов относятся ко второй половине XX в.

В основе применения МКЛ для введения лекарственных веществ лежит способность гидрофильного полимера пропускать кислород, ионы Na, Cl, молочную кислоту и другие вещества [43], сорбировать вещество при погружении в него МКЛ и затем десорбировать это вещество в глаз. На кинетику веществ в МКЛ и концентрацию вещества в тканях глаза при введении его с помощью КЛ влияет строение полимера, его ионность и влагосодержание, а также вес молекул, концентрация диффундирующего вещества и время нахождения МКЛ в растворе ЛС [44–47].

Гидрогелевые КЛ, особенно из ионных гидрогелей, лучше десорбируют вещества, чем КЛ из силикон-гидрогелей [47–51]. Установлено, что низкогидрофильная (с низким влагосодержанием) МКЛ хорошо проницаема для веществ, молекулярная масса которых не превышает 500 единиц [43], и десорбция вещества из КЛ уменьшается при увеличении его молекулярной массы [52]. Высокогидрофильные (с высоким влагосодержанием) КЛ сорбируют и десорбируют лекарственное вещество быстрее, чем низкогидрофильные. Концентрацию вещества в тканях глаза можно также изменять, насыщая лекарственным препаратом МКЛ различной толщины [53].

В работах ряда авторов [44, 53–64] изучена кинетика введения с помощью МКЛ ряда препаратов: гипотензивных — для снижения офтальмотонуса, кортикостероидов, противовирусных препаратов, антибиотиков, а также противоожоговых нейтрализаторов, что явилось обоснованием их клинического использования в комплексном лечении заболеваний глаз.

Исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения показало, что ее введение с помощью гидрогелевой КЛ, насыщенной данным ЛС, наряду с исследуемыми форсированными инстилляциями и электрофорезом позволяет достичь достаточной концентрации фермента во влаге передней камеры глаза и может быть использовано для лечения фибриноидного синдрома. Применение такой МКЛ возможно в тех случаях, когда имеется патология роговицы, например, в виде участков дезэпителизации роговицы в сочетании с фибринозным выпотом в передней камере [65].

В клинической практике большое внимание, в том числе в современных работах, уделено использованию МКЛ, насыщенных антибиотиками, в профилактике внутриглазных инфекций. Установлено, что КЛ, насыщенная раство-

ром антибиотика, в течение длительного периода (17 ч для хлорамфеникола и тетрациклина, до 3 сут для гентамицина) поддерживает бактерицидный уровень (более 1,6 мкг/мл) концентрации антибиотика в прекорнеальной слезной пленке [60, 61], а также создает более высокие концентрации антибиотиков во влаге передней камеры, чем при инстилляционном и подконъюнктивальном методе введения [48, 51, 56, 61, 62, 66].

Несмотря на выявленные преимущества фармакокинетики насыщенных лекарствами МКЛ, их широкое применение в терапии глазных болезней ограничено вследствие непродолжительного времени десорбции большинства лекарственных препаратов из КЛ, необходимости повторного насыщения и манипуляций с КЛ. В частности, низкомолекулярные вещества, такие как преднизолон, пилокарпин, тимолол, цiproфлоксацин, сорбировались и десорбировались из КЛ в течение нескольких часов, что было недостаточно для эффективного лечения [59, 67–69], а высокомолекулярные вещества, такие как гиалуроновая кислота, сорбируются только на поверхности КЛ и вследствие этого оказались неэффективны в лечении, например, синдрома «сухого глаза», так как быстро смывались слезой [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие идеи повышения эффективности местной офтальмотерапии нашло свое отражение в многочисленных исследованиях использования различных типов МКЛ, насыщенных лекарственными препаратами. Выявленные достоинства этого метода: пролонгирование времени контакта лекарственного препарата с роговицей и лечебного воздействия препарата на глаз, увеличение биодоступности ЛС, вводимого в глаз с помощью МКЛ по сравнению с инстилляциями, демонстрируют перспективность дальнейших разработок современных систем КЛ, содержащих лекарственные препараты.

Дальнейшее развитие метода применения МКЛ в офтальмофармакотерапии и современные технологии создания терапевтических МКЛ с лекарственным препаратом будут рассмотрены во 2-й части обзора.

Литература / References

- Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Демина Н.Б. и др. Системы доставки офтальмологических препаратов (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):57–66. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66
- Bakhrushina E.O., Anurova M.N., Demina N.B. et al. Delivery systems for ophthalmic drugs (review). *Development and registration of drugs*. 2021;10(1):57–66 (in Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66
- Nayak K., Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1564–1582. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.138
- Subrizi A., Del Amo E.M., Korzhikov-Vlakh V. et al. Design principles of ocular systems: importance of payload, release rate, and material properties. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1446–1457. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.001
- Yokoi N., Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 2004;78:399–407. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.020
- Zhu H., Chauhan A. A mathematical model for ocular tear and solute balance. *Curr Eye Res*. 2005;30:841–854. DOI: 10.1080/02713680591004077
- Del Amo E.M., Urti A. Current and future ophthalmic drug delivery systems. A shift to the posterior segment. *Drug Discov Today*. 2008;13:135–143. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.11.002
- Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология: руководство для врачей. 4-е изд., переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2025.
- Egorov E.A., Oganezova J.G., Stavitskaya T.V. *Ophthalmopharmacology: a guide for doctors*. 4th ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2025 (in Russ.).
- Азнабаев М.Т., Авхадеева С.Р., Азаматова Г.А. и др. Способы доставки лекарственного препарата: учебное пособие. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 2022.

- Aznabaev M.T., Avkhadeeva S.R., Azamatova G.A. et al. *Methods of drug delivery. Study guide*. Ufa: FGBOU VO Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022 (in Russ.).
- Stone J.L., Robin A.L., Novack G.D. et al. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:732–736. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.96
- Fechtner R.D., Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:132–135. DOI: 10.1097/00055735-200404000-00013
- Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Попов Н.Н. Разработка состава и технологии пролонгированных глазных капель на основе мирамистина и димедрола для лечения инфекционных конъюнктивитов. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2015;10(207):218–225.
- Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Popov N.N. Development of the composition and technology of prolonged eye drops based on miramistin and diphenhydramine for the treatment of infectious conjunctivitis. *Scientific news. Series Medicine. Pharmacy*. 2015;10(207):218–225 (in Russ.).
- Куроедов А.В., Бржеский В.В., Криницкая Е.А. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (Часть 1). *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):83–95. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95
- Kuroedov A.V., Brzheskiy V.V., Krinityna E.A. Clinical interpretation of traditional, undeservedly forgotten or insufficiently widespread and promising methods of drug delivery in ophthalmology (Part 1). *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(2):83–95 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95
- Краснов М.Л., Шульпина Н.Б. Терапевтическая офтальмология. М.: Медицина; 1985.
- Krasnov M.L., Shulpina N.B. *Therapeutic ophthalmology*. M.: Medicine; 1985 (in Russ.).
- Benson H. Permeability of the cornea to topically applied drugs. *Arch Ophthalmol*. 1974;91(4):313–327. DOI: 10.1001/archophth.1974.03900060323017
- Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Лапик И.В., Кречетов С.П. Современные аспекты создания глазных лекарственных форм: определение реологических оптимумов офтальмологических гелей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;21(4):64–70.
- Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Lapik I.V., Krechetov S.P. Modern aspects of creating ophthalmic dosage forms: determination of rheological optimums of ophthalmic gels. *Development and registration of drugs*. 2017;21(4):64–70 (in Russ.).
- Cegielska O., Sajkiewicz P. Targeted Drug Delivery Systems for the Treatment of Glaucoma: Most Advanced Systems Review. *Polymers (Basel)*. 2019;11(11):17–42. DOI: 10.3390/polym11111742
- Кочмарева В.И. Локальный лекарственный электрофорез в лечении первичной открытоугольной нестабилизированной далекозашедшей глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1996.
- Kochmareva V.I. Local drug electrophoresis in the treatment of primary open-angle unstabilized advanced glaucoma: thesis. M.; 1996 (in Russ.).
- Егоров Е.А., Крюкова М.Б., Хабуш Т., Крюков А.И. Результаты применения эндокулярных фармакофизических воздействий при воспалительных заболеваниях роговицы. *Вестник офтальмологии*. 1995;111(1):31–34.
- Egorov E.A., Kryukova M.B., Khabush T., Kryukov A.I. Results of the use of endocular pharmacophysical effects in inflammatory diseases of the cornea. *Bulletin of ophthalmology*. 1995;111(1):31–34 (in Russ.).
- Полунин Г.С., Нуриева С.М., Макаров И.А. Фонофорез ингибиторов протеаз в лечении рецидивирующих увеитов. В сб.: «Применение ультразвука и новых типов энергии в диагностике, терапии и хирургии». М.; 1986.
- Polunin G.S., Nurieva S.M., Makarov I.A. Phonophoresis of protease inhibitors in the treatment of recurrent uveitis. Collection of articles "Application of ultrasound and new types of energy in diagnostics, therapy and surgery". M.; 1986 (in Russ.).
- Черикчи Л.Е. Физиотерапия в офтальмологии. Киев: Здоров'я; 1979.
- Cherikchi L.E. *Physiotherapy in ophthalmology*. Kyiv: Zdorov'ya; 1979 (in Russ.).
- Офтальмология. Национальное руководство. Глава 21. Физиотерапевтические методы. С.Э. Аветисов, Г.С. Полунин, И.А. Макаров. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Ophthalmology. National Guide. Chapter 21. Physiotherapeutic Methods. S.E. Avetisov, G.S. Polunin, I.A. Makarov. M.: GEOTAR-Media; 2007 (in Russ.).
- Pahuja P., Arora S., Pawar P. Ocular drug delivery system: a reference to natural polymers. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(7):837–861. DOI: 10.1517/17425247.2012.690733
- Wu Y., Liu Y., Li X. et al. Research Progress of In-Situ Gelling Ophthalmic Drug Delivery System. *Asian J Pharm Sci*. 2019;14(1):1–15. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.04.008
- Esteban-Pérez S., Bravo-Osuna I., Andrés-Guerrero V. et al. Microparticles Potential for Ophthalmic Drug Delivery. *Curr Med Chem*. 2020;27(4):570–582. DOI: 10.2174/0929867326666190905150331
- Moosa R.M., Choonara Y.E., du Toit L. et al. Review of Topically Administered Mini-Tablets for Drug Delivery to the Anterior Segment of the Eye. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(4):490–506. DOI: 10.1111/jphp.12131
- Водовозов А.М. Концентрация пенициллина в конъюнктивальном мешке при применении его в коллоидной капсуле. *Офтальмологический журнал*. 1958;5:308–309.
- Vodovozov A.M. Concentration of penicillin in the conjunctival sac when used in a colloid capsule. *Ophthalmological journal*. 1958;5:308–309 (in Russ.).
- Майчук Ю.Ф. Глазные лекарственные пленки: проблемы и перспективы. *Вестник офтальмологии*. 1991;5:54–58.

- Maychuk Yu.F. Eye medicinal films: problems and prospects. *Bulletin of Ophthalmology*. 1991;5:54–58 (in Russ.).
28. Folkman J., Long D.M. The use of silicone rubber as a carrier for prilinged drug therapy. *J Surg Res*. 1964;4:139–142. DOI: 10.1016/s0022-4804(64)80040-8
29. Duffey R.J., Ferguson J.G. Interaction of dipiverfin and epinerphrine with pilocarpine ocular therapeutic system (Ocuser). *Arch Ophthalmol*. 1986;8:1135–1136. DOI: 10.1001/archoph.1986.01050200041037
30. Shell J.W. Ophthalmic Drug Delivery System. *Surv Ophthalmol*. 1984;29(2):117–128. DOI: 10.1016/0039-6257(84)90168-1
31. Pollack I.P., Quigley H.A., Harbin T.S. The Ocuser pilocarpine system: advantages and disadvantages. *South Med J*. 1976;69(10):1296–1298. DOI: 10.1097/00007611-197610000-00013
32. Sendelbeck L., Moore D., Ugruhart J. Comparative distribution of pilocarpine in ocular tissues of the rabbit during administration by eyedrop or by membrane controlled delivery system. *Am J Ophthalmol*. 1975;80(2):274–283. DOI: 10.1016/0002-9394(75)90145-2
33. Азнабаев М.Т., Азаматова Г.А., Гайсина Г.Я. Глазные лекарственные пленки в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4):933–938.
- Aznabaev M.T., Azamatova G.A., Gaysina G.Ya. Eye medicinal films in the prevention of infectious and inflammatory complications. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2018;14(4):933–938 (in Russ.).
34. Тураева А.Р., Бахрушина Е.О., Краснюк И.И. Изучение влияния вспомогательных веществ на биофармацевтические показатели лекарственной формы «Глазные пленки». *Пульс*. 2022;24(7):33–39. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-7-33-39
- Turaeva A.R., Bakhrushina E.O., Krasnyuk I.I. Study of the influence of excipients on biopharmaceutical parameters of the dosage form "Eye films". *Pulse*. 2022;24(7):33–39 (in Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-7-33-39.
35. Hwang D.G., Stern W.H., Hwang P.H., MacGowan-Smith L.A. Collagen shield enhancement of topical dexamethasone penetration. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1375–1380. DOI: 10.1001/archoph.1989.01070020445052
36. Phinney R.B., Schwartz S.D., Lee D.A. et al. Collagen-Shield Delivery of Gentamicin and Vancomycin. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:1599–1604. DOI: 10.1001/archoph.1988.01060140767052
37. Reidy J.J., Gebhardt B.M., Kaufman H.E. The collagen shield. A new vehicle for delivery of cufosporin A to the eye. *Cornea*. 1990;7:196–199. PMID: 2373013
38. Willoughby C.E., Batterbury M., Kaye S.B. Collagen corneal shields. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(2):174–182. DOI: 10.1016/s0039-6257(01)00304-6
39. Sawusch M.R., O'Brien T.P., Updegraff S.A. Collagen corneal shields enhance penetration of topical prednisolone acetate. *J Cataract Refract Surg*. 1989;15(6):625–628. DOI: 10.1016/s0886-3350(89)80025-2
40. Chak V., Kumar D., Visht S. A review on collagen based drug delivery systems. *IJPTP*. 2013;4(4):811–820.
41. Sedlacek J. Possibilities of application of ophthalmic drugs with the aid of gel-contact lenses. *Cesk Oftalmol*. 1965;21(6):509–512. PMID: 5849837
42. Waltman S.R., Kaufman H.F. Use of hydrophilic contact lenses to increase ocular penetration of topical drugs. *Invest Ophthalmol*. 1970;9(4):250–255. PMID: 5435768
43. Edelhauser H.F., Morrison D.R. Oxygen, calcium, lactate, chloride and sodium permeability of soft contact lenses. In: Gasset A.R., Kaufman H.E., eds. *Soft Contact lens: symposium and workshop of the University of Florida*. Gainesville. St. Louis: Mosby; 1972;37–43.
44. Стародубцев С.Г., Рябина В.Р., Демяшкевич Ю.Э и др. Диффузия фурацилина, преднизолона и модельных органических ионов в гидрогелях для мягких контактных линз. *Химико-фармацевтический журнал*. 1985;12:1468–1472.
- Starodubtsev S.G., Ryabina V.R., Demyashkevich Yu.E. et al. Diffusion of furacilin, prednisolone and model organic ions in hydrogels for soft contact lenses. *Chemical-pharmaceutical journal*. 1985;12:1468–1472 (in Russ.).
45. Xinming L., Yingde C., Lloyd A.W. et al. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2008;31(2):57–64. DOI: 10.1016/j.clae.2007.09.002
46. García-Millán E., Koprivnik S., Otero-Espinar F.J. Drug loading optimization and extended drug delivery of corticoids from pHEMA based soft contact lenses hydrogels via chemical and microstructural modifications. *Int J Pharm*. 2015;487:260–269. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.037
47. Hui M. Uptake and release of ciprofloxacin-HCl from conventional and silicone hydrogel contact lens materials. *Eye Contact Lens*. 2008;34(5):266–271. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3181812ba2
48. Фокина Д.В., Рейтузов В.А., Кириллов Ю.А. Обоснование применения ионных мягких контактных линз, насыщенных фторхинолонами последнего поколения, в целях профилактики внутриглазной инфекции. *Современная оптометрия*. 2011;6:34–38.
- Fokina D.V., Reyuzov V.A., Kirillov Yu.A. Justification for the use of ionic soft contact lenses saturated with the latest generation of fluoroquinolones for the prevention of intraocular infection. *Modern Optometry*. 2011;6:34–38 (in Russ.).
49. Karlgard C.S., Jones L.W., Moresoli C. Ciprofloxacin Interaction with Silicon-Based and Conventional Hydrogel Contact Lenses. *Eye Contact Lens*. 2003;29(2):83–89. DOI: 10.1097/01.ICL.00000061756.66151.1C
50. Chau-Minh P., Lakshman N.S., Lyndon J. In vitro uptake and release of natamycin from conventional and silicone hydrogel contact lens materials. *Eye Contact Lens*. 2013;39(2):162–168. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31827a7a07
51. Pulliero A., Aldo Profumo A., Rosano C. et al. Therapeutic Hydrogel Lenses and the Antibacterial and Antibiotic Drugs Release. *Appl Sci*. 2021;11:1931. DOI: 10.3390/app11041931
52. Аветисов С.Э., Бадун Г.А., Краснянский А.В., Рыбакова Е.Г. Кинетика лекарственных препаратов в мягких контактных линзах. Сообщение 1. Исследования in vitro. *Вестник офтальмологии*. 1995;1:21–24.
- Avetisov S.E., Badun G.A., Krasnyansky A.V., Rybakova E.G. Kinetics of drugs in soft contact lenses. Report 1. In vitro studies. *Bulletin of ophthalmology*. 1995;1:21–24 (in Russ.).
53. Аветисов С.Э., Бадун Г.А., Краснянский А.В., Рыбакова Е.Г. Закономерности десорбции лекарственных препаратов из мягких контактных линз. Исследования in vivo. *Вестник офтальмологии*. 1996;1:18–20.
- Avetisov S.E., Badun G.A., Krasnyansky A.V., Rybakova E.G. Patterns of drug desorption from soft contact lenses. In vivo studies. *Bulletin of Ophthalmology*. 1996;1:18–20 (in Russ.).
54. Зеленская М.В., Бабич Г.А., Киваев А.А. и др. Опыт применения мягких контактных линз в лечении свежих ожогов глаз и их последствий. *Вестник офтальмологии*. 1986;2:31–33.
- Zelenskaya M.V., Babich G.A., Kivaev A.A. et al. Experience of using soft contact lenses in the treatment of fresh eye burns and their consequences. *Bulletin of Ophthalmology*. 1986;2:31–33 (in Russ.).
55. Зеленская М.В., Бару Е.Ф., Бабич Г.А. и др. Мягкие контактные линзы, насыщенные гипотензивными препаратами, в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1986;3:14–17.
- Zelenskaya M.V., Baru E.F., Babich G.A. et al. Soft contact lenses saturated with hypotensive drugs in the treatment of glaucoma. *Bulletin of Ophthalmology*. 1986;3:14–17 (in Russ.).
56. Киваев А.А., Бабич Г.А., Зеленская М.В. и др. Закономерности распределения гидрокортизона в тканях глаза при ведении его с помощью контактных линз. В сб.: «Патофизиология глаза». М.: МНИИ ГБ; 1979.
- Kivaev A.A., Babich G.A., Zelenskaya M.V. et al. Regularities of hydrocortisone distribution in eye tissues when administered with contact lenses. Collection of articles "Pathophysiology of the Eye". M.: Moscow Research Institute of Eye Diseases; 1979 (in Russ.).
57. Kim J., Chauhan A. Dexamethasone transport and ocular delivery from poly (hydroxyethyl methacrylate) gels. *Int J Pharm*. 2008;353(1-2):205–222. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.11.049
58. Ruben M. Soft contact lenses. London; 1978.
59. Hull D.S., Edelhauser H.F., Hyndiuk R.A. Ocular penetration of prednisolone and the hydrophilic contact lens. *Arch Ophthalmol*. 1974;92(5):413–416. DOI: 10.1001/archoph.1974.01010010425011
60. Paus R., Brettschneider L., Krejci L., Kalvodova D. Hydrophilic contact lenses as a new therapeutic approach for the topical use of chloramphenicol and tetracycline. *Ophthalmology*. 1972;165(1):62–70. DOI: 10.1159/000308470
61. Busin M., Spitznas M. Sustained gentamicin release by presoaked medicated bandage contact lenses. *Ophthalmology*. 1988;95(6):796–798. DOI: 10.1016/s0161-6420(88)33106-4
62. Jain M.R. Drug delivery through soft contact lenses. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(2):150–154. DOI: 10.1136/bjo.72.2.150
63. Maulvi F.A., Soni T.G., Shah D.O. Effect of timolol maleate concentration on uptake and release from hydrogel contact lenses using soaking method. *J Pharm Appl Sci*. 2014;1:17–23.
64. Даниличев В.Ф., Новиков С.А., Ушаков Н.А. и др. Контактные линзы. СПб.: ООО «РА Веко»; 2008.
- Danilichev V.F., Novikov S.A., Ushakov N.A. et al. Contact lenses. St. Petersburg: ООО "RA Веко"; 2008 (in Russ.).
65. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Сравнение фармакокинетики рекомбинантного проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляции, электрофорез, лечебные контактные линзы). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;4:213–218.
- Boyko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Comparison of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase with non-invasive methods of administration (instillation, electrophoresis, therapeutic contact lenses). *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2017;4:213–218 (in Russ.).
66. Даниличев В.Ф., Новиков С.А., Павлюченко В.Н. и др. О введении антибиотиков в ткани глаза при помощи лечебных мягких контактных линз. *Современная оптометрия*. 2007;9:11–15.
- Danilichev V.F., Novikov S.A., Pavlyuchenko V.N. et al. On the introduction of antibiotics into eye tissues using therapeutic soft contact lenses. *Modern Optometry*. 2007;9:11–15 (in Russ.).
67. Ruben M., Watkins R. Pilocarpine dispensation for the soft hydrophilic contact lens. *Br J Ophthalmol*. 1975;59:455–458. DOI: 10.1136/bjo.59.8.455
68. Leshar G.A., Gunderson G.G. Continuous drug delivery through the use of disposable contact lenses. *Optom Vis Sci*. 1993;70:1012–1018. DOI: 10.1097/00006324-199312000-00004
69. Karlgard C., Wong N., Jones L., Moresoli C. In vitro uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon-containing and p-HEMA hydrogel contact lens materials. *Int J Pharm*. 2003;257:141–151. DOI: 10.1016/s0378-5173(03)00124-8
70. Maulvi F.A., Soni T.G., Shah D.O. Extended release of hyaluronic acid from hydrogel contact lenses for dry eye syndrome. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2015;26:1035–1050. DOI: 10.1080/09205063.2015.1072902

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии им. академика А.П. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1132-8031

Романова Татьяна Борисовна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии им. академика А.П. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3865-2691

Рыбакова Елена Геннадьевна — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии им. академика А.П. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2858-5402

Контактная информация: Романова Татьяна Борисовна, e-mail: romanova2804@mail.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.09.2024.

Поступила после рецензирования 22.10.2024.

Принята в печать 25.11.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeniy A. Egorov — Dr. Sc. (Med.), Professor of Acad. A.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Clinical Medicine Institute, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1132-8031

Tatiana B. Romanova — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of of Acad. A.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Clinical Medicine Institute, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3865-2691

Elena G. Rybakova — Dr. Sc. (Med.), Professor of of Acad. A.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Clinical Medicine Institute, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2858-5402

Contact information: Tatiana B. Romanova, e-mail: romanova2804@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 29.09.2024.

Revised 22.10.2024.

Accepted 25.11.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-6

Дифлупреднат: клинико-фармакологический анализ опыта и перспектив применения в фармакотерапии глазных болезней

Е.В. Ших, А.А. Махова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Дифлупреднат (ДФП) — синтетическое дифторированное производное преднизолона, которое является первым кортикостероидом, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration) для медицинского применения с целью купирования послеоперационной боли и лечения воспаления в офтальмологии. Отличительной чертой данного кортикостероида по сравнению с другими представителями активных соединений данного класса является уникальная офтальмологическая биодоступность. ДФП представляет собой пролекарство, которое в тканях глаза путем деацетилирования быстро метаболизируется до 6 α , 9-дифторпреднизолон-17-бутирата — метаболита с выраженной активностью агониста кортикостероидных рецепторов. Значимым преимуществом ДФП является ограниченная системная абсорбция. Использование ДФП в виде липидной эмульсии обеспечивает высокую эффективность при меньшей частоте дозирования и минимальных побочных эффектах. Противовоспалительная и ангиальная эффективность ДФП сопоставима с таковой дексаметазона. Однако более длительный период полувыведения дексаметазона ассоциирован с более высоким риском развития побочных эффектов, таких как повышение внутриглазного давления (ВГД) и нарушение барьерной функции роговицы, особенно при длительном применении. Фторметолон менее липофилен, чем ДФП, что приводит к меньшему проникновению через роговицу и меньшему риску повышения ВГД по сравнению с ДФП. Обладает более коротким периодом действия. Необходимо более частое дозирование. ДФП при дозировании в 2 раза реже, чем преднизолона ацетат (4 против 8 раз в день), имеет сопоставимый с последним профиль эффективности и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифлупреднат, биодоступность, хирургия катаракты, воспалительные заболевания глаз, безопасность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ших Е.В., Махова А.А. Дифлупреднат: клинико-фармакологический анализ опыта и перспектив применения в фармакотерапии глазных болезней. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):42–48. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-6

Difluprednate: clinical pharmacological analysis of experience and prospects of its application in eye disease pharmacotherapy

E.V. Shikh, A.A. Makhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Difluprednate (DFP), a synthetic difluorinated prednisolone derivative, is the first corticosteroid approved by Food and Drug Administration for medical use to relieve postoperative pain and to treat inflammation in ophthalmology. As compared with other active substances of the class, its distinctive feature is unique ophthalmic bioavailability. DFP is a prodrug that is rapidly metabolized by deacetylation to 6 α , 9-difluoroprednisolone acetate butyrate, a metabolite with a pronounced corticosteroid receptor agonist activity, in the eye tissues. Limited systemic absorption is a significant advantage of DFP. As a lipid emulsion, DFP ensures high efficiency combined with a lower dosage frequency and minimal side effects. The anti-inflammatory and anginal efficiency of DFP is comparable to that of dexamethasone. However, a longer half-life of dexamethasone is associated with a higher risk of side effects such as increased intraocular pressure and impaired corneal barrier function (especially, in case of prolonged use). As fluorometholone is less lipophilic than DFP, this leads to lower penetration through the cornea and a lower risk of increased intraocular pressure than in the latter case. The former has a shorter period of action, and more frequent dosage is required. Although DFP is dosed twice as often as prednisolone acetate (4 times a day vs. 8 times a day, respectively), the former and the latter have comparable efficiency and safety profiles.

KEYWORDS: difluprednate, bioavailability, cataract surgery, inflammatory eye diseases, safety.

FOR CITATION: Shikh E.V., Makhova A.A. Difluprednate: clinical pharmacological analysis of experience and prospects of its application in eye disease pharmacotherapy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):42–48 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-6

ВВЕДЕНИЕ

Оперативные возможности во всех областях офтальмологии значительно расширились за последние годы, в том числе в хирургии катаракты, которая является основной причиной слепоты в мире. Однако, несмотря на технические достижения, хирургические мани-

пуляции со структурами переднего сегмента сопряжены с воспалительной реакцией. Высвобождение арахидоновой кислоты из клеточных мембран приводит к усилению выработки медиаторов воспаления простагландинов и лейкотриенов, что ассоциировано с клеточной реакцией и утечкой белка. В ряде случаев воспаление может разре-

шаться без использования медикаментов, однако высока вероятность того, что нелеченое воспаление может сопровождаться выраженным болевым синдромом, дискомфортом, фотофобией, вызвать развитие отека роговицы, кератопатии, синехии, глаукомы и кистозного отека макулы [1]. В раннем послеоперационном периоде топические глюкокортикостероиды (ГКС) используются для подавления выработки воспалительных медиаторов, обеспечивая местное лечение практически без риска системных побочных эффектов. Ингибируя высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны, кортикостероиды предотвращают образование как лейкотриенов, так и простагландинов, нарушая воспалительный каскад [2]. Высвобождение воспалительных цитокинов продолжается до тех пор, пока реакция передней камеры (ПК) не разрешится и гематоофтальмологический барьер не будет восстановлен. Помимо эффективности, в купировании послеоперационного воспаления следует отметить также вероятные риски, связанные с нежелательными эффектами при применении ГКС: ухудшение заживления ран, повышение риска присоединения инфекций, а также повышение внутриглазного давления (ВГД) [3]. В связи с этим поиск новых соединений и форм выпуска лекарственных средств из категории топических ГКС является актуальной задачей, которую на современном этапе можно решать с учетом новых достижений клинической фармакологии, в том числе в создании транспортных систем, повышающих биодоступность препарата и нивелирующих побочные эффекты [4].

В 2008 г. дифлупреднат (ДФП), или дифторпреднизолон бутирата ацетат, в форме глазной эмульсии 0,05% (Durezol™; Sirion Therapeutics, Tampa, Florida, USA; в РФ зарегистрирован под торговым наименованием Дипред, «СЭНДЗЮ ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД», Осака, Япония) был разрешен к медицинскому применению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения воспаления и боли после глазных операций. До настоящего времени других стероидных препаратов для применения в офтальмологии зарегистрировано не было. Таким образом, ДФП — единственный разработанный за последние 35 лет офтальмологический ГКС с доказанной эффективностью в уменьшении *послеоперационной боли и воспаления*, благоприятным профилем безопасности. Отличительной чертой данного кортикостероида по сравнению с другими представителями активных соединений данного класса является уникальная офтальмологическая биодоступность [5].

Влияние физико-химических особенностей действующего вещества и лекарственной формы на фармакологические свойства

Дифлупреднат является производным преднизолон, которое изначально было разработано в Японии для местного использования в качестве дерматологической мази.

Отличия в химическом строении от преднизолон за счет фторирования в положениях C_6 и C_9 и замена 17-гидроксильной группы на масляную кислоту усилили противовоспалительную активность. Наличие сложноэфирной ацетатной группы в позиции C_{21} позволило изменить фармакокинетические характеристики и повысить проникновение в сосудистую оболочку глаза. ДФП представляет собой пролекарство, которое в тканях глаза путем деацетилирования быстро метаболизируется до 6 α , 9 дифторпреднизолон-17-

бутирата (ДФБ) — метаболита с выраженной активностью агониста кортикостероидных рецепторов. Затем тканевые эстеразы метаболизируют ДФБ до фармакологически неактивного метаболита гидроксифторпреднизолон бутирата (ГФБ), что ограничивает системное воздействие активного соединения на организм пациента [6].

Глюкокортикостероиды при инстилляции попадают в ПК в основном через роговицу, которая вместе с радужной оболочкой / цилиарным телом содержит ферменты, влияющие на метаболизм лекарственного средства. Аффинность к рецепторам ГКС является индексом фармакологических эффектов. В исследовании *in vivo* ДФП и его активный метаболит ДФБ сравнивали с бетаметазоном, фторметолоном, преднизолоном и дексаметазоном по степени аффинности к рецепторам ГКС для оценки значения степени связывания (K_i) каждого стероида, которое указывает на степень сродства к рецептору. Низкое значение K_i означает более сильное сродство к рецептору. ДФБ, активный метаболит ДФП, имел самый низкий K_i ($6,1 \times 10^{-11}$ моль/л) и был существенно более активным, чем преднизолон (значение K_i $3,4 \times 10^{-9}$ моль/л). Согласно результатам исследования, связывающая способность ГКС для активного метаболита ДФП была в 56 раз выше, чем у преднизолон [7].

Дифлупреднат практически нерастворим в воде (0,0097 мг/мл). Лекарственная форма разработана как липидная эмульсия типа «масло в воде» и представляет собой систему, где микроскопические капли масла равномерно распределены в водной среде. Этот технологический прием используют при производстве офтальмологических лекарственных средств для повышения биодоступности, особенно если активные вещества слабо растворимы в воде. Высокая липофильность лекарственного средства обеспечивает прохождение через липидные барьеры роговицы, что увеличивает концентрацию активного вещества в месте действия. В отличие от суспензий, где возможно неравномерное распределение вещества, в связи с чем существует необходимость встряхивания непосредственно перед использованием, эмульсии обеспечивают стабильную концентрацию активного компонента в каждой дозе [3].

После однократного или многократного введения ДФП проникает в роговицу, конъюнктиву, радужную оболочку, цилиарное тело, водянистую влагу, сетчатку и сосудистую оболочку. В исследовании на экспериментальных животных ДФП 0,05% в дозе 50 мкл в виде эмульсии закапывали в правый глаз, в то время как такую же дозировку в виде суспензионной формы вводили в левый глаз. Используя жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией, установили, что концентрация ДФП в водянистой влаге при применении эмульсии ДФП была выше во все временные точки после закапывания, чем у суспензионной формулы. При использовании эмульсии достигали в 1,4 раза более высокую максимальную концентрацию, обеспечивая на 40% большую биодоступность по сравнению с суспензией [7, 8]. В исследовании M. Yamaguchi et al. [5] при инстилляции липидной эмульсии в той же дозировке, что и суспензии, концентрация ДФП в роговице через 30 мин была выше в 7,4 раза, в водянистой влаге через 1 ч — в 5,7 раза, через 3 ч — в 3,1 раза. Эмульсии легче подвергать фильтрационной стерилизации, что повышает их безопасность для использования в глазной практике. Следует отметить, что эмульсия проникает в задние отрезки глаза в отличие от суспензии, и это уникально для офтальмологических стероидов.

Текущие исследования сосредоточены на разработке новых систем доставки лекарств, которые позволят обеспечить пролонгированное высвобождение ДФП при заболеваниях переднего и заднего отдела глаза. Разработка био-разлагаемых имплантатов даст возможность получения устойчивого терапевтического эффекта после однократной дозы. Системы наночастиц «ядро — оболочка» разрабатываются для обеспечения транскорнеального проникновения ДФБ через глазные барьеры.

Таким образом, ДФП имеет широкий потенциал к применению в лечении воспалительных и сосудистых патологий заднего сегмента глаза. Разработка целевых систем доставки лекарств откроет возможности в использовании более эффективных терапевтических режимов [3].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГКС, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Дифлупреднат является одним из наиболее часто используемых ГКС в офтальмологии в зарубежной практике. Как и другие ГКС (дексаметазон и фторметолон), ДФП действует через связывание с рецепторами ГКС, что приводит к ингибированию синтеза провоспалительных медиаторов, таких как простагландины и цитокины. Это позволяет эффективно подавлять воспаление, отек и болезненные ощущения. ДФП хорошо проникает через роговицу, что обеспечивает его высокую биодоступность при местном применении. Согласно исследованиям концентрация действующего вещества в тканях глаза после инстилляций может достигать максимума через 1–2 ч. Впоследствии, как было сказано выше, соединение метаболизируется эндогенными тканевыми эстеразами до инертного метаболита ГФБ [9].

Дексаметазон — синтетический ГКС, также широко используемый в офтальмологии для лечения воспалений различной этиологии. Обладает более длительным сроком действия, что позволяет уменьшать кратность применения препарата. Дексаметазон обладает более высокой липофильностью, что может приводить к лучшей проницаемости через роговицу и более выраженному эффекту при местном применении. Однако более длительный период полувыведения дексаметазона ассоциирован с более высоким риском развития побочных эффектов по сравнению с ДФП, таких как повышение ВГД и нарушение барьерной функции роговицы, особенно при длительном использовании. При офтальмологическом применении дексаметазона системная абсорбция ограничена, но присутствует, что отражено в инструкции к медицинскому применению препарата [10]. Это может привести к развитию системных и местных эффектов при длительном использовании глазных капель с дексаметазоном, таких как:

- ♦ повышение ВГД и/или глаукома: длительное применение может привести к повреждению зрительного нерва, снижению остроты зрения и дефектам поля зрения;
- ♦ образование задней субкапсулярной катаракты: длительное использование ГКС может способствовать развитию катаракты;
- ♦ снижение иммунного ответа: ГКС могут уменьшать резистентность к бактериальной, вирусной или грибковой инфекции, маскировать клинические признаки ин-

фекции и препятствовать выявлению неэффективности антибиотиков.

При применении дексаметазона в виде глазных капель рекомендуются:

- ♦ контроль ВГД, особенно при длительном применении;
- ♦ ограничение длительности применения: не превышать рекомендованный срок лечения без консультации врача;
- ♦ оценка риска и пользы: учитывать возможные системные эффекты, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями¹.

Таким образом, несмотря на ограниченную системную абсорбцию дексаметазона при местном офтальмологическом применении, существует риск системных эффектов, особенно при длительном использовании или в высоких дозах [11].

Значимым преимуществом ДФП является минимальная системная абсорбция. Фармакокинетические исследования показали, что после применения 0,05% эмульсии с радиоактивной меткой в течение 7 дней концентрации в крови были незначительными или ниже предела количественного определения. После применения 99,5% лекарственного средства выводилось с мочой и калом. Это указывает на минимальное накопление в системной циркуляции и, соответственно, минимальный риск системных эффектов. Важная особенность применения ДФП заключается в более низком риске повышения ВГД при длительном применении [12]. Применение ДФП может быть предпочтительным для пациентов, склонных к глаукоме, или с риском развития катаракты в связи с его низкой системной абсорбцией.

Фторметолон — еще один ГКС, используемый в офтальмологии для лечения воспаления. Обладает противовоспалительной активностью, сопоставимой с таковой дексаметазона, но при этом отличается от него меньшей склонностью к повышению ВГД. Менее липофилен, чем ДФП, что приводит к меньшему проникновению через роговицу и меньшему риску повышения ВГД (по сравнению с ДФП). Обладает более коротким периодом действия, в связи с чем используется при умеренных воспалительных процессах. Обладает мягким воздействием, что делает его допустимым для длительного применения или у пациентов с повышенным риском побочных эффектов, особенно при наличии предрасположенности к глаукоме [13].

Сравнение ГКС по противовоспалительной активности по данным ряда исследований приведено в таблице 1 [14, 15].

Итак, ДФП является эффективным ГКС для лечения воспалений глаз, с отличным профилем безопасности и меньшими рисками побочных эффектов по сравнению с дексаметазоном. В отличие от дексаметазона, он менее склонен вызывать повышение ВГД и катаракту, что делает его предпочтительным для долгосрочного использования. При наличии более тяжелых воспалений ДФП может продемонстрировать большую противовоспалительную активность, хотя и с некоторыми рисками повышения ВГД (табл. 2) [16–18].

В США послеоперационное воспаление профилактируют преднизолоном ацетатом; в некоторых странах бетаметазона натрия фосфат является стандартом лечения. По сравнению с производными преднизолона (преднизолона ацетатом 1%) бетаметазон имеет большую продолжительность действия и более высокую эффективность

¹ Дексаметазон. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/302> (дата обращения: 28.09.2024).

Таблица 1. Сравнение ГКС по противовоспалительной активности (условные единицы) [14, 15]**Table 1.** Comparative activity of GCS based on anti-inflammatory activity in studies (arbitrary units) [14, 15]

Активное вещество Active ingredient	Относительный терапевтический потенциал <i>in vitro</i> Relative potential <i>in vitro</i>	Относительная противовоспалительная активность <i>in vivo</i> Relative anti-inflammatory activity <i>in vivo</i>
Дифлупреднат эмульсия Difluprednate emulsion	1800	60
Преднизолона ацетат Prednisolone acetate	600	4
Лотепреднола этибонат Loteprednol etabonate	550	25
Дексаметазон Dexamethasone	400	25
Фторметолон ацетат Fluorometholone acetate	350	40
Римексолон Rimexolone	300	25
Медризон / Medrysone	200	4

при лечении воспаления. Это позволяет снизить кратность введения без потери эффективности [1, 18]. В доклинических исследованиях на модели активации генов ГКС продемонстрировано преимущество бетаметазона в сравнении с преднизолоном, что делает бетаметазон референтным препаратом при оценке эффективности новых ГКС для лечения воспаления в офтальмологии [19]. Экспериментальные доклинические исследования подтвердили наличие у ДФП более высокой противовоспалительной активности, чем у бетаметазона. Клинические исследования показали, что ДФП сопоставим с бетаметазоном по эффективности при лечении послеоперационного воспаления [20]. Кроме того, в ряду топических стероидов ДФП выделяет тот факт, что он является первым лекарственным средством, показанным для лечения как послеоперационного воспаления, так и боли.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИФЛУПРЕДНАТА

Два идентичных многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследования (РКИ) III фазы в параллельных группах были проведены в 26 центрах в США с целью оценки эффективности и безопасности эмульсии ДФП. Исследовательская группа сделала заключение об эффективности ДФП при назначении

Таблица 2. Сравнительный клинко-фармакологический анализ ГКС, применяемых в офтальмологической практике [16–18]**Table 2.** Comparative clinical pharmacological analysis of steroids used in ophthalmological practice [16–18]

Параметр Parameter	Лекарственное средство / Drug		
	Дифлупреднат / Difluprednate	Дексаметазон / Dexamethasone	Фторметолон / Fluorometholone
Класс препарата Drug class	ГКС с высокой эффективностью GCS with high efficiency	ГКС со средней эффективностью GCS with average efficiency	ГКС с умеренной эффективностью GCS with moderate efficiency
Механизм действия Mechanism of action	Ингибирует медиаторы воспаления Inflammatory mediator inhibition	Ингибирует фосфолипазу A2 Phospholipase A2 inhibition	Ингибирует медиаторы на поверхности Superficial mediator inhibition
Проникновение в ткани Penetration into tissues	Высокое, включая задний сегмент глаза High (including the posterior eye segment)	Ограниченное / Limited	Умеренное, в основном на поверхности Moderate, mostly on the surface
Липофильность / Lipophilicity	Высокая / High	Средняя / Average	Умеренная / Moderate
Продолжительность действия Duration of action	Длительное Long-term	Короткое Short-term	Короткое Short-term
Период полувыведения Half-life	Менее 1 ч < 1 h	2–3 ч 2–3 h	Не указано NA
Время достижения максимальной концентрации / Time to reach maximum concentration	15–45 мин 15–45 min	30–60 мин 30–60 min	Не указано NA
Абсорбция Absorption	Минимальное системное всасывание Minimal systemic absorption	Высокая системная биодоступность High systemic bioavailability	Не указано NA
Побочные эффекты Side effects	Высокий риск повышения ВГД, минимальные системные эффекты High risk of increased IOP, minimal systemic effects	Системная иммуносупрессия, высокий риск повышения ВГД и катаракты Systemic immunosuppression, high risk of increased IOP and cataract	Умеренный риск повышения ВГД, выше у пациентов группы риска Moderate risk of increased IOP which is higher in patients at risk
Удобство применения Usability	Эмульсия, не требует встряхивания Emulsion, shaking is not required	Суспензия, требует встряхивания Suspension, shaking is required	Суспензия, требует встряхивания Suspension, shaking is required
Показания Indications	Тяжелое воспаление, увеит, операционной травмы / Severe inflammation, uveitis, surgical trauma	Широкий спектр заболеваний Broad-spectrum use	Легкое и умеренное воспаление Mild to moderate inflammation
Эффективность Efficiency	Высокая при макулярном отеке и увеите High in case of macular edema and uveitis	Ограниченная при тяжелых формах Limited in case of severe diseases	Подходит для поверхностных воспалений Suitable for superficial inflammations

Note. GCS, glucocorticosteroid; NA, not available; IOP, interocular pressure.

2 или 4 р/сут по сравнению с плацебо при лечении воспаления и боли, связанных с глазной хирургией [12]. В исследование было включено 438 пациентов из 26 клиник: 111 пациентов получали ДФП 2 р/сут, 107 — ДФП 4 р/сут, 220 — плацебо 2 или 4 р/сут. Пациенты использовали препарат с указанной кратностью; при удовлетворительном состоянии на 15-е сутки наблюдения пациенты переходили на режим постепенного снижения дозы. Показателями эффективности были оценка воспалительных клеток и бликов в передней камере и количественная оценка боли, дискомфорта и светобоязни по шкалам. Оба режима дозировки ДФП безопасно и эффективно снижали послеоперационное глазное воспаление и боль по сравнению с плацебо. Уже на 3-й день наблюдалось снижение количества воспалительных клеток с исходного среднего базового уровня 2,4 до 1,0 в группе ДФП при применении 2 р/сут и до 0,8 в группе ДФП при применении 4 р/сут. Это коррелировало со снижением на 87% количества воспалительных клеток в группах ДФП по сравнению со снижением всего лишь на 30% в группах плацебо. Доля пациентов, достигших нулевой степени воспалительных клеток, определяемой как ≤ 1 клетка на поле высокой мощности, со временем увеличивалась, достигнув 77% в группе ДФП 2 р/сут и 81% в группе ДФП 4 р/сут по сравнению с 25% в группах плацебо к 29-му дню ($p < 0,0001$). Пациенты с положительным клиническим ответом, определяемым как ≤ 5 воспалительных клеток и отсутствие обострения, были выявлены уже на 3-й день применения. У большей доли пациентов, применявших ДФП, подтверждено значимое снижение воспаления и боли на 8-й и 15-й день после операции. Средний уровень ВГД оставался в пределах нормы во всех группах лечения, и только у 3 пациентов в каждой группе ДФП и у 2 пациентов в группах плацебо наблюдалось клинически значимое повышение ВГД, определяемое как ≥ 10 мм рт. ст. от исходного уровня и ≥ 21 мм рт. ст. в целом. Повышенное ВГД эффективно контролировалось ЛС для местного применения. Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано ни в одной группе лечения.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании было проведено сравнение эффективности и безопасности ДФП 0,05% при дозировании 4 р/сут с преднизолона ацетатом 1% при дозировании 8 р/сут. Девяносто пациентов с эндогенным передним увеитом были рандомизированы в 2 группы лечения для применения исследуемых препаратов в указанных выше дозах в течение 14 дней, затем следовали 2 нед. снижения дозы наполовину, а затем 2 нед. наблюдения. Первичной конечной точкой было изменение количества воспалительных клеток в ПК от исходного уровня. На 14-й день среднее снижение градации клеток составило 2,1 в группе ДФП по сравнению с 1,9 в группе преднизолона ацетата, что подтверждает не меньшую эффективность ДФП 4 р/сут по сравнению с преднизолоном 8 р/сут [21]. В другом проспективном многоцентровом двойном слепом сравнительном РКИ ДФП быстрее уменьшал выраженность таких симптомов, как слезотечение, боль в глазах, светобоязнь и нечеткое зрение. В группе пациентов, получавших ДФП, отмечена более быстрая зрительная реабилитация по сравнению с группой пациентов, применявших преднизолона ацетат. Авторы пришли к выводу, что ДФП при дозировании в 2 раза реже, чем преднизолона ацетат (2 р/сут против 4 р/сут), имел сопоставимый с преднизолона ацетатом профиль эффективности и безопасности [22]. Это

исследование еще раз продемонстрировало безопасность и эффективность эмульсии ДФП. Однако более важным выводом было то, что признаки и симптомы, наблюдавшиеся после глазной хирургии, эффективно купировались при использовании препарата 2 р/сут. Уменьшение кратности использования препарата способствует лучшему соблюдению пациентом режима лечения и снижению общего воздействия ГКС.

Многоцентровое двойное слепое РКИ III фазы, проведенное в Японии, предоставило возможность сравнительной оценки эффективности и безопасности ДФП 0,05% и бетаметазона 0,1% в фармакотерапии послеоперационного воспаления после удаления катаракты или стекловидного тела [23]. В ходе исследования 182 пациента с количеством воспалительных клеток ПК 2 или выше (10+ клеток на поле высокой мощности) были рандомизированы для получения одного из исследуемых препаратов в течение 14 дней. Первичной конечной точкой, использованной для сравнения двух методов лечения, было изменение количества воспалительных клеток по сравнению с исходным. Вторичные конечные точки включали изменение оценки воспалительных клеток в промежуточные временные точки, а также изменения по сравнению с исходным уровнем воспалительных клеток и бликов в ПК. Полученные результаты подтвердили гипотезу исследования о не меньшей эффективности ($p < 0,01$) 0,05% ДФП при сравнении с 0,1% бетаметазоном. Анализ вторичных конечных точек не выявил различий между ДФП и бетаметазоном ни по снижению воспалительных клеток, ни по общему баллу признаков — за исключением 7-го дня, когда для группы ДФП было показано существенное улучшение общей балльной оценки признаков, включая гиперемию, хемоз и преципитаты. Для группы ДФП также было показано существенное улучшение по сравнению с группой бетаметазона по субъективным симптомам, включая боль, светобоязнь, ощущение инородного тела и нечеткость зрения во все временные точки после начала терапии. У нескольких пациентов в каждой группе наблюдали повышенное ВГД. Все случаи разрешились спонтанно или при добавлении местного лекарственного средства. Данное исследование подтвердило, что ДФП демонстрирует благоприятный профиль безопасности и является столь же эффективным при лечении послеоперационного воспаления, как и бетаметазон.

В литературе опубликованы результаты КИ по сравнению эффективности офтальмологической эмульсии ДФП 0,05% и дексаметазона 0,1% в послеоперационном лечении удаления катаракты с малым разрезом: 200 пациентов были отобраны в соответствии с критериями включения и поровну разделены между группами ДФП и дексаметазона. Пациенты были обследованы на 1, 7, 15 и 30-е сутки после операции на предмет воспалительных клеток и бликов при помощи щелевой лампы. ВГД измерялось в обеих группах на 30-е сутки. По результатам исследования препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность в уменьшении количества клеток ПК и бликов. Клинический эффект при применении ДФП наступал быстрее. Отек роговицы уменьшался в равной степени обоими препаратами во все периоды наблюдения. Не было клинически значимого повышения ВГД как в группе применения ДФП, так и в группе дексаметазона. Исследователи сделали вывод, что ДФП более эффективен в контроле боли по сравнению с дексаметазоном [24].

Согласно результатам исследования как офтальмологическая эмульсия ДФП 0,05%, так и глазные капли дексаметазона 0,1% одинаково эффективны в уменьшении воспаления после операции по удалению катаракты. Авторы исследования сделали вывод о том, что эмульсия ДФП 0,05% может эффективно использоваться в послеоперационном ведении пациентов после удаления катаракты.

Дифлупреднат также показал многообещающие результаты в лечении переднего увеита. Увеит является причиной 15% всех случаев слепоты. У пациентов с умеренным передним увеитом применение ДФП привело к значительно более быстрому клиническому улучшению, чем применение бетаметазона. ДФП продемонстрировал способность уменьшать воспаление в случаях тяжелого резистентного увеита, который не поддавался лечению с применением бетаметазона. ДФП при увеите демонстрирует сопоставимую с преднизолоном эффективность при в 2 раза меньшей кратности дозирования²[1].

БЕЗОПАСНОСТЬ ДИФЛУПРЕДНАТА

Известно, что ГКС, особенно такие как дексаметазон, могут привести к повышению ВГД. Повышение ВГД возникает уже через 1 нед. после повторного применения, такой эффект может быть гораздо более выраженным при наличии глаукомы. Повышение ВГД в течение длительного периода приводит к повреждению зрительного нерва, а затем к дефектам поля зрения и возможному снижению остроты зрения. Другие хорошо задокументированные побочные эффекты местных ГКС включают образование задней субкапсулярной катаракты и формирование предрасположенности ко вторичным глазным инфекциям. Обширные клинические исследования показали, что эмульсия ДФП 0,05% вызывает повышение ВГД в меньшем количестве случаев по сравнению с другими стероидами. Повышение ВГД является транзиторным и купируется у всех пациентов после прекращения инсталляций или в результате применения лекарственных средств в лекарственных формах для местного применения, в т. ч. в форме капель, снижающих давление. При применении ДФП с той же кратностью, что и бетаметазон, частота повышения ВГД была практически одинаковой, что указывает на приемлемый уровень безопасности [26–28].

Хлорид бензалкония (БАК) представляет собой четвертичный аммониевый детергент, используемый в качестве консерванта во многих офтальмологических продуктах. Известно, что БАК разрушает клеточные стенки путем эмульгирования мембранных липидов, что приводит к деструкции слезной пленки, вызывая иммуноаллергические реакции, и создает прямую токсическую угрозу для эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы. Глазная эмульсия ДФП не содержит БАК, в качестве консерванта используется сорбиновая кислота, которая способна вызвать только незначительное повреждение и раздражение глазной поверхности и рекомендуется для использования при чувствительных глазах [29, 30].

Применение ДФП в виде эмульсии дает возможность избежать таких нежелательных явлений, как ощущение песка, слезотечение и нечеткость зрения, на которые достаточно часто указывают пациенты, использующие суспензии [31, 32].

Данные о безопасности ДФП, полученные из многочисленных КИ, указывают на то, что ДФП хорошо переносится при применении после офтальмологических операций и при лечении переднего увеита. Системные побочные эффекты практически отсутствуют благодаря ограниченному системному всасыванию лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожидания пациентов относительно результатов хирургического вмешательства и послеоперационного комфорта возросли с развитием хирургических методов и инструментария. Бурное развитие хирургических методов должно поддерживаться наличием эффективных и безопасных лекарственных средств, применяемых в послеоперационном периоде для профилактики и/или купирования воспаления и обезболивания. ДФП является первым местным ГКС, зарегистрированным к медицинскому применению для фармакотерапии как послеоперационного воспаления, так и боли. На территории РФ разрешен к медицинскому применению с 2023 г. дифлупреднат (ТН Дипред, «СЭНДЗЮ ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД», Япония). Высокая биодоступность и быстрый местный метаболизм ДФП минимизируют вероятность системного действия. Использование ДФП в форме липидной эмульсии обеспечивает высокую эффективность при меньшей частоте дозирования и минимальных побочных эффектах. ▲

Литература / References

1. Jamal K.N., Callanan D.G. The role of difluprednate ophthalmic emulsion in clinical practice. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:381–390. DOI: 10.2147/oph.s4460
2. Schimmer B.P., Parker K.L. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G., editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition. New York: McGraw-Hill; 2001.
3. Amer R., Pillar S. Review on the Use of Difluprednate in Inflammatory Eye Disorders: The Topical Steroid That Goes the Distance. *Ocul Immunol Inflamm.* 2024;6:1–13. DOI: 10.1080/09273948.2024.2423869
4. Mulki L., Foster C.S. Difluprednate for inflammatory eye disorders. *Drugs Today (Barc).* 2011;47(5):327–333. DOI: 10.1358/dot.2011.47.5.1590791
5. Yamaguchi M., Yasueda S., Isowaki A. et al. Formulation of an ophthalmic lipid emulsion containing an anti-inflammatory steroidal drug, difluprednate. *Int J Pharmaceutics.* 2005;301:121–128. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.05.036
6. Vandamme T.F. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(1):15–34. DOI: 10.1016/s1350-9462(01)00017-9
7. Tajika T., Waki M., Tsuzuki M. et al. Pharmacokinetic features of difluprednate ophthalmic emulsion in rabbits as determined by glucocorticoid receptor-binding bioassay. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27(1):29–34. DOI: 10.1089/jop.2010.0106
8. Kida T., Takahashi H., Tsuzuki M. et al. Difluprednate emulsion inhibits postoperative inflammation in rabbit paracentesis model. The 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B745, Program 2655. Fort Lauderdale, FL, USA, 6–10 May 2007.
9. Tajika T., Isowaki A., Sakaki H. Ocular distribution of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27(1):43–49. DOI: 10.1089/jop.2010.0093
10. Muzyka-Woźniak M., Stróżecki Ł., Przeździecka-Dolyk J. Assessment of the eye surface and subjective symptoms after using 0.1% dexamethasone drops with and without preservatives in patients after cataract surgery. *Sci Rep.* 2023;13(1):18625. DOI: 10.1038/s41598-023-44939-1
11. Korenfeld M.S., Silverstein S.M., Cooke D.L. et al. Difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% for postoperative inflammation and pain. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:26–34. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.09.024
12. Tajika T., Shirasaki Y., Kimura M. et al. Ocular distribution and metabolism after instillation of difluprednate ophthalmic emulsion in rabbits. The 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B744, Program 2654. Fort Lauderdale, FL, USA, 6–10 May 2007.

² Statistics on Blindness and Blinding Diseases in the United States. The University of Washington Department of Ophthalmology (Electronic resource.) URL: <https://www.washington.edu/search/?s=ophthalmology> (access date: 28.09.2024).

13. Dang D.H., Riaz K.M., Karamichos D. Treatment of Non-Infectious Corneal Injury: Review of Diagnostic Agents, Therapeutic Medications, and Future Targets. *Drugs*. 2022;82(2):145–167. DOI: 10.1007/s40265-021-01660-5
14. Samudre S.S., Lattanzio F.A.Jr., Williams P.B., Sheppard J.D.Jr. Comparison of topical steroids for acute anterior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20(6):533–547. DOI: 10.1089/jop.2004.20.533
15. Bartlett J.D. Clinical ocular pharmacology. Elsevier; 2013.
16. Gill M.S., Murphy D.A., Dvorak J.D. et al. Fill levels, cost comparisons, and expulsion force requirements of commonly used topical ophthalmic steroids. *J Cataract Refract Surg*. 2022;48(4):475–480. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000833
17. Sendrowski D.P. et al. Anti-inflammatory drugs. In: Bartlett J.D., Jaanus S.O., eds. *Clinical Ocular Pharmacology*. 5th ed. St. Louis: Butterworth-Heinemann; 2008.
18. Negi A.K., Browning A.C., Vernon S.A. Single perioperative triamcinolone injection versus standard postoperative steroid drops after uneventful phacoemulsification surgery: randomized controlled trial. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(3):468–474. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.12.102
19. Dunne J.A., Jacobs N., Morrison A., Gilbert D.J. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(2):120–125. DOI: 10.1136/bjo.69.2.120
20. Okumura A., Tsuzuki M., Wada T. et al. Efficacy of difluprednate ophthalmic emulsion in preclinical studies of uveitis. The 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B742, Program 2652. Fort Lauderdale, FL, USA, 6–10 May 2007.
21. Sheppard J.D., Toyos M.M., Kempen J.H. et al. Difluprednate 0.05% versus prednisolone acetate 1% for endogenous anterior uveitis: a phase III, multicenter, randomized study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;65(5):2993–3002. DOI: 10.1167/iovs.13-12660
22. Valvecchia G., Kaufer R., Ferroni C. et al. Difluprednate 0.05% twice a day vs prednisolone acetate 1% 4 times a day for cataract postsurgical inflammation treatment: noninferiority trial. *J Cataract Refract Surg*. 2022;48(7):753–758. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000863
23. Ohno S., Mochizuki M., Usui M. et al. A phase III noninferiority study of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in the treatment of anterior uveitis. The 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B808, Program 3904. Fort Lauderdale, FL, USA, 6–10 May 2007.
24. Reddy R., Patil A. Comparative study of efficacy of topical dexamethasone 0.1% with difluprednate 0.05% in post-operative small incision cataract surgery. *Ind J Clin Exp Ophthalmol*. 2018;4(3):339–346. DOI: 10.18231/2395-1451.2018.0076
25. Jamal K.N., Callanan D.G. The role of difluprednate ophthalmic emulsion in clinical practice. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:381–390. DOI: 10.2147/opth.s4460
26. Ohji M., Tano Y., Hida T. et al. Efficacy and safety results of a phase III study of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in postoperative inflammation. The 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B807, Program 3903. Fort Lauderdale, FL, USA, 6–10 May 2007.
27. Awan M.A., Agarwal P.K., Watson D.G. et al. Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(6):708–713. DOI: 10.1136/bjo.2008.154906
28. Dart J. Corneal toxicity: the epithelium and stroma in iatrogenic and factitious disease. *Eye (Lond)*. 2003;17(8):886–892. DOI: 10.1038/sj.eye.6700576
29. Yee R.W. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(2):134–139. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328089f1c
30. Fung A.T., Tran T., Lim L.L. et al. Local delivery of corticosteroids in clinical ophthalmology: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(3):366–401. DOI: 10.1002/cplu.202100385
31. Dang D.H., Riaz K.M., Karamichos D. Treatment of Non-Infectious Corneal Injury: Review of Diagnostic Agents, Therapeutic Medications, and Future Targets. *Drugs*. 2022;82(2):145–167. DOI: 10.1007/s40265-021-01660-5
32. Gill M.S., Murphy D.A., Dvorak J.D. et al. Fill levels, cost comparisons, and expulsion force requirements of commonly used topical ophthalmic steroids. *J Cataract Refract Surg*. 2022;48(4):475–480. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000833

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ших Евгения Валерьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6589-7654

Махова Анна Александровна — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9817-9886

Контактная информация: Махова Анна Александровна, e-mail: makhova_a_a@staff.sechenov.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.10.2024.

Поступила после рецензирования 22.10.2024.

Принята в печать 18.11.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeniya V. Shikh — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6589-7654

Anna A. Makhova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9817-9886

Contact information: Anna A. Makhova, e-mail: makhova_a_a@staff.sechenov.ru

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

There is no conflict of interest.

Received 01.10.2024.

Revised 22.10.2024.

Accepted 18.11.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-7

Синдром дряблых век: патогенез, диагностика, лечение

Т.Н. Юрьева¹⁻³, Д.Ю. Самсонов¹, А.Ю. Бугланов⁴¹Иркутский 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 Федерация⁴ГБУЗ ИОКБ, Иркутск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Синдром дряблых гиперрастяжимых век представляет собой заболевание, характеризующееся спонтанным выворотом века во время сна и крупнопиллярным конъюнктивитом. В статьях можно встретить разные варианты перевода термина "floppy eyelid syndrome" — «синдром атоничных век», «хлопающих век», «дряблых век» или «гиперэластичных век». Полагают, что наиболее точно суть заболевания отражает термин «синдром гиперрастяжимых век». Патологическая дряблость век может быть следствием ряда инволюционных местных и системных заболеваний. Значительное отстояние верхнего или нижнего века от глазного яблока может представлять собой изолированную патологию или сопровождаться нарушением количественных и качественных характеристик слезной пленки. Синдром дряблых век (СДВ) может наблюдаться и у достаточно определенной группы пациентов, как правило, мужского пола, среднего возраста, с избыточной массой тела. В этих случаях характерно обнаружение очень рыхлого, легко выворачивающегося верхнего века и папиллярного конъюнктивита.

СДВ является наиболее частым глазным заболеванием, связанным с обструктивным апноэ-гипопноэ во сне, а ожирение у мужчин среднего возраста — самым сильным фактором риска этой патологии сна. Пациенты с ночными апноэ часто жалуются на непатогномоничные симптомы, такие как боль, ощущение инородного тела, покраснение, светобоязнь и слезотечение, гнойное отделяемое. Отсутствие четких критериев диагностики и смазанная клиническая картина приводят к тому, что пациенты длительно и безуспешно лечат осложнения данного синдрома (конъюнктивиты, кератиты), без учета этиологии и патогенеза заболевания.

Цель настоящей публикации — представить обзор данных литературы, касающихся предполагаемого патогенеза и клинических проявлений СДВ, в том числе на примере клинического наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: конъюнктивит, заболевания роговицы, эктропион, дряблость век, синдром дряблых век, обструктивное апноэ-гипопноэ во сне.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Юрьева Т.Н., Самсонов Д.Ю., Бугланов А.Ю. Синдром дряблых век: патогенез, диагностика, лечение. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):49–53. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-7

Floppy Eyelid Syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment

T.N. Yurieva¹⁻³, D.Yu. Samsonov¹, A.Yu. Buglanov⁴¹Irkutsk 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 Federation⁴Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

Floppy hyperextensible eyelid syndrome is a disease characterized by spontaneous eyelid flipping during sleep and giant papillary conjunctivitis. The articles show "floppy eyelid syndrome" can be translated as "atonic eyelid syndrome", "flapping eyelid syndrome", "flabby eyelid syndrome" or "hyperelastic eyelid syndrome". It is believed that that "hyperextensible eyelid syndrome" is the most precise term reflecting the disease essence. Abnormal floppy eyelids may be caused by a number of involutional local and systemic diseases. A significant distance between the upper/lower eyelid and the eyeball may be an isolated condition or an event associated with abnormal quantitative and qualitative characteristics of the tear film. Floppy eyelid syndrome can also occur in a fairly specific group of patients (typically, in middle-aged overweight males). Very loose and easily flipping upper eyelids associated with papillary conjunctivitis are typically detected in the population.

Floppy eyelid syndrome is reported to be the most common eye disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea, and obesity is the strongest risk factor for the sleep abnormality in middle-aged men. Often patients with sleep apnea report concomitant ocular signs and symptoms such as pain, foreign body sensation, redness, photophobia, lacrimation, and purulent discharge. Due to the lack of clear diagnostic criteria and a blurred clinical presentation, patients just treat the syndrome complications (e. g., conjunctivitis, keratitis) in vain for a long time regardless of etiology and pathogenesis of the disease.

Aim: to provide a literature review on probable pathogenesis and clinical manifestations of the floppy eyelid syndrome including a case history.

KEYWORDS: conjunctivitis, corneal diseases, ectropion, eyelid laxity, floppy eyelid syndrome, obstructive sleep apnea/hypopnea.

FOR CITATION: Yurieva T.N., Samsonov D.Yu., Buglanov A.Yu. Floppy Eyelid Syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):49–53 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-7

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дряблых век (СДВ) является недостаточно диагностируемым заболеванием, что может объясняться отсутствием необходимых данных об этом патологическом процессе в учебниках и руководствах по глазным болезням [1] и определяет актуальность данного исследования.

Цель публикации — представить обзор данных литературы, касающихся предполагаемого патогенеза и клинических проявлений СДВ, в том числе на примере клинического наблюдения.

На сегодняшний день известно, что при СДВ в патологический процесс в основном вовлечены верхние веки, которые легко деформируются и выворачиваются при минимальном боковом натяжении, а хрящ века при пальпации кажется мягким, эластичным и легко складывается. У пациентов наблюдается выраженный крупнопapиллярный конъюнктивит верхнего века, который сопровождается светобоязнью, ощущением инородного тела, слизистыми и гнойными выделениями, сухостью, отеком век и снижением качества зрения [2].

"Floppy eyelid syndrome" впервые был описан в 1981 г. W.W. Culbertson et al. [3] на примере 11 мужчин среднего возраста с ожирением, у которых легко и самопроизвольно возникал выворот (эктропион) верхнего века. Во всех случаях при этом наблюдался папиллярный конъюнктивит. Авторы предположили, что у этих пациентов верхнее веко во время сна выворачивается, вызывая воспаление пальпебральной конъюнктивы.

В 1994 г. W.A. Van den Bosch ввел термин «синдром расслабленного века» для пациентов с дряблостью верхнего века, хроническим папиллярным конъюнктивитом и точечным эпителиальным кератитом. Он выделил три основные причины «расслабления» век:

- паралитические, при которых вялость век авторы связывали с потерей тонуса круговой мышцы (например, паралич VII черепного нерва);
- инволюционные, при которых вялость век связана с инволюционными изменениями пальпебральных связок;
- механические, при которых птоз и отсоединение латеральной связки вызваны механической силой, например при ретракции века зеркалом во время операции или в случае чрезмерного и повторяющегося протирания век при хронической эпифоре или любым другим раздражении поверхности глаза [4, 5].

Дряблость век может быть результатом ряда инволюционных, местных и системных заболеваний, клинические проявления достаточно полиморфны, поэтому зачастую и используется различная терминология. Когда отстояние верхнего или нижнего века от глазного яблока является локальным патологическим процессом или связано с заболеваниями поверхности глаза, такими как папиллярный конъюнктивит и сухость глаз, некоторые авторы [6] предлагают применять термин «синдром вялых век».

В работе Е.А. Криницыной и соавт. [7] приводятся разные варианты перевода "floppy eyelid syndrome" — «синдром атоничных век», «синдром хлопающих век», «синдром вялых век» или «синдром гиперэластичных век». Авторы считают, что наиболее точно суть заболевания отражает термин «синдром гиперрастяжимых век». В большом количестве публикаций, посвященных исследованию «вялых и гиперрастяжимых» век, I. Leibovitch et al. [8] предлагают отдельно выделять "floppy eyelid syndrome", что дослов-

но можно перевести как СДВ, которым страдают, как правило, мужчины среднего возраста и с избыточной массой тела (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$). В этих случаях верхнее веко становится очень дряблым, мягким на ощупь, на тарзальной конъюнктиве определяются гиперпапиллярные разрастания. Считается, что одной из причин изменения структуры века является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС характеризуется повторяющимся частичным или полным коллапсом верхних дыхательных путей во время сна, апноэ или гипопноэ [9]. Симптомы коррелируют с нарушениями сна и пробуждения, что приводит к чрезмерной дневной сонливости, когнитивным и психологическим дисфункциям и значительному снижению качества жизни. Кроме того, СОАС коррелирует с такими расстройствами, как метаболические нарушения, гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, эректильная дисфункция, а также нарушения сна, которые могут привести к смерти во время вождения автомобиля [10].

Связь между СОАС и заболеваниями век была впервые описана в 1990 г. J.J. Woog [11], а затем A.A. McNab [12] в 1997 г. Они диагностировали обструктивное апноэ у 8 обследованных пациентов с СДВ. В перекрестном когортном исследовании, проведенном в 2017 г. E. Pedrotti et al. [13], был обследован 431 пациент с диагнозом СОАС. СДВ оказался наиболее частым глазным заболеванием, встречающимся примерно у 50% проанализированных пациентов. Кроме того, у пациентов с СОАС в 27% случаев были диагностированы заболевания роговицы, в 13% случаев — макулярные изменения, в 11% — глаукома.

Корреляция СОАС и СДВ объясняется тем, что эпизоды полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей сопровождаются периодической ночной гипоксией, которая вызывает окислительный стресс и выработку активных форм кислорода во время ишемически-реперфузионного повреждения и воспаления. Эти факторы способствуют повышению уровня и активности матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови у пациентов с СОАС. U. Schlotzer-Schrehardt et al. [14] при проведении иммуногистохимического исследования обнаружили сверхэкспрессию ферментов, разрушающих эластин в базальном слое эпителия конъюнктивы, строме тарзальной пластинки и стенках кровеносных сосудов. P.A. Netland et al. [15] продемонстрировали снижение содержания эластина в тарзальной пластинке век у пациентов с СДВ. При микроскопическом исследовании 8 фрагментов, взятых после операции по укорочению века, были выявлены хроническое воспаление конъюнктивы, папиллярный конъюнктивит и аномалии мейбомиевых желез. Наблюдалось значительное уменьшение количества эластиновых волокон в тарзальных пластинках по сравнению с контрольной группой, в то время как количество и качество тарзальных коллагеновых волокон были сопоставимыми между группами.

Несмотря на представленные выше исследования, патогенез СДВ остается неопределенным. W.W. Culbertson и H.B. Ostler [3] впервые установили, что спонтанный ночной выворот верхнего века более выражен на той стороне, на которой пациент предпочитает спать. В 1983 г. A. Parunovic [16] показал снижение роговичной симптоматики и субъективных жалоб после ночного тейпирования века и предположил, что увеличение расстояния между рыхлыми веками и поверхностью глаза сопровождается нарушением распределения слезной пленки по глазной по-

верхности, обуславливая присоединение бактериальной инфекции на фоне синдрома «сухого глаза» (ССГ). Е.Е. Гришина и соавт. [17] подтвердили наличие ССГ у 8 женщин с клинической картиной «вялых век», причиной которого было повышенное испарение влаги с глазной поверхности и дисфункция мейбомиевых желез. Во всех случаях отмечены явления кератита разной степени тяжести.

Позже другие исследователи постулировали генетическую предрасположенность к развитию повышенной дряблости век у пациентов, страдающих синдромом Элерса — Данлоса с мутациями в генах коллагена V типа *COL5A1* и *COL5A2*, который присутствует в таких соединительных тканях, как дерма, сухожилия и связки [18].

На сегодняшний день описано значительное количество генетических заболеваний, ассоциированных с гиперрастяжимостью век, включая синдром Дауна, синдром нейтропатии и дисморфизма лица при врожденной катаракте, синдром Стиклера, сочетающий артро- и офтальмопатию [19, 20]. Кроме того, СДВ был описан при орбитопатии, связанной с дисфункцией щитовидной железы, особенно при тиреоидите Хашимото. Эти пациенты могут быть подвержены риску подвывиха глазного яблока из-за сочетания дряблого века и экзофтальма глаза [21]. Особенности клинического течения СДВ продемонстрированы в клиническом наблюдении.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент мужского пола, 52 года, с избыточной массой тела (202 кг) обратился с жалобами на чувство инородного тела в глазах, ощущение сухости, их покраснение, слезотечение, слизисто-гнойное отделяемое и самопроизвольный выворот верхнего века правого глаза. Выраженность глазного дискомфорта значительно возрастает утром после сна. Считает себя больным в течение последнего года. Неоднократно лечился с диагнозами «острый конъюнктивит», «кератоконъюнктивит», по поводу которых получал в инстилляциях антибиотики различных групп без выраженного положительного результата проводимой терапии.

Из анамнеза жизни установлено, что во сне пациент храпит, спит только на правой стороне, уткнувшись правым глазом в подушку.

При осмотре пациента выявлена асимметрия в положении верхних век, справа — дерматохалазис, блефароптоз 2-й степени, птоз ресниц (рис. 1). Отмечены легкий выворот и повышенная горизонтальная гибкость верхнего века, при пальпации структура век мягкая, отсутствует упругость и сопротивляемость хрящевой ткани. Веки гиперемированы, выражены явления мейбомеита. Верхнее веко легко выворачивается и отодвигается от глазного яблока при минимальной тракции, есть ощущение избытка ткани, отсутствия фиксации века латеральной связкой. Конъюнктив верхнего века гиперемирована (рис. 2А) с гигантскими папилломатозными разрастаниями, отмечена также слабость нижних век (рис. 2В). При биомикроскопии выявлены мелкоочечные дефекты эпителия роговицы.

Для количественной оценки дряблости верхнего века мы применили несколько методов. Был использован способ, предложенный А.А. McNab [22], — тест на вертикальное оттягивание века. Исследователь кладет большой палец на наружную треть верхнего века и отводит его латерально и вверх, взгляд пациента находится в исходном положении. Экскурсию измеряют при максимальном верти-



Рис. 1. Птоз века/ресниц правого глаза, связанный с СДВ
Fig. 1. Ptosis of the eyelids/eyelashes of the right eye associated with FES



Рис. 2. Синдром дряблых век и связанные с ним тарзальный папиллярный конъюнктивит верхнего века (А); двусторонняя слабость нижних век (В)

Fig. 2. Associated with FES tarsal papillary conjunctivitis of the upper eyelid (A); bilateral weakness of the lower eye (B)

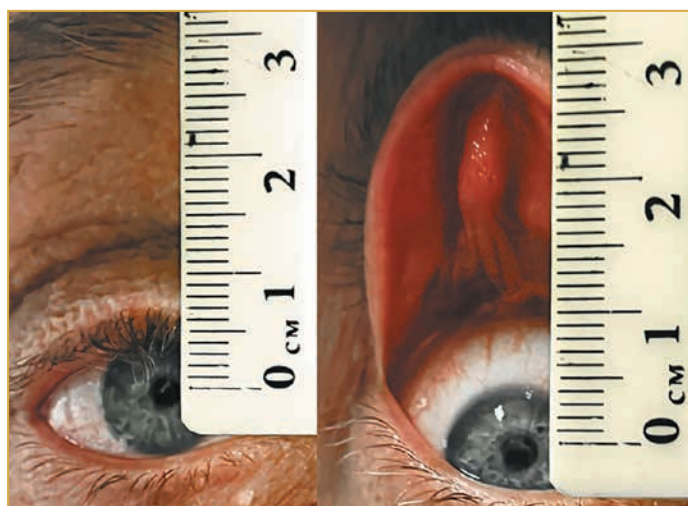


Рис. 3. Проведение теста вертикального оттягивания века для измерения отклонения века с помощью миллиметровой линейки (34 мм)

Fig. 3. A vertical eyelid retraction testing to measure the eyelid deviation with a millimeter ruler (34 mm)

кальным натяжении с помощью миллиметровой линейки. У пациента это расстояние составило 34 мм (рис. 3).

Количественную оценку степени перерастяжения века проводили по методу исследования дистракции верхнего века [23]. После отведения верхнего века при взгляде пациента вниз измеряли расстояние от заднего края верхнего века до бульбарной конъюнктивы. Как видно на рисунке 4, это расстояние составило 18 мм.

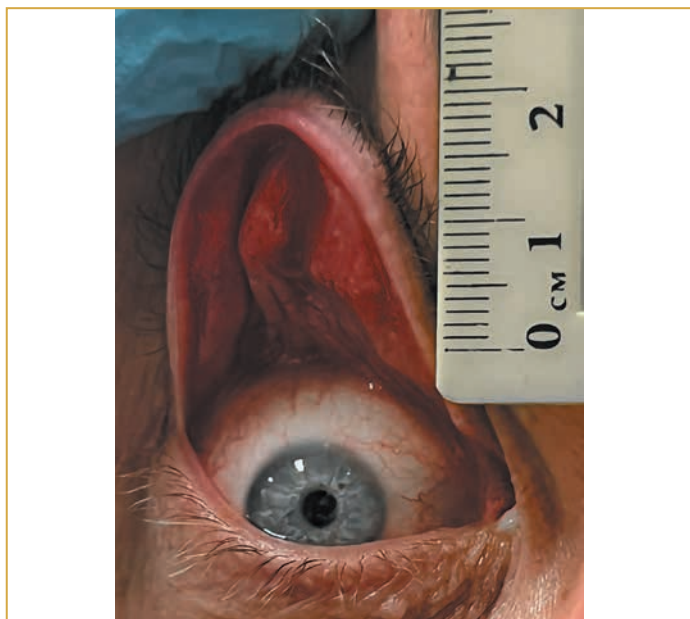


Рис. 4. Расстояние от заднего края верхнего века до бульбарной конъюнктивы во время дистракции века, когда пациент смотрит вниз (18 мм)

Fig. 4. The distance between the posterior edge of the upper eyelid and the bulbar conjunctiva during the eyelid distraction when the patient looks down (18 mm)

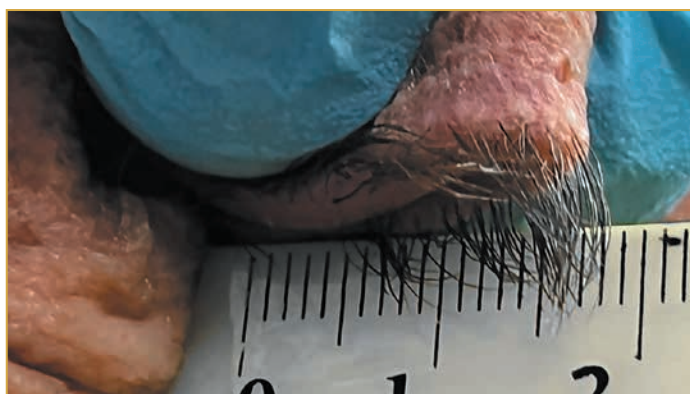


Рис. 5. Тест верхней горизонтальной дистракции, измеряющий расстояние между передним полюсом роговицы и клереди отведенным верхним веком (с поправкой на расстояние от края линейки до нуля)

Fig. 5. The "Upper horizontal distraction test" to measure the distance between the anterior corneal pole and the anterior distracted upper eyelid (adjusted for the distance from the ruler edge to zero)

Был проведен тест верхней горизонтальной дистракции для количественной оценки расстояния между роговицей и краем максимально оттянутого века (рис. 5) [24]. Расстояние составило 19 мм.

Несмотря на наличие описанных выше методик измерения размеров век при рассматриваемом синдроме, «золотым стандартом» остается субъективная оценка выворота верхнего века и другие клинические признаки.

Так, S.S. Iyengar и J.A. Khan [24] классифицировали СДВ в зависимости от площади верхней тарзальной конъюнктивы (ВТК), видимой после выворота верхнего века: легкая степень — видно менее трети ВТК, умеренная степень — от трети до половины ВТК, тяжелая степень — более половины ВТК. R. Medel et al. [25] установили, что существует

прямая связь между частотой симптомов (ощущение инородного тела, слезотечение, раздражение роговицы, светобоязнь) и степенью папиллярной инфильтрации тарзальной конъюнктивы. Авторы утверждают, что СДВ без папиллярной инфильтрации или при размере сосочков менее 0,3 мм протекает бессимптомно или малосимптомно. У пациентов с папиллярной реакцией от 0,3 до 1 мм наблюдаются частые (хотя и не постоянные) эпизоды раздражения роговицы и воспаления глаза. Это легло в основу деления СДВ на 3 степени в зависимости от тяжести симптомов и папиллярной инфильтрации тарзальной конъюнктивы:

0-я степень — отсутствие симптомов или спорадические симптомы, минимальная папиллярная реакция;

1-я степень — частые симптомы, папиллярная реакция, редко — кератит, которые легко купируются местным применением увлажняющих средств;

2-я степень — постоянные симптомы воспаления, значительная папиллярная инфильтрация, присоединение кератита.

С учетом представленных выше результатов обследования можно сказать, что в представленном клиническом наблюдении у пациента наблюдался СДВ тяжелой степени, блефароптоз 2-й степени, гиперпапиллярный конъюнктивит 2-й степени, мейбомеит, вторичный ССГ. Сопутствующие заболевания: ожирение 3-й степени, СОАС, тяжелая форма.

Лечение включало проведение паллиативных мероприятий с использованием защитных очков, заклеивание век на ночь, применение слезозаместителей и глазных мазей. Сомнологом рекомендована терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure) в течение всего дыхательного цикла. При динамическом осмотре через 1 мес. после начала симптоматической терапии отмечена умеренная положительная динамика — отсутствие слизисто-гноя отделяемого и признаков корнеального синдрома. В дальнейшем могут быть рассмотрены варианты хирургической коррекции дряблости верхнего века, наиболее эффективными методами которой считают кантопластику либо кантопексию медиальной/латеральной связок [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с ночным апноэ имеют жалобы на непатогномоничные симптомы, такие как боль, ощущение инородного тела в глазу, покраснение, светобоязнь и слезотечение, гнойное отделяемое. Отсутствие четких критериев диагностики, смазанная клиническая картина приводят к тому, что пациенты длительно и безуспешно лечат осложнения данного синдрома (конъюнктивиты, кератиты) без учета этиологии и патогенеза заболевания.

Кроме того, представленное клиническое наблюдение наглядно продемонстрировало, что СДВ зачастую остается недиагностированным. Из-за частой связи с СОАС ранняя диагностика СДВ может считаться клинически важной для своевременного выявления обструктивного апноэ, что позволяет оказать комплексную помощь данным пациентам и избежать серьезных состояний, угрожающих зрению и жизни.

Литература / References

1. Офтальмология: национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К. и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. Ophthalmology: national guidelines. Aветисов S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., eds. 2nd ed. Moscow, GEOTAR-Media; 2022 (in Russ.).

2. Brown M.D., Potter J.W. Floppy eyelid syndrome: a case report and clinical review. *J Am Optom Assoc.* 1992;63(5):309–314. PMID: 1593066
3. Culbertson W.W., Ostler H.B. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981;92(4):568–575. DOI: 10.1016/0002-9394(81)90652-8
4. Van den Bosch W.A., Lemij H.G. The lax eyelid syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1994;78(9):666–670. DOI: 10.1136/bjo.78.9.666
5. Ansari Z., Singh R., Alabiad C., Galor A. Prevalence, risk factors, and morbidity of eye lid laxity in a veteran population. *Cornea.* 2015;34(1):32–36. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000286
6. Fowler A.M., Dutton J.J. Floppy eyelid syndrome as a subset of lax eyelid conditions: relationships and clinical relevance (an ASOPRS thesis). *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2010;26(3):195–204. DOI: 10.1097/IOP.0b013e3181b9e37e
7. Криницына Е.А., Фетцер Е.И., Груша Я.О. Патогенетические и клинические аспекты синдрома гиперрастяжимых век (floppy eyelid syndrome). *Вестник офтальмологии.* 2021;137(1):102–105. DOI: 10.17116/oftalma2021137011102
8. Krinitsyna E.A., Fetzer E.I., Grusha Ya.O. Pathogenetic and clinical aspects of hyperextensible eyelid syndrome (floppy eyelid syndrome). *Bulletin of Ophthalmology.* 2021;137(1):102–105 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2021137011102
9. Leibovitch I., Selva D. Floppy eyelid syndrome: clinical features and the association with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2006;7(2):117–122. DOI: 10.1016/j.sleep.2005.07.001
10. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667–689. PMID: 10450601
11. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):920–929. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52
12. Woog J.J. Obstructive sleep apnea and the floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(3):314–315. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)76357-3
13. McNab A.A. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1997;13:98–114. DOI: 10.1097/00002341-199706000-00005
14. Pedrotti E., Demasi C.L., Bruni E. et al. Prevalence and risk factors of eye diseases in adult patients with obstructive sleep apnoea: Results from the SLE.E.P.Y cohort study. *BMJ Open.* 2017;7:e016142. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016142
15. Schlötzer-Schrehardt U., Stojkovic M., Hofmann-Rummelt C. et al. The Pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology.* 2005;112(4):694–704. DOI: 10.1016/j.opht.2004.11.031
16. Netland P.A., Sugrue S.P., Albert D.M. et al. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology.* 1994;101:174–181.
17. Parunović A. Floppy eyelid syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1983;67(4):264–266. DOI: 10.1136/bjo.67.4.264
18. Гришина Е.Е., Рябцева А.А., Белова Т.В. Синдром «вялых век». *Альманах клинической медицины.* 2015;36:71–73. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-36-71-73
19. Grishina E.E., Ryabtseva A.A., Belova T.V. The syndrome of "sluggish eyelids". *The Almanac of Clinical Medicine.* 2015;36:71–73 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-36-71-73
20. Segev F., Héon E., Cole W.G. et al. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):565–573. DOI: 10.1167/iovs.05-0771
21. Nuruiddin M. Management of floppy eyelid associated with Down's syndrome: a case report. *Orbit.* 2012;31(5):370–372. DOI: 10.3109/01676830.2012.711892
22. Sun S.Y., Pulido J.S., Bartley G.B., Chen J.J. Floppy eyelid syndrome in stickler syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2019;14:14–15. DOI: 10.1016/j.ajoc.2019.01.014
23. Ezra D.G., Derriman L., Mellington F.E. et al. Spontaneous globe luxation associated with shallow orbits and floppy eyelid syndrome. *Orbit.* 2008;27(1):55–58. DOI: 10.1080/01676830601174593
24. McNab A.A. Reversal of floppy eyelid syndrome with treatment of obstructive sleep apnoea. *Clin Exp Ophthalmol.* 2000;28(2):125–126. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2000.00278.x
25. Ting R.J.E., Singh N., Ling M., Spencer S.K. et al. Assessment of Obstructive Sleep Apnoea and Sleeping Laterality by Evaluating Upper Eyelid Distraction: A Prospective, Comparative Polysomnographic Study. *Cureus.* 2020;12(8):e9566. DOI: 10.7759/cureus.9566
26. Iyengar S.S., Khan J.A. Quantifying upper eyelid laxity in symptomatic floppy eyelid syndrome by measurement of anterior eyelid distraction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2007;23(3):255. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31805819d3
27. Medel R., Alonso T., Vela J.I. et al. Conjunctival cytology in floppy eyelid syndrome: objective assessment of the outcome of surgery. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(4):513–517. DOI: 10.1136/bjo.2008.144287
28. Abenavoli F.M., Lofoco G., DeGaetano C. A technique to correct floppy eyelid syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2008;24(6):497–498. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31818b7745
29. Ezra D.G., Beaconsfield M., Sira M., Bunce C. et al. Long-term outcomes of surgical approaches to the treatment of floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology.* 2010;117(4):839–846. DOI: 10.1016/j.opht.2009.09.009

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юрьева Татьяна Николаевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по науке 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 РМАНПО Минздрава России; 664049, Россия, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100; профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-0547-7521

Самсонов Дмитрий Юрьевич — к.м.н., врач-офтальмолог, заведующий научно-образовательным отделом 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

Бугланов Андрей Юрьевич — врач-офтальмолог ГБУЗ ИОКБ; 664049, Россия, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100.

Контактная информация: Юрьева Татьяна Николаевна, 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 27.02.2024.

Поступила после рецензирования 25.03.2024.

Принята в печать 17.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana N. Yurieva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science of the 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, Yubileiny 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

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

Andrey Yu. Buglanov — Ophthalmologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital; 100, Yubileiny subdistrict, Irkutsk, 664049, Russian Federation.

Contact information: Tatyana N. Yurieva, 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 27.02.2024.

Revised 25.03.2024.

Accepted 17.04.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-8

Лечение пациента с аллергическим конъюнктивитом: опыт офтальмолога амбулаторного звена

Г.А. Азаматова¹, Г.Р. Алтынбаева²¹ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация²ГБУЗ РБ ГКБ № 5 г. Уфа, Уфа, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Аллергические конъюнктивиты (АК) относятся к числу распространенных заболеваний органа зрения. Выделяют несколько групп лекарственных средств, применяемых при АК: антигистаминные, мембраностабилизирующие, сосудосуживающие, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные, репаративные, кератопротективные, слезозаместительные, иммуностропные, антисептические препараты и др. Выбор оптимального препарата для быстрого и эффективного купирования проявлений аллергической реакции конъюнктивы является одной из актуальных задач в офтальмологической практике.

В статье представлен опыт применения антигистаминного препарата двойного механизма действия эпинастина 0,05% в лечении пациентов с АК сезонного течения. Под наблюдением находилось 30 человек (24 женщины, 6 мужчин) в возрасте от 19 до 56 лет, которые обратились к офтальмологу с различными проявлениями сезонного АК, в схему лечения которого включали данный препарат. Кроме того, подробно описаны клинические наблюдения, демонстрирующие разнообразие АК в практике офтальмолога амбулаторного звена. Назначение эпинастина 0,05% таким пациентам подтвердило эффективность препарата в купировании субъективных и объективных признаков сезонного АК. Пациенты отмечали хорошую переносимость, отсутствие неприятных ощущений и дискомфорта, в том числе на фоне изменений глазной поверхности в виде синдрома «сухого глаза».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергический конъюнктивит, сезонный конъюнктивит, поллинозный конъюнктивит, лечение конъюнктивита, эпинастин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Азаматова Г.А., Алтынбаева Г.Р. Лечение пациента с аллергическим конъюнктивитом: опыт офтальмолога амбулаторного звена. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):54–59. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-8

Treatment of patients with allergic conjunctivitis: experience of an outpatient ophthalmologist

G.A. Azamatova¹, G.R. Altynbaeva²¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²City Clinical Hospital No. 5 of the city of Ufa, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Allergic conjunctivitis (AC) is one of the common eye diseases. To treat it, several groups of medications such as antihistamines, membrane stabilizers, vasoconstrictors, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, reparative agents, keratoprotective products, tear supplements, immunotropic and antiseptic drugs, etc. are used. In ophthalmological practice, one of the vital issues is to choose the best possible drug for rapid and efficient relief of allergic conjunctivitis.

The paper reports a therapeutic approach involving epinastine 0.05%, an antihistamine with a dual mechanism of action, to treat seasonal AC. The observation included 30 subjects (24 females, 6 males) aged 19 — 56 years who consulted an ophthalmologist with various manifestations of seasonal AC, and the drug was added to the therapy regimen. Besides, the paper details clinical cases demonstrating diversity of allergic conjunctivitis in the practice of an outpatient ophthalmologist. The clinical efficacy of epinastine 0.05% was proven to relieve signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis in the subjects. They reported good tolerability, as well as absence of unpleasant sensations and discomfort including those associated with ocular surface alterations (i.e., "dry eye" syndrome).

KEYWORDS: allergic conjunctivitis, seasonal conjunctivitis, pollinosis conjunctivitis, conjunctivitis treatment, epinastine.

FOR CITATION: Azamatova G.A., Altynbaeva G.R. Treatment of patients with allergic conjunctivitis: experience of an outpatient ophthalmologist. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):54–59 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-8

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания глаз являются важной клинической проблемой практикующего офтальмолога, особенно в условиях роста распространенности данной патологии в течение последних лет [1–5]. Устойчивый рост аллергических реакций ученые объясняют изменениями окружающей среды и образа жизни людей: сменой мирового климата, загрязнением окружающей среды, пассив-

ным курением и др. [5–7]. Аллергические реакции органа зрения чаще проявляются в виде воспаления конъюнктивы. Из всех клинических форм аллергического конъюнктивита (АК) наиболее часто встречается поллинозный конъюнктивит (сезонный АК (САК), пыльцевая аллергия, сенная лихорадка) [1, 8]. Для поллинозного конъюнктивита характерна четкая сезонность рецидивирующих клинических проявлений. В условиях климата средней полосы России

выделяют следующие периоды всплеска аллергических реакций, которые связаны с сезоном цветения трав, злаковых и деревьев: *весенний* (апрель — май) — береза, ольха, дуб, орешник и др.; *летний* или «злаковый» (июнь — июль) — тимopheевка, мятлик, пырей, овсяница, ежа, лисохвост и др.; *летне-осенний* (август — октябрь) — сложноцветные и маревые, полынь, лебеда, амброзия [1, 9–11]. Данный вид АК характеризуется острым началом: зудом и чувством жжения в обоих глазах, слезотечением, гиперемией и выраженным хемозом конъюнктивы обоих глаз, образованием фолликулов или сосочков на конъюнктиве, вовлечением роговицы со снижением остроты зрения в редких случаях [1]. Лечение поллинозного конъюнктивита включает в себя элиминацию аллергена, применение адекватного медикаментозного лечения и аллергенспецифическую иммунотерапию [11]. Основную терапию обеспечивают две группы лекарственных средств — блокирующие гистаминовые рецепторы и тормозящие дегрануляцию тучных клеток. Антагонисты H1-рецепторов, конкурентно их блокируя, обеспечивают противоаллергическое действие уже в течение нескольких минут. Средства, тормозящие дегрануляцию тучных клеток, препятствуют выходу гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток за счет стабилизации мембраны клеток; их терапевтический эффект развивается медленнее, но длится дольше, чем при применении блокаторов гистаминовых рецепторов. Они обладают в основном профилактической направленностью действия [1, 8, 12]. Наиболее эффективным с точки зрения патогенетического воздействия является новое поколение антигистаминных средств двойного механизма действия, одновременно блокирующих гистаминовые рецепторы и стабилизирующих мембраны тучных клеток. С 2022 г. в арсенале российских врачей-офтальмологов появился новый противоаллергический препарат двойного действия — эпинастин 0,05% (Эпинепта®) [13]. Отличительной особенностью эпинастина является высокое сродство к H1-гистаминовым рецепторам. Так, в экспериментальном исследовании K. Brubaker et al. [14] при инкубации эпинастина, олопатадина, азеластина и кетотифена с гистамином в культурах клеток только эпинастин дозозависимо ингибировал гистаминный ответ, в то время как другие антигистаминные препараты блокировали ответ только частично. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эпинастин 0,05% практически не связывается с M3-мускариновыми рецепторами, тогда как другие антигистаминные препараты двойного действия — олопатадин и азеластин — блокируют этот вид рецепторов с минимальной 50% ингибирующей концентрацией (IC50), равной 14,39 и 13,9 нМ соответственно. Отсутствие у эпинастина антихолинергической активности обеспечивает минимальное влияние препарата на продукцию слезной жидкости и снижает риск развития синдрома «сухого глаза» (ССГ) [15–17]. Начало действия эпинастина 0,05% регистрируется в течение 3 мин, продолжительность терапевтического эффекта — не менее 8 ч после однократного закапывания [18, 19]. Несомненный плюс препарата — его режим дозирования (по 1 капле 2 р/сут), способствующий повышению уровня compliance пациентов.

Учитывая вышеописанное, мы предположили, что эпинастин 0,05% является оптимальным выбором для купирования аллергической реакции при САК. Под нашим наблюдением находилось 30 человек (24 женщины, 6 мужчин) в возрасте от 19 до 56 лет, которые обратились к офталь-

мологу в рамках амбулаторного приема с симптомами АК. Методы исследования включали стандартное офтальмологическое обследование. У всех пациентов в ходе осмотра был выявлен САК. Пациентам был назначен эпинастин 0,05% (Эпинепта®) по 1 капле 2 р/сут. Лекарственное средство назначали либо в качестве монотерапии, либо в составе комплексной терапии, включающей системные (антигистаминные) и местные (противовоспалительные, слезозаместительные, репаративные) препараты. Оценка состояния конъюнктивы век и глазного яблока в процессе лечения показала, что к 5–7-му дню применения эпинастина 0,05% у всех пациентов наблюдалось значительное улучшение клинической картины: у большинства (87%) пациентов полностью исчезал зуд глаз, уменьшались дискомфорт в глазах, слезотечение, покраснение и отек конъюнктивы. Пациенты отмечали отсутствие зуда в глазах уже через 3 мин после использования глазных капель. Кратность повторных осмотров зависела от динамики воспалительного процесса органа зрения. Курс лечения завершали после разрешения симптомов и нормализации состояния глазной поверхности. У всех пациентов переносимость терапии была удовлетворительной, системных и местных побочных эффектов от применения данных глазных капель отмечено не было. Оценка объективной клинической картины и субъективного восприятия пациентов показала терапевтическую эффективность эпинастина 0,05% в лечении проявлений глазной аллергии.

В качестве иллюстрации приводим несколько клинических наблюдений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Представленное наблюдение ярко демонстрирует так называемую «классическую» картину САК, которую мы фиксировали у большинства наблюдаемых нами пациентов.

Пациентка Б., 1998 г. р., обратилась на консультацию к офтальмологу 19.06.2024 с жалобами на зуд и ощущение инородного тела в обоих глазах, покраснение глаз, слезотечение. В ходе сбора анамнеза выявлено, что данные жалобы бесспорно с 16.06.2024. Пациентка отмечает, что подобное состояние глаз повторяется в весенне-летний период ежегодно, начиная с 2018 г. Имеется выявленная и лабораторно подтвержденная аллергия на пыльцу березы, полыни, ольхи, дуба, одуванчика, лебеды, злаковых, конопли и др. В 2024 г. в начале мая было обострение, пациентка применяла олопатадин 0,1%, но выраженного облегчения не заметила, в связи с чем при очередном обострении решила обратиться к офтальмологу.

Офтальмологический статус: острота зрения OD 0,9–1,0, OS 0,9–1,0. Внутриглазное давление (ВГД): OD 12 мм рт. ст., OS 13 мм рт. ст. (пневмотонометрия). Объективная картина при биомикроскопии ОУ: веки отечны, слегка гиперемированы, края век гиперемированы (возможно, связано с частым трением глаз пациенткой); конъюнктив гиперемирована, выраженный отек конъюнктивы, фолликулярная реакция конъюнктивы нижнего свода; роговица прозрачная, поверхность ее не окрашивается флуоресцеином; глубже лежащие структуры глазного яблока без особенностей (рис. 1А).

В результате анализа жалоб, данных анамнеза и клинической картины пациентке был выставлен диагноз: ОУ Поллинозный конъюнктивит. Назначена следующая терапия: эпинастин 0,05% (Эпинепта®) по 1 капле 2 р/сут.

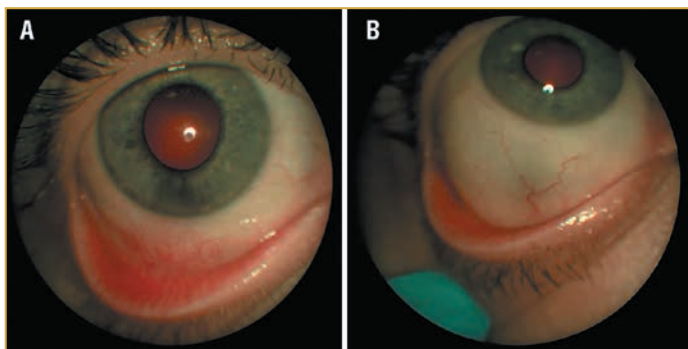


Рис. 1. Состояние переднего отрезка правого глаза пациентки Б.: А — до лечения: конъюнктивита гиперемирована, выраженный хемоз; В — на фоне лечения: улучшение состояния конъюнктивы

Fig. 1. Patient B., anterior segment of the right eye: A — before the treatment (hyperemic conjunctiva, severe chemosis); B — during the treatment (improved condition of the conjunctiva)

На повторном приеме через 5 дней пациентка отметила облегчение состояния глаз: зуд и ощущение инородного тела в глазах, покраснение глаз значительно уменьшились, слезотечение прекратилось. При биомикроскопической оценке состояния век и глазной поверхности зарегистрирована нормализация состояния век; конъюнктивита век и глазного яблока слегка гиперемирована, легкий отек конъюнктивы; роговица и глубже лежащие структуры глазного яблока без особенностей (рис. 1В).

Было рекомендовано продолжить назначенную терапию, так как лечение конъюнктивита необходимо проводить до исчезновения клинических симптомов. С целью профилактики формирования вторичного ССГ при АК пациентке был назначен препарат искусственной слезы жидкостного типа, не содержащий консервант, так как средства данного типа способствуют вымыванию аллергена с глазной поверхности, не создавая вязкую пленку, а благодаря отсутствию консерванта не вызывают дополнительного повреждения клеток глазной поверхности. Слезозаместительную терапию целесообразно назначать на 5–7-й день терапии антигистаминными препаратами с положительной динамикой; более раннее назначение препаратов искусственной слезы не рекомендовано в связи с риском возникновения дополнительной аллергической реакции [20]. На следующем повторном приеме (через 7 дней) у пациентки отсутствовали жалобы со стороны органа зрения. Биомикроскопия переднего отрезка глаз: веки не изменены, конъюнктивита век и глазного яблока спокойна; роговица прозрачная. Учитывая отсутствие жалоб и состояние глазной поверхности при осмотре, препарат эпинастина 0,05% пациентке отменили и рекомендовали продолжить применение препаратов искусственной слезы 2–3 р/сут в течение 1 мес. В ходе беседы с пациенткой о методах профилактики даны рекомендации максимально возможно ограничить контакт с аллергенами. Безусловно, полностью исключить контакт с пыльцевыми аллергенами — задача сложновыполнимая. Однако в период цветения растений и деревьев необходимо: по возможности применять воздухоочистители и пылесосы, ограничить выходы из дома (особенно в утренние часы, на которые приходится максимальная концентрация пыльцы в воздухе) и выезды в загородную зону, закрывать окна на ночь [9]. В профилактических целях, согласно рекомендациям ве-

дущих клиницистов, рекомендовано применение местных антигистаминных препаратов перед началом сезона цветения [1].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка М., 44 года, жительница г. Уфы, обратилась на амбулаторный прием к офтальмологу в мае 2024 г. с жалобами на боли, зуд и жжение в обоих глазах, покраснение глаз, ощущение инородного тела в глазах. Из анамнеза известно, что данные жалобы возникли около 2 дней назад, лечение не проводилось. До этого пациентка неоднократно обращалась с жалобами на слезотечение в холодное время года, покраснение глаз, отделяемое в виде белесоватых тянущихся нитей, преимущественно по утрам. У пациентки установленный диагноз ССГ легкой степени, в связи с чем она вынуждена регулярно использовать увлажняющие капли, содержащие гиалуроновую кислоту.

Офтальмологический статус на момент осмотра: острота зрения OD 1,0, OS 1,0. ВГД: OD 20 мм рт. ст., OS 19 мм рт. ст. (пневмотонометрия). Тест Ширмера: OD 18 мм, OS 21 мм (данные показатели обусловлены гиперсекрецией слезы на фоне АК). Проба Норна: OD 7 с, OS 6 с. Объективно: OU — веки правильной формы и окраски, конъюнктивита гиперемирована, на всем протяжении конъюнктивы гиперплазия сосочкового слоя, особенно в конъюнктиве сводов; роговица прозрачная (рис. 2А). Глазное дно без особенностей. Со слов пациентки, к дерматологам и аллергологам не обращалась. Однако зуд и жжение в глазах отмечает периодически в весенний период; у детей установлены диагнозы «аллергический ринит» и «аллергический дерматит».

Пациентке был поставлен диагноз: OU Сезонный аллергический конъюнктивит. Синдром «сухого глаза» легкой степени. Пресбиопия. Учитывая наличие у пациентки ССГ, было важно подобрать противоаллергический препарат, который не усугубил бы состояние глазной поверхности. Известно, что молекула эпинастина не влияет на слезопродукцию из-за отсутствия сродства к мускариновым рецепторам [14, 16, 17]. С учетом вышеизложенного данной пациентке было назначено консервативное лечение в виде

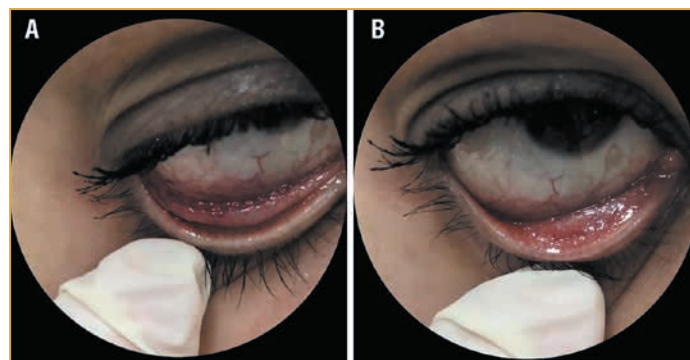


Рис. 2. Состояние переднего отрезка правого глаза пациентки М.: А — до лечения: конъюнктивита гиперемирована, выраженный хемоз, гиперплазия сосочкового слоя конъюнктивы; В — на фоне лечения: улучшение состояния конъюнктивы

Fig. 2. Patient M., anterior segment of the right eye: A — before the treatment (hyperemic conjunctiva, severe chemosis, hyperplasia of the papillary layer of the conjunctiva), B — during the treatment (improved condition of the conjunctiva)

противоаллергических капель, содержащих эпинастин 0,05% (Эпинепта®) 2 р/сут и увлажняющих капель. Рекомендована консультация аллерголога.

На повторном приеме через 5 дней пациентка отметила облегчение состояния глаз: боли, зуд и ощущение инородного тела в обоих глазах прошли, сохраняется покраснение глаз. При биомикроскопической оценке состояния глазной поверхности: конъюнктив веки и глазного яблока слегка гиперемирована, легкий отек конъюнктивы, роговица прозрачная (рис. 2В). Тест Ширмера: OD 12 мм, OS 13 мм, стабильность слезной пленки возросла до 9 с на правом глазу и до 8 с — на левом.

На следующем повторном приеме (через 7 дней) у пациентки отсутствовали жалобы на состояние глаз. Биомикроскопия переднего отрезка глаз: веки не изменены, конъюнктив веки и глазного яблока слегка гиперемирована, что характерно для ССГ; роговица прозрачная. Рекомендовано продолжить регулярное закапывание в конъюнктивальную полость препаратов искусственной слезы.

Данное клиническое наблюдение подтвердило эффективность и безопасность применения эпинастина 0,05% в лечении АК у пациентов с фоновыми изменениями поверхности глаза в виде ССГ.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Е., 1973 г. р., обратилась на консультацию к офтальмологу 09.10.2024 с жалобами на зуд и покраснение правого глаза, «припухлость» век правого глаза.

Офтальмологический статус пациентки: острота зрения: OD 0,4 с sph. -1,5=1,0; OS 0,6 с sph. -1,25=1,0. ВГД: OD 16 мм рт. ст., OS 16 мм рт. ст. (пневмотонометрия). Объективная картина при биомикроскопии OD: веки слегка отечны, слегка гиперемированы, конъюнктив гиперемирована, отек конъюнктивы; роговица прозрачная, поверхность не окрашивается флуоресцеином (рис. 3А); OS: веки не изменены, конъюнктив веки и глазного яблока спокойная; роговица прозрачная; OU: передняя камера средней глубины, зрачок круглый, хрусталик прозрачный; глазное дно: диски зрительных нервов (ДЗН) бледно-розовые с сероватым оттенком в центре, границы четкие; артерии слегка сужены, вены расширены, сетчатка прилежит.

В ходе сбора анамнеза выявлено, что данные жалобы беспокоят 2 нед., более ощутимый дискомфорт и покраснение правого глаза наблюдаются в утренние часы. Пациентка закапывала препарат с содержанием интерферона человеческого рекомбинантного по рекомендации знакомого офтальмолога. На фоне закапываемых капель наблюдалось незначительное улучшение состояния глаз; после прекращения лечения интерфероном прежние ощущения в правом глазу возвращались. Учитывая длительность воспаления, отсутствие эффекта от лечения, время года, не характерное для вирусных конъюнктивитов, мы исключили вирусную этиологию конъюнктивита у данной пациентки и продолжили сбор анамнеза. Выявили, что пациентка страдает поллинозным риноконъюнктивитом как реакцией на пыльцу березы, ольхи, дуба; также имеется аллергическая реакция в виде кожной сыпи на куринный белок. Обострения поллинозного риноконъюнктивита беспокоят с 2016 г., последнее обострение было в начале мая 2024 г., для купирования обострения пациентка закапывала эпинастин 0,05% с положительным клиническим эффектом. Однако, учитывая односторонний процесс

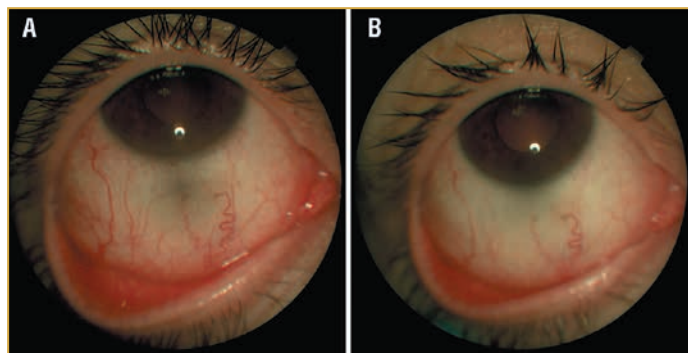


Рис. 3. Состояние переднего отрезка правого глаза пациентки Е. А — до лечения: гиперемия, отек конъюнктивы; В — на фоне лечения: улучшение состояния конъюнктивы

Fig. 3. Patient E., anterior segment of the right eye: A — before the treatment (hyperemic conjunctiva, conjunctival edema), B — during the treatment (improved condition of the conjunctiva)

и месяц, не характерный для цветения вышеуказанных деревьев, мы продолжили поиск причин и выяснили, что пациентка около 1 мес. назад с целью борьбы с бессонницей начала спать на подушке, в составе которой следующие компоненты: кедровая стружка, лаванда, мята перечная, пустырник, чабрец, листья малины, листья смородины. Также в ходе беседы выявлено, что пациентка практически всю ночь спит на правом боку.

В результате сопоставления жалоб, данных анамнеза и клинической картины пациентке был выставлен диагноз: OD Контактный аллергический конъюнктивит. OU Поллинозный конъюнктивит, вне обострения. Миопия слабой степени. Ангиопатия сетчатки (вертеброгенная). Были даны рекомендации по замене подушки на синтетическую. Назначена следующая терапия: закапывание в конъюнктивальный мешок правого глаза эпинастина 0,05% (Эпинепта®) по 1 капле 2 р/сут.

На повторном приеме через 7 дней пациентка отметила значительное улучшение состояния правого глаза: «припухлость» век, зуд и покраснение правого глаза разрешились. При осмотре состояния век и конъюнктивы правого глаза зарегистрирована нормализация структур глазной поверхности (рис. 3В). Учитывая отсутствие жалоб, картину глазной поверхности правого глаза при осмотре и элиминацию аллергена, препарат Эпинепта® пациентке отменили. Проведена беседа с пациенткой о создании гипоаллергенной среды и минимизации контакта с возможными аллергенами (учитывая аллергологический анамнез).

Клиническое наблюдение 4

Пациентка М., 51 год, обратилась на прием в ГКБ № 5 г. Уфы в октябре 2024 г. с жалобами на выраженный зуд в обоих глазах, покраснение и шелушение кожи век из-за частого их трения. Из анамнеза известно, что пациентка в течение 12 мес. использует гипотензивные препараты для лечения глаукомы с консервантом (аналог простагландина и фиксированный препарат, содержащий β-блокатор + ингибитор карбоангидразы), на которые отмечает аллергическую реакцию со стороны глаз. Пациентка неоднократно обращалась к офтальмологам, ей были назначены разные противоаллергические капли (кромогликат натрия, олопатадин), мази, содержащие гидрокортизон, однако такая терапия к успеху не привела. При попытке отмены ги-

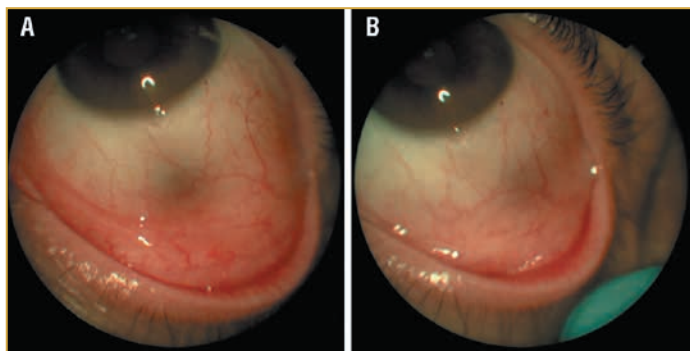


Рис. 4. Состояние переднего отрезка левого глаза пациентки М.: А — до лечения: конъюнктивита гиперемирована, выраженный хемоз; В — на фоне лечения: улучшение состояния конъюнктивы

Fig. 4. Patient M., anterior segment of the left eye: A — before the treatment (hyperemic conjunctiva, severe chemosis), B — during the treatment (improved condition of the conjunctiva)

потензивной терапии для снижения аллергической реакции у пациентки наблюдалось повышение ВГД до 33 мм рт. ст., для купирования которого назначался системный ингибитор карбоангидразы. Однако прекращение приема препарата возобновляло глазную гипертензию. Также из анамнеза известно, что у пациентки установленный диагноз поллинозного конъюнктивита на пыльцу березы, тополя (подтвержден положительными кожными пробами). Офтальмологический статус на момент осмотра: острота зрения OD 0,4–0,5 с коррекцией +1,25=0,7; OS 0,3 с коррекцией +1,75=0,8. ВГД: OD 20 мм рт. ст., OS 21 мм рт. ст. Пахиметрия: OD 525 мк, OS 516 мк. Объективно: OU веки отечные, со складками, края век местами гиперемированные и с шелушением кожи, конъюнктивита гиперемирована, выраженный хемоз, роговица прозрачная, радужка — частичная атрофия пигментной каймы (рис. 4А). Хрусталики — факосклероз. Картина глазного дна: ДЗН бледно-розовый, экскавация расширена, сосуды среднего калибра, сетчатка прилежит. Пациентке был установлен диагноз: аллергический (лекарственный) конъюнктивит. Сезонный аллергический конъюнктивит. Реактивный отек век. Гиперметропия слабой степени. Первичная открытоугольная глаукома 2А. С учетом реакции на препарат и необходимости достижения целевого ВГД принято решение о замене терапии на фиксированный бесконсервантный гипотензивный препарат (аналог простагландина + β -адреноблокатор) и назначении противоаллергического препарата эпинастина 0,05% 2 р/сут для купирования аллергической реакции.

На осмотре через 5 дней пациентка отметила снижение зуда, отека и гиперемии век. ВГД OD 16 мм рт. ст., OS 19 мм рт. ст. При биомикроскопии: OU конъюнктивита — легкая гиперемия сохраняется, единичные фолликулы на своде конъюнктивы и пальпебральной поверхности, роговица прозрачная, радужка — частичная атрофия пигментной каймы (рис. 4В). Хрусталики — факосклероз. ДЗН бледно-розовый, экскавация расширена, сосуды среднего калибра, сетчатка прилежит. Пациентке предложено продолжить назначенную терапию.

На следующем осмотре через 7 дней у пациентки отсутствовали жалобы на состояние глаз. ВГД: OD 15 мм рт. ст., OS 17 мм рт. ст. При биомикроскопии наблюдалась нормализация состояния век и конъюнктивы.

Таким образом, переход на бесконсервантные формы антиглаукоматозных глазных капель исключил воздействие аллергена, а применение эпинастина 0,05% нивелировало воспалительную реакцию и позволило продолжить необходимую гипотензивную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш собственный опыт применения эпинастина 0,05% (Эпинепта®) в лечении САК показал, что данный препарат обладает выраженным противоаллергическим действием и высокой терапевтической эффективностью. Применение исследуемого лекарственного средства позволило добиться быстрого и стойкого уменьшения слезотечения, зуда, дискомфорта в глазах, покраснения глаз, а также нормализации клинического состояния конъюнктивы у всех наблюдаемых нами пациентов. Представленные клинические наблюдения продемонстрировали, что данный препарат двойного механизма действия высокоэффективен при купировании как субъективных симптомов, так и объективных признаков АК. Также стоит отметить хорошую переносимость препарата пациентами и отсутствие неприятных ощущений и дискомфорта при его использовании, в том числе у пациентов с кератическими изменениями глазной поверхности.

Важным моментом для практикующего офтальмолога является то, что эпинастин 0,05% включен в клинические рекомендации по лечению конъюнктивитов¹ в качестве базисной терапии АК у взрослых и детей старше 12 лет. В данном нормативном документе прописаны доза и длительность приема: по 1 капле 2 р/сут, курс лечения — до исчезновения клинических симптомов конъюнктивита, не более 8 нед. ▲

Литература / References

- Бржеский В.В. Аллергический конъюнктивит: путеводитель для офтальмолога амбулаторного звена. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):74–79. Brzhesky V.V. Allergic conjunctivitis: a guide for the outpatient ophthalmologist. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(II):74–79 (in Russ.).
- Нероев В.В., Вахова Е.С. Аллергические конъюнктивиты. В кн.: Офтальмология: Национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Neroev V.V., Vahova E.S. Allergic conjunctivitis. In: *Ophthalmology: National Guidelines*. Aветисов S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K. et al. 2nd ed., revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
- Dupuis P., Prokopich C., Hynes A. et al. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:5. DOI: 10.1186/s13223-020-0403-9
- Leonardi A., Castegnaro A., Valerio A.L. et al. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):482–488. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000204
- Miyazaki D., Fukagawa K., Okamoto S. et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis. *Allergol Int*. 2020;69(4):487–495. DOI: 10.1016/j.alit.2020.06.004
- Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит у детей: от теории к практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(17):34–40. Allergic Rhinitis and Allergic Conjunctivitis in Children: from Theory to Practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(17):34–40 (in Russ.).
- Miyazaki D., Fukagawa K., Fukushima A. et al. Air pollution significantly associated with severe ocular allergic inflammatory diseases. *Sci Rep*. 2019;9:18205. DOI: 10.1038/s41598-019-54841-4
- Егоров А.Е., Захарова М.А. Лечение пациента с аллергическим конъюнктивитом: рекомендации офтальмологу амбулаторного звена. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;2:111–114. Egorov A.E., Zakharova M.A. Treatment of a patient with allergic conjunctivitis: recommendations to the outpatient ophthalmologist. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017;2:111–114 (in Russ.).
- Княжеская Н.П., Фабрика М.П. Сезонные проявления аллергии: некоторые подходы к лечению сезонного аллергического ринита и сезонного аллергического конъюнктивита. *Фарматека*. 2012;5(238):20–25.

¹ Клинические рекомендации. Конъюнктивиты. 2024. (Электронный ресурс.) URL: <https://diseases.medelement.com/disease/конъюнктивиты-кр-рф-2024/18183> (дата обращения: 26.01.2025).

- Knyazheskaya N.P., Fabrika M.P. Seasonal Manifestations Of Allergy: Some Approaches To The Treatment Of Seasonal Allergic Rhinitis And Seasonal Allergic Conjunctivitis. *Farmateka*. 2012;5(238):20–25 (in Russ.).
10. Нероев В.В., Вахова Е.С. Заболевания конъюнктивы. Национальное руководство по офтальмологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
- Neroev V.V., Vakhova E.S. Diseases of the conjunctiva. National Guide for Ophthalmology. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
11. Ковалевская М.А., Майчук Д.Ю., Бржеский В.В. Синдром «красного глаза»: Практическое руководство для врачей-офтальмологов. М.; 2010.
- Kovalevskaya M.A., Maychuk D.Yu., Brzhesky V.V. "Red eye" syndrome. A practical guide for ophthalmologists. M.; 2010 (in Russ.).
12. Яни Е.В., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е. Новые возможности терапии лекарственных офтальмоаллергических. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(3):108–112.
- Jani E.V., Pozdnyakova V.V., Seliverstova K.E. New opportunities of the therapy of medicinal ophthalmic allergies. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(3):108–112 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-108-112
13. Яни Е.В. Применение нового противоаллергического препарата Эпинепта® в терапии сезонного аллергического конъюнктивита. Клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(4):141–146. DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-141-146
- Yani E.V. Using a new antiallergic drug Epinepta® in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Clinical cases. *Russian ophthalmological journal*. 2023;16(4):141–146 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-141-146
14. Brubaker K., Yerxa B.R. In vitro Analysis of the Antagonism of the Histamine H1 Receptor by Epinastine: A Kinetic Comparison With Other Marketed Compounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(13):4975.
15. Pradhan S., Abhishek K., Mah F. Epinastine: Topical ophthalmic second generation antihistamine without significant systemic side effects. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol*. 2009;5(9):1135–1140. DOI: 10.1517/17425250903117284
16. Bielory L., Lien K.W., Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs*. 2005;65(2):215–228. DOI: 10.2165/00003495-200565020-00004
17. Wolf S.C., Brubaker K., Navrátil T. Evaluation of muscarinic receptors antagonism by antihistamines. *Allergy*. 2007;62:138.
18. Abelson M.B., Gomes P., Crampton H.J. et al. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther*. 2004;26(1):35–47. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90004-5
19. Майчук Д.Ю., Чилингарян Л.Б., Пронкин И.А. и др. Слезозаместительная терапия при аллергических состояниях глаз. *Офтальмология*. 2012;9(2):72–76. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-2-72-76
- Maychuk D.Yu., Chilingaryan L.B., Pronkin I.A. et al. Use of artificial tears in cases of allergic conjunctivitis. *Ophthalmology in Russia*. 2012;9(2):72–76 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2012-2-72-76
20. Villareal A.L., Farley W., Pflugfelder S.C. Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. *Eye Contact Lens*. 2006;32(6):272–276. DOI: 10.1097/01.icl.0000224360.10319.b1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Азаматова Гульнара Азаматовна — к.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0001-8158-8333

Алтынбаева Гульназ Рифовна — к.м.н., врач-офтальмолог 3-го поликлинического отделения ГБУЗ РБ ГКБ № 5 г. Уфа; 450005, Россия, г. Уфа, ул. Пархоменко, д. 93; ORCID iD 0000-0002-0870-4630

Контактная информация: Азаматова Гульнара Азаматовна, e-mail: azamatova_g@mail.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 16.12.2024.

Поступила после рецензирования 12.01.2025.

Принята в печать 30.01.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Gulnara A. Azamatova — C. Sc. (Med.), Assistant Professor, Assistant Professor of the Department of Ophthalmology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8158-8333

Gulnaz R. Altynbaeva — C. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Outpatient Department no. 3, City Clinical Hospital No. 5 of the city of Ufa; 93, Parkhomenko str., Ufa, 450005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0870-4630

Contact information: Gulnara A. Azamatova, e-mail: azamatova_g@mail.ru

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

There is no conflict of interest.

Received 16.12.2024.

Revised 12.01.2025.

Accepted 30.01.2025.

ЭПИНЕПТА®

Эпинастин 0,05%



ЭПИНЕПТА®

эпинастин 0,05%¹

**Быстрее
аллергии
Нежнее
к глазам**

- С 3-ей минуты бережно купирует симптомы аллергического конъюнктивита^{**}, сохраняя слезную плёнку^{2,3}

* синдром сухого глаза **сезонный аллергический конъюнктивит 1. ОХЛП Эпинепта® 0034674 – (РГ-РУ) от 14.11.2023 2. Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR, Whitcup SM. Efficacy and Tolerability of Ophthalmic Epinastine Assessed Using the Conjunctival Antigen Challenge Model in Patients with a History of Allergic Conjunctivitis. Clin Ther. 2004;26(1):35-47

реклама

Ophthalmo-HCP-24-05/24

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ**

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-9

Клиническое течение острого аденовирусного конъюнктивита при различных схемах лекарственной терапии

Е.А. Клещева¹⁻³¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация²ММНКЦ Боткинская больница, Москва, Российская Федерация³ООО «Герпетический центр», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение клинического течения острого аденовирусного конъюнктивита (АВК) при различных схемах лекарственной терапии.

Материал и методы: в исследование вошли 46 пациентов (29 женщин, 17 мужчин, средний возраст $43,3 \pm 11,8$ года) с острым АВК. Клиническое наблюдение заключалось в выявлении и оценке интенсивности симптомов аденовирусного поражения глаз. Интенсивность каждого симптома градировала в баллах: 1 балл — низкая интенсивность симптома, 2 балла — средняя, 3 балла — высокая. Петехиальные субконъюнктивальные кровоизлияния, поверхностные точечные эрозии роговицы, фиброзные пленки на конъюнктиве век и сводов оценивали по наличию или отсутствию симптома. Баллы по каждому признаку суммировали, вычисляя среднее значение, и использовали полученные данные с целью сравнения клинического течения АВК в группах с различными схемами топической терапии. Пациенты группы I ($n=23$) в составе местной терапии получали высокомолекулярную фракцию полисахаридов, экстрагированных из побегов *Solanum tuberosum*, бромфенак, пиклоксидин. Схема терапии пациентов группы II ($n=23$) включала интерферон α -2b человеческого рекомбинантный, бромфенак, пиклоксидин. Контрольные визиты проводили в среднем 1 раз в неделю.

Результаты исследования: клиническая картина АВК в группах исследования при первичном обращении отличалась преобладанием симптомов высокой и средней степени интенсивности (более чем в 90% случаев). Статистически значимой разницы в степени выраженности клинических симптомов между пациентами обеих групп до начала терапии не было. В обеих группах высокую степень выраженности всех проявлений аденовирусного поражения глаз наблюдали более чем в 45% случаев. Назначенная топическая терапия привела к снижению интенсивности симптомов воспаления уже ко второму визиту в обеих группах. Ко второму визиту выявлено статистически значимое различие ($p \leq 0,05$) в среднем значении выраженности симптомов, которое составило 1,68 и 2,13 в группах I и II соответственно. К третьему визиту среднее значение суммы баллов в группе I уменьшилось и составило 0,72, что значимо отличалось ($p \leq 0,05$) от результата, полученного в группе II (1,56).

Выводы: введение в схему топической терапии АВК препарата высокомолекулярной фракции полисахаридов, экстрагированных из побегов *Solanum tuberosum*, позволяет сократить сроки регресса воспаления за счет противовирусного, противовоспалительного, иммуномодулирующего эффектов препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденовирус, аденовирусный конъюнктивит, полисахариды растения *Solanum tuberosum*.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Клещева Е.А. Клиническое течение острого аденовирусного конъюнктивита при различных схемах лекарственной терапии. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):60–65. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-9

Clinical course of acute adenoviral conjunctivitis under various drug therapy regimens

E.A. Kleshcheva¹⁻³¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation³Herpetic Center LLC, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to determine a clinical course of acute adenoviral conjunctivitis under various drug therapy regimens.

Materials and Methods: 46 subjects (29 females and 17 males; average age — 43.3 ± 11.8 years) with acute adenoviral conjunctivitis were enrolled in the study. Clinical observation represented identification and evaluation of adenoviral eye infection symptom severity. Severity of each symptom was scored in a certain way: 1 score — mild, 2 scores — moderate, and 3 scores — severe. Such signs as petechial subconjunctival hemorrhages, superficial point corneal erosions, as well as fibrous films on the conjunctiva of eyelids and fornices were evaluated according to presence or absence of the symptom. The scores for each feature were summed up to calculate a mean value, and the results were used to compare a clinical course of adenoviral conjunctivitis between groups receiving different topical therapy regimens. A Group I ($n=23$) received a high-molecular fraction of polysaccharides extracted from *Solanum tuberosum* shoots, bromphenac, and picloxydine as part of the topical therapy. A Group II ($n=23$) received human recombinant interferon α -2b, bromphenac, and picloxydine. On average, control visits were conducted once a week.

Results: during initial presentation, the clinical picture of adenoviral conjunctivitis in the study groups was associated with predominance of moderate and severe symptoms reported in more than 90% of cases. There was no a significant difference in severity of clinical symptoms

between the Groups I and II before the start of the therapy. Both in the Group I and the Group II, more than 45% of subjects demonstrated high severity of all the manifestations of adenoviral eye infection. The prescribed topical therapy led to a decreased severity of inflammation symptoms in both groups already on the second visit. However, there was a significant difference ($p \leq 0.05$) in mean symptom severity between the Groups I and II on the second visit (1.68 and 2.13, respectively). On the third visit, the mean score sum decreased to 0.72 in the Group I which was significantly different ($p \leq 0.05$) from the value reported in the Group II (1.56).

Conclusions: a high-molecular-weight fraction of polysaccharides extracted from *Solanum tuberosum* shoots added in the topical therapy for adenoviral conjunctivitis accelerates inflammatory regression due to antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects of the drug.

KEYWORDS: adenovirus, adenoviral conjunctivitis, *Solanum tuberosum* polysaccharides.

FOR CITATION: Kleshcheva E.A. Clinical course of acute adenoviral conjunctivitis under various drug therapy regimens. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):60–65 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-9

ВВЕДЕНИЕ

Конъюнктивит — наиболее частая патология в практике врача амбулаторного звена. Этиологическим фактором, приводящим к развитию воспаления слизистой оболочки глаза у взрослого индивидуума, в большинстве случаев является вирусный агент, а аденовирус занимает лидирующие позиции в запуске инфекционного процесса в конъюнктиве среди других вирусов (энтеровирусов, коронавирусов, герпесвирусов, вирусов гриппа и др.). Отдельные эпизоды аденовирусного конъюнктивита (АВК) регистрируются в течение всего года с сезонным увеличением количества зарегистрированных случаев в осенне-зимний период. Аденовирусная инфекция глаз — потенциально опасное заболевание вследствие возможного поражения роговицы и снижения зрительных функций [1–3]. Впервые клиническая картина, схожая с аденовирусным поражением глаз, была описана еще в 1889 г. E. Fucks, а сам аденовирус впервые выделен W.P. Rowe et al. в 1953 г. из тканей удаляемых при операциях миндалин и аденоидов у часто болеющих детей [4–6].

Аденовирус является эпителиотропным вирусом с экссудативным типом поражения эпителиальной ткани. Цитопатогенное действие вируса запускает дегенеративные процессы в эпителии, а выраженный экссудативный компонент способствует формированию отека слизистой оболочки глаза и лимфоидной ткани, ассоциированной с конъюнктивой [6]. В некоторых случаях в области конъюнктивы век и сводов появляется выпот с нежными фиброзными отложениями — развивается клиника пленчатого АВК. Кроме того, аденовирус обладает способностью поражать клетки эндотелиальной выстилки мелких капилляров, что, в свою очередь, приводит к образованию петехиальных, а в некоторых случаях и разлитых кровоизлияний конъюнктивы. Нередко отягощает клиническое течение заболевания активация бактериальной флоры [6, 7]. Следует отметить, что АВК свойственно волнообразное течение [1, 2, 6, 7].

В большинстве случаев аденовирусная инфекция глаз сопровождается поражением носоглотки и региональных (околоушных) лимфатических узлов различной степени выраженности, субфебрилитетом, что в некоторых случаях требует назначения системной симптоматической и иммунной терапии. Топическая терапия, как правило, сводится к назначению противовоспалительных препаратов (нестероидных и стероидных) и антисептиков.

В настоящее время отмечается наличие небольшого числа официальных форм противовирусных и иммунных препаратов, используемых в схемах местного лечения АВК. Появление на отечественном рынке глазной формы препарата — высокомолекулярной фракции полисахаридов, экстрагированных из побегов *Solanum tuberosum* (Панавир®), дало возможность использования данной молекулы в лечении инфекционных заболеваний переднего

отдела глаза, в том числе и АВК. Эффективность препарата была ранее оценена в отношении аденовируса, герпес-вируса, вируса бешенства, вируса клещевого энцефалита и др. [8–13]. Однако, с нашей точки зрения, в литературе недостаточно информации о возможности применения данного препарата в комплексном лечении АВК.

Цель исследования: определение клинического течения острого АВК при различных схемах лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 46 взрослых пациентов (92 глаза) — 17 мужчин, 29 женщин — с АВК, обратившихся в отделение неотложной помощи Московского городского офтальмологического центра ММНKC Боткинская больница и ООО «Герпетический центр» (Москва). Средний возраст пациентов составил $43,3 \pm 11,8$ года (от 30 до 59 лет). Пациентов приглашали на осмотр в среднем 1 раз в неделю. Количество осмотров составило 3 за все время наблюдения. Во время каждого визита всем пациентам проводили биомикроскопию с оценкой состояния век, конъюнктивы, роговицы; флуоресцеиновую пробу; пальпацию регионарных лимфатических узлов. Медикаментозная терапия пациентам, вошедшим в исследование, до обращения на первичный прием не проводилась.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от использованной схемы терапии. Пациенты группы I ($n=23$) получали в качестве местной терапии следующие препараты: Панавир® (высокомолекулярная фракция полисахаридов, экстрагированных из побегов *Solanum tuberosum*; препарат обладает противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным свойствами [14]), кратность инстилляций — 4 р/сут по 1–2 капли в конъюнктивальную полость; бромфенак (нестероидный противовоспалительный препарат) 2 р/сут по 1 капле; пиклоксидин (антисептик; производное бигуанидов) 4 р/сут по 1 капле. Пациенты группы II ($n=23$) получали следующие топические препараты: интерферон (ИФН) α -2b человеческий рекомбинантный (противовирусный, иммуномодулирующий препарат), кратность инстилляций — 8 р/сут по 1–2 капли в конъюнктивальную полость; бромфенак 2 р/сут; пиклоксидин 4 р/сут. Нестероидный противовоспалительный препарат вводили в схему терапии с целью снятия отека век и конъюнктивы. Топическую терапию глюкокортикоидами не применяли, учитывая острый вирусный воспалительный процесс и риск развития ятрогенного эрозивного поражения роговицы. Медикаментозная терапия проводилась до редукции симптомов заболевания (в среднем 21 день).

Критериями не включения являлись: эпидемический кератоконъюнктивит, геморрагическая форма АВК, сопут-

ствующая хроническая офтальмопатология, требующая пожизненной топической терапии (глаукома). Кроме того, в исследование не вошли пациенты с уже назначенной в других лечебных учреждениях терапией.

Диагноз устанавливали, основываясь на клинической картине заболевания. Признаками вирусного поражения глаз считали отек и гиперемию век, бульбарной конъюнктивы и конъюнктивы век, наличие обильного водянистого отделяемого конъюнктивы, фолликулов конъюнктивы сводов, петехиальные субконъюнктивальные кровоизлияния, фиброзные пленки на конъюнктиве век и сводов, поверхностные точечные эрозии роговицы¹. Симптомы разделяли по степени выраженности, используя балльный метод градации признака воспаления (см. таблицу). Подобный метод оценки интенсивности воспаления был использован в 1997 г. D.A. Palay и J.H. Krachmerom [15]. Однако эти авторы применили данную методику с целью оценки выраженности гиперемии конъюнктивы, тогда как мы ранее в наших работах и в данном исследовании используем более расширенную форму оценки интенсивности симптомов [16].

Баллы по каждому признаку суммировали, вычисляя среднее значение, и использовали полученные данные с целью сравнения клинического течения АВК в группах с различными схемами топической терапии.

Такие признаки, как петехиальные субконъюнктивальные кровоизлияния, поверхностные эрозии роговицы, фиброзные пленки на конъюнктиве век оценивали по наличию или отсутствию признака.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета SPSS Statistics 28 версии. Сравнение выборки данных осуществляли с применением t-критерия, так как распределение переменных определялось как близкое к нормальному. Для сравнения частот встречаемости качественных признаков в выборочных совокупностях использовали критерий χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты обеих групп предъявляли жалобы на покраснение глаз, слезотечение, светобоязнь, чувство «песка» в глазах. В группе I у 21 (91,3%) пациента заболевание развивалось остро, с вовлечением в воспаление сначала одного глаза, через некоторое время (от нескольких часов до 2 дней) — другого. У 18 (78,3%) пациентов группы II в анамнезе заболевания отмечена разница во времени появления симптомов конъюнктивита на одном и на другом глазу. Развитие симптомов воспаления конъюнктивы сначала на одном глазу, а спустя некоторое время (от 1 до 3 дней) — на другом, не является строго специфическим проявлением именно вирусного конъюнктивита, однако наиболее часто течение вирусного поражения конъюнктивы характеризуется этим признаком [1, 2, 7]. При обращении у 3 пациентов (1 и 2 в группах I и II соответственно) отмечена субфебрильная температура (37,1 °C), не потребовавшая назначения системной терапии.

Таблица. Интенсивность симптомов воспаления конъюнктивы

Table. Conjunctival inflammation symptom severity

Симптом Symptom	Степень выраженности симптома / Symptom severity		
	низкая (1 балл) mild (1 score)	средняя (2 балла) moderate (2 scores)	высокая (3 балла) severe (3 scores)
Отек век Edema swelling	Небольшая припухлость краев век Mild swelling of eyelid margins	Припухлость краев век и сглаженность пальпебральной складки / Swelling of eyelid margins and palpebral fold flattening	Хемоз век Eyelid chemosis
Светобоязнь Photophobia	Незначительное смыкание век при ярком освещении Slight eyelid closure in bright light	Полное смыкание век при ярком освещении / Complete eyelid closure in bright light	Выраженный блефароспазм, невозможность самостоятельно открыть веки / Severe blepharospasm, inability to open the eyelids voluntarily
Слезотечение Lacrimation	Эпизодическое, в течение дня Sporadic episodes throughout the day	Значительные проявления эпизодически в течение дня / Major sporadic manifestations throughout the day	Постоянное в течение дня Continuous manifestations throughout the day
Отек конъюнктивы Conjunctival edema	Отек пальпебральной конъюнктивы Palpebral conjunctival edema	Отек пальпебральной конъюнктивы, слезного мясца, полулунной складки, незначительный отек бульбарной конъюнктивы / Edema of palpebral conjunctiva, lacrimal muscle, semilunar fold, mild edema of the bulbar conjunctiva	Выраженный хемоз конъюнктивы Severe conjunctival chemosis
Гиперемия конъюнктивы / Conjunctival hyperemia	Незначительная инъекция пальпебральной и бульбарной конъюнктивы («розовый» глаз) Mild injection of palpebral and bulbar conjunctiva ("pink" eye)	Насыщенный розовый цвет бульбарной и пальпебральной конъюнктивы («красный» глаз) / Bright pink bulbar and palpebral conjunctiva («red» eye)	Выраженный красный цвет бульбарной и пальпебральной конъюнктивы («алый», «пылающий» глаз) / Bright red bulbar and palpebral conjunctiva («scarlet» or «flaming» eye)
Фолликулы конъюнктивы / Conjunctival follicles	Единичные фолликулы Single follicles	Количество фолликулов от 10 до 20 / 10–20 follicles	Множественные фолликулы (несколько десятков) / Multiple follicles (several dozen)

¹ Клинические рекомендации. Конъюнктивит. 2024.

Клиническая картина АВК при первичном обращении отличалась преобладанием симптомов высокой и средней степени интенсивности (более чем в 90% случаев) (рис. 1). Статистически значимой разницы в степени выраженности клинических симптомов между пациентами обеих групп до начала терапии не выявлено. Как в группе I, так и в группе II высокую степень выраженности всех проявлений аденовирусного поражения глаз наблюдали более чем в 45% случаев. Наиболее частым (56,5% случаев в группе I, 60,9% — в группе II) симптомом с высокой степенью интенсивности был отек век (рис. 2). Слабовыраженную фолликулярную реакцию конъюнктивы выявляли у небольшого количества пациентов: в группе I — в 10,8% случаев, в группе II — в 13,1% (см. рис. 1).

У 1 (4,35%) пациента группы I течение заболевания осложнилось формированием фиброзных пленок на конъюнктиве век и сводов, в группе II данный симптом наблюдали у 13 (56,5%) пациентов (рис. 3).

Тот факт, что пленчатая форма АВК способна завершиться формированием симблефарона и имеет более длительное течение по сравнению с «классической» (беспленчатой) формой АВК, позволяет отнести ее к потенциально более опасному виду аденовирусного поражения глаз. Сформировавшиеся фиброзные пленки, с нашей точки зрения, следует удалять с целью профилактики сращения бульбарной конъюнктивы и конъюнктивы века. Данную процедуру мы выполняли всем пациентам с пленчатой формой АВК под местной анестезией при помощи пинцета. Процедуру

повторяли в среднем 2–3 раза через каждые 3–4 дня. Развитие симблефарона не наблюдали ни у одного пациента с пленчатой формой заболевания. Следует обратить внимание на тот факт, что образование фиброзных пленок в группе I наблюдали гораздо реже, нежели в группе II ($p \leq 0,05$). Возможно, включение в схему терапии препарата Панавир® снижает риск развития пленчатой формы АВК, что вкупе с меньшей кратностью применения в течение дня (в сравнении с ИФН α -2b человеческим рекомбинантным) делает его назначение предпочтительным в лечении АВК.

Следует обратить внимание на результаты флуоресцеиновой пробы, которую проводили всем пациентам обеих групп. «Точечное» окрашивание роговицы наблюдали в 65,2% случаев (30 глаз) в группе I и в 78,3% (36 глаз) — в группе II. Однако светобоязнь высокой и средней степени выраженности наблюдали у 100% пациентов как одной, так и другой группы. По-видимому, у пациентов с отсутствием дефектов эпителия аденовирус тем не менее оказывает цитопатическое воздействие на клетки эпителия роговицы с формированием роговичного синдрома и развитием светобоязни в рамках этого синдрома. Через 14 дней терапии флуоресцеиновая проба была отрицательной у всех пациентов обеих групп.

Петехиальные субконъюнктивальные кровоизлияния как еще один результат цитопатического воздействия вирусного агента на клетки наблюдали в группах I и II в 86,9% (40 глаз) и 71,7% (33 глаза) случаев соответственно (рис. 4).

При пальпации регионарных лимфатических узлов лимфаденопатия (увеличение околоушных лимфатических узлов) определена у 6 (26,1%) пациентов группы I и 4 (17,4%) пациентов группы II.

Применение топической терапии снизило интенсивность симптомов воспаления уже ко второму визиту в обеих группах (рис. 5, 6). В группе I клинические симптомы воспаления соответствовали низкой степени интенсивности или отсутствовали (см. рис. 5А), в группе II уровень воспаления определялся симптомами низкой и средней степени интенсивности (см. рис. 5В). Обращает на себя внимание статистически значимое различие ($p \leq 0,05$) в среднем значении выраженности симптомов (в баллах) между группами пациентов на втором визите: 1,68 и 2,13 балла соответ-

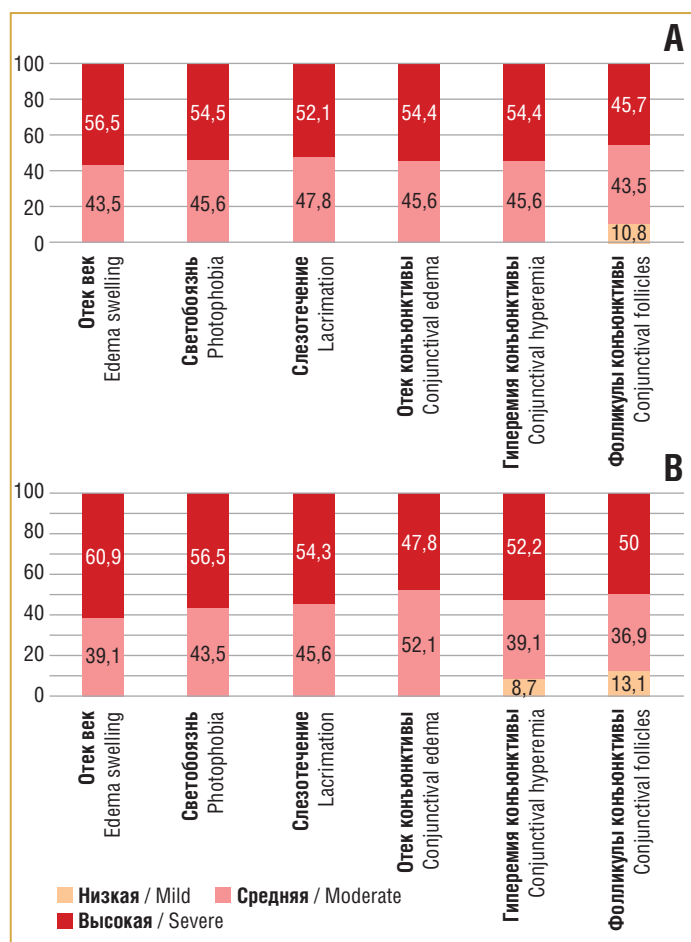


Рис. 1. Интенсивность клинических симптомов у пациентов группы I (А) и группы II (В) на первичном приеме

Fig. 1. Severity of clinical symptoms in the Group I (A) and the Group II (B) at the initial admission



Рис. 2. Отек век и выраженное слезотечение у пациента с АВК

Fig. 2. Eyelid swelling and severe lacrimation in a patient with adenoviral conjunctivitis



Рис. 3. Пленчатая форма АВК (стрелками указаны фиброзные пленки)

Fig. 3. Membranous adenoviral conjunctivitis (arrows = fibrous films)

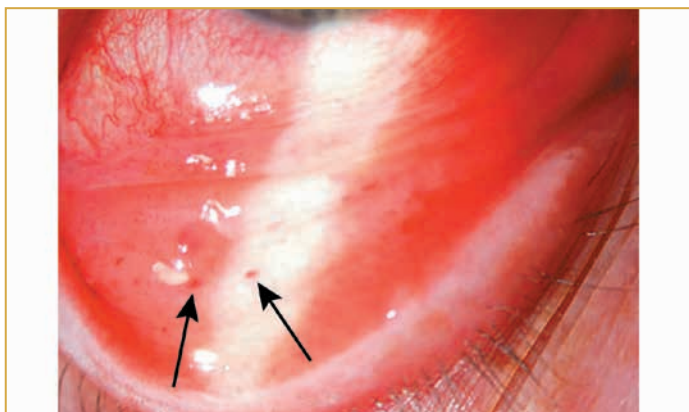


Рис. 4. Петехиальные субконъюнктивальные кровоизлияния у пациента с АВК (указаны стрелками)

Fig. 4. Petechial subconjunctival hemorrhages (indicated by arrows) in a patient with adenoviral conjunctivitis

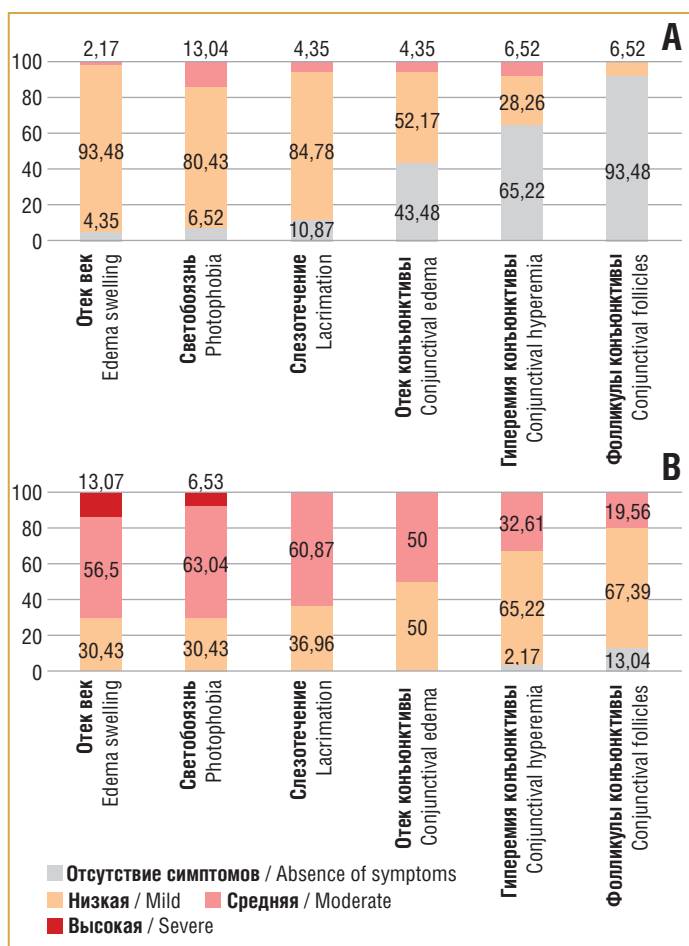


Рис. 5. Интенсивность клинических симптомов у пациентов группы I (A) и группы II (B) через 14 дней от начала терапии

Fig. 5. Severity of clinical symptoms in the Group I (A) and the Group II (B) in 14 days after the start of the therapy

ственно. К третьему визиту (через 14 дней от первичного приема) среднее значение суммы баллов в группе I уменьшилось и составило 0,72, что значимо ($p \leq 0,05$) отличалось от результата, полученного в группе II (1,56) (см. рис. 6).

Лимфатические узлы не пальпировались ни у одного из пациентов, вошедших в исследование, к 14-му дню от первого визита.

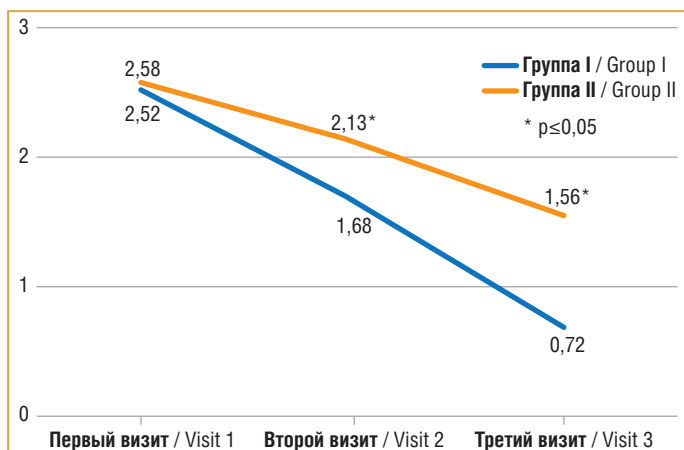


Рис. 6. Интенсивность симптомов воспаления в динамике заболевания у пациентов групп исследования

Fig. 6. Inflammatory symptom severity in the disease course in the study groups

Следует обратить внимание на то, что результаты, схожие с результатами настоящего исследования, были получены группой авторов под руководством Е.В. Веселовой. Исследователи показали, что лечение кератоконъюнктивита аденовирусной этиологии препаратом Панавир® сопровождается более выраженной динамикой купирования симптомов заболевания, а также более ранним их исчезновением по сравнению с результатами у пациентов, получавших ИФН α -2b [11]. Кроме того, авторы отмечают, что препарат показал эффективность, безопасность и хорошую переносимость в лечении пациентов с аденовирусной инфекцией глаз. Однако в клинической практике лечение АВК и аденовирусного кератоконъюнктивита не ограничивается назначением только препаратов иммунного ряда. В схему лечения пациентов с аденовирусной инфекцией глаз включают (согласно клиническим рекомендациям Минздрава по ведению пациентов с конъюнктивитом) противовоспалительные препараты, антисептики и (в некоторых случаях, при присоединении бактериальной инфекции) антибактериальные препараты. Исследование эффективности препарата Панавир® в комплексной терапии пациентов с АВК до настоящего времени не проводилось.

Необходимо отметить, что препарат Панавир®, входящий в схему терапии пациентов группы I, обладает не только противовирусной активностью за счет стимуляции секреции ИФН α и ИФН γ , но и противовоспалительным действием (доказанным в экспериментах на животных моделях) [14]. Кроме того, группа исследователей во главе с С.Т. Калининой доказала антибактериальную активность препарата в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Shigella flexneri* в эксперименте. Согласно полученным данным препарат значительно увеличил выживаемость животных, получивших практически летальную дозу возбудителей инфекционного заболевания [14]. Антибактериальный эффект препарата приобретает большое значение в случаях присоединения бактериальной инфекции к аденовирусному поражению конъюнктивы.

Выводы

1. Интенсивность воспаления у пациентов с аденовирусной инфекцией глаз в обеих группах при первичном обращении была высокой и средней степени

- выраженности (отек век и конъюнктивы, гиперемия век и конъюнктивы, фолликулярная реакция конъюнктивы) и не имела статистически значимого различия между группами ($p > 0,1$).
- Положительную динамику заболевания на втором и третьем визитах наблюдали в обеих группах, однако обращает на себя внимание статистически значимая более выраженная редукция симптомов воспаления в группе пациентов, применявших схему лечения, включавшую препарат высокомолекулярной фракции полисахаридов, экстрагированных из побегов *Solanum tuberosum*, + бромфенак + пиклоксидин, в сравнении с группой, получавшей ИФН α -2b человеческий рекомбинантный + бромфенак + пиклоксидин.
 - Введение в схему топической терапии АВК препарата высокомолекулярной фракции полисахаридов, экстрагированных из побегов *Solanum tuberosum*, позволяет сократить сроки регресса воспаления за счет противовирусного, противовоспалительного, иммуномодулирующего эффектов препарата, а также снизить риск развития пленчатой формы заболевания. Низкая цитотоксичность препарата, доказанная в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях [11, 14, 17, 18], природное происхождение молекулы препарата позволяют использовать его без риска развития побочных реакций. ▲

Литература / References

- Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б. Аденовирусные и хламидийные заболевания глаз. Уфа: Филем; 1995.
- Aznabaev M.T., Mal'khanov V.B. Adenoviral and chlamydial eye diseases. Ufa: Filem; 1995 (in Russ.).
- Анджелов В.О. Аденовирусные заболевания глаз (этиология, клинко-эпидемиологические особенности, лечение и профилактика): автореф. дис... докт. мед. наук. М.; 1971.
- Angelov V.O. Adenoviral eye diseases (etiology, clinical and epidemiological features, treatment and prevention): thesis. Moscow; 1971 (in Russ.).
- Muto T., Imaizumi S., Kamoi K. Viral Conjunctivitis. *Viruses*. 2023;15(3):676. DOI: 10.3390/v15030676
- Fuchs E. Keratitis punctata superficialis. *Wien Klin Wochenschr*. 1889;44:837–842.
- Asena L., Şingar Ozdemir E., Burcu A. et al. Comparison of clinical outcome with different treatment regimens in acute adenoviral keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)*. 2017;31(5):781–787. DOI: 10.1038/eye.2017.4
- Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Львова Д.К. М.: Медицинское информационное агентство; 2013.
- Viruses and viral infections in humans and animals. L'vov D.K., ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013 (in Russ.).
- Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Современные подходы к терапии вирусных и невирусных конъюнктивитов. *Российский офтальмологический журнал*. 2014;7(4):32–39.
- Kochergin S.A., Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Semenova T.B. Modern approaches to the treatment of viral and nonviral conjunctivitis. *Russian Ophthalmological Journal*. 2014;4:32–39 (in Russ.).
- Веселова Е.В., Каменских Т.Г., Киселев А.В. и др. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата Панавир® в терапии пост-первичного герпетического кератита. *Саратовский научно-медицинский журнал. Приложение: Офтальмология*. 2022;18(4):657–661.
- Veselova E.V., Kamenskikh T.G., Kiselev A.V. et al. Results of a clinical study of the efficacy and safety of Panavir® in the therapy of post-primary herpetic keratitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research. Supplement: Ophthalmology*. 2022;18(4):657–661 (in Russ.).
- Яни Е.В., Каменских Т.Г., Веселова Е.В. и др. Эффективность нового противовирусного препарата растительного происхождения в виде глазных капель в комплексной терапии офтальмогерпеса. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(3):104–110. DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-3-104-110
- Yani E.V., Kamenskikh T.G., Veselova E.V. et al. The effectiveness of a new antiviral drug of plant origin in the form of eye drops in the complex therapy of ophthalmic herpes. *Russian Ophthalmological Journal*. 2023;16(3):104–110 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-3-104-110
- Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Киселев А.В. и др. Оценка эффективности применения экстракта побегов *Solanum tuberosum* при экспериментальном офтальмогерпесе. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(3):76–81.
- Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Kiselev A.V. et al. Evaluating the effectiveness of *Solanum tuberosum* shoots extract in experimental ocular herpes. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2015;131(3):76–81 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2015131376-81
- Веселова Е.В., Каменских Т.Г., Шаденков Д.А. и др. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата Панавир® в терапии кератоконъюнктивита аденовирусной этиологии. *Саратовский научно-медицинский журнал. Приложение: Офтальмология*. 2022;18(4):662–667.
- Veselova E.V., Kamenskikh T.G., Shadenkov D.A. et al. Results of a clinical study of the efficacy and safety of Panavir® in the treatment of keratoconjunctivitis of adenovirus etiology. *Saratov Journal of Medical Scientific Research. Supplement: Ophthalmology*. 2022;18(4):662–667 (in Russ.).
- Грибенча С.В., Литвин А.А., Кохнович М.А. и др. Защитная активность препарата Панавир при экспериментальной рабической инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;54(5–6):31–36.
- Gribench S.V., Litvin A.A., Kokhovich M.A. et al. Protective Activity of Panavir in Experimental Rabies Infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2009;54(5–6):31–36 (in Russ.).
- Лепехин А.В., Ратникова Л.И., Литвин А.А. и др. Опыт применения Панавира в терапии клещевого энцефалита. *Инфекционные болезни*. 2007;5(1):41–46.
- Lepekhin A.V., Ratnikova L.I., Litvin A.A. et al. An experience of using Panavir in therapy of tick-borne encephalitis. *Infectious diseases*. 2007;5(1):41–46 (in Russ.).
- Kalinina T.S., Zlenko D.V., Kiselev A.V. et al. Antiviral activity of the high-molecular-weight plant polysaccharides (Panavir®). *Int J Biol Macromol*. 2020;161:936–938. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.031
- Palay D.A., Krachmer J.H. *Ophthalmology for the primary care physician*. St. Louis: Mosby; 1997.
- Клещева Е.А. Острые и хронические формы аденовирусной инфекции глаз (клинико-иммунологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
- Kleshcheva E.A. Acute and chronic forms of adenovirus eye infection (clinical and immunological examination): abstract of the dissertation: thesis. Moscow; 2012 (in Russ.).
- Martínez J., López L.R., Merino P. Antiviral activities of polysaccharides from natural sources. *Stud Nat Prod Chem*. 2005;30:393–418. DOI: 10.1016/S1572-5995(05)80038-9
- Wang W., Wang S.-X., Guan H.-S. The Antiviral Activities and Mechanisms of Marine Polysaccharides: An Overview. *Marine Drugs*. 2012;10(12):2795–2816. DOI: 10.3390/md10122795

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Клещева Елена Александровна — к.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-офтальмолог Московского городского офтальмологического ММНЦ Боткинская больница; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, влад. 5; врач-офтальмолог ООО «Герпетический центр»; 117036, Россия, г. Москва, ул. Гримау, д. 10А, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-1392-3432

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

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.12.2024.

Поступила после рецензирования 10.01.2025.

Принята в печать 30.01.2025.

ABOUT THE AUTHOR:

Elena A. Kleshcheva — C. Sc. (Med.), Assistant Professor, Assistant Professor of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; Ophthalmologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; Ophthalmologist, Herpetic Center LLC; 10A, building 2, Grimau str., Moscow, 117036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1392-3432

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

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

There is no conflict of interest.

Received 15.12.2024.

Revised 10.01.2025.

Accepted 30.01.2025.



ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Активные субстанции:



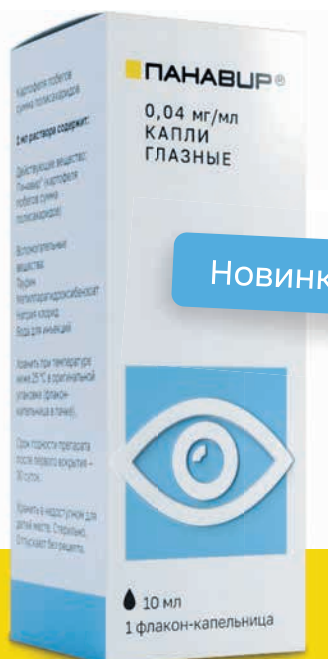
растительный
полисахаридный комплекс
ПАНАВИР®+ таурин

Лечение



офтальмогерпеса*
и аденовирусной инфекции

* в составе комплексной терапии



**КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
ПАНАВИР®**
0,04 мг/мл

25 **ЛЕТ**

в фарминдустрии!

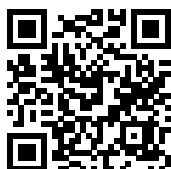


Произведено
в России

Входит в Клинические
Рекомендации
Минздрава РФ

Лауреат премии
правительства РФ

Нам доверяют
врачи и пациенты



DROPS.PANAVIR.COM

8 800 555 222 9

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-10

Применение декспантенола 5% в составе комплексной терапии у пациентки с аденовирусным кератоконъюнктивитом на фоне перенесенной ранее кераторефракционной хирургии (клиническое наблюдение)

З.В. Сурнина, М.Н. Нарбут, М.А. Макарова

ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Аденовирусную инфекцию считают одной из самых распространенных причин конъюнктивитов. Как правило, отмечают сезонные всплески заболеваемости (осенне-зимний период), однако на прием к врачу регулярно попадают пациенты с признаками аденовирусного конъюнктивита. В случае своевременного и правильного начала терапии удается достичь быстрого восстановления, однако в ряде случаев возникают осложнения течения заболевания. Нередко воспалительные процессы глазной поверхности, вызванные в том числе аденовирусной инфекцией, протекают с вовлечением роговицы и развитием эпителиопатий различной степени выраженности. В связи с этим у многих пациентов длительный период времени после купирования воспалительной реакции остаются болевые ощущения в глазу, дискомфорт при смыкании век, светобоязнь и слезотечение. Зачастую данные жалобы сохраняются на фоне инстилляций слезозаместительной терапии, в таких случаях необходимо прибегать к помощи корнеопротективной терапии. В статье представлено клиническое наблюдение развития аденовирусного конъюнктивита у пациентки на фоне перенесенного ранее кераторефракционного вмешательства, при неправильно подобранной терапии закончившегося развитием кератоконъюнктивита с кератопатией. Наглядно продемонстрировано влияние препарата декспантенола 5% гель в качестве корнеопротективной терапии, улучшающего репаративные свойства роговицы у пациентки, перенесшей аденовирусный кератоконъюнктивит. На фоне проводимой терапии удалось полностью купировать признаки активного кератоконъюнктивита, снизить риск вторичной инфекции и значительно уменьшить выраженность имеющихся у пациентки симптомов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденовирусный конъюнктивит, кератоконъюнктивит, декспантенол 5%, кератопатия, кераторефракционные хирургические вмешательства.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сурнина З.В., Нарбут М.Н., Макарова М.А. Применение декспантенола 5% в составе комплексной терапии у пациентки с аденовирусным кератоконъюнктивитом на фоне перенесенной ранее кераторефракционной хирургии (клиническое наблюдение). Клиническая офтальмология. 2025;25(1):66–70. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-10

Dexpanthenol 5% as part of combined therapy in a patient with adenoviral keratoconjunctivitis associated with a history of keratorefractive surgery (case report)

Z.V. Surnina, M.N. Narbut, M.A. Makarova

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Adenoviral infection is considered to be one of the most common causes of conjunctivitis. Typically, regardless of seasonal exacerbation of the disease in the autumn-winter period, patients with signs of adenoviral conjunctivitis visit a doctor routinely. In case of timely appropriate start of the therapy, rapid recovery may occur. However, the disease complications may be reported sometimes. Oftentimes, inflammations of the ocular surface including those caused by adenoviral infection affect cornea and induce epitheliopathy of varying severity. In this regard, many patients experience eye pain, discomfort when closing the eyelids, photophobia and lacrimation long after the inflammation relief. Often, these complaints persist in spite of tear substitute therapy with instillation agents; in such cases, corneoprotective therapy should be also applied. The paper presents a clinical case of adenoviral conjunctivitis in a patient experienced keratorefractive surgery associated with improperly selected therapy resulted in keratoconjunctivitis combined with keratopathy. The article clearly demonstrates an effect of dexpanthenol 5% gel used as a corneoprotective agent that improves reparative properties of the cornea in a patient with a history of adenoviral keratoconjunctivitis. Due to the therapy, we have relieved signs of active keratoconjunctivitis completely, mitigated a risk of secondary infection and reduced the symptom severity significantly.

KEYWORDS: adenoviral conjunctivitis, keratoconjunctivitis, dexpanthenol 5%, keratopathy, keratorefractive surgical interventions.

FOR CITATION: Surnina Z.V., Narbut M.N., Makarova M.A. Dexpanthenol 5% as part of combined therapy in a patient with adenoviral keratoconjunctivitis associated with a history of keratorefractive surgery (case report). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):66–70 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-10

ВВЕДЕНИЕ

Аденовирусную инфекцию считают одной из самых распространенных причин конъюнктивитов. Как правило, отмечают сезонное обострение заболеваемости (осенне-зимний период), однако на прием к врачу регулярно попадают пациенты с признаками аденовирусного конъюнктивита. Симптомы аденовирусной инфекции разнообразны, как правило, развитию «глазных симптомов» предшествует повышение температуры с признаками катаральных явлений верхних дыхательных путей на фоне переохлаждения и различных стрессовых ситуаций, влияющих на эмоциональный фон человека [1–7]. В случае своевременного и правильного начала терапии удается достичь быстрого восстановления, однако в ряде случаев возникают осложнения течения заболевания [8–14]. Нередко воспалительные процессы глазной поверхности, вызванные в том числе аденовирусной инфекцией, протекают с вовлечением роговицы и развитием эпителиопатий различной степени выраженности [15–19]. В связи с этим у многих пациентов длительный период времени после купирования воспалительной реакции остаются болевые ощущения в глазу, дискомфорт при смыкании век, светобоязнь и слезотечение [20–25]. Зачастую данные жалобы сохраняются на фоне инстилляций слезозаместительных препаратов, в таких случаях необходимо прибегать к помощи корнеопротективной терапии.

Как правило, дифференциальную диагностику аденовирусной инфекции проводят с вирусными конъюнктивитами другой этиологии, чаще — с конъюнктивитом, вызванным *Herpes*-вирусом. Для точной верификации необходимо выполнить окрашивание поверхности глаза раствором флуоресцеина. При наличии инфекции, ассоциированной с *Herpes*-вирусом, удастся зафиксировать характерный «древовидный» рисунок, часто сопровождаемый появлением высыпаний на веках и в области вокруг глаза. В силу очень высокой контагиозности аденовируса верификация инфекции должна быть выполнена в короткие сроки. Для лабораторной диагностики используют отделяемое конъюнктивы, применяя метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения ДНК вируса. В ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» диагностику аденовирусной инфекции проводят с помощью люминесцентной микроскопии с использованием МФА (метод флуоресцирующих антител) [26]. МФА относят к быстрым и эффективным методам диагностики аденовирусной инфекции в офтальмологии. Технология позволяет выявить антиген аденовируса в ядрах клеток эпителия конъюнктивы под воздействием флуоресцирующих кроличьих антител, с использованием люминесцентного микроскопа. Данный метод диагностики, так же как и ПЦР, можно отнести к малоинвазивным экспресс-методам (результат исследования доступен через 60–90 мин).

При прогнозе исхода конъюнктивита, вызванного аденовирусной инфекцией, необходимо учитывать факторы, которые могут иметь отягчающие последствия. В современной системе коррекции миопии кераторефракционные вмешательства наряду с очковыми и контактными линзами относят к основному методу выбора. Относительно короткий период активного применения кераторефракционных вмешательств можно охарактеризовать переходом от условно инвазивной «ножевой» хирургии с использованием микрокератома к современным вариантам различного лазерного воздействия. Лазерный кератомилез

in situ (англоязычный акроним — LASIK) на сегодняшний день можно рассматривать в качестве основного метода коррекции миопии [27, 28]. Однако любое вмешательство в структуры глаза предполагает длительное динамическое наблюдение за пациентами и не исключает риск развития разнообразных осложнений на фоне развития воспалительных процессов различной этиологии. В ряде случаев у пациентов, подвергшихся кераторефракционной хирургии, конъюнктивиты переходят в кератоконъюнктивиты [29]. Предполагаем, что такую ситуацию можно объяснить локальной иммуносупрессией в зоне хирургического вмешательства и относительной резистентностью вируса после выполненной ранее операции.

Представляем клиническое наблюдение кератоконъюнктивита, развившегося на фоне аденовирусной инфекции у пациентки с кераторефракционным вмешательством в анамнезе, а также возможности терапевтического корнеопротективного лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 1993 г. р., обратилась в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» с жалобами на резкое слезотечение, светобоязнь, покраснение и болевые ощущения при смыкании век левого глаза. Несколько дней назад пациентка прилетела из другой страны. За 1 нед. до перелета у пациентки повысилась температура, в течение 1–2 дней имелись признаки катарального воспаления верхних дыхательных путей. Температуру удалось быстро нормализовать, однако левый глаз начал болеть, слезиться, появилось отделяемое из глаза. Пациентка обратилась в частную клинику в другой стране, где ей был выставлен диагноз «конъюнктивит» и назначено лечение: тобрамицин 0,3% 1–2 капли 3 р/сут, дексаметазон 0,1% 1–2 капли 3 р/сут, циклоsporин в таблетках 100 мг, 0,5 табл. 2 р/сут и 0,18% водный раствор натрия гиалуроната 5 р/сут. На фоне проводимого лечения в течение 2 нед. явной положительной динамики пациентка не отмечала, в институт обратилась с признаками воспаления уже обоих глаз. Из анамнеза известно, что несколько лет назад пациентке была выполнена лазерная коррекция зрения по методу LASIK с формированием роговичного лоскута при помощи микрокератома.

На момент осмотра у пациентки имелись признаки конъюнктивита правого глаза и кератоконъюнктивита с кератопатией левого глаза, при этом пациентка жаловалась на снижение остроты зрения левого глаза (рис. 1).

Офтальмологический статус на момент первого визита в клинику: Visus OD=0,35; с sph. -0,5 D, cyl. -1,0 D, ax. 175°=1,0; Visus OS=0,7; с cyl. -0,75 D, ax. 130°=0,7. Пахиметрия роговицы: OD 459 нм / OS 469 нм. OU: положение глаз в орбите правильное, девиации нет, рост ресниц не нарушен, правильный. Роговица сферичная, прозрачная, слева — множественные округлые инфильтраты по всей окружности. Сосуды лимба в пределах нормы. Глубже лежащие структуры глаза без особенностей.

На основании данных анамнеза и клинической картины предположена аденовирусная этиология заболевания (лабораторное подтверждение не проводилось в связи с высоким риском получения недостоверных данных на фоне уже проводимого лечения). Лечение, назначенное пациентке ранее, было скорректировано, назначены следующие лекарственные препараты: тобрамицин 0,3% 1–2

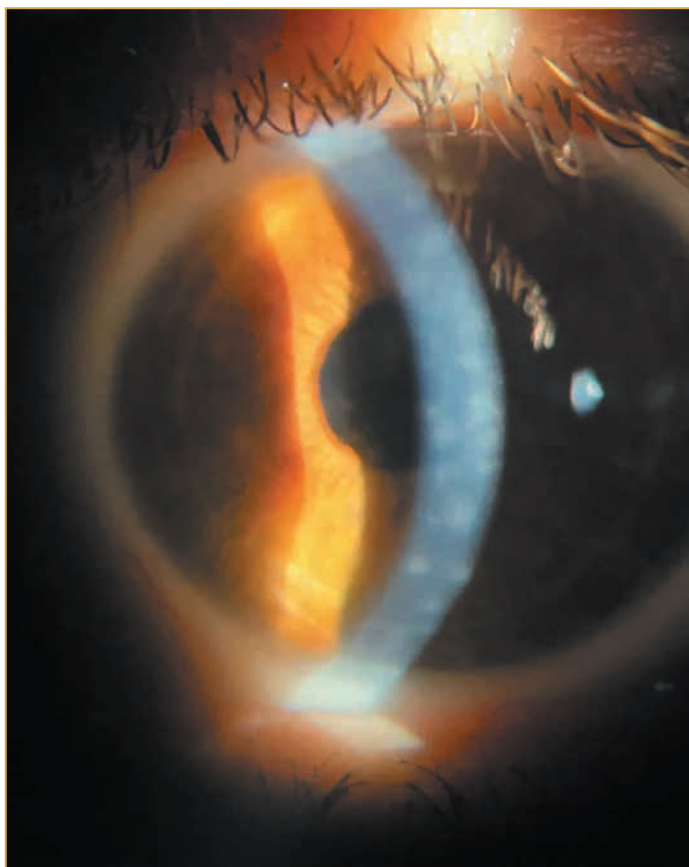


Рис. 1. Фото переднего отрезка глаза пациентки К. на момент первого визита в клинику: визуализируются субэпителиальные монетовидные инфильтраты (размером от 0,5 до 1,5 мм), не окрашиваемые раствором флюоресцеина; инфильтраты затрагивают центральную зону роговичного лоскута и периферическую зону роговицы

Fig. 1. Patient K., anterior segment of the eye at the time of the first visit to the clinic: subepithelial coin-shaped infiltrates (0.5–1.5 mm) that are not stained with fluorescein solution; the infiltrates affect the central zone of the corneal flap and the peripheral cornea

капли 3–4 р/сут в течение 2 нед., 0,18% водный раствор натрия гиалуроната в течение 3 мес. по убывающей схеме: в течение 1-й недели 5–6 р/сут, 2-й недели — 4–5 р/сут, 3-й недели — 3–4 р/сут; декспантенол 5% (Корнерегель) в течение 3 мес. по убывающей схеме: в течение 1-й недели — 4 р/сут, далее сокращая частоту инстилляций, при этом последнее закапывание препарата обязательно должно быть выполнено перед сном; интерферон человеческий рекомбинантный α -2b, 1–2 капли 3–4 р/сут в течение 2 нед., затем 2 р/сут в течение 1 нед. Пациентку наблюдали с кратностью 1 раз в неделю, последний зафиксированный осмотр — через 3 нед. от начала назначенной нами лекарственной терапии.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, признаки кератоконъюнктивита уменьшились, болевые ощущения пропали, острота зрения восстановилась (рис. 2).

Офтальмологический статус через 3 мес. от начала терапии: Visus OD=0,35; с sph. -0,75=1,0; Visus OS=0,7; с сул. -0,75 D, ax. 130°=1,0. Пахиметрия роговицы: OD 462 нм / OS 465 нм. OU: положение глаз в орбите правильное, девиации нет, рост ресниц не нарушен, правильный. Роговица сферичная, прозрачная, блестящая, слева парацентрально

визуализируется единичный округлый инфильтрат. Сосуды лимба в пределах нормы. Глубже лежащие структуры глаза без особенностей. После осмотра принято решение оставить инстилляцию 0,18% водного раствора натрия гиалуроната 2–3 р/сут и декспантенол 5% гель в течение еще 1 мес. в качестве поддерживающей терапии. На фоне проводимой поддерживающей терапии новых инфильтратов не появилось, симптомы, с которыми обратилась пациентка, полностью купированы, рекомендовано продолжать слезозаместительную терапию на регулярной основе.

Обсуждение

На сегодняшний день не существует терапии, предназначенной только для лечения аденовирусного конъюнктивита. В целом лечение аденовирусной инфекции можно охарактеризовать как симптоматическое. Терапию проводят в амбулаторных условиях, в острой фазе возможно использование инстилляций противовирусных препаратов (препараты интерферона α -2b, аминокислоты и др.), также для профилактики присоединения вторичной инфекции назначают антисептические капли (пиклоксидин), в случае присоединения вторичной инфекции — антибактериальные препараты (левофлоксацин, тобрамицин и др.). В случае наличия активной воспалительной реакции



Рис. 2. Фото переднего отрезка глаза пациентки К. через 3 мес. после начала терапии: единичный инфильтрат в центральной зоне роговицы, на остальном протяжении роговица прозрачна; послеоперационный роговичный лоскут центрирован

Fig. 2. Patient K., anterior segment of the eye in 3 months after the therapy start: a single infiltrate in the central cornea, the rest of the cornea is transparent; the postoperative corneal flap is centered

целесообразно применение нестероидных противовоспалительных препаратов, также в виде инстилляций капель (непафенак, индометацин и др.). На фоне прогрессирования заболевания у пациентов часто развивается ксерофтальмия, в связи с этим рекомендовано в обязательном порядке проводить слезозаместительную и корнеопротективную терапию.

Назначение глюкокортикоидных препаратов при вирусной инфекции остается весьма спорным вопросом. Мы считаем целесообразным добавление данного вида терапии только в случае выраженного обострения течения заболевания и резистентности к проводимой терапии, также обращаем внимание на необходимость уменьшения концентрации действующего вещества путем разведения препарата в воде для инъекций.

Несмотря на высокую распространенность аденовирусной инфекции, часто возникают трудности при точной верификации диагноза, что предполагает более внимательный сбор анамнеза и выполнение дополнительных диагностических методов при необходимости. В представленном наблюдении аденовирусный кератоконъюнктивит развился у пациентки, перенесшей лазерную рефракционную хирургию. Пациентке потребовалась смена назначенной ранее терапии, которая оказалась неэффективной, предположительно — в связи с неправильной первичной верификацией заболевания; на фоне коррекции терапии удалось достичь восстановления роговицы. Используемая нами схема лечения проявила себя как эффективная, в основном мы применяли препараты по убывающей схеме, что позволяло избегать резкой отмены инстилляций глазных капель. Кратность визитов была увеличена, учитывая осложненное течение заболевания (в виде кератопатии) и кераторефракционную хирургию в анамнезе.

Крайне редко, в случае несвоевременного начала лечения и быстрого прогрессирования заболевания, возможно появление пленок, которые необходимо снимать, предварительно обезболив поверхность глаза, используя пинцет или стеклянную палочку. Как правило, в случае проведения комплексного симптоматического лечения в течение нескольких недель воспалительный процесс удается полностью купировать.

Мы считаем, что пациенты, перенесшие различные варианты кераторефракционной хирургии в анамнезе, нуждаются в более тщательном и длительном наблюдении, вирусные конъюнктивиты у таких пациентов протекают сложнее и требуют более внимательного отношения со стороны лечащего доктора. В состав комплексной терапии у таких пациентов целесообразно добавлять различные варианты корнеопротективной терапии. В качестве препарата, обладающего корнеопротективной способностью, нами выбран декспантенол 5% в форме глазного геля, являющийся активным участником метаболизма белков, жиров и углеводов и, как следствие, стимулирующий формирование эпителия.

Выводы

1. Несвоевременное начало корнеопротективной терапии может привести к развитию кератопатии, лечение которой в дальнейшем будет требовать значительной вовлеченности доктора в процесс восстановления состояния роговицы.

2. В случае наличия кераторефракционных хирургических вмешательств в анамнезе рекомендовано более тщательное и длительное динамическое наблюдение за пациентами. При появлении признаков воспаления у таких пациентов кратность посещения специалиста рекомендовано увеличить.
3. Пациенты, перенесшие кераторефракционные вмешательства в анамнезе, входят в группу риска по развитию осложнений в виде кератопатии на фоне аденовирусного конъюнктивита.

Литература / References

1. Shorter E.S., Whiteside M.M., Harthan J.S. et al. Diagnostic accuracy of clinical signs, symptoms and point-of-care testing for early adenoviral conjunctivitis. *Clin Exp Optom.* 2022;105(7):702–707. DOI: 10.1080/08164622.2021.1984180
2. Cooper R.J., Yeo A.C., Bailey A.S. et al. Adenovirus polymerase chain reaction assay for rapid diagnosis of conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(1):90–95. PMID: 9888431
3. Echavarría M., Sanchez J.L., Kolavic-Gray S.A. et al. Rapid detection of adenovirus in throat swab specimens by PCR during respiratory disease outbreaks among military recruits. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):810–812. DOI: 10.1128/JCM.41.2.810-812.2003
5. Barbosa Junior J.B., Regatieri C.V., De Paiva T.M. et al. Adenovirus conjunctivitis diagnosis using RPS Adenodetector. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(3):441–444. DOI: 10.1590/s0004-27492007000300010
6. Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Ophthalmology. National leadership. Aветисов S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K. et al., eds. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
7. Muto T., Imaizumi S., Kamoi K. Viral Conjunctivitis. *Viruses.* 2023;4(15):676. DOI: 10.3390/v15030676
8. Garcia-Zalznak D., Rapuano C., Sheppard J.D., Davis A.R. Adenovirus Ocular Infections: Prevalence, Pathology, Pitfalls, and Practical Pointers. *Eye Contact Lens.* 2018;44(1):1–7. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000226
9. Jhanji V., Chan T.C., Li E.Y. et al. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(5):435–443. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.04.001
10. Cho K., Kuo I.C. Treatment trials for viral conjunctivitis: what we have learned and how we can improve. *Cornea Open.* 2023;2(1):e0006. DOI: 10.1097/coa.0000000000000006
11. Skevaki C.L., Galani I.E., Pararas M.V. et al. Treatment of viral conjunctivitis with antiviral drugs. *Drugs.* 2011;71(3):331–347. DOI: 10.2165/11585330-000000000-00000
12. Rajaiya J., Saha A., Ismail A.M. et al. Adenovirus and the Cornea: More Than Meets the Eye. *Viruses.* 2021;13(2):293. DOI: 10.3390/v13020293
13. Jonas R.A., Ung L., Rajaiya J., Chodosh J. Mystery eye: Human adenovirus and the enigma of epidemic keratoconjunctivitis. *Prog Retin Eye Res.* 2020;76:100826. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.100826
14. Kaufman H.E. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(1):69–85. DOI: 10.1016/s1350-9462(99)00004-x
15. González Martín-Moro J., Zarallo-Gallardo J., Guzmán-Almagro E., Antón Rodríguez C. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of topical povidone iodine in adenoviral conjunctivitis. *Cont Lens Anterior Eye.* 2023;46(5):101873. DOI: 10.1016/j.clae.2023.101873
16. Devilliers M.J., Ben Hadj Salah W., Barreau E. et al. Ocular manifestations of viral diseases. *Rev Med Interne.* 2021;42(6):401–410. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.08.022
17. Labib B.A., Minhas B.K., Chigbu D.I. Management of Adenoviral Keratoconjunctivitis: Challenges and Solutions. *Clin Ophthalmol.* 2020;17:14:837–852. DOI: 10.2147/OPHTH.S207976
18. Imparato R., Rosa N., De Bernardo M. Antiviral Drugs in Adenovirus-Induced Keratoconjunctivitis. *Microorganisms.* 2022;12;10(10):2014. DOI: 10.3390/microorganisms10102014
19. Chigbu D.I., Labib B.A. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. *Infect Drug Resist.* 2018;17:11:981–993. DOI: 10.2147/IDR.S162669
20. Lee C.S., Lee A.Y., Akileswaran L., Gelder R.N.; BAYnovation Study Group. Determinants of Outcomes of Adenoviral Keratoconjunctivitis. *Ophthalmology.* 2018;125(9):1344–1353. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.02.016
21. Cheung D., Bremner J., Chan J.T. Epidemic kerato-conjunctivitis – do outbreaks have to be epidemic? *Eye (Lond).* 2003;17(3):356–363. DOI: 10.1038/sj.eye.6700330
22. Bannier-Hélaouët M., Korving J., Ma Z. et al. Human conjunctiva organoids to study ocular surface homeostasis and disease. *Cell Stem Cell.* 2024;1;31(2):227–243.e12. DOI: 10.1016/j.stem.2023.12.008
23. Koçluk Y., Sukgen E.A., Cevher S., Mat E. Symptomatic Treatment of Subepithelial Infiltrates after Viral Conjunctivitis: Loteprednol or Dexamethasone? *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(5):649–653. DOI: 10.3109/09273948.2016.1149593
24. Kulkarni C., Ballal K. A treatment protocol for minimizing duration and complications of adenoviral epidemic keratoconjunctivitis. *Taiwan J Ophthalmol.* 2019;24;10(4):269–277. DOI: 10.4103/tjo.tjo_66_19
25. Liu P., Li G., Han M. et al. Efficacy and Safety of Ophthalmic Preparations of Glucocorticoids in Patients with Epidemic Keratoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ther Innov Regul Sci.* 2023;57(3):476–483. DOI: 10.1007/s43441-022-00479-w

26. Марченко Н.Р., Макарова М.А., Будникова Е.А. Диагностика и лечение аденовирусного кератоконъюнктивита. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(5-2):203–207. DOI: 10.17116/oftalma2022138052203
- Marchenko N.R., Makarova M.A., Budnikova E.A. Diagnosis and treatment of adenoviral keratoconjunctivitis. *Vestnik Ophthalmologii*. 2022;138(5-2):203–207 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2022138052203
27. Erie J.C., McLaren J.W., Hodge D.O., Bourne W.M. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(6):1059–1064. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.07.027
28. Shah R. History and Results; Indications and Contraindications of SMILE Compared With LASIK. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019;8(5):371–376. DOI: 10.1097/01.APO.0000580132.98159.f
29. Gris O., Güell J.L., Wolley-Dod C., Adán A. Diffuse lamellar keratitis and corneal edema associated with viral keratoconjunctivitis 2 years after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(6):1366–1370. DOI: 10.1016/j.jcrs.2003.11.033

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сурнина Зоя Васильевна — д.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б; ORCID iD 0000-0001-5692-1800

Нарбут Мария Николаевна — младший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б; ORCID iD 0000-0002-2931-0796

Макарова Марина Александровна — младший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б; ORCID iD 0000-0002-3238-2336

Контактная информация: Сурнина Зоя Васильевна, e-mail: medzoe@yandex.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.12.2024.

Поступила после рецензирования 26.12.2024.

Принята в печать 20.01.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Zoya V. Surnina — Dr. Sc. (Med.), Senior Scientific Officer, Department of Pathology of Optical Media of the Eye, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5692-1800

Mariya N. Narbut — Junior Scientific Officer, Department of Pathology of Optical Media of the Eye, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2931-0796

Marina A. Makarova — Junior Scientific Officer, Department of Pathology of Optical Media of the Eye, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3238-2336

Contact information: Zoya V. Surnina, e-mail: medzoe@yandex.ru

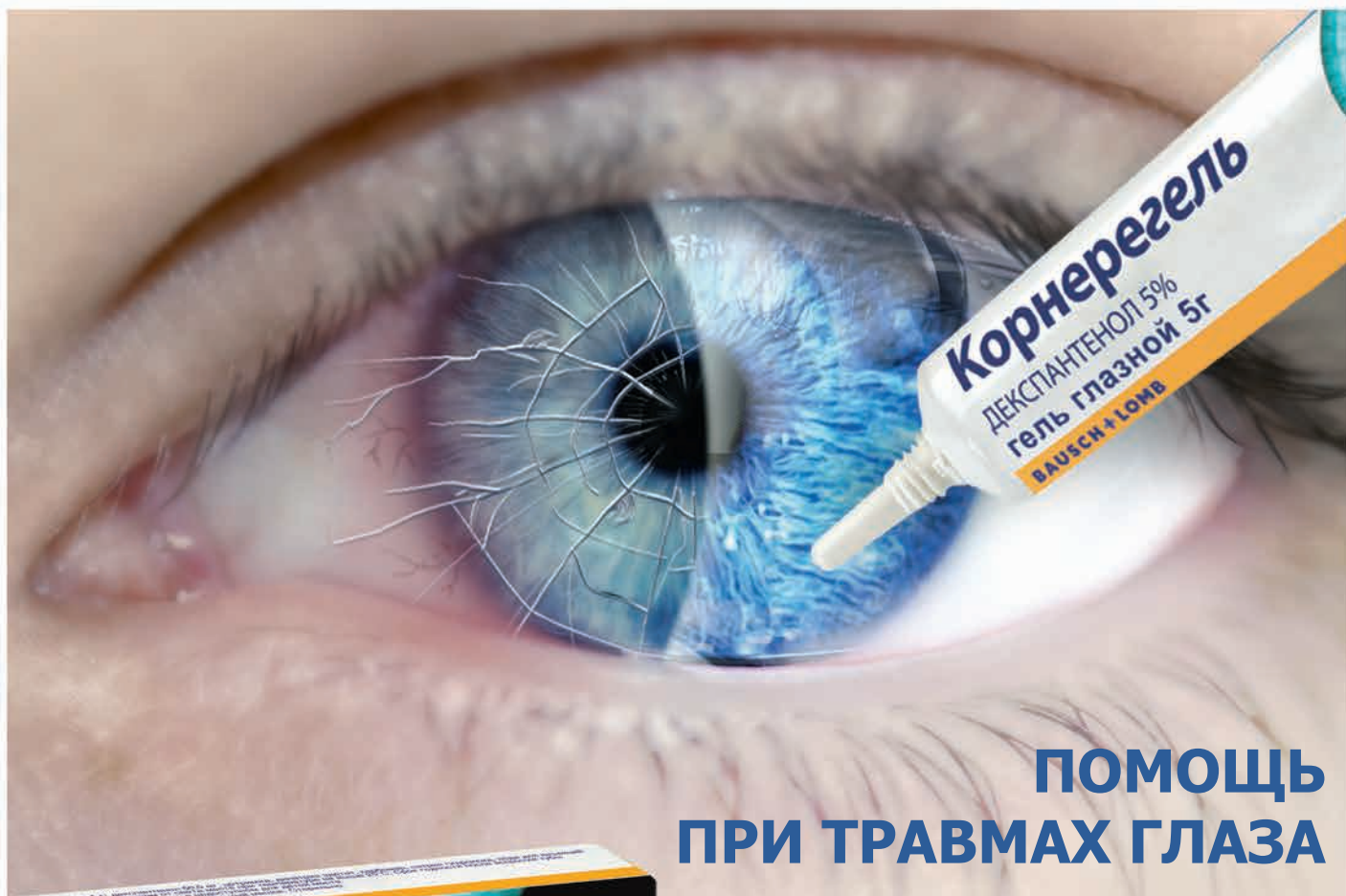
Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 10.12.2024.

Revised 26.12.2024.

Accepted 20.01.2025.



ПОМОЩЬ ПРИ ТРАВМАХ ГЛАЗА

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

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

Глазной гель **производства Германии**¹



**Дистрофия
роговицы**



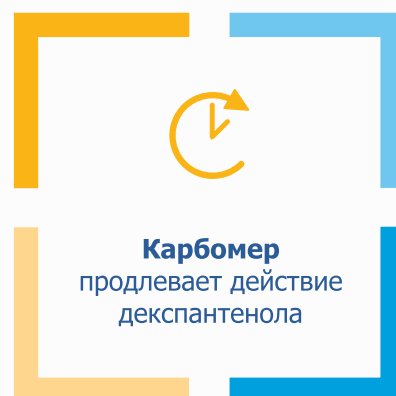
**Рецидивирующие
эрозии**



**Поражение роговицы
при ношении
контактных линз**

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

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



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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-11

Потребление с пищей веществ, необходимых для функционирования сетчатки, детьми и подростками и современные возможности нутрицевтической поддержки органа зрения у детей

А.И. Малахова¹, А.В. Ершов², А.А. Быстревская³¹ОГБУЗ СОКБ, Смоленск, Российская Федерация²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Образ жизни современных детей и подростков зачастую приводит к возникновению и прогрессированию миопии. По данным анализа питания детей с нарушениями рефракции, такими как миопия и миопический астигматизм (средний возраст $12,5 \pm 2,4$ года), а также анализа данных литературы показано, что имеет место снижение питательной ценности стандартного рациона ребенка — недостаточное потребление витаминов и других незаменимых нутрицевтиков (биологически активные вещества, микроэлементы и пр.). В исследованиях последних десятилетий показано значимое влияние пищевых компонентов на развитие и прогрессирование ряда заболеваний, в том числе и миопии. У растущего детского организма проблема усугубляется в период роста повышенной потребностью в незаменимых компонентах пищи, а также большей чувствительностью глаза к повреждающему воздействию синего света и УФ-излучения, особенно при использовании электронных устройств (телефоны, планшеты, мониторы и т. п.). Показана роль витамина D, каротиноидов (лютеин, зеаксантин), таурина в обеспечении нормального функционирования клеток сетчатки. Вопрос дополнительной нутрицевтической поддержки в детском и подростковом возрасте является актуальным, сформулированы общие принципы дотации нутриентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миопия, витамины, витаминные комплексы, нутрицевтическая поддержка органа зрения, таурин, витамин D, лютеин, зеаксантин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Малахова А.И., Ершов А.В., Быстревская А.А. Потребление с пищей веществ, необходимых для функционирования сетчатки, детьми и подростками и современные возможности нутрицевтической поддержки органа зрения у детей. Клиническая офтальмология. 2025;25(1):71–77. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-11

Dietary intake of substances necessary for retinal functioning by children and adolescents along with advanced opportunities of nutraceutical eye support in children

A.I. Malakhova¹, A.V. Ershov², A.A. Bystrevskaya³¹Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

ABSTRACT

Actual lifestyle of children and adolescents has an adverse effect on occurrence and progression of myopia. According to a dietary analysis of children with refractive disorders such as myopia and myopic astigmatism (average age: 12.5 ± 2.4 years), as well as an available literature data analysis, it is shown that there is a decrease in a nutritional value of a typical child's diet. Namely, an insufficient intake of vitamins and other essential nutraceuticals (e. g., biologically active substances, trace elements, etc.) is reported. In recent decades, study data demonstrated a significant impact of food components on occurrence and progression of a number of diseases including myopia. As for a growing child's body, during the growth period the issue is complicated by an increased need for essential food components, as well as by the greater sensitivity of a child's eye to a harmful effect of blue light and UV radiation, especially when using electronic devices (smartphones, tablets, monitors etc.). A role of vitamin D, carotenoids (lutein, zeaxanthin), and taurine ensuring normal functioning of retinal cells is reported. Additional nutraceutical support in childhood and adolescence is a relevant issue, and a general concept of nutrient intake has been proposed.

KEYWORDS: myopia, vitamins, vitamin complexes, nutraceutical eye support, taurine, vitamin D, lutein, zeaxanthin.

FOR CITATION: Malakhova A.I., Ershov A.V., Bystrevskaya A.A. Dietary intake of substances necessary for retinal functioning by children and adolescents along with advanced opportunities of nutraceutical eye support in children. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(1):71–77 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-1-11

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы нутрицевтической поддержки и коррекции алиментарного дефицита эссенциальных (жизненно необходимых питательных) веществ в настоящее время волнуют как врачей-офтальмологов, так и «продвинутых» в информационном плане пациентов. Особое значение, безусловно, эти вопросы приобретают при работе с детьми, у которых формирование органа зрения проходит в условиях повышенной зрительной нагрузки (воздействии видеоигр / электронных экранов) и действия экологических факторов.

Отмечается распространенный дефицит витаминов у современного человека, как взрослого, так и ребенка, приводящий к различным системным и местным патологическим состояниям, в том числе к глазным заболеваниям [1–3].

Антиоксиданты, витамины и микроэлементы — важные составляющие рациона питания. Однако содержание их в суточном рационе может значительно колебаться, что связано с целым рядом причин — от особенностей приготовления и технологической обработки пищи до их содержания в исходном сырье, способов хранения. Всемирная организация здравоохранения на протяжении многих лет выдвигает инициативы по улучшению питания как основополагающего фактора здоровья населения. Проведенные Институтом питания РАМН популяционные исследования показали недостаточное потребление витаминов (А, С, Е, группы В), микроэлементов (железа, цинка, йода, селена) значительной частью населения Российской Федерации, причем статистика свидетельствует о том, что школьники получают лишь 50% необходимого количества витамина С, 31–36% — витаминов группы В, 21% — витамина Е, 17% — витамина А и 29% — β -каротина [4]. У значительного числа детей наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D [5]. В возрасте от 7 до 14 лет обеспечены витамином D не более 10% детей, проживающих в Центральном и Северо-Западном регионах России [6]. В климатогеографических условиях Российской Федерации значительно повышается роль витамина D-ориентированного питания, так как достичь адекватной обеспеченности ребенка витамином D без обогащения им рациона невозможно [7].

Неоптимальная обеспеченность витаминами детей в РФ имеет массовый характер вне зависимости от возраста, сезона и места проживания [8], при этом у подавляющего большинства детей (70–80%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов [2].

В последнее десятилетие в научной литературе появилось достаточно большое количество исследований, посвященных изучению влияния на организм человека электронных устройств [9]. Было показано, что подрастающее поколение практически в 100% случаев использует мобильные электронные устройства как в учебной, так и досуговой сфере жизни. Выявлена связь остроты зрения со временем использования мобильных электронных устройств, причем в более младшей возрастной группе влияние временного фактора более выражено [10]. Длительная работа на близком расстоянии является одним из факторов риска развития миопии у детей и подростков.

На сегодняшний день именно близорукость — безусловно, самая распространенная проблема в детской офтальмологии, в том числе прогрессирующая миопия,

которая в настоящее время приобретает глобальные масштабы, охватывая более 50% населения во многих индустриально развитых странах с ожидаемым дальнейшим ростом. В Российской Федерации отмечается увеличение числа близоруких людей, в том числе лиц с близорукостью высокой степени [8, 9]. Несмотря на то, что современные методы контроля близорукости весьма эффективны в части предотвращения прогрессирования миопии, больше внимания следует уделять выявлению факторов риска, профилактике осложнений близорукости среди детей дошкольного и младшего школьного возраста. По мнению многих авторов, дисбаланс в работе окислительно-антиоксидантной системы с активацией процессов перекисного окисления липидов приводит к развитию окислительного, или оксидативного, стресса, который расценивается в настоящее время как один из ведущих факторов прогрессирования миопии и развития ее осложнений. Следовательно, лечение близорукости у детей должно проводиться с учетом коррекции оксидативного статуса [13, 14].

Большинство веществ с антиоксидантной активностью не синтезируется в организме человека, а поступает в него в основном алиментарным путем [1]. Одним из путей восполнения недостаточного поступления витаминов с пищей является технологическая модификация пищевых продуктов, а также включение в рацион витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

В настоящее время в России лишь менее половины детей младше 13 лет потребляют мультивитаминные комплексы [3, 4]. Среди подростков эта доля еще меньше. Между тем доказано, что дополнительный прием детьми витаминов не только приводит к улучшению витаминного статуса и уменьшению частоты заболеваемости, но и сопровождается улучшением когнитивных функций [15, 16].

Одна из особенностей минерального обмена у детей состоит в том, что процессы поступления в организм минеральных веществ и их выведение не уравновешены. Рост и развитие ребенка требуют интенсивного поступления эссенциальных веществ [17]. В связи с этим, применительно к реалиям российской действительности, целесообразно говорить о необходимости трофической поддержки пациентов с помощью нутрицевтиков [17, 18], в том числе в детской офтальмологической практике [19]. Для достижения цели все лечебные и особенно профилактические мероприятия следует начинать в раннем детском и дошкольном возрасте [11].

ПОТРЕБЛЕНИЕ С ПИЩЕЙ ВЕЩЕСТВ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕТЧАТКИ, ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО АНКЕТИРОВАНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Мы проводили анкетирование родителей детей с миопией с целью изучения их отношения к проблеме миопии, назначаемым методам лечения, диете и приему ВМК. В ходе анкетирования оценивалась частота употребления продуктов питания, содержащих каротиноиды, витамины С, Е, D, таурин, цинк, селен, ликопин, антоцианы, детьми и подростками с подтвержденным диагнозом «миопия» или «миопический астигматизм».

Был проведен опрос 200 пациентов детского и подросткового возраста, а также их родителей (если дети сами

не могли ответить на вопросы анкеты). Средний возраст составил $12,5 \pm 2,4$ года, доля мальчиков — 42%, девочек — 58% от общего количества опрошенных лиц. Пациенты были отнесены к группе «сознательных», т. к. многие дети, участвующие в исследовании, пользовались средствами контроля миопии (ортокератологические линзы, мягкие дефокусные линзы, очковые дефокусные линзы), а также следили за своим здоровьем, вели активный образ жизни, занимались в спортивных секциях.

Опрос проводился по специально разработанной оригинальной анкете-опроснику, в которой были перечислены продукты питания, содержащие необходимые для нормального функционирования клеток сетчатки каротиноиды (лютеин и зеаксантин), витамины С, Е, D, таурин, цинк, селен, ликопин, антоцианы. Анкета предусматривала регистрацию употребления продуктов питания из списка в предшествующий опросу месяц. На вопрос «Как часто Ваш ребенок (Вы, если являетесь ребенком или подростком) употребляли следующие продукты?» предлагались следующие варианты ответов: «Каждый день», «1–3 раза в неделю», «1–2 раза в месяц», «Не употребляю вообще». Также опрашивали пациентов относительно применения ими каких-либо ВМК.

В данной статье мы представим результаты опроса пациентов относительно употребления ими продуктов, содержащих каротиноиды, таурин, витамин D.

Каротиноиды

Пигменты желтого пятна в основном состоят из лютеина и его структурного изомера зеаксантина. Лютеин — один из немногих каротиноидов, который в больших количествах содержится в желтом пятне. Поскольку синтез лютеина в организме человека невозможен, его можно получить только с пищей. Макулярные пигменты, в том числе лютеин, концентрируются в аксонах фоторецепторов слоя нервных волокон Генле и во внешних сегментах палочек, где они легко подвергаются окислительному воздействию. Несколько фундаментальных и клинических исследований показали, что каротиноиды обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Это позволяет предположить, что лютеин и зеаксантин играют важную роль в защите фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки от окислительного повреждения, вызванного светом, поглощая активные формы кислорода и нейтрализуя вредный синий свет. Также специалисты отмечают особую чувствительность детей к потенциально повреждающему действию синего и УФ-спектра излучения. Степень влияния излучения связана с особенностями детского глаза — их зрачки шире, чем у взрослых, и их прозрачные хрусталики до 10 лет пропускают 70–75% УФ-потока [20]. Аналогичный показатель у 30-летнего человека составляет примерно 10%, что обосновывает раннее начало применения защитных средств и приема лютеина и зеаксантина для уменьшения повреждений сетчатки [20–22].

Чрезмерное удлинение глазного яблока при миопии приводит к последующему снижению оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) в макулярной зоне, что может вызывать развитие миопической макулопатии у данной группы пациентов. В нескольких наблюдательных исследованиях, в которых изучалась зависимость между ОПМП и аксиальной длиной глаза, была выявлена значимая обратная связь между более высокими значениями дли-

ны глаза, которые являются основным фактором, предрасполагающим к возникновению осложнений миопии у пациентов с более низким уровнем пигментов макулы, включая лютеин и зеаксантин [23].

В группе пациентов с аксиальной длиной глаза более 26 мм была зарегистрирована значительная обратная корреляция между ОПМП и аксиальной длиной глазного яблока [24]. Авторы пришли к выводу о положительной корреляции между толщиной центральной части сетчатки и ОПМП и значимой отрицательной корреляции между толщиной центральной части сетчатки и длиной глазного яблока. Таким образом, у близоруких людей с более высокими цифрами длины глаза центральная часть сетчатки тоньше, а ОПМП — ниже [25].

Известно, что у пациентов с близорукостью и низким уровнем ОПМП выше вероятность появления лаковых трещин сетчатки. Эти изменения — одно из осложнений миопии высокой степени, они характеризуются разрывом мембраны Бруха и пигментного эпителия сетчатки и являются местом развития хориоидальной неоваскуляризации [24].

Проведено немало исследований о влиянии лютеина на ОПМП. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что добавки с лютеином значительно повышают уровень ОПМП за 6 мес. и могут применяться для предотвращения потери пигментов макулы у пациентов с миопией средней и высокой степени [26]. Одного приема каротиноидов может быть недостаточно для повышения уровня ОПМП [27].

Витаминно-минеральные комплексы, содержащие, помимо лютеина и зеаксантина, в своем составе комплекс антиоксидантов (витамин С, Е, селен и цинк), способствовали более быстрому увеличению ОПМП, тем самым снижали риски развития осложнений со стороны макулы, хотя при раздельном приеме каждого из этих компонентов значительного защитного эффекта не наблюдалось [28, 29].

Содержание лютеина и зеаксантина в тканях сетчатки определяет ОПМП и зависит, в свою очередь, от алиментарного поступления данных каротиноидов. Их основными пищевыми источниками являются овощи и фрукты [29], а также биологически активные добавки (БАД) к пище [30].

Яичные желтки также являются источником лютеина и зеаксантина, поскольку высокое содержание жира в яйцах повышает биодоступность каротиноидов, хотя их содержание в желтках яиц меньше, чем в овощах и фруктах. Яичный желток является богатым источником ксантофиллов и потенциально может улучшить биодоступность каротиноидов [31].

Несколько плацебо-контролируемых исследований показали, что применение лютеина и зеаксантина улучшает когнитивные функции, память, беглость речи у взрослых и детей [32, 33].

Согласно опросу подавляющее большинство детей и подростков довольно редко употребляют овощи, содержащие каротиноиды, — от 1–3 раз в неделю до 1–2 раз в месяц, что является недостаточным (табл. 1).

Морковь большинство пациентов употребляют чаще — 1–3 раза в неделю, что связано, по нашему мнению, с известной многим информацией о том, что этот овощ способствует сохранению хорошего зрения. Однако в беседе с пациентами мы выяснили, что большинство опрошенных не знает о том, что каротиноиды, в том числе из моркови,

Таблица 1. Распределение респондентов в зависимости от употребления ими продуктов, содержащих каротиноиды, n (%)
Table 1. Distribution of responders depending on consumption of food products containing carotenoids, n (%)

Продукт Food product	Каждый день Every day	1–3 раза в неделю 1–3 times a week	1–2 раза в месяц 1–2 times a month	Не употребляю вообще Out of use
Шпинат, петрушка, салат латук, салат листовой Spinach, parsley, lettuce, nonheading lettuce	15 (7,5)	47 (23,5)	42 (21)	96 (48)
Тыква / Pumpkin	0	2 (1)	22 (11)	176 (88)
Морковь / Carrot	18 (9)	84 (42)	48 (24)	50 (25)
Различные виды капусты / Brassica spp.	2 (1)	43 (21,5)	79 (39,5)	76 (38)
Зеленый горошек, стручковая фасоль, кукуруза Green peas, green beans, corn	4 (2)	34 (17)	75 (37,5)	87 (43,5)
Яйца куриные / Chicken eggs	45 (22,5)	102 (51)	31 (15,5)	22 (11)

значительно лучше усваиваются с жирами (сметана, сливки и др.). Некоторые овощи с особенно высоким содержанием лютеина и зеаксантина, такие как тыква, листовые овощи, половина опрошенных не употребляет вообще. Исключением является яйцо куриное, желток которого содержит каротиноиды, но в меньшем количестве, чем в растительных продуктах. Более половины опрошенных употребляют яйца 1–3 раза в неделю.

Согласно результатам исследования Л.А. Хавовой [34], опубликованным в 2008 г., дети в среднем употребляли каротиноиды недостаточно — 32% от рекомендуемых величин. Содержание каротиноидов в сыворотке крови у 74% обследованных детей находилось на уровне нижней границы нормы. К сожалению, за прошедшие годы ситуация с питанием и употреблением каротиноидов у детей заметно не улучшилась. Наши пациенты не стали употреблять больше продуктов, содержащих каротиноиды. Существуют пищевые семейные привычки, сезонные особенности российского климата, которые негативно влияют на частоту употребления полезных продуктов, особенно растительно-го происхождения.

ТАУРИН

Концентрация таурина в сетчатке выше, чем в любой другой ткани организма. Внешняя сетчатка, где расположены фоторецепторы и внешний ядерный слой, содержит более 60% присутствующего в сетчатке таурина. Его дефицит может вызывать окислительный стресс сетчатки, апоптоз и дегенерацию фоторецепторов, а также ганглиозных клеток сетчатки. Действительно, прием таурина в период развития может влиять на развитие органов и общее состояние здоровья во взрослом возрасте [35].

Несколько исследований продемонстрировали необходимость таурина для развития и поддержания нормального функционирования сетчатки [36].

Таурин необходим для развития сетчатки и фоторецепторов, поддержания синаптических связей или антиоксидантной защиты, играет важную роль в фагоцитозе пигментного эпителия сетчатки [37].

Нормальные потребности организма не могут быть удовлетворены только за счет содержания в организме собственного таурина, требуется его поступление с пищей или в составе пищевых добавок [38]. Низкое потребление таурина с пищей снижает усвояемость витамина D у детей [39].

При анализе употребления продуктов, содержащих таурин, можно отметить, что дети и подростки крайне редко употребляют морепродукты (мидии, устрицы), которые являются основным источником таурина, более половины не употребляют их вообще (табл. 2). В основном источником таурина для опрошенных детей являются куриное филе и свинина, в которых таурина значительно меньше, чем в морепродуктах.

ВИТАМИН D

Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется из 7-дегидрохолестерина в эпидермисе кожи под воздействием солнечного света, а также может быть получен из продуктов питания, таких как яйца, молочные продукты и жирная рыба [40]. Для того чтобы получить необходимое количество витамина D, нужно находиться на солнце. Количество солнечных дней в году, например, в Смоленской области, согласно статистике, всего 79. Пребывание детей и подростков на улице в дневное время практически

Таблица 2. Распределение респондентов в зависимости от употребления ими продуктов, содержащих таурин, n (%)
Table 2. Distribution of responders depending on consumption of food products containing taurine, n (%)

Продукт Food product	Каждый день Every day	1–3 раза в неделю 1–3 times a week	1–2 раза в месяц 1–2 times a month	Не употребляю вообще Out of use
Морепродукты / Seafood	1 (0,5)	23 (11,5)	54 (27)	122 (61)
Куриное филе / Chicken fillet	41 (20,5)	125 (62,5)	18 (9)	16 (8)
Свинина, говядина, баранина Pork, beef, mutton	24 (12)	124 (62)	19 (9,5)	33 (16,5)

Таблица 3. Распределение респондентов в зависимости от употребления ими продуктов, содержащих витамин D, n (%)
Table 3. Distribution of responders depending on consumption of food products containing vitamin D, n (%)

Продукт Food product	Каждый день Every day	1–3 раза в неделю 1–3 times a week	1–2 раза в месяц 1–2 times a month	Не употребляю вообще Out of use
Яйцо куриное / Chicken eggs	45 (22,5)	102 (51)	31 (15,5)	22 (11)
Сливочное масло / Butter	49 (24,5)	49 (24,5)	62 (31)	40 (20)
Жирная рыба / Fatty fish	2 (1)	51 (25,5)	62 (31)	85 (42,5)

сводится к нулю, т. к. они в эти часы находятся в школе. Исключение составляет только время каникул. Соответственно, для многих детей источником витамина D становится пища. По результатам проведенного анкетирования, жирную рыбу около половины опрошенных не употребляют вообще, остальные — от 1–3 раз в неделю до 1–2 раз в месяц. Основными источниками витамина D в их рационе являются сливочное масло и куриное яйцо, которые более половины опрошенных употребляют несколько раз в неделю или каждый день (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Наиболее физиологической представляется поддержка растущего организма, испытывающего зрительные перегрузки, с помощью специально подобранных и научно обоснованных комплексов биологически активных веществ. Подобная поддержка способна помочь в предупреждении возможных нарушений функционирования органа зрения [16, 19]. Возможности и, главное, инструменты такой поддержки были обозначены и обоснованы в ходе крупных научных исследований [2, 3].

Количество пациентов, употребляющих ВМК постоянно или нерегулярно, по нашим данным, составило 46%, что согласуется с данными других авторов [3].

Следует отметить, что опрошены были не среднестатистические пациенты, а так называемые «сознательные». Поэтому переносить полученные данные на общую популяцию не представляется возможным. Можно предположить, что у среднего большинства пациентов питание не отличается разнообразием, большинство детей не получает нужное количество витаминов и микроэлементов, необходимых для нормального функционирования сетчатки, на что важно обратить внимание родителей.

Для решения имеющихся проблем в 2024 г. в Российской Федерации был зарегистрирован ВМК — БАД к пище Окувайт® детский, содержащая 15 ключевых компонентов и разрешенная к применению у детей с 3 лет. БАД содержит каротиноиды (лютеин, зеаксантин), антоцианы черники, таурин, витамины D, C, E, микроэлементы (цинк, селен), 6 витаминов группы B. Витамины группы B (B₁, B₃, B₅, B₆, B₉, B₁₂) жизненно необходимы для регенерации окончаний нервных клеток, важны для нормального функционирования нейронов сетчатки [41]. Перечисленные витамины группы B в такой комбинации дополняют и усиливают активность друг друга. В современных реалиях, на фоне дефицита витаминов и минералов, распространенности использования гаджетов с раннего возраста дополнительный прием вита-

минов, минералов дает возможность поддержать клетки сетчатки в условиях возросшей нагрузки [11, 17, 19].

Рекомендации по применению: детям 3–10 лет — по 1 таблетке 1 р/сут во время еды, детям старше 11 лет — по 2 таблетки 1 р/сут во время еды. В упаковке 30 таблеток — этого хватает на 1 мес. приема для детей 3–10 лет. В качестве противопоказаний для приема отмечены: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, нарушение углеводного обмена, сахарный диабет, избыточная масса тела.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению миопии 2024 г.¹ ВМК следует применять регулярно, не менее 3–4 мес. 2 раза в год, учитывая особенности накопления и выведения составляющих компонентов, т. к. из результатов нашего анкетирования следует вывод о том, что получение детьми из пищи таких важных компонентов, как каротиноиды, таурин и витамин D, является недостаточным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо регулярного наблюдения детей и подростков с близорукостью врачом-офтальмологом, применения средств контроля миопии важной является дополнительная нутрицевтическая поддержка, которая обеспечивает полноценность рациона и снижает риск нехватки витаминов. Необходимо фокусировать внимание родителей на полноценном питании детей, а также на применении ВМК. Особенно в нутрицевтической поддержке нуждаются дети и подростки в период роста, а также пациенты в условиях повышенной зрительной нагрузки.

Именно комплексное применение витаминов, микроэлементов и антиоксидантов позволяет получать значимый эффект. Например, БАД к пище Окувайт® детский за счет сбалансированного состава поможет восполнить недостаточное поступление или дефицит антиоксидантов, витаминов и микроэлементов, необходимых для поддержания функционирования сетчатки у близоруких пациентов. ▲

Литература / References

1. Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство / под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Nutrition and clinical dietetics. National guidelines. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., eds. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
2. Коденцова В.М., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(6):478–493. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1831
- Kodentsova V.M., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. The National Program for Optimization of Provision with Vitamins and Minerals of Children in Russia. Summary Review of the Document. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):478–493 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v14i6.183

¹ Клинические рекомендации. Миопия. 2024. (Электронный ресурс.) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_488607/ (дата обращения: 03.10.2024).

3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. и др. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(4):113–124. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00067
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V. et al. Provision of the Russian population with micronutrients and possibilities of its correction. State of the problem. *Problems of Nutrition*. 2017;86(4):113–124 (in Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00067
4. Захарова И.Н., Свиницкая В.И. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике. *Лечащий врач*. 2010;8:45–47.
- Zakharova I.N., Svintsitskaya V.I. Use of antioxidant vitamins in pediatric practice. *Lechashchiy vrach*. 2010;8:45–47 (in Russ.).
5. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(6):30–34. DOI: /10.15690/vsp.v13i6.1198
- Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Borovik T.E. et al. Vitamin D Insufficiency In Children Of Tender Years In Russia: The Results Of A Multi-Centre Cohort Study Rodnichok (2013–2014). *Current Pediatrics*. 2014;13(6):30–34 (in Russ.). DOI: /10.15690/vsp.v13i6.1198
6. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. и др. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(5):32–38.
- Mal'tsev S.V., Shakirova E.M., Safina L.Z. et al. Assessment of Vitamin D Status in Children and Adolescents. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2014;93(5):32–38 (in Russ.).
7. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой. О misconceptions и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis. About misconceptions and other monsters. Moscow: MCNO; 2013 (in Russ.).
8. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Сафронова А.И. и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста неинвазивными методами. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(3):119–124.
- Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Safronova A.I. et al. Assessment of vitamin status of preschool children using non-invasive methods. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2016;95(3):119–124 (in Russ.).
9. Либина И.И., Мелихова Е.П., Попов М.В. Исследование влияния электронных устройств на состояние здоровья студентов медицинского вуза. Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 5. Психологическое здоровье молодежи. Роль информационных технологий. М.: Научная книга; 2019.
- Libina I.I., Melikhova E.P., Popov M.V. Study of the impact of electronic devices on the health of medical students. In: Youth health: new challenges and perspectives. Vol. 5. The psychological health of young people. The role of information technology. Moscow: Nauchnaya kniga; 2019 (in Russ.).
10. Ушаков И.Б., Попов В.И., Скоблина Н.А., Маркелова С.В. Длительность использования мобильных электронных устройств как современный фактор риска здоровью детей, подростков и молодежи. *Экология человека*. 2021;7:43–50.
- Ushakov I.B., Popov V.I., Skobolina N.A., Markelova S.V. Duration of use of mobile electronic devices as a modern risk factor for the health of children, adolescents and young people. *Human ecology*. 2021;7:43–50 (in Russ.).
11. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;2:70–76. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76
- Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2018;2:70–76 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76
12. Schmid K. Myopia Manual: An impartial documentation of all the reasons, therapies and recommendations. Pagefree Publishing; 2018.
13. Francisco B.M., Salvador M., Amparo N. Oxidative stress in myopia. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:750637. DOI: 10.1155/2015/750637
14. Матвеев А.В., Гусева М.Р., Маркова Е.Ю. Коррекция оксидативного стресса и гемодинамических изменений при миопии и нарушениях аккомодации. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012;1:25–28.
- Matveev A.V., Guseva M.R., Markova E.Yu. Correction of oxidative stress and hemodynamic changes in the children presenting myopia and accommodation disorders. *Russian pediatric ophthalmology*. 2012;1:25–28 (in Russ.).
15. Студеникин В.М., Спиричев В.Б., Самсонова Т.В. и др. Влияние дополнительной витаминизации на заболеваемость и когнитивные функции у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2009;7(3):32–37.
- Studenikin V.M., Spirichev V.B., Samsonova T.V. et al. Influence of supplementary vitamins donation on morbidity and cognitive functions in children. *Problems of pediatric nutrition*. 2009;7(3):32–37 (in Russ.).
16. Ковригина Е.С., Панков Д.Д., Ключникова И.В. Применение витаминно-минерального комплекса с разной курсовой длительностью у часто болеющих детей в условиях дневного стационара. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(6):122–128.
- Kovrigina E.S., Pankov D.D., Klyuchnikova I.V. Use of vitamin-mineral complex with different course duration in frequently ill children in day hospital conditions. *Pediatrics. Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2012;91(6):122–128 (in Russ.).
17. Громов И.А., Торшхоева Р.М., Намазова Л.С. Актуальность применения поливитаминов у детей в современной России. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):100–102.
- Gromov I.A., Torshkoeva R.M., Namazova L.S. Relevance of the use of multivitamins in children in modern Russia. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(2):100–102.
18. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей. *Медицинский совет*. 2013;8:94–98.
- Korovina N.A., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Obynochaya E.G. Correction of vitamin and microelement deficiency in children. *Medical Council*. 2013;8:94–98 (in Russ.).
19. Гндоян И.А. Вопросы трофической поддержки в детской офтальмологии. *Офтальмология*. 2020;17(3):309–320. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3-309-320
- Gndoyan I.A. Issues of Supplemental Support in Pediatric Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):309–320 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3-309-320
20. Lin C.W., Yang C.M., Yang C.H. Effects of the Emitted Light Spectrum of Liquid Crystal Displays on Light-Induced Retinal Photoreceptor Cell Damage. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2318. DOI: 10.3390/ijms20092318
21. Ньюсам П.Р., Ромей М.Л., Сегьюти М. и др. Повреждающее действие ультрафиолетового и видимого света на глаза. *Вестник оптометрии*. 2007;3:53–59.
- Newsome P.R., Romeu M.L., Seguti M. et al. Damaging effects of ultraviolet and visible light on the eye. *Bulletin of Optometry*. 2007;3:53–59 (in Russ.).
22. Skobolina N., Shpakou A., Milushkina O. et al. Eye health risks associated with the use of electronic devices and awareness of youth. *Klinika Oczna. Acta Ophthalmologica Polonica*. 2020;2:60–65. DOI: 10.5114/ko.2020.96492
23. Tong N., Zhang W., Zhang Z. et al. Inverse relationship between macular pigment optical density and axial length in Chinese subjects with myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1495–1500. DOI: 10.1007/s00417-012-2225-z
24. Benoudis L., Ingrand P., Jeau J. et al. Relationships between macular pigment optical density and lacquer cracks in high myopia. *J Fr Ophtalmol*. 2016;39:615–621.
25. Veen R.L., Ostendorf S., Hendrikse F., Berendschot T.T. The optical density of macular pigment is related to the thickness of the macula. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:836–841. DOI: 10.1177/112067210901900524.150
26. Yoshida T., Takagi Y., Igarashi-Yokoi T., Ohno-Matsui K. Efficacy of lutein supplements on macular pigment optical density in highly myopic individuals: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(12):e33280. DOI: 10.1097/MD.00000000000033280
27. Sasamoto Y., Gomi F., Sawa M. et al. Effect of 1-year lutein supplementation on macular pigment optical density and visual function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(12):1847–1854. DOI: 10.1007/s00417-011-1780-z
28. Gopinath B., Liew G., Russell J. et al. Intake of key micronutrients and food groups in patients with late-stage age-related macular degeneration compared with age-sex-matched controls. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(8):1027–1031. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309490
29. Tan J.S., Wang J.J., Flood V. et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(2):334–341. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.083
30. Khoo H.E., Prasad K.N., Kong K.W. et al. Carotenoids and their isomers: color pigments in fruits and vegetables. *Molecules*. 2011;16(2):1710–1738. DOI: 10.3390/molecules16021710
31. Blesso C.N., Andersen C.J., Bolling B.W., Fernandez M.L. Egg intake improves carotenoid status by increasing plasma HDL cholesterol in adults with metabolic syndrome. *Food Funct*. 2013;4(2):213–221. DOI: 10.1039/c2fo30154g
32. Johnson E.J. A possible role for lutein and zeaxanthin in cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(5):1161S–5S. DOI: 10.3945/ajcn.112.034611
33. Lopresti A.L., Smith S.J., Drummond P.D. The Effects of Lutein and Zeaxanthin Supplementation on Cognitive Function in Adults With Self-Reported Mild Cognitive Complaints: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Front Nutr*. 2022;9:843512. DOI: 10.3389/fnut.2022.843512
34. Хавава Л.А. Анализ эффективности витаминно-минерального комплекса при зрительных нарушениях у детей младшего школьного возраста. Здоровый образ жизни — основополагающий фактор укрепления здоровья, профилактики и лечения заболеваний: Сб. матер. межвуз. конф. Смоленск: Изд-во СГМА; 2008.
- Khavova L.A. Analysis of the effectiveness of a vitamin-mineral complex for visual impairment in children of primary school age. Healthy lifestyle is a fundamental factor in strengthening health, preventing and treating diseases, collection of materials from inter-university conf. Smolensk: Publishing House of SGMA; 2008.
35. Tochitani S. Taurine: A Maternally Derived Nutrient Linking Mother and Offspring. *Metabolites*. 2022;12(3):228. DOI: 10.3390/metabol12030228
36. Di Pierdomenico J., Martínez-Vacas A., Picaud S. et al. Taurine: an essential amino sulfonic acid for retinal health. *Neural Regen Res*. 2023;18(4):807–808. DOI: 10.4103/1673-5374.353491
37. Martínez-Vacas A., Di Pierdomenico J., Gallego-Ortega A. et al. Systemic taurine treatment affords functional and morphological neuroprotection of photoreceptors and restores retinal pigment epithelium function in RCS rats. *Redox Biol*. 2022;57:102506.
38. Vitvitsky V., Garg S.K., Banerjee R. Taurine Biosynthesis by Neurons and Astrocytes. *J Biol Chem*. 2011;286:32002–32010. DOI: 10.1074/jbc.M111.253344
39. Zamboni G., Piemonte G., Bolner A. et al. Influence of dietary taurine on vitamin D absorption. *Acta Paediatr*. 1993;82(10):811–815. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb17616.x
40. Chan H.N., Zhang X.J., Ling X.T. et al. Vitamin D and Ocular Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23:4226. DOI: 10.3390/ijms23084226.102
41. Педанова Е.К. Нутрицевтики при возрастной макулярной дегенерации: оптимизация состава с прицелом на безопасность. *Офтальмология*. 2022;19(1):179–187. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-1-179-187
- Pedanova E.K. Nutraceuticals for Age-Related Macular Degeneration: Formulation Optimization Focused on Safety. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):179–187 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2022-1-179-187

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Малахова Анна Ивановна — к.м.н., главный внештатный офтальмолог министерства здравоохранения Смоленской области, врач-офтальмолог взрослого офтальмологического отделения ОГБУЗ СОКБ; 214018, Россия, г. Смоленск, пр-т Гагарина, д. 27; ORCID iD 0000-0002-0181-9873

Ершов Антон Валерьевич — д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-5758-8552

Быстревская Анна Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28; ORCID iD 0000-0002-5478-6040

Источник финансирования: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бауш Хелс». Позиция авторов статьи может отличаться от позиции компании ООО «Бауш Хелс».

Контактная информация: Малахова Анна Ивановна, e-mail: gloft67@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.10.2024.

Поступила после рецензирования 31.10.2024.

Принята в печать 26.11.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Anna I. Malakhova — C. Sc. (Med.), Chief Freelance Ophthalmologist of the Ministry of Health of the Smolensk Region, Ophthalmologist of Adult Ophthalmological Department, Smolensk Regional Clinical Hospital; 27, Gagarin Ave., Smolensk, 214018, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0181-9873

Anton V. Ershov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Pathophysiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5758-8552

Anna A. Bystrevskaya — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Eye Diseases, Smolensk State Medical University; 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5478-6040

Financial Disclosure: the paper was prepared with the support of Bausch Health LLC. The authors' point of view may differ from that of Bausch Health LLC.

Contact information: Anna I. Malakhova, e-mail: gloft67@mail.ru

There is no conflict of interest.

Received 08.10.2024.

Revised 31.10.2024.

Accepted 26.11.2024.



КОМПЛЕКСНАЯ ЗАБОТА О ДЕТСКОМ ЗРЕНИИ НА 360°

3+

ДС МГ RU.001.П5333 от 19.07.2024,
RU.77.99.32.003.R.000656.03.24 от 21.03.2024



Лютеин, зеаксантин, антоцианы черники
для поддержания здоровья детских глаз



Таурин для дополнительной поддержки
зрения при высоких нагрузках



6 витаминов группы В
для поддержания нервных структур глаз



15

КОМПОНЕНТОВ
для поддержания здоровья
детских глаз

RUS-OPH-OCU-OCU-08-2024-5211

Реклама. ООО «Бауш Хелс». БАД к пище Окувайт® детский.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, нарушение углеводного обмена, сахарный диабет, избыточная масса тела.
Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом-педиатром.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

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:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов.
3. Официальное сокращенное название учреждения/учреждений, в котором выполнялась работа. Принадлежность авторов к конкретному учреждению должна быть обозначена соответствующей цифрой.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора (номер телефона и адрес электронной почты), ответственного за связь с редакцией.
5. Сведения об авторах: Ф.И.О. полностью, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, ORCID iD.
6. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Информация, описанная в пп. 1–6, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

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 <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, таблиц и рисунков 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: article@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.

Title page:

1. A title of the article. The title should not contain abbreviations, acronyms and trade (proper) names of drug products and medical equipment.
2. Last names and initials of authors.
3. Full name of an institution (s) hosting the study. Denote an author affiliation by an appropriate figure.
4. Full name and full contact information (telephone number and e-mail) of the author responsible for communication with the editorial office.
5. About the authors: full names, academic degree, academic rank, position, affiliation, and ORCID iD.
6. Funding sources (grants, equipment, drug products or all of the above). Also, please declare a potential 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/JG.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: article@doctormedia.ru.



КАТАЛИН / ПИРЕНОКСИН

НЕ СТАРЕЕМ ГЛАЗАМИ

- + Оригинальный японский препарат для медикаментозного лечения катаракты
- + Поддерживает функцию хрусталика у пациентов 40+
- + Одобрен в 17 странах*

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ: Торговое название препарата: КАТАЛИН®/CATALIN®. Лекарственная форма: таблетки для приготовления глазных капель 0,75 мг в комплекте с растворителем. МНН или группировочное название пиреноксин. Фармакотерапевтическая группа: катаракты средство лечения. Показания к применению: начальные этапы старческой катаракты. Способ применения и дозы: применять только путем закапывания. Непосредственно перед использованием растворить одну таблетку в 15 мл растворителя и закапывать в конъюнктивальный мешок по 1–2 капли раствора 3–5 раз в день.

* <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-857-863>, журнал "Офтальмология", том 19, №4, с. 857

Производитель: СЭНДЗЮ ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД. Завод Карацу 4228-1, Аза Кадота, Ииши, Карацу-ши, Сага-кен, Япония.

Представительство в России / Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Экс севен Клиникал энд Фармасьютикалс ресеч» 194156, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Светлановское, пр-кт Энгельса, д. 27, литера Т, помещ. 41Н. Тел.: +7-800-777-31-57.

НАКВАН / БРОМФЕНАК

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЯПОНСКИЙ НПВП

- + Купирует миоз, боль и воспаление
- + Подходит для длительного применения

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ: Регистрационный номер: ЛП-004224-100222. Торговое наименование: НАКВАН® МНН: бромфенак Лекарственная форма: капли глазные Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) Код АТХ: S01BC11. Показания к применению: симптоматическое лечение неинфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза, в том числе воспаления после офтальмологических операций. Способ применения и дозы: По 1–2 капли препарата НАКВАН® в конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки. Курс лечения определяется лечащим врачом. Условия отпуска: по рецепту.

SENJU



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.