



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА: **Глаукома**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Результаты докоррекции методами LASIK и ФРК на артифакичных глазах в зависимости от типа имплантированной ИОЛ**
Е.П. Гурмизов, К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова, А.Ю. Цыганков 67

- Клинический опыт применения рекомбинантной проурокиназы у пациентов с сочетанной патологией глазного дна при сахарном диабете 2 типа**
Л.К. Мошетова, Ю.Б. Слонимский, И.В. Воробьева, А. Дгебуадзе, О.В. Агафонова, Е.П. Дельвер, А.А. Белогуров 73

ОБЗОРЫ

- Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы**
В.П. Еричев, А.Л. Онищенко, А.В. Куроедов, С.Ю. Петров, А.Ю. Брежнев, А.А. Антонов, А.А. Витков, Ю.К. Мураховская 81

- Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы**
В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.В. Волжанин, Д.М. Сафонова, Т.В. Яременко, С.А. Казарян 87

- Пролонгация гипотензивного эффекта антиглаукомной хирургии**
И.Б. Алексеев, А.И. Самойленко, А.К. Айларова 93

- Изменения глазного дна при патологической миопии**
Г.А. Маркосян, Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова, М.В. Максимова 99

- Фармакотерапия ВМД: обзор новых тенденций**
И.А. Королева, А.А. Гветадзе, Т.Б. Романова 105

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Клинические апробированные методы лечения рефрактерной глаукомы**
Т.А. Жигальская, О.И. Кривошеина 110

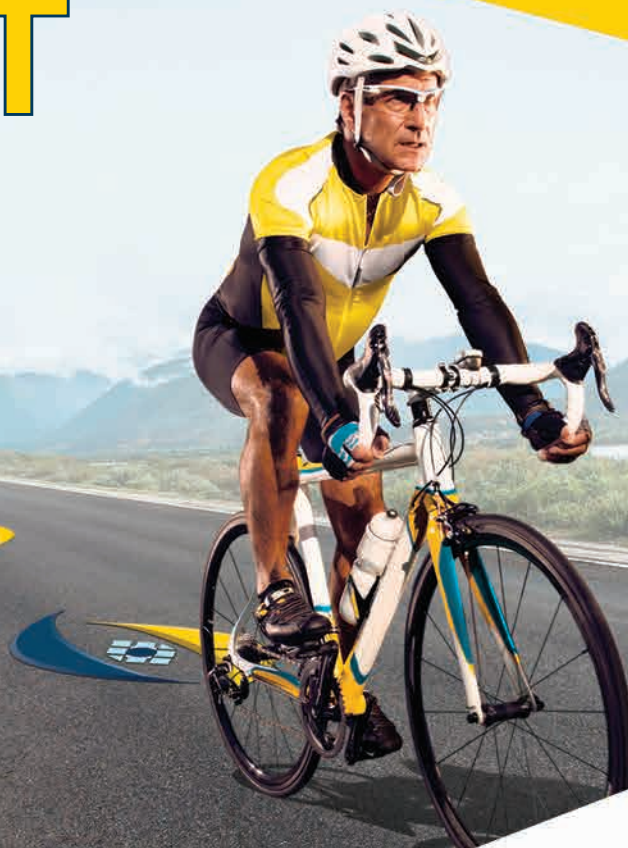
- Дисфункция эндотелиального слоя роговицы: этиопатогенез и современные подходы к лечению**
С.В. Труфанов, Е.П. Саловарова 116



вВМД | ДМО | ОВС | мХНВ



МОЩНЫЙ СТАРТ надежный ПУТЬ



АО «БАЙЕР»
107113, Россия, Москва
Ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 234 20 00
www.bayer.ru

 **ЭЙЛЕА®**
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)

ЭЙЛЕА® / EYLEA®

Торговое наименование препарата: Эйлеа® / Eylea®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Afibercept. **Лекарственная форма:** раствор для интравитреального введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению:** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы:** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие:** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Часто:** разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. **Регистрационный номер:** ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 10.12.2018. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдан регистрационный удостоверение:** Байер АГ, Леверкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД.
вВМД – «влажная» форма возрастной макулярной дегенерации; ДМО – диабетический макулярный отек;
ОВС – окклюзия вены сетчатки; мХНВ – миопическая хориоидальная неоваскуляризация

PP-EYL-RU-0013-1

Реклама



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Interregional public organization «Glaucoma Society»



MAIN TOPIC: Glaucoma

ORIGINAL ARTICLES

- The outcomes of residual ametropia correction by LASIK and PRK on pseudophakic eyes depending on IOL model**
E.P. Gurmizov, K.B. Pershin, N.F. Pashinova, A.Yu. Tsygankov 67
- Clinical experience with recombinant prourokinase for complex retinal diseases in type 2 diabetes**
L.K. Moshetova, Yu.B. Slonimsky, I.V. Vorobyeva, A. Dgebuadze, O.V. Agafonova, E.P. Delder, A.A. Belogurov 73

REVIEWS

- Ophthalmic risk factors for primary open angle glaucoma**
V.P. Erichev, A.L. Onishchenko, A.V. Kuroyedov, S.Yu. Petrov, A.Yu. Brezhnev, A.A. Antonov, A.A. Vitkov, Yu.K. Murakhovskaya 81
- Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment**
V.P. Erichev, S.Yu. Petrov, A.V. Volzhanin, D.M. Safonova, T.V. Yaremenko, S.A. Kazaryan 87
- Prolonging IOP-lowering effect of glaucoma surgery**
I.B. Alekseev, A.I. Samoylenko, A.K. Aylarova 93
- The fundus changes in pathological myopia**
G.A. Markosian, E.P. Tarutta, N.A. Tarasova, M.V. Maximova 99
- Pharmacotherapy for AMD: state-of-the-art**
I.A. Koroleva, A.A. Gvetadze, T.B. Romanova 105

CLINICAL PRACTICE

- Clinically approved treatments for refractory glaucoma**
T.A. Zhigalskaya, O.I. Krivosheina 110
- Corneal endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis, and current treatment approaches**
S.V. Trufanov, E.P. Salovarova 116



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****АЛЕКСЕЕВ Владимир Николаевич**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Vladimir N. ALEKSEEV, Professor, St. Petersburg, Russia**АСТАХОВ Юрий Сергеевич**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Yuriy S. ASTAKHOV, Professor, St. Petersburg, Russia**БИКБОВ Мухаррам Мухтарамович**, чл.-корр. АН РБ, профессор, директор УфНИИ ГБ, Уфа, Россия
Mukharram M. BIKBOV, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of Eye Diseases Institute, Ufa, Russia**БОТАБЕКОВА Турсунгуль Кобжасаровна**, чл.-корр. АМН К, профессор, Алматы, Казахстан
Tursungul K. BOTABEKOVA, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Kazakhstan, Professor, Almaty, Kazakhstan**БРЖЕСКИЙ Владимир Всеволодович**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Vladimir V. BRZHESKIY, Professor, St. Petersburg, Russia**БРОВКИНА Алевтина Федоровна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Alevtina F. BROVKINA, Academician of the Russian Academy Science, Professor, Moscow, Russia**ВЕСЕЛОВСКАЯ Зоя Федоровна**, чл.-корр. НАМН Украины, профессор, Киев, Украина
Zoya F. VESELOVSKAYA, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Kiev, Ukraine**ЗОЛОТАРЕВ Андрей Владимирович**, профессор, директор НИИ ГБ СамГМУ, Самара, Россия
Andrey V. ZOLOTAREV, Professor, Director of Eye Diseases Institute, 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, Республика Крым
Nanuli V. IVANOVA, Professor, Simferopol, Republic of Crimea**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, Azerbaijan**ЛИБМАН Елена Соломоновна**, профессор, Москва, Россия
Elena S. LIBMAN, Professor, Moscow, Russia**МОШЕТОВА Лариса Константиновна**, академик РАН, профессор, ректор РМАПО, Москва, Россия
Larisa K. MOSHETOVA, Professor, Academician of the Russian Academy Science, Rector of RMPA, 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**ЩУКО Андрей Геннадиевич**, профессор, директор ИФ МНТК «МГ», Иркутск, Россия
Andrey G. SHCHUKO, Professor, Director of Irkutsk Branch of Eye Microsurgery Institute, Irkutsk, Russia**DADA Tanuj**, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India**GARWAY-HEATH David**, Professor of Ophthalmology, London, Great Britain**HARRIS Alon**, Professor of Ophthalmology, Indiana, USA**HOLLO Gabor**, Professor of Ophthalmology, Budapest, Hungary**KONSTAS Anastasios**, Professor of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece**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**TUULONEN Anja**, Professor of Ophthalmology, Tampere, Finland**WEINREB Robert**, Professor of Ophthalmology, San Diego, USA**YUCEL Yeni**, Professor of Ophthalmology, Toronto, Canada**КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ** научно-клиническое рецензируемое издание
Том 19, №2, 2019**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:** http://www.rmj.ru**Главный редактор:** профессор Е.А. Егоров**Координатор проекта:** А.М. Шутая**Научный редактор:** к.м.н. Ж.Г. Оганезова**Редактор-корректор:** Т.В. Дека**Дизайн:** Д.Б. Баранов, В.В. Рочев**Распространение:** М.В. Казаков, Е.А. Шинтияпина, 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 № 259685. 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 Перечень ВАК**Импакт-фактор РИНЦ 2017 — 0,776**

Дата выхода в свет 27.05.2019

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY**Vol. 19, №2, 2019****Founder LLC "Russian Medical Journal"****Publisher and Editorial Office LLC "Meditsina-Inform"**

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru**URL:** http://www.rmj.ru**Editor-in-Chief:** Evgeniy A. Egorov**Project Coordinator:** Alexandra M. Shutaya**Scientific editor:** Janna G. Oganezova**Proof-reader:** Tatiana B. Decka**Design:** Dmitry B. Baranov, Vladimir V. Rochev**Distribution:** Mikhail V. Kazakov, Elena A. Shintyapina, Elena V. Fedorova**Technical support and Internet version:** Konstantin V. Bogomazov**Printed:** LLC «Viva Star» Address: 20-3, Elektrozavodskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation

Order No. 259685. 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"

Date of issue: 27/05/2019

Результаты докоррекции методами LASIK и ФРК на артификальных глазах в зависимости от типа имплантированной ИОЛ

Е.П. Гурмизов¹, К.Б. Першин², Н.Ф. Пашинова², А.Ю. Цыганков²

¹ООО «ДЦ «Зрение», Санкт-Петербург, Россия

²ООО «СовМедТех», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: вопросам безопасности и предсказуемости применения лазерных рефракционных вмешательств для коррекции остаточных аметропий после хирургических операций с имплантацией ИОЛ посвящено значительное количество работ. В связи с относительной редкостью больших сравнительных исследований, посвященных докоррекции аметропий после факэмульсификации катаракты методами LASIK и фторорефракционной кератэктомии (ФРК), в литературе нами был проведен поиск в русскоязычных и англоязычных базах за все время существования методики лазерной коррекции (около 20 лет).

Цель исследования: анализ результатов докоррекции остаточных аметропий методами LASIK и ФРК на псевдофакичных глазах в зависимости от вида ранее имплантированной ИОЛ.

Материал и методы: в проспективное открытое исследование вошли 57 пациентов (77 глаз), которым первым этапом была проведена факэмульсификация катаракты (n=37) или рефракционная линзэктомия (n=40) с имплантацией различных моделей ИОЛ. Из общего количества пациентов мужчины составили 45,6%, женщины — 54,5%. Средний возраст пациентов составил 50,8±13,9 года. Операции LASIK (n=70; 91,1%) и ФРК (n=7; 8,9%) осуществляли по стандартной методике. В 6 (7,6%) случаях проводили фемтолазерное сопровождение лазерной коррекции. В послеоперационном периоде у всех пациентов применяли препарат гиалуроновой кислоты Окутиарз®. Рефракция цели составила от -0,25 до 0,25 дптр в большинстве (97,5%) случаев. По типу ранее имплантированных ИОЛ выделяли группу I (сферические и асферические монофокальные ИОЛ, 38 глаз) и группу II (мультифокальные ИОЛ, 39 глаз). Исследуемые группы были сопоставимы по всем анализируемым параметрам (p>0,05), за исключением цилиндрического компонента рефракции (-1,45±0,43 в группе I и -0,4±0,29 в группе II, p=0,046). Период наблюдения пациентов составил от 6 до 9 мес.

Результаты исследования: в группе I отмечено статистически значимое (p<0,05) увеличение некорригированной остроты зрения вдаль (НКОЗд) с 0,31±0,14 до 0,72±0,22. Целевая рефракция ±0,5 дптр достигнута в 81,6% случаев (n=31). Отмечено значимое (p<0,05) снижение цилиндрического компонента рефракции через 6 мес. наблюдений (-1,45±0,43 дптр и -0,18±0,80 дптр соответственно). У пациентов группы II отмечена аналогичная динамика НКОЗд (0,43±0,17 и 0,80±0,18 в до- и послеоперационном периоде соответственно, p<0,05). Рефракция цели достигнута в 82,1% случаев (n=32).

Заключение: показана возможность применения LASIK и ФРК для докоррекции остаточных аметропий на псевдофакичных глазах. Эффективность метода для достижения целевой НКОЗд не зависела от вида имплантированной ИОЛ. Различия показаны только для величины цилиндрического компонента рефракции. Частота достижения рефракции цели в группах достоверно не различалась.

Ключевые слова: артификация, LASIK, ФРК, фемтоLASIK, докоррекция, остаточные аметропии, Окутиарз.

Для цитирования: Гурмизов Е.П., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Результаты докоррекции методами LASIK и ФРК на артификальных глазах в зависимости от типа имплантированной ИОЛ. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):67–72.

The outcomes of residual ametropia correction by LASIK and PRK on pseudophakic eyes depending on IOL model

E.P. Gurmizov¹, K.B. Pershin², N.F. Pashinova², A.Yu. Tsygankov²

¹LLC "Diagnostic Center "Vision", St. Petersburg, Russian Federation

²LLC "SovMedTech", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: multiple studies discuss safety and predictability of laser refractive surgery to correct residual ametropia after IOL implantation. Considering few large comparative studies on ametropia correction by LASIK and photorefractive keratectomy (PRK), we have performed a literature search in Russian and English databases throughout the time of existence of laser refractive surgery (about 20 years).

Aim: to analyze the outcomes of residual ametropia correction by LASIK and PRK on pseudophakic eyes depending on IOL model.

Patients and Methods: 57 patients (77 eyes) after cataract surgery (n=37) or refractive lens exchange (n=40) were enrolled in this prospective open study. 45.6% were women and 54.5% were men. Mean age was 50.8±13.9 years. LASIK (n=70, 91.1%) and PRK (n=7, 8.9%) were performed using standard protocols. Postoperatively, all patients were prescribed with hyaluronic acid-containing eye drops Ocutears®. In most patients (97.5%), target refraction was ±0.25 D. Spherical and aspherical monofocal IOLs were implanted on 38 eyes (group I),

multifocal IOLs were implanted on 39 eyes (group II). The groups were similar in all parameters ($p>0.05$) excepting cylindrical component (-1.45 ± 0.43 D in group I and -0.4 ± 0.29 D in group II, $p=0.046$). Follow-up was 6 to 9 months.

Results: in group I, uncorrected visual acuity (UCVA) significantly improved from 0.31 ± 0.14 to 0.72 ± 0.22 ($p<0.05$). Target refraction ±0.5 D was achieved in 81.6% of patients ($n=31$). After 6 months, cylindrical component significantly reduced from -1.45 ± 0.43 D to -0.18 ± 0.80 D. In group II, UCVA significantly improved from 0.43 ± 0.17 to 0.80 ± 0.18 ($p<0.05$). Target refraction was achieved in 82.1% of patients ($n=32$).

Conclusion: residual ametropia after IOL implantation can be corrected by LASIK and PRK. Procedure efficacy in terms of target refraction achievement was independent of IOL model. The differences were demonstrated for cylindrical component only. The rates of target refraction achievement were similar in the groups.

Keywords: pseudophakia, LASIK, PRK, femtoLASIK, correction, residual ametropia, Ocutears.

For citation: Gurmizov E.P., Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. The outcomes of residual ametropia correction by LASIK and PRK on pseudophakic eyes depending on IOL model. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):67–72.

ВВЕДЕНИЕ

Одна из наиболее распространенных офтальмологических операций — факэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) [1, 2]. В настоящее время, помимо широко имплантируемых монофокальных сферических ИОЛ, все большую популярность приобретают ИОЛ премиум-класса, включая асферические, мультифокальные и торические. Отчасти это связано с повышением активного возраста и увеличением требований к коррекции пресбиопии в развитых странах. Достижение удовлетворительной некорригированной остроты зрения вдаль (НКОЗд) и независимости от очковой коррекции относится к основным требованиям пациентов, предъявляемым к хирургии катаракты. В ряде случаев отмечается низкая удовлетворенность пациентов такими операциями, что связано с недостижением целевой рефракции и низкой НКОЗд [3–5]. Оптимальная тактика офтальмохирурга для данных пациентов заключается в докоррекции остаточных аметропий с целью достижения приемлемых рефракционных результатов, что особенно актуально при имплантации ИОЛ премиум-класса.

В клинике на сегодняшний день применяют различные подходы к коррекции остаточной аметропии на псевдофакичных глазах, при этом условно их можно разделить на две группы: роговичные и интраокулярные. Роговичные подходы включают лазерный кератомилез *in situ* (LASIK) и фоторефракционную кератэктомия (ФРК), а интраокулярные — имплантацию добавочных (piggyback) ИОЛ и замену ИОЛ [6, 7]. В литературе описаны преимущества LASIK и ФРК при коррекции небольших сферических и цилиндрических аметропий, добавочных ИОЛ и замены ИОЛ — при коррекции больших сферических аметропий [6–9]. В связи с относительной редкостью больших сравнительных исследований, посвященных докоррекции аметропий после факэмульсификации катаракты методами LASIK и ФРК, в литературе нами был проведен поиск в русскоязычных и англоязычных базах за все время существования методики лазерной коррекции (около 20 лет) с учетом часто имплантировавшихся ранее монофокальных и появившихся в последнее время мультифокальных ИОЛ. Вопросам безопасности и предсказуемости применения лазерных рефракционных вмешательств для коррекции остаточных аметропий после хирургии катаракты [3, 8–16], рефракционной замены ИОЛ [17–20] и имплантации факичных [21] и добавочных [22] ИОЛ посвящено значительное количество работ. Данные исследований, посвященных возможности применения LASIK и ФРК для докоррекции на артифакичных глазах, представлены в таблице 1. Вместе с тем в большинстве работ не указан вид имплантируемой ИОЛ при первом хирургическом вмешательстве.

Цель настоящей работы — анализ результатов докоррекции остаточных аметропий методами LASIK и ФРК на псевдофакичных глазах в зависимости от вида ранее имплантированной ИОЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное открытое исследование вошли 57 пациентов (77 глаз), которым первым этапом была проведена факэмульсификация катаракты ($n=37$) или рефракционная лenseктомия ($n=40$) с имплантацией различных моделей ИОЛ в период 2012–2017 гг. Из общего количества пациентов мужчины составили 45,6% ($n=26$), женщины — 54,5% ($n=31$). Средний возраст пациентов составил $50,8\pm13,9$ (19–79) года.

Во всех исследуемых случаях проведено комплексное предоперационное обследование, включающее авторефрактометрию (Tonoref II, Nidek, Япония), визометрию, тонометрию, компьютерную периметрию (HFA-750i, Zeiss, ФРГ), кератотопографию (Pentacam, Oculus, ФРГ), В-сканирование и ультразвуковую пахиметрию (US-400, Nidek, Япония), оптическую когерентную биометрию с определением аксиальной длины глаза, кривизны роговицы и глубины передней камеры (IOL-Master, Zeiss, Германия). Для оценки состояния глазного дна с учетом возможных интра- и послеоперационных осложнений во всех случаях проводили офтальмоскопию в условиях максимального миозина, по показаниям — оптическую когерентную томографию (RTVue-100, Optovue, США).

Операции LASIK ($n=70$; 91,1%) и ФРК ($n=7$; 8,9%) осуществляли по стандартной методике. В 6 (7,6%) случаях проводили фемтолазерное сопровождение лазерной коррекции на приборе FS200 WaveLight (Alcon, США). Диапазон оптической силы имплантированных ранее ИОЛ составил от 13 до 30 дптр ($21,7\pm3,4$). Рефракция цели составила от $-0,25$ до $0,25$ дптр в большинстве (97,5%) случаев, у двоих пациентов — $-1,5$ и $-2,5$ дптр. Период наблюдения пациентов составил от 6 до 9 ($7,1\pm1,2$) мес.

Из сопутствующей офтальмологической патологии в предоперационном периоде отмечали: сочетание ВМД, миопии высокой степени и стафиломы ($n=2$; 2,5%), ЦХРД ($n=12$; 15,2%), глаукому I стадии ($n=1$; 1,2%), амблиопию различного генеза ($n=21$; 26,6%) и дистрофию Фукса ($n=2$; 2,5%).

Все исследованные случаи оценивали монолатерально по следующим параметрам: сферический и цилиндрический компоненты рефракции до и после операции, показатели кератометрии (K_1 и K_2 и соответствующие оси) до и после операции, некорригированная и максимальная корригированная острота зрения вдаль (4 м) (НКОЗд, МКОЗд) до и после операции, наличие интра- и послео-

Таблица 1. Обзор исследований эффективности LASIK и ФПК для докоррекции остаточных аметропий после удаления катаракты и имплантации ИОЛ**Table 1.** Studies of the efficacy of LASIK and PRK to correct residual ametropia after IOL implantation

Журнал, год Journal, year	Авторы Authors	Вид вмеша- тельства Procedure	Количе- ство глаз Eyes, n	ИОЛ IOL	SE до опера- ции, дптр* Pre-op SE, D*	SE после опе- рации, дптр* Post-op SE, D*	НКОЗд>0,5 (%) Distant UCVA > 0.5 (%)	Δ НКОЗд (p) Δ distant UCVA (p)
J Cataract Refract Surg, 1999	Artola et al. [3]	ФПК PRK	30	Н/Д NR	-5,00±2,50	-0,25±0,50	53,3	<0,001
J Cataract Refract Surg, 2000	Patterson et al. [10]	ФПК PRK	20	Н/Д NR	-4,21±2,86 (-1,00; -9,75)	-0,56±2,11 (+3,00; -4,25)	52	<0,001
J Refract Surg, 2001	Ayala et al. [11]	LASIK	22	Н/Д NR	-2,90±1,80 (-0,80; -8,50)	+0,40±0,60 (-0,60; +1,50)	45,4	<0,01
J Cataract Refract Surg, 2005	Kim et al. [12]	LASIK	12	Н/Д NR	-3,08±0,84 (-4,75; -2,00)	-0,54±0,59 (-1,5; -0,5)	91,7	0,001
J Cataract Refract Surg, 2005	Kuo et al. [13]	ФПК PRK	5	Одна силиконовая ИОЛ, остальные ПММА One silicon IOL, PMMA IOLs	-3,73±2,33 (-7,50; -1,88)	-0,45±1,70 (-2,63; +2,13)	60,0	Н/Д NR
		ФПК PRK	6	ПММА ИОЛ PMMA IOL	-2,92±3,03 (-6,50; +0,75)	-1,23±1,20 (-2,75; 0,00)	66,7	Н/Д NR
J Cataract Refract Surg, 2008	Jin et al. [8]	LASIK	28	Н/Д NR	-0,91±1,43	+0,09±0,37	96,0	<0,001
J Cataract Refract Surg, 2009	Muftuoglu et al. [14]	LASIK	85	AcrySof® IQ ReSTOR®	-0,34±0,90 (-2,58; +1,63)	-0,07±0,29 (-1,18; +0,63)	100,0	<0,001
J Refract Surg, 2011	Kamiya et al. [15]	ФПК PRK	88	KS-1TM	-3,16±1,71 (0,00; -7,75)	-1,15±1,10	94,0	Н/Д NR
J Refract Surg, 2013	Fernandez-Buenaga et al. [9]	LASIK	28	Монофокальные ИОЛ Monofocal IOLs	Медиана -0,37 (-1,00; +1,47)	Медиана 0,00 (-0,09; +0,46)	N/A	Н/Д NR
Taiwan J Ophthalmol, 2018	Fan et al. [16]	ФПК PRK	7	Асферические ИОЛ Aspherical IOLs	-0,46±1,06 (-2,00; +1,00)	-0,23±0,36 (-1,00; 0,00)	85,7	0,037
		ФПК PRK	6	Дифракционные мульти- фокальные ИОЛ Diffractive multifocal IOLs	-0,29±1,24 (-2,00; +1,25)	-0,02±0,46 (-0,75; +0,50)	66,7	0,025
		ФПК PRK	5	Торические ИОЛ Toric IOLs	+0,10±0,81 (-0,75; +1,13)	-0,45±0,62 (-1,38; +0,13)	40	0,174

Примечание. * – результаты представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение (интервал значений). ФПК – фоторефракционная кератэктомия, LASIK – лазерный кератомилез in situ, НКОЗд – некорригированная острота зрения вдаль, Н/Д – недоступно, ПММА – полиметилметакрилат, SE – сферический эквивалент рефракции.

Note. * – results are presented as mean value ± standard deviation (range of values). PRK – photorefractive keratectomy, LASIK – laser in situ keratomileusis, UCVA – uncorrected visual acuity, NR – not reported, PMMA – polymethyl methacrylate, SE – spherical equivalent.

перационных осложнений, стабильность положения ранее имплантированной ИОЛ, необходимость ее репозиции. Дополнительно оценивали индекс эффективности и безопасности. Индекс безопасности определен как отношение средней послеоперационной МКОЗ к средней предоперационной МКОЗ. Индекс эффективности определен как отношение средней послеоперационной НКОЗ к средней предоперационной МКОЗ.

Разделение пациентов на группы проводили согласно виду ранее имплантированной ИОЛ. Монофокальные ИОЛ включали различные модели сферических и асферических ИОЛ фирмы Alcon (США). К мультифокальным ИОЛ отнесены AcrySof Restor (Alcon, США), AT LISA tri (Carl Zeiss, ФРГ) и Lentis M-plus 313 (Oculentis, ФРГ). По типу ранее имплантированных ИОЛ выделяли группу I (сферические и асферические монофокальные ИОЛ) и группу II (мультифокальные ИОЛ). Группу I составили 28 пациентов (38 глаз), группу II – 29 пациентов (39 глаз). Основные клинические и функциональные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Исследуемые группы были сопоставимы по всем анализируемым параметрам ($p>0,05$), за исключением цилиндрического компонента рефракции ($-1,45\pm0,43$ в группе I и $-0,4\pm0,29$ в группе II, $p=0,046$).

Во всех исследованных случаях в раннем и позднем послеоперационном периоде был назначен препарат **Окутиарз®** 3–4 р./сут в течение 6 мес. Окутиарз® – препарат гиалуроновой кислоты сверхвысокой молекулярной массы (3,5–3,7 МДа) без консервантов. Гиалуроновая кислота представлена в нем в оптимальной концентрации 0,15%, обеспечивающей пациентам максимальный комфорт без склеивания. Известно, что терапевтической эффективностью обладают растворы гиалуроновой кислоты 0,1–0,3%, однако оптимальной по комфорту для пациента является концентрация 0,15–0,2%. Сверхвысокая молекулярная масса гиалуроновой кислоты в препарате Окутиарз® при этом обеспечивает более продолжительное увлажнение по сравнению с препаратами, содержащими низкомолекулярную гиалуроновую кислоту, а отсутствие консервантов в его составе позволяет избежать дополни-

Таблица 2. Общая характеристика пациентов до операции в зависимости от вида имплантированной ИОЛ**Table 2.** Preoperative characteristics of patients depending on IOL model

Показатель Parameter	Группа I (монофокальные ИОЛ) Group I (monofocal IOLs)	Группа II (мультифокальные ИОЛ) Group II (multifocal IOLs)	P
Возраст (годы) Age (years)	51,6±13,9 (24–79)	50,0±14,1 (19–77)	p>0,05
Пол: муж./жен. Men/Women	11/17	15/14	p>0,05
Вид хирургического вмешательства Surgery:			
УПХ/ RLE	17 (44,7%)	23 (59,0%)	p>0,05
ФЭК/ Phaco	21 (55,3%)	16 (41,0%)	p>0,05
Сферический компонент рефракции, дптр Spherical component, D	0,29±1,47 (-4,25; 2,75)	0,42±1,28 (-2; 3)	p>0,05
Цилиндрический компонент рефракции, дптр Cylindrical component, D	-1,45±0,43 (-4,0; 1,5)	-0,4±0,29 (-3,25; 2,75)	p<0,05
Ось цилиндра, градусы Cylinder axis, degrees	103,2±53,3 (5; 179)	99,0±60,6 (0; 179)	p>0,05
Показатели кератометрии Keratometry			
K1	42,4±2,7 (35,25; 47,75)	42,3±2,08 (37,2; 45,75)	p>0,05
K2	44,3±2,4 (35,25; 47,75)	43,7±1,84 (41; 48,25)	p>0,05
НКОЗд Distance UCVA	0,31±0,14 (0,05; 0,7)	0,43±0,17 (0,1; 0,85)	p>0,05
МКОЗд Distance BCVA	0,83±0,15 (0,5; 1,0)	0,84±0,16 (0,5; 1,0)	p>0,05

Примечание. УПХ – удаление прозрачного хрусталика, ФЭК – факоэмульсификация катаракты, НКОЗд – некорригированная острота зрения вдаль, МКОЗд – максимально корригированная острота зрения вдаль.

Note. RLE – refractive lens exchange, Phaco – cataract phacoemulsification, UCVA – uncorrected visual acuity, BCVA – best-corrected visual acuity.

тельного токсического воздействия на глазную поверхность в послеоперационном периоде.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10.1 (StatSoft, США). Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (SD), минимальных (min) и максимальных (max) значений, размаха вариации Rv (разность max – min). Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использовался t-критерий Стьюдента. При сравнении частот встречаемости признака использовался точный критерий Фишера. Различия между выборками считали достоверными при p<0,05, доверительный интервал – 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе I отмечено статистически значимое (p<0,05) увеличение НКОЗд с 0,31±0,14 до 0,72±0,22. МКОЗд оставалась без изменений в послеоперационном периоде. Не выявлено значимых изменений сферического компонента рефракции (0,21±1,47 дптр до операции и 0,23±0,76 дптр после операции, p>0,1). Рефракция цели достигнута в 81,6% случаев (n=31). Отмечено значимое (p<0,05) снижение цилиндрического компонента рефракции через 6 мес. наблюдений (-1,45±0,43 дптр и -0,18±0,80 дптр соответственно). При анализе показателей кератометрии до и после операции значимых различий выявить не удалось (K1 42,4±2,7 и 42,1±2,6 соответственно; K2 44,3±2,4 и 43,5±2,1 соответственно), что связано

с незначительным корригируемым сферическим компонентом рефракции. НКОЗд больше 0,5 достигнута в 36 случаях из 38 (94,7%). Индекс безопасности в группе I составил 0,99, индекс эффективности – 0,87.

У пациентов группы II отмечена аналогичная динамика НКОЗд (0,43±0,17 и 0,80±0,18 в до- и послеоперационном периоде соответственно, p<0,05). Значимого увеличения МКОЗд не выявлено. Через 6 мес. наблюдений отмечено некоторое снижение сферического (0,42±1,28 и 0,27±0,51 дптр соответственно) и цилиндрического (-0,4±0,29 и -0,17±0,58 дптр соответственно) компонентов рефракции, однако различия не были статистически значимыми (p>0,05). Рефракция цели достигнута в 82,1% случаев (n=32). Анализ динамики показателей кератометрии в группе II также не выявил статистически значимых различий (p>0,1). НКОЗд больше 0,5 достигнута в 38 случаях из 39 (97,4%). Согласно полученным данным индекс безопасности в группе II составил 0,99, индекс эффективности – 0,96, что несколько выше, чем в группе I (p>0,05), и связано с более тщательным отбором пациентов для мультифокальной коррекции.

Сравнительный анализ результатов двух исследуемых групп показал, что при наличии исходных различий в величине цилиндрического компонента рефракции лазерная рефракционная хирургия позволила добиться значимо лучшего снижения данного показателя в группе I по сравнению с таковым в группе II (p<0,05). В обеих группах отмечено значимое (p<0,05) увеличение НКОЗд в послеоперационном периоде. Частота достижения рефракции цели в группах достоверно не различалась (p>0,1).

Полученные нами результаты сопоставимы с данными других авторов. В работе Y.Y. Fan et al. изучали возможность выполнения ФРК для докоррекции у пациентов с ранее имплантированными асферичными, мультифокальными и торическими ИОЛ. Для группы асферичных и мультифокальных ИОЛ, как и в данной работе, показано значимое улучшение НКОЗд и отсутствие изменений сферического и цилиндрического компонентов рефракции [16]. Отсутствие значимых различий величины сферического компонента рефракции в до- и послеоперационном периоде в настоящей работе связано с коррекцией как исходной миопии, так и гиперметропии, что повлияло на средние значения показателя. В нашей работе отмечено значимое снижение цилиндрического компонента рефракции в группе I, а торические ИОЛ в анализ включены не были. Схожие данные получены и в ряде других работ [12, 13]. В подавляющем большинстве случаев в группах I (94,7%) и II (97,4%) достигнута НКОЗд более 0,5, что выше, чем в большинстве аналогичных работ [3, 10, 11, 13], и сопоставимо с результатами, полученными Kim et al. [12], Jin et al. [8] и Muftuoglu et al. [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность применения LASIK и ФРК для докоррекции остаточных аметропий на псевдофакичных глазах. В группе монофокальных ИОЛ отмечено значимое снижение цилиндрического компонента рефракции. Эффективность метода для достижения целевой НКОЗд не зависела от вида имплантированной ИОЛ. Частота достижения рефракции цели в группах достоверно не различалась. Индекс безопасности в группе I составил 0,99, индекс эффективности — 0,87, в группе II — 0,99 и 0,96 соответственно, при этом разница связана с более тщательным отбором пациентов для мультифокальной коррекции. Применение нового препарата гиалуроновой кислоты Окутиарз® обусловило отсутствие клинически значимых изменений глазной поверхности пациентов в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Литература

1. Нероев В.В., Малуugin Б.Э., Трубилин В.Н. и др. Клинические и социальные аспекты лечения катаракты в России. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2016;16(1):4–14.
2. Liu Y.C., Mehta J.S., Wilkins M. et al. Cataracts. The Lancet. 2017;390(10094):610–612. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5.
3. Artola A., Ayala M.J., Claramonte P. et al. Photorefractive keratectomy for residual myopia after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 1999;25:1456–1460. DOI: 10.1016/S0886-3350(99)00233-3.
4. Raman S., Redmond R. Reasons for secondary surgical intervention after phacoemulsification with posterior chamber lens implantation. J Cataract Refract Surg. 2003;29:513–517. DOI: 10.1016/S0886-3350(02)01637-1.
5. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. Биометрия при расчете оптической силы ИОЛ как фактор успешной хирургии катаракты. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2016;16(2):15–22.
6. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. Коррекция остаточной аметропии после фактоэмульсификации катаракты. Часть 1. Кераторефракционные подходы. Офтальмология. 2017;14(1):18–26.
7. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. Коррекция остаточной аметропии после фактоэмульсификации катаракты. Часть 2. Интраокулярные подходы. Офтальмология. 2017;14(2):106–112.
8. Jin G.J., Merkley K.H., Crandall A.S., Jones Y.J. Laser in situ keratomileusis versus lens-based surgery for correcting residual refractive error after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2008;34:562–569. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.11.040.
9. Fernández-Buenaga R., Alió J.L., Pérez Ardoy A.L. et al. Resolving refractive error after cataract surgery: IOL exchange, piggyback lens, or LASIK. J Refract Surg. 2013;29:676–683. DOI: 10.3928/1081597x-20130826-01.
10. Patterson A., Kaye S.B., O'Donnell N.P. Comprehensive method of analyzing the results of photoastigmatic refractive keratectomy for the treatment of post-cataract myopic anisometropia. J Cataract Refract Surg. 2000;26:229–236. DOI: 10.1016/S0886-3350(99)00362-4.

11. Ayala M.J., Pérez-Santonja J.J., Artola A. et al. Laser in situ keratomileusis to correct residual myopia after cataract surgery. J Refract Surg. 2001;17:12–16.
12. Kim P., Briganti E.M., Sutton G.L. et al. Laser in situ keratomileusis for refractive error after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2005;31:979–986. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.08.054.
13. Kuo I.C., O'Brien T.P., Broman A.T. et al. Excimer laser surgery for correction of ametropia after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2005;31:2104–2110. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.08.023.
14. Muftuoglu O., Prasher P., Chu C. et al. Laser in situ keratomileusis for residual refractive errors after apodized diffractive multifocal intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg. 2009;35:1063–1071. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.01.028.
15. Kamiya K., Umeda K., Ando W. et al. Clinical outcomes of photoastigmatic refractive keratectomy for the correction of residual refractive errors following cataract surgery. J Refract Surg. 2011;27:826–831. DOI: 10.3928/1081597X-20110623-02.
16. Fan Y.Y., Sun C.C., Chen H.C., Ma D.H. Photorefractive keratectomy for correcting residual refractive error following cataract surgery with premium intraocular lens implantation. Taiwan J Ophthalmol. 2018;8:149–158. DOI: 10.4103/tjo.tjo_51_18.
17. Pop M., Payette Y., Amyot M. Clear lens extraction with intraocular lens followed by photorefractive keratectomy or laser in situ keratomileusis. Ophthalmology. 2001;108:104–111. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00451-6.
18. Leccisotti A. Secondary procedures after presbyopic lens exchange. J Cataract Refract Surg. 2004;30:1461–1465. DOI: 10.1016/j.jcrs.2003.11.056.
19. Macsai M.S., Fontes B.M. Refractive enhancement following presbyopia-correcting intraocular lens implantation. Curr Opin Ophthalmol. 2008;19:18–21. DOI: 10.1097/icu.0b013e32822f14d9f.
20. Alfonso J.F., Fernández-Vega L., Montés-Micó R., Valcárcel B. Femtosecond laser for residual refractive error correction after refractive lens exchange with multifocal intraocular lens implantation. Am J Ophthalmol. 2008;146:244–250. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.03.022.
21. Sánchez-Galeana C.A., Smith R.J., Rodriguez X. et al. Laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for residual refractive error after phakic intraocular lens implantation. J Refract Surg. 2001;17:299–304.
22. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Гурмизов Е.П., Цыганков А.Ю. Результаты имплантации добавочной псевдофакичной торической сулькусной интраокулярной линзы для коррекции остаточной аметропии после фактоэмульсификации катаракты. Медицинский альманах. 2018;2(53):68–71.

References

1. Neroev V.V., Malyugin B.E., Trubilin V.N. et al. Clinical and social burden of cataract treatment in Russia. Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya. 2016;16(1): 4–14 (in Russ.).
2. Liu Y.C., Mehta J.S., Wilkins M. et al. Cataracts. The Lancet. 2017;390(10094):610–612. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5.
3. Artola A., Ayala M.J., Claramonte P. et al. Photorefractive keratectomy for residual myopia after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 1999;25:1456–1460. DOI: 10.1016/S0886-3350(99)00233-3.
4. Raman S., Redmond R. Reasons for secondary surgical intervention after phacoemulsification with posterior chamber lens implantation. J Cataract Refract Surg. 2003;29:513–517. DOI: 10.1016/S0886-3350(02)01637-1.
5. Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. et al. Biometry in IOL power calculations as a factor of successive cataract surgery. Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya. 2016;16(2):15–22 (in Russ.).
6. Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. et al. Management of residual refractive error after cataract phacoemulsification. Part 1. Keratorefractive approaches. Oftal'mologiya. 2017;14(1):18–26 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-18-26.
7. Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., et al. Management of residual refractive error after cataract phacoemulsification. Part 2. Intraocular approaches. Oftal'mologiya. 2017;14(2):106–112 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-106-112.
8. Jin G.J., Merkley K.H., Crandall A.S., Jones Y.J. Laser in situ keratomileusis versus lens-based surgery for correcting residual refractive error after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2008;34:562–569. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.11.040.
9. Fernández-Buenaga R., Alió J.L., Pérez Ardoy A.L. et al. Resolving refractive error after cataract surgery: IOL exchange, piggyback lens, or LASIK. J Refract Surg. 2013;29:676–683. DOI: 10.3928/1081597x-20130826-01.
10. Patterson A., Kaye S.B., O'Donnell N.P. Comprehensive method of analyzing the results of photoastigmatic refractive keratectomy for the treatment of post-cataract myopic anisometropia. J Cataract Refract Surg. 2000;26:229–236. DOI: 10.1016/S0886-3350(99)00362-4.
11. Ayala M.J., Pérez-Santonja J.J., Artola A. et al. Laser in situ keratomileusis to correct residual myopia after cataract surgery. J Refract Surg. 2001;17:12–16.
12. Kim P., Briganti E.M., Sutton G.L. et al. Laser in situ keratomileusis for refractive error after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2005;31:979–986. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.08.054.
13. Kuo I.C., O'Brien T.P., Broman A.T. et al. Excimer laser surgery for correction of ametropia after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2005;31:2104–2110. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.08.023.
14. Muftuoglu O., Prasher P., Chu C. et al. Laser in situ keratomileusis for residual refractive errors after apodized diffractive multifocal intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg. 2009;35:1063–1071. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.01.028.
15. Kamiya K., Umeda K., Ando W. et al. Clinical outcomes of photoastigmatic refractive keratectomy for the correction of residual refractive errors following cataract surgery. J Refract Surg. 2011;27:826–831. DOI: 10.3928/1081597X-20110623-02.

16. Fan Y.Y., Sun C.C., Chen H.C., Ma D.H. Photorefractive keratectomy for correcting residual refractive error following cataract surgery with premium intraocular lens implantation. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8:149–158. DOI: 10.4103/tjo.tjo_51_18.
17. Pop M., Payette Y., Amyot M. Clear lens extraction with intraocular lens followed by photorefractive keratectomy or laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology.* 2001;108:104–111. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00451-6.
18. Leccisotti A. Secondary procedures after presbyopic lens exchange. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1461–1465. DOI: 10.1016/j.jcrs.2003.11.056.
19. Macsai M.S., Fontes B.M. Refractive enhancement following presbyopia-correcting intraocular lens implantation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:18–21. DOI: 10.1097/icu.0b013e3282f14d9f.
20. Alfonso J.F., Fernández-Vega L., Montés-Micó R., Valcárcel B. Femtosecond laser for residual refractive error correction after refractive lens exchange with multifocal intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:244–250. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.03.022.
21. Sánchez-Galeana C.A., Smith R.J., Rodríguez X. et al. Laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for residual refractive error after phakic intraocular lens implantation. *J Refract Surg.* 2001;17:299–304.
22. Pershin K.B., Pashinova N.F., Gurmizov E.P., Tsygankov A.Yu. Results of implantation of additional pseudophakic toric sulcus intraocular lens for the correction of residual ametropia after phacoemulsification of cataract. *Meditinskiy al'manakh.* 2018;2(53):68–71 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Гурмизов Евгений Петрович — к.м.н., главный врач, ORCID iD 0000-0002-3438-3404;

²Першин Кирилл Борисович — д.м.н., профессор, медицинский директор, ORCID iD 0000-0003-3445-8899;

²Пашинова Надежда Федоровна — д.м.н., главный врач, ORCID iD 0000-0001-5973-0102;

²Цыганков Александр Юрьевич — к.м.н., научный референт медицинского директора, ORCID iD 0000-0001-9475-3545.

¹ООО «ДЦ «Зрение». 191023, Россия, г. Санкт-Петербург, Апраксин пер., д. 6.

²ООО «СовМедТех». 109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, д. 3., стр.1.

Контактная информация: Цыганков Александр Юрьевич, e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 26.01.2019.**

About the authors:

¹Evgeny P. Gurmizov — MD, PhD, Head Doctor, ORCID iD 0000-0002-3438-3404;

²Kirill B. Pershin — MD, PhD, Professor, Medical Director, ORCID iD 0000-0003-3445-8899;

²Nadezhda F. Pashinova — MD, PhD, Head Doctor, ORCID iD 0000-0001-5973-0102;

²Alexander Yu. Tsygankov — MD, PhD, Scientific Advisor of Medical Director, ORCID iD 0000-0001-9475-3545.

¹ LLC "Diagnostic Center "Vision". 3/1, Marksistskaya str., Moscow, 109147, Russian Federation.

² LLC "SovMedTech". 6, Apraksin lane, St. Petersburg, 191023, Russian Federation.

Contact information: Alexander Yu. Tsygankov, e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 26.01.2019.**

Клинический опыт применения рекомбинантной проурокиназы у пациентов с сочетанной патологией глазного дна при сахарном диабете 2 типа

Л.К. Мошетьова¹, Ю.Б. Слонимский¹, И.В. Воробьева¹, А. Дгебуадзе¹, О.В. Агафонова²,
Е.П. Дельвер², А.А. Белогуров²

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: в связи с актуальностью проблемы авторы провели обзор литературных источников разных лет, в которых затрагиваются вопросы консервативного лечения интравитреальных и ретинальных кровоизлияний. Применение фибринолитических ферментов в лечении кровоизлияний в стекловидное тело и сетчатку является патогенетически обоснованным.

Цель исследования: оптимизировать лечение рекомбинантной проурокиназой сочетанной патологии глазного дна: диабетической ретинопатии (ДР), гипертонической ретинопатии (ГР), «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) с геморрагическими проявлениями при сахарном диабете 2 типа (СД2) с учетом динамики состояния сетчатки и уровня патогенетического биомаркера фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в слезной жидкости.

Материал и методы: обследовано 30 пациентов (30 глаз) с сочетанной патологией глазного дна: ДР, ГР, ВМД. Пациенты разделены на 4 исследовательские группы. Анализировали максимально скорректированную остроту зрения, светочувствительность макулы по результатам фундусмикроскопии МАИА, индекс гемофтальма, внутриглазное давление, VEGF-A в слезе методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: выявлен уровень VEGF-A в пределах 1520–1640 пг/мл на фоне лечения препаратом Гемаза. Отмечено положительное влияние при лечении Гемазой на офтальмологические показатели (максимально скорректированную остроту зрения, светочувствительность макулы, индекс гемофтальма), состояние глазного дна. Доказана высокая эффективность лечения гемофтальмов и ретинальных кровоизлияний препаратом Гемаза у пациентов с сочетанной патологией глазного дна.

Заключение: при применении фибринолитической терапии достигалась стабилизация патогенетического процесса у пациентов с сочетанной патологией глазного дна, т. к. уровень биомаркера VEGF-A в слезе менялся статистически незначимо. На фоне традиционной терапии уровень VEGF-A достоверно рос, указывая на активность патогенетического процесса, несмотря на лечение. Пациентам с гемофтальмом, ретинальными кровоизлияниями рекомендуется однократное интравитреальное введение препарата Гемаза по 0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ и далее ежедневное парабульбарное введение Гемазы в дозе 5000 МЕ на 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10 при СД2 у пациентов с сочетанной патологией глазного дна на 3-и сут от начала заболевания.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, гипертоническая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, фактор роста эндотелия сосудов, фибринолитик, фибринолитическая терапия, рекомбинантная проурокиназа, Гемаза.

Для цитирования: Мошетьова Л.К., Слонимский Ю.Б., Воробьева И.В. и др. Клинический опыт применения рекомбинантной проурокиназы у пациентов с сочетанной патологией глазного дна при сахарном диабете 2 типа. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):73–79.

Clinical experience with recombinant prourokinase for complex retinal diseases in type 2 diabetes

L.K. Moshetova¹, Yu.B. Slonimsky¹, I.V. Vorobyeva¹, A. Dgebuadze¹, O.V. Agafonova²,
E.P. Delver², A.A. Belogurov²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow,
Russian Federation

² Research Institute of Experimental Cardiology of the National Medical Research Center of
Cardiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: medical treatment of vitreous and retinal hemorrhages is a relevant issue. Considering this, the authors review published data of different years. Fibrinolytic enzymes are reasonable for vitreous and retina hemorrhages treatment from the viewpoint of pathogenesis.

Aim: to improve treatment strategies for complex retinal diseases (i.e., diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, “wet” age-related macular degeneration (AMD) with hemorrhages in type 2 diabetes) using recombinant prourokinase by dynamic retinal changes and tear levels of vascular endothelial growth factor (VEGF-A).

Patients and Methods: 30 patients (30 eyes) with diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, and AMD were examined. All patients were subdivided into 4 groups. Best-corrected visual acuity (BCVA), retinal light sensitivity (using MAIA microperimetry), vitreous hemorrhage severity (using vitreous hemorrhage density grading scale), intraocular pressure, and tear levels of VEGF-A (by ELISA) were measured.

Results: after treatment with recombinant prourokinase, VEGF-A level was 1520–1640 pg/mL. Ocular parameters (i.e., BCVA, retinal light sensitivity, and vitreous hemorrhage severity) and eye fundus manifestations are likely to benefit from recombinant prourokinase. It was demonstrated that recombinant prourokinase is highly effective for vitreous and retinal hemorrhages in patients with complex retinal diseases.

Conclusion: fibrinolytic treatment provided stabilization of pathological process in patients with complex retinal diseases since VEGF-A tear levels did not change significantly. The result of standard treatment was significant increase in VEGF-A levels thus demonstrating the activity of pathological process despite the treatment. Single intravitreal injection of recombinant prourokinase (0.2 mL, 500 IU) on day 3 after the disease begins and further daily parabulbar injections of recombinant prourokinase (5000 IU/0.5 mL of sodium chloride 0.9%) of 10 injections are recommended for complex retinal diseases (i.e., vitreous, retinal hemorrhages) in type 2 diabetes.

Keywords: diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, fibrinolytic, fibrinolytic treatment, recombinant prourokinase, Gemase.

For citation: Moshetova L.K., Slonimsky Yu.B., Vorobyeva I.V. et al. Clinical experience with recombinant prourokinase for complex retinal diseases in type 2 diabetes. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(2):73–79.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с диабетической ретинопатией (ДР) разных стадий (непролиферативной, препролиферативной, пролиферативной (ДР1, ДРП, ДРП1)) склонны к геморрагическим осложнениям: преретинальным, ретинальным кровоизлияниям, частичным, субтотальным, тотальным гемофтальмам.

Внутриглазные кровоизлияния, часто рецидивирующие, токсически действующие на сетчатку, являются причиной резкой потери зрения при СД2 и трудно поддаются лечению. Своевременное применение фибринолитической терапии, направленной на резорбцию крови и восстановление прозрачности оптических сред, дает возможность правильного выбора дальнейшего лечения (лазерной коагуляции сетчатки, анти-VEGF-терапии), что широко освещено в современной научной литературе [1–9]. При неэффективности консервативной терапии методом выбора является витрэктомия, которая имеет ряд противопоказаний у соматически тяжелых пациентов с нестабильным течением СД2, склонностью к гипо- и гипергликемическим состояниям. Ферментотерапия как более щадящий вид лечения в последние годы широко используется в офтальмологической практике. В связи с актуальностью проблемы проведен обзор литературных источников разных лет, в которых затрагиваются вопросы консервативного лечения интравитреальных и ретинальных кровоизлияний.

Отечественными биотехнологами совместно с офтальмологами более 20 лет назад был создан генно-инженерный высокоэффективный ферментный препарат для офтальмологии — Гемаза. Его действующим веществом является фермент рекомбинантная проурокиназа человека. Препарат выпускается в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций в ампулах. Специфическая ферментативная активность препарата Гемаза — 5000 МЕ в ампуле. Препарат стерилен, нетоксичен и апирогенен. Препарат получают биотехнологическим путем. В качестве вспомогательных веществ препарат содержит декстран и натрия хлорид. Гемаза катализирует превращение плазминогена в плазмин — сериновую протеазу, способную лизировать фибриновые сгустки. Препарат обладает высокой специфичностью действия, которая достигается за счет того, что активируется преимущественно фибринсвязанный плазминоген, имеющий иную конформацию по сравнению с циркулирующим в кровотоке плазминогеном, и трансформируется в плазмин. В области фибринового сгустка Гемаза

нечувствительна к специфическим ингибиторам, присутствующим в плазме крови. Одноцепочечная молекула рекомбинантной проурокиназы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу, которая, в отличие от одноцепочечной проформы, значительно более активна в отношении фибринсвязанного плазминогена. Образуется цепная реакция взаимодействия рекомбинантной проурокиназы с фибринсвязанным плазминогеном, в результате которой фибриновый сгусток разрушается. Препарат относится к фибринолитикам последнего поколения и обладает уникальными свойствами: гипоаллергенностью, низким риском развития кровотечения и, таким образом, показан при гипеми, гемофтальме, преретинальных, субретинальных и интравитреальных кровоизлияниях. Рекомбинантная проурокиназа эффективна при фибриноидном синдроме различного генеза, что подтверждено исследованиями у пациентов с послеоперационным токсическим синдромом [10–12], при окклюзиях центральной артерии сетчатки и ее ветвей и тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей [13, 14]. Хороший эффект достигается при лечении спаечного процесса в послеоперационном периоде при антиглаукоматозных операциях [15], при травматическом гемофтальме [16, 17]. Сегодня используют форсированные инстилляций, субконъюнктивальные, парабулбарные, субтеноновые инъекции, введение в переднюю камеру. Так, положительный эффект отмечен при инстилляциях раствором препарата в концентрации 330 МЕ в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида непрерывно в течение 10 мин со скоростью 30 капель в минуту. Общий объем инстилляций препарата составил 15 мл (5000 МЕ Гемазы) [18, 19]. Хорошие результаты получают при использовании препарата Гемаза для интравитреального введения. Такая клиническая эффективность объясняется, в том числе, результатами экспериментов на кроликах с использованием метода иммунофлюоресценции, где был изучен процесс транссклерального проникновения фибринолитика. Отмечено, что Гемаза (по современным данным, молекулярная масса фермента составляет 46,0 кДа) способна проникать через все слои сетчатки через 2 ч после интравитреального введения. При лечении субмакулярных кровоизлияний различной этиологии применяют интравитреальное введение 500 МЕ препарата Гемаза (за 1 сут) с последующей пневматической дислокацией субмакулярного кровоизлияния из-под области фовеа пузырем газообразного перфторциклобутана, что позволяет добиться повышения остроты зрения в 80% случаев [20]. Широко используют комбинированные методы лечения, электрофорез, лечебные

контактные линзы [18]. В доступной литературе освещены новые подходы к хирургическому лечению массивной субмакулярной геморрагии при «влажной» форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [21]. Однако недостаточно широко в научной литературе представлены данные о фибринолитической терапии геморрагических осложнений при сочетанной патологии глазного дна: ДР, гипертонической ангиопатии (ГА), гипертонической ретинопатии (ГР), ВМД. Данное исследование было предпринято для проведения клинко-морфофункционального и патогенетического анализа состояния сетчатки при сочетанной патологии глазного дна на фоне фибринолитической терапии.

Цель: оптимизировать лечение рекомбинантной урокиназой сочетанной патологии глазного дна: ДР, ГР, «влажной» формы ВМД с геморрагическими проявлениями при СД2 с учетом динамики состояния сетчатки и уровня патогенетического биомаркера фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в слезной жидкости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 30 пациентов (30 глаз), страдающих СД2, гипертонической болезнью (ГБ). Все пациенты были с сочетанной патологией глазного дна и геморрагическими изменениями на глазном дне: 23 — с пролиферативной ДР (ДРП), ГР; 7 человек — с «влажной» формой ВМД (AREDS IV) с геморрагическими изменениями, ГР, ДРП. В группу из 30 человек вошли 20 женщин (66,7%) и 10 мужчин (33,3%). Средний возраст пациентов составил $62,8 \pm 1,5$ года. Длительность течения СД от 2 до 5 лет была отмечена у 10 (33,3%) пациентов, 6–10 лет — у 14 (46,7%), 11–15 лет — у 5 (16,7%), более 15 лет — у 1 (3,3%) пациента. Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Средний по группе уровень гликемии натощак составил $7,02 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровень гликемии натощак у пациентов с длительностью течения СД до 5 лет составил $7,15 \pm 0,4$ ммоль/л, 6–10 лет — $7,09 \pm 0,4$ ммоль/л, 11–15 лет — $6,82 \pm 0,7$ ммоль/л, более 15 лет — $5,7$ ммоль/л. Средний по группе уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил $7,32 \pm 0,6\%$. Уровень HbA1c составил среди пациентов с длительностью течения СД до 5 лет $6,96 \pm 0,4\%$; 6–10 лет — $7,6 \pm 0,3\%$, 11–15 лет — $7,0 \pm 0,6\%$, более 15 лет — $7,0\%$.

Визометрию вдаль проводили по стандартной методике с использованием проектора знаков ОАР 311 (Carl Zeiss, Германия) и стандартного набора стекол; тонометрию осуществляли тонометром Маклакова массой 10,0 г; биомикроскопию переднего отдела проводили на щелевой лампе AIA-12 2S (Appasamy Associates, Индия); биомикроскопию стекловидного тела и офтальмоскопию сетчатки выполняли в условиях медикаментозного мидриаза с помощью бесконтактной линзы +60 D (Ocular Instruments Inc., США) и 3-зеркальной линзы Гольдмана OG3MA (Ocular Instruments Inc., США) на щелевой лампе; ультразвуковое исследование проводили на аппарате Ultrasonic A/B Scanner UD-6000 (Tomey, Япония); фоторегистрацию глазного дна выполняли на цветной фундус-камере NM-1000 (Nidek, Германия); фундус-микропериметрию выполняли при помощи периметра MAIA (CenterVue Spa, Италия) в режиме Fast Expert Exam, позволяющем определять светочувствительность макулярной зоны сетчатки в 37 точках (0–3–5 мм от центральной ямки сетчатки).

Степень выраженности гемофтальма определяли количественно при помощи индекса гемофтальма, который

позволяет по состоянию рефлекса глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза при биомикроскопии в баллах оценивать выраженность интравитреального кровоизлияния. Оценку проводили по данным непрямой бинокулярной биомикроскопии с линзой +30 дптр по четырем квадрантам: при взгляде вверх направо, вверх налево, вниз направо, вниз налево. В каждом положении видимость деталей сетчатки оценивали в баллах от 0 до 3:

- 0 — кровь и ее остатки не определяются, видны все детали сетчатки;
- 1 — незначительное кровоизлияние или его остатки, детали сетчатки в тумане;
- 2 — слабый розовый рефлекс, детали видны в густом тумане;
- 3 — розовый рефлекс отсутствует, офтальмоскопия невозможна.

Результаты осмотра в баллах по каждому квадранту складывали и получали *индекс гемофтальма*, который оценивали у больных с гемофтальмами до лечения, на 1-й и 10-й день курса лечения. Проводя эхографическое исследование, определяли объем гемофтальма и выделяли больных с частичным, субтотальным и тотальным гемофтальмом.

Критерии включения: СД2; терапия СД2 — ПССП; наличие ГБ; наличие одного или более микрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, нейропатия); HbA1c на уровне от 5,5 до 12%, геморрагические изменения: преретинальные, ретинальные кровоизлияния, частичный, субтотальный, тотальный гемофтальм у пациентов с сочетанной патологией глазного дна: ДР, ГР, «влажной» формой ВМД. **Критерии исключения:** тяжелые осложнения СД, хроническая почечная недостаточность, синдром диабетической стопы; HbA1c выше 12%; уровень артериального давления выше 160/100 мм рт. ст.; симптоматическая артериальная гипертензия; инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения менее 12 мес. давности; пороки сердца, нарушения ритма по типу мерцательной аритмии, атриовентрикулярные блокады II–III степени, сердечная недостаточность.

Все пациенты с геморрагическими изменениями получали препарат Гемаза строго в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата (регистрационный № 001837/01 от 02.03.2009) в офтальмологии для лечения гемофтальмов, преретинальных, субретинальных и интравитреальных кровоизлияний. По типу геморрагических осложнений 30 человек (30 глаз) с СД2 разделялись на исследовательские группы (ИГ): ИГ1, ИГ2, ИГ3, ИГ4 и контрольную группу из 15 пациентов с СД2, ГБ и сочетанной патологией глазного дна: ГР, ДРП с преретинальными, ретинальными кровоизлияниями и гемофтальмом, получавших в качестве лечения традиционную терапию (ангиопротекторы, ферментные препараты).

В ИГ1 пациентам с СД2, ГБ и сочетанной патологией глазного дна: ГР, ДРП с преретинальными, ретинальными кровоизлияниями ($n=7$) был проведен курс из 10 ежедневных парабюльбарных инъекций препарата по 0,5 мл раствора (5000 МЕ).

В ИГ2 пациентам с СД2, ГБ и сочетанной патологией глазного дна: ГР, ДРП с преретинальными, ретинальными кровоизлияниями ($n=8$) препарат вводили однократно интравитреально (0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ) с последующими ежедневными парабюльбарными инъекциями в течение 10 дней по 0,5 мл раствора (5000 МЕ).

В ИГЗ пациентам с СД2, ГБ и сочетанной патологией глазного дна: ГР, ДРП с гемофтальмом, преретинальными, ретинальными кровоизлияниями ($n=8$) препарат вводили однократно интравитреально (0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ) и парабульбарно по схеме 10 ежедневных парабульбарных инъекций по 0,5 мл раствора (5000 МЕ).

В ИГ4 пациентам с СД2, ГБ, ГР, ДРП, «влажной» формой ВМД (AREDS IV) с преретинальными и ретинальными кровоизлияниями ($n=7$) препарат вводили парабульбарно по схеме 10 ежедневных парабульбарных инъекций по 0,5 мл раствора (5000 МЕ).

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, для парабульбарного введения содержимое 1 ампулы препарата Гемаза разводят в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный раствор, содержащий дозу 5000 МЕ, вводили 1 р./сут парабульбарно, 10 инъекций на курс.

Для интравитреального введения содержимое 1 ампулы препарата Гемаза (5000 МЕ лиофилизата) разводят в стерильных условиях в 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Затем из полученного объема брали 0,1 мл (500 МЕ) и разбавляли 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный объем (0,2 мл) вводили интравитреально. Интравитреальное введение препарата Гемаза проводили в условиях стерильной операционной под капельной анестезией при расширенном зрачке. После двукратной обработки операционного поля спиртом и раствором повидон-йода, инстилляцией антибиотиков широкого спектра действия, через плоскую часть цилиарного тела в 4,0 мм от лимба вводили иглу в намеченный участок склеры по направлению к центру глазного яблока; препарат вводили в стекловидное тело, затем иглу извлекали. После манипуляции проводили инстилляцию антибиотиков широкого спектра действия. В первые минуты после инъекции происходило повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) (пальпаторно), которое купировалось самостоятельно в течение 30 мин. В дальнейшем ВГД не повышалось. В течение 3 дней до манипуляции и 7 дней после нее всем пациентам назначали инстилляцию антибиотиков широкого спектра действия из группы фторхинолонов по 1 капле 4 р./сут. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата фармакокинетику Гемазы такова, что при парабульбарном введении максимальная концентрация препарата в тканях глаза достигается через 1–2 ч после введения. Затем концентрация препарата постепенно снижается, через 12–24 ч препарат обнаруживается в следовых количествах. Максимальная концентрация препарата определяется во внутриглазных структурах при интравитреальном введении. Период полувыведения препарата составляет 4–6 ч.

В связи с этим динамическую оценку максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ), светочувствительность макулы (СМ), индекс гемофтальма при гемофтальме, ВГД, эхографическое исследование проводили до и после лечения во всех группах на фоне фибринолитической терапии в сочетании с традиционным лечением (ангиопротекторы, ферментные препараты).

В те же сроки у всех пациентов стерильной пипеткой забирали слезную жидкость (СЖ) из нижнего конъюнктивального свода в объеме 100 мкл, помещали в микропипетку «Eppendorf» и однократно замораживали при температуре -20°C . После размораживания в образцах СЖ определяли уровень VEGF-A (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ИГ1 средняя МКОЗ возрастала от $0,01 \pm 0,003$ до $0,02 \pm 0,004$ через 1 сут ($p > 0,05$), до $0,2 \pm 0,01$ на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$). СМ до лечения не определялась, после лечения составила 18 дБ ($p < 0,05$). Показатели ВГД не претерпели значимых изменений: $17,14 \pm 0,21$ мм рт. ст. до лечения, $18,2 \pm 0,1$ мм рт. ст. через 1 сут и $19,2 \pm 0,01$ мм рт. ст. на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе менялся и до лечения составил $1532,2 \pm 123,1$ пг/мл, через 1 сут — $2008,4 \pm 112,1$ пг/мл ($p > 0,05$), на 10-е сут курса лечения — $1645,4 \pm 52,9$ пг/мл ($p > 0,05$). Положительный результат лечения Гемазой показан на рисунке 1. Представлены данные пациента Б., 63 г., диагноз: СД2, ГБ, ДРП, ГА, преретинальное кровоизлияние. Пациенту был проведен курс лечения препаратом Гемаза — инъекции по 5000 МЕ парабульбарно ежедневно в течение 10 дней.

В ИГ2 средняя МКОЗ возрастала от $0,05 \pm 0,03$ до $0,06 \pm 0,01$ через 1 сут, до $0,49 \pm 0,04$ на 10-е сут ($p < 0,05$) курса лечения. СМ до лечения не определялась, после лечения составила 18 дБ ($p < 0,05$). Показатели ВГД (мм рт. ст.) не претерпели значимых изменений: $19,6 \pm 0,1$ до лечения, $18,9 \pm 0,15$ через 1 сут и $18,4 \pm 0,05$ на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе на фоне лечения изменялся от $1521,8 \pm 152,2$ пг/мл до начала лечения до $1599,3 \pm 73,8$ пг/мл через 1 сут после ($p > 0,05$), до $1648,5 \pm 115,6$ пг/мл — на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$).

В ИГ3 средняя МКОЗ возрастала от $0,06 \pm 0,02$ до $0,07 \pm 0,01$ ($p > 0,05$) через 1 сут, до $0,27 \pm 0,02$ ($p < 0,05$ от исходного) на 10-е сут курса лечения. Показатели ВГД (мм рт. ст.) не претерпели значимых изменений: $18,6 \pm 0,1$ до лечения, $18,5 \pm 0,15$ через 1 сут и $18,4 \pm 0,05$ на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$); СМ до лечения не определялась, после лечения составила 10 дБ ($p < 0,05$). Индекс гемофтальма постепенно уменьшался и составил $7,2 \pm 0,08$ до лечения, $8,1 \pm 0,1$ через 1 сут ($p > 0,05$), $4,1 \pm 0,2$ на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе на фоне лечения изменялся от $1525,5 \pm 91,1$ пг/мл до начала лечения до $1587,1 \pm 99,2$ пг/мл через 1 сут после, до $1631,4 \pm 121,87$ пг/мл на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Положительный результат лечения препаратом Гемаза проиллюстрирован на рисунке 2. Пациент И., 64 г., диагноз: СД2, ГБ, ДРП, ГР, частичный гемофтальм, ретинальное кровоизлияние. Проведено лечение препаратом Гемаза: однократно интравитреально (0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ), затем инъекции по 5000 МЕ парабульбарно ежедневно в те-

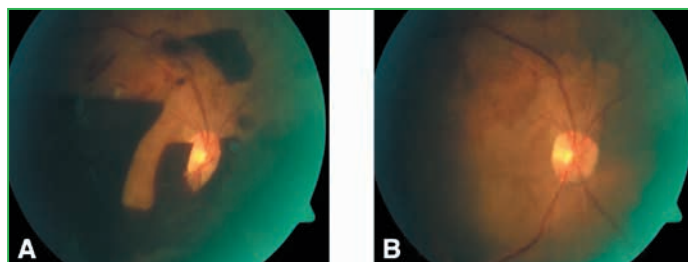


Рис. 1. Глазное дно пациента Б., 63 г. (диагноз: СД2, ГБ, ДРП, ГА, преретинальное кровоизлияние): **А** — до лечения препаратом Гемаза; **Б** — на 10-е сут курса лечения

Fig. 1. Eye fundus of patient B., 63 years old with type 2 diabetes, hypertension, and diabetic retinopathy (hypertensive retinopathy, preretinal hemorrhage): **A** — before treatment with recombinant prourokinase, **B** — after 10 days of the treatment

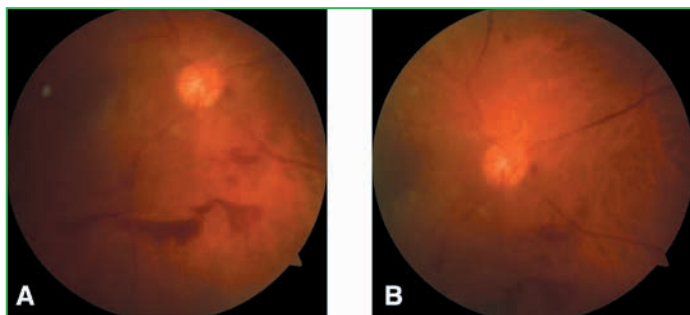


Рис. 2. Глазное дно пациента И., 64 г. (диагноз: СД2, ГБ, ДРIII, ГР, частичный гемофтальм, ретинальное кровоизлияние): **А** – до лечения препаратом Гемаза; **В** – на 10-е сут курса лечения

Fig. 2. Eye fundus of patient I., 64 years old with type 2 diabetes, hypertension, and diabetic retinopathy (hypertensive retinopathy, partial hemophthalmia, retinal hemorrhage): **A** – before treatment with recombinant prourokinase, **B** – after 10 days of the treatment

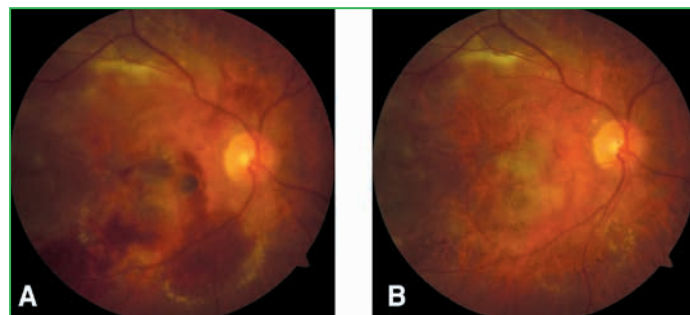


Рис. 3. Глазное дно пациента М., 67 лет (диагноз: СД2, ГБ, ДРI, ГР, «влажная» форма ВМД (AREDS IV), преретинальное кровоизлияние): **А** – до лечения препаратом Гемаза; **В** – на 10-е сут курса лечения

Fig. 3. Eye fundus of patient M., 67 years old with type 2 diabetes, hypertension, and diabetic retinopathy (hypertensive retinopathy, "wet" AMD (AREDS IV), preretinal hemorrhage): **A** – before treatment with recombinant prourokinase, **B** – after 10 days of the treatment

чение 10 дней. Частичный гемофтальм при пролиферативной ДР через 10 дней лечения значительно уменьшился. Положительный эффект в короткие сроки от начала лечения позволил своевременно приступить к следующему этапу лечения — лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) при пролиферативной ДР, а именно панретинальной лазерной коагуляции в несколько этапов.

В ИГ4 с преретинальными и ретинальными кровоизлияниями средняя МКОЗ возрастала от $0,01 \pm 0,02$ до $0,03 \pm 0,05$ через 1 сут ($p > 0,05$), до $0,21 \pm 0,02$ на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$). СМ до лечения не определялась, после лечения составила 8 дБ ($p < 0,05$). Показатели ВГД (мм рт. ст.) не претерпели значимых изменений: $19,13 \pm 0,1$ до лечения, $18,5 \pm 0,1$ через 1 сут и $18,1 \pm 0,03$ на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе на фоне лечения изменялся от $1535,5 \pm 91,1$ пг/мл до начала лечения до $1587,1 \pm 99,2$ пг/мл через 1 сут после, до $1621,4 \pm 111,85$ пг/мл — на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Клинический пример пациента из ИГ4 с сочетанной патологией глазного дна представлен на рисунке 3.

Пациент М., 67 лет, диагноз: СД2, ГБ, ДРI, ГР, «влажная» форма ВМД (AREDS IV), преретинальное кровоизлияние. Проведен курс лечения препаратом Гемаза — инъекции по 5000 МЕ парабульбарно ежедневно в течение 10 дней. Данный клинический пример иллюстрирует выраженный положительный результат лечения препаратом Гемаза у пациента с сочетанной патологией глазного дна: ДР, ГА, «влажной» формой ВМД с выраженным геморрагическим компонентом. На 10-е сут курса лечения препаратом Гемаза острота зрения улучшилась статистически значимо, патогенетический биомаркер в слезе менялся, но недостоверно (до лечения: Vis OD=1/∞ pr. l. certa, ВГД OD=21 мм рт. ст., VEGF-A 1521 пг/мл; после лечения Vis OD=0,2 н/к, ВГД OD=20 мм рт. ст., VEGF-A 1620 пг/мл).

В контрольной группе средняя МКОЗ возрастала от $0,03 \pm 0,02$ до $0,05 \pm 0,05$ через 1 сут ($p > 0,05$), до $0,1 \pm 0,02$ на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$). СМ до лечения не определялась, после лечения составила 6 дБ ($p < 0,05$). Показатели ВГД (мм рт. ст.) не претерпели значимых изменений: $18,11 \pm 0,2$ до лечения, $19,5 \pm 0,2$ через 1 сут и $19,1 \pm 0,02$ на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе на фоне лечения возрастал и составлял до начала лечения $1545,5 \pm$

$92,2$ пг/мл, $1587,1 \pm 99,2$ пг/мл через 1 сут после начала лечения, $1800,1 \pm 111,85$ пг/мл на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$).

Анализ патогенетически значимого биомаркера VEGF-A в слезе в разных группах (ИГ1, ИГ2, ИГ3, ИГ4) позволил выявить, что при преретинальных, ретинальных кровоизлияниях, частичном гемофтальме, субтотальном гемофтальме и тотальном гемофтальме уровень VEGF-A на фоне фибринолитической терапии меняется, но недостоверно ($p > 0,05$). В контрольной группе уровень VEGF-A достоверно возрастает ($p < 0,05$). Проведение фибринолитической терапии в ИГ статистически значимо влияет на офтальмологические показатели: МКОЗ, индекс гемофтальма, что особенно важно у тяжелой категории больных СД2 для возможности дальнейшего своевременного применения других методов лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изолированно ДР при СД2 встречается редко. В 80% случаев СД2 сопутствует ГБ, а ДР сопутствует ГА или ГР. При полипатии, а именно ДР, ВМД, ГР, которые сопровождаются кровоизлияниями преретинальными, ретинальными и в стекловидное тело, необходимо выбрать правильную тактику ведения пациентов. Первым этапом необходимо восстановить прозрачность стекловидного тела, сетчатки. Оптимальным методом для этого является фибринолитическая терапия с помощью препарата Гемаза, особенно у тяжелой категории больных. Вторым этапом, в зависимости от состояния сетчатки, необходимо проводить ЛКС, или анти-VEGF-терапию, или комбинацию ЛКС и анти-VEGF-терапии.

В данной работе были изучены офтальмологические показатели и уровень патогенетически значимого биомаркера (VEGF-A) в слезной жидкости на фоне лечения Гемазой у таких пациентов. Полученные данные по динамике офтальмологических показателей свидетельствуют о высокой эффективности проведенной фибринолитической терапии в ИГ и позволяют рекомендовать оптимальные схемы лечения. Большое внимание в данной работе было уделено анализу динамики VEGF-A. По нашим данным, у здоровых лиц уровень VEGF-A составляет $214,1 \pm 22,2$ пг/мл, у пациентов с ДР и ГБ без геморрагических проявлений — $518 \pm 4,4$ пг/мл. В контрольной группе до лечения уровень

биомаркера был равен $1545,5 \pm 92,2$ пг/мл, а на 10-е сут курса лечения — $1800,1 \pm 111,85$ пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов, которым проводилась фибринолитическая терапия, уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе менялся статистически незначимо (в среднем 1520–1640 пг/мл) во всех ИГ, что свидетельствует о стабилизации патогенетического процесса на фоне лечения. В контрольной группе, получавшей традиционное лечение, уровень биомаркера в слезе возрастал статистически значимо до 1800 пг/мл, что свидетельствует об активности патогенетического процесса, несмотря на проводимое лечение.

Исходя из современных представлений о структуре и функциях фермента проурокиназа, можно полагать, что фибринолитик Гемаза (модифицированная рекомбинантная проурокиназа) не влияет непосредственно на синтез VEGF-A в организме. Наблюдаемая стабилизация уровня VEGF-A представляет собой интересный и обнадеживающий эффект терапии данным фибринолитиком. Фибринолитическая терапия направлена, в первую очередь, на резорбцию кровоизлияний в оптических средах глаза, лизис тромбов в сосудах сетчатки любого калибра и, таким образом, улучшение микроциркуляции в сетчатке. Предполагаем, что улучшение микроциркуляции у пациентов всех ИГ приводило к снижению уровня ишемии сетчатки, уменьшая потребность в патологическом избыточном ангиогенезе, вызывая, таким образом, стабилизацию выработки VEGF-A.

Выводы

1. Выявлена высокая эффективность лечения гемофтальмов и ретинальных кровоизлияний препаратом Гемаза у пациентов с сочетанной патологией глазного дна (ДР, ГР, «влажной» формой ВМД с выраженными геморрагическими проявлениями) при СД2.
2. Доказана стабилизация патогенетического процесса при применении фибринолитической терапии при сочетанной патологии глазного дна по статистически незначимому изменению уровня биомаркера VEGF-A в слезе, что позволяет отсрочить прогрессирование заболевания, в сравнении с ростом уровня VEGF-A на фоне традиционной терапии.
3. Рекомендуются пациентам с гемофтальмом, ретинальными кровоизлияниями однократное интравитреальное введение препарата Гемаза по 0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ и далее ежедневное парабульбарное введение Гемазы в дозе 5000 МЕ на 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10 при СД2 у пациентов с сочетанной патологией глазного дна (ДР, ГР) на 3-и сут от начала заболевания.
4. Рекомендуются пациентам с преретинальными, ретинальными кровоизлияниями ежедневное парабульбарное введение Гемазы в дозе 5000 МЕ на 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10 при СД2 у пациентов с сочетанной патологией глазного дна (ДР, ГР, «влажной» формой ВМД с выраженными геморрагическими проявлениями) на 3-и сут от начала заболевания.
5. Данные рекомендации являются методом выбора для пациентов с тяжелым течением основного заболевания СД2, у которых невозможно проведение хирургических видов лечения из-за тяжести состо-

яния больного при сочетанной патологии глазного дна (ДР, ГР, «влажной» форме ВМД с выраженными геморрагическими проявлениями).

6. Своевременное применение препарата Гемаза у вышеуказанной категории больных с СД2 и сочетанной патологией глазного дна позволит сохранить зрение и отсрочить прогрессирование заболеваний.

Литература

1. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Алиев Ш.Ф. Влияние способов введения Гемазы на эффективность лечения гемофтальма при диабетической ретинопатии. Офтальмологические ведомости. 2008;1(2):42–47.
2. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. (ред.). Диабетическая офтальмопатия. СПб.: Человек; 2012.
3. Нероев В.В., Лысенко В.С. Лечение геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях сетчатки: пособие для врачей. М.; 2013.
4. Тахчиди Х.П., Шкворченко Д.О., Левина Л.В. и др. Использование препарата гемаза в витреоретинальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии. Офтальмохирургия. 2007;3:28–34.
5. Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А., Парфенова Е.В., Макаревич П.А. Анализ влияния фибринолитической терапии геморрагических форм диабетической ретинопатии на ангиогенный потенциал глаза. Вестник офтальмологии. 2014;130(1):31–36.
6. Нестеров А.П., Балашова Л.М., Бибилашвили Р.Ш., Белогуров А.А. Лечение гемофтальма при диабетической ретинопатии с применением расширенной периферической трансклеральной криопексии сетчатки в сочетании с инъекционным введением рекомбинантной проурокиназы (Гемазы). Тезисы доклада. I Международная научно-практическая конференция «Пролиферативный синдром в офтальмологии»; 2000.
7. Норматова Н.М. Результаты использования препарата Гемаза при лечении гемофтальма у больных с диабетической ретинопатией. Сахарный диабет. 2010;2:97–99.
8. Волков В.В., Данилов А.В., Рапис Е.Г. Гемофтальм. Л.: Медицина; 1990.
9. Даниличев В.Ф. Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция. Руководство для врачей. СПб.: Гуманистика; 2002.
10. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Кольцова С.В. Экспериментальное обоснование применения рекомбинантной проурокиназы и ее иммобилизованных форм для лечения послеоперационного фибриноидного синдрома в офтальмологии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997;123(2):201–204.
11. Алябьева Ж.Ю., Егоров Е.А. Применение препарата гемаза для лечения внутриглазных кровоизлияний и послеоперационного фибриноидного синдрома. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002;3:114–116.
12. Dotan A., Kaiserman I., Kremer I. et al. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) for refractory toxic anterior segment syndrome. Br J Ophthalmol. 2014;98(2):252–255. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304294.
13. Бабаханов Т.Г., Сосновский С.В., Шамрей Д.В. Оценка эффективности интравитреального введения рекомбинантной проурокиназы в неотложной терапии окклюзии центральной артерии сетчатки. Современные технологии в офтальмологии. 2017;4:19–23.
14. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;2:118–129. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-118-129.
15. Лапочкин А.В., Нероев В.В., Симицкий В.Н., Лапочкин В.И. Экспериментальные доказательства деструктивного воздействия рекомбинантной проурокиназы (гемазы) на фибронектин дренажной зоны больных первичной глаукомой методом иммунофлуоресценции и SDS-электрофореза. Российский офтальмологический журнал. 2013;1:73–77.
16. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. Современные фибринолитики в лечении заболеваний и повреждений органа зрения. Методические рекомендации. ГВМУ Министерства обороны РФ, кафедра офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова. М.; 2013.
17. Степанов А.В., Болквдзе Е.Р., Белогуров А.А., Товарова И.И. Возможности терапии внутриглазных травматических кровоизлияний с помощью нового фибринолитика Гемаза. Вестник офтальмологии. 2002;5:25–27.
18. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляцией, электрофорез, лечебные контактные линзы). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;4:213–218. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-213-218.
19. Бойко Э.В., Сажин Т.Г., Суворов А.С., Алекперов С.И. Сравнительное исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при субконъюнктивальном и инстилляционном методах введения. Российский офтальмологический журнал. 2017;10(2):18–22. DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-18-22.
20. Сосновский В.В., Сдобникова С.В., Ревизиц А.В. и др. Тактика хирургического лечения при субмакулярных кровоизлияниях с использованием рекомбинантной проурокиназы. Вестник офтальмологии. 2009;4:3–8.
21. Руденко В.А., Худяков А.Ю., Егоров В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения массивной субмакулярной геморрагии на фоне влажной формы возрастной макулярной дегенерации. Современные технологии в офтальмологии. 2018;1:291–293.

References

1. Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G., Aliev Sh.F. The influence of the methods of administration of Gemase on the effectiveness of the treatment of hemophthalmus in diabetic retinopathy. *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2008;1(2):42–47 (in Russ.).
2. Balashevich L.L., Izmaylov A.S. (Ed.) *Diabetic ophthalmopathy*. SPb.: Man; 2012 (in Russ.).
3. Neroev V.V., Lysenko V.S. Treatment of hemorrhagic syndrome in vascular diseases of the retina: a guide for doctors. M.; 2013 (in Russ.).
4. Takhchidi Kh.P., Shkvorchenko D.O., Levina L.V. et al. The use of the drug hema-za in vitreoretinal surgery of proliferative diabetic retinopathy. *Oftal'mokhirurgiya*. 2007;3:28–34 (in Russ.).
5. Vorobieva I.V., Merkusheva D.A., Parfenova E.V., Makarevich P.A. Analysis of the effect of fibrinolytic therapy of hemorrhagic forms of diabetic retinopathy on the angiogenic potential of the eye. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(1):31–36 (in Russ.).
6. Nesterov A.P., Balashova L.M., Bibilashvili R.Sh., Belogurov A.A. Treatment of hemophthalmus in diabetic retinopathy with the use of extended peripheral transscleral cryopexy in combination with the injection of recombinant prourokinase (Gemase). Abstracts of the report. I International Scientific and Practical Conference "Proliferative Syndrome in Ophthalmology"; 2000 (in Russ.).
7. Normatova N.M. Results of Gemase therapy of hemophthalmia in patients with diabetic retinopathy. *Sakhar'nyy diabet*. 2010;2:97–99 (in Russ.).
8. Volkov V.V., Danilov A.B., Rapis E.G. *Hemophthalmus*. L.: Medicine; 1990 (in Russ.).
9. Danilichev V.F. Ophthalmology. Enzymotherapy and extracorporeal hemocorrection. A guide for doctors. SPb.: Humanistics; 2002 (in Russ.).
10. Boiko E.V., Danilichev V.F., Koltsova S.V. Experimental substantiation of the use of recombinant prourokinase and its immobilized forms for the treatment of postoperative fibrinoid syndrome in ophthalmology. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1997;123(2):201–204 (in Russ.).
11. Alyabyeva Zh.Yu., Egorov E.A. Using of hemasa in treatment of intraocular hemorrhages and postoperative fibrinoid syndrome. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2002;3:114–116 (in Russ.).
12. Dotan A., Kaiserman I., Kremer I. et al. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) for refractory toxic anterior segment syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):252–255. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304294.
13. Babakhanov T.G., Sosnovsky S.V., Shamrey D.V. Evaluation of the effectiveness of the intravitreal administration of recombinant prourokinase in emergency treatment of occlusion of the central retinal artery. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017;4:19–23 (in Russ.).
14. Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Methods of clinical application of recombinant prourokinase in ophthalmic practice. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017;2:118–129 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-118-129.
15. Lapochkin A.V., Neroev V.V., Simirsky V.N., Lapochkin V.I. Experimental evidence of the destructive effect of recombinant prourokinase (hemase) on fibronectin in the drainage zone of patients with primary glaucoma by immunofluorescence and SDS electrophoresis. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2013;1:73–77 (in Russ.).
16. Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. Modern fibrinolytics in the treatment of diseases and damages of the eye. Guidelines. Ministry of Defense of the Russian Federation. M.; 2013 (in Russ.).
17. Stepanov A.V., Bolkvadze E.R., Belogurov A.A., Tovarova I.I. Possibilities of therapy of intraocular traumatic hemorrhages with the help of a new fibrinolytic Gemase. *Vestnik oftal'mologii*. 2002;5:25–27 (in Russ.).
18. Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Comparison of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in non-invasive methods of administration (drops, electrophoresis, therapeutic contact lenses) *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017;4:213–218 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-213-218.
19. Boiko E.V., Sazhin T.G., Suvorov A.S., Alekperov S.I. A comparative study of pharmacokinetics of recombinant prourokinase in subconjunctival and drop methods of administration. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2017;10(2):18–22 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-18-22.
20. Sosnovsky V.V., Sdobnikov S.V., Revishchin A.V. et al. Surgical treatment policy using recombinant prourokinase for submacular hemorrhages. *Vestnik oftal'mologii*. 2009;4:3–8 (in Russ.).
21. Rudenko V.A., Khudyakov A.Yu., Egorov V.V. The remote results of surgical treatment of massive submacular hemorrhage on the background of the wet form of age-related macular degeneration. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018;1:291–293 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Мошетова Лариса Константиновна — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

Слонимский Юрий Борисович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5656-4919;

Воробьева Ирина Витальевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

Дгебуадзе Ана — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-9518-0459;

Агафонова Ольга Вячеславовна — к.б.н., научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-7483-7167;

Дельвер Евгений Петрович — к.б.н., старший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-2319-7937;

Белогуров Анатолий Александрович — к.б.н., ведущий научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-7170-9530.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Контактная информация: Воробьева Ирина Витальевна, e-mail: irina.docent2000@mail.ru **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.04.2019.

About the authors:

Larisa K. Moshetova — MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Ophthalmology Department, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

Yury B. Slonimsky — MD, PhD, Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5656-4919;

Irina V. Vorobyeva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

Ana Dgebuadze — postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-9518-0459;

Olga V. Agafonova — PhD in Biology, Research Scientist, ORCID iD 0000-0002-7483-7167;

Evgeny P. Delver — PhD in Biology, Senior Research Scientist, ORCID iD 0000-0003-2319-7937;

Anatoly A. Belogurov — PhD in Biology, Leading Research Scientist, ORCID iD 0000-0002-7170-9530.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

Research Institute of experimental cardiology of the National Medical Research Center of Cardiology. 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation.

Contact information: Irina V. Vorobyeva, e-mail: irina.docent2000@mail.ru **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 15.04.2019.

Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  Крокус Экспо ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>



190
лет

со дня рождения
Г.А. Захарьина

- 14-15 февраля, **Саратов**, 50-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ saratov.rnmot.ru
- 28 февраля, **Черкесск**, 51-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ cherkessk.rnmot.ru
- 14-15 марта, **Краснодар**, 52-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ krasnodar.rnmot.ru
- 28-29 марта, **Томск**, 53-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ tomsk.rnmot.ru
- 5-6 апреля, **Нижний Новгород**, V Съезд терапевтов Приволжского федерального округа nnovgorod.rnmot.ru
- 25-26 апреля, **Пятигорск**, 54-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ pytigorsk.rnmot.ru
- 14-15 мая, **Барнаул**, 55-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ barnaul.rnmot.ru
- 28-29 мая, **Москва**, III Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной",
III Всероссийская конференция молодых терапевтов mt.rnmot.ru
- 4-5 июня, **Хабаровск**, II Съезд терапевтов Дальнего Востока khabarovsk.rnmot.ru
- 20-21 июня, **Владикавказ**, 56-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ vladikavkaz.rnmot.ru
- 19-20 сентября, **Якутск**, III Съезд терапевтов республики Саха (Якутия) yakutsk.rnmot.ru
- 26-27 сентября, **Сургут**, 57-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ surgut.rnmot.ru
- 3-4 октября, **Мурманск**, 58-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ murmansk.rnmot.ru
- 17-18 октября, **Ростов-на-Дону**, VI Съезд терапевтов Южного федерального округа rostov.rnmot.ru
- 31-1 октября/ноября, **Саранск**, 59-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ saransk.rnmot.ru
- 20-22 ноября, **Москва**, XIV Национальный Конгресс терапевтов congress.rnmot.ru
- 5-6 декабря, **Иваново**, 60-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ ivanovo.rnmot.ru

2019

Подробнее на сайте www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы

В.П. Еричев¹, А.Л. Онищенко², А.В. Куроедов^{3,4}, С.Ю. Петров¹, А.Ю. Брежнев⁵, А.А. Антонов¹, А.А. Витков¹, Ю.К. Мураховская⁶

¹ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

²НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк, Россия

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

⁶ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническая прогрессирующая оптиконейропатия, характеризующаяся морфологическими изменениями головки зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки. В данном обзоре проанализировано развитие представлений в течение нескольких десятилетий о факторах риска ПОУГ. Доказана роль системных заболеваний как фактора риска, и в настоящее время активно изучаются офтальмологические факторы, способствующие прогрессированию глаукомы. Наиболее изученной из них является офтальмогипертензия. Ряд исследований показал влияние на прогрессирование глаукомной оптической нейропатии (ГОН) как среднего повышения уровня внутриглазного давления (ВГД), так и его пиковых подъемов в течение суток. К повышению уровня ВГД могут приводить псевдоэкссфолиативный синдром и синдром пигментной дисперсии, для которых характерны изменения структур глаза, повышающие чувствительность нервной ткани к перепадам уровня ВГД. Фактором риска развития ПОУГ также считается увеличение аксиальной длины глаза, ассоциированное с миопической рефракцией. При миопии, особенно при высоких степенях, наблюдаются растяжение фиброзной оболочки глаза и изменения структур глазного дна. Эти изменения могут быть ошибочно диагностированы как глаукомные, а также могут способствовать развитию ГОН. В данном обзоре обобщаются современные данные об офтальмологических факторах риска развития ПОУГ, что позволит улучшить диагностику этого заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, фактор риска, офтальмогипертензия, псевдоэкссфолиативный синдром, синдром пигментной дисперсии, миопия, миопическая рефракция.

Для цитирования: Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В. и др. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):81–86.

Ophthalmic risk factors for primary open angle glaucoma

V.P. Erichev¹, A.L. Onishchenko², A.V. Kuroyedov^{3,4}, S.Yu. Petrov¹, A.Yu. Brezhnev⁵, A.A. Antonov¹, A.A. Vitkov¹, Yu.K. Murakhovskaya⁶

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

²Novokuznetsk State Institute of Continuing Medical Education — branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Moscow, Russian Federation

⁵Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

⁶Sechenov University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Primary open angle glaucoma (POAG) is a chronic progressive optic neuropathy, characterized by morphological changes in the optic nerve head and retinal nerve fiber layer. This review analyzes the development of the risk factors for POAG over several decades. The role of systemic diseases as a risk factor has been proven, and ophthalmological factors contributing to the progression of glaucoma are currently being actively studied. The most studied of these is ocular hypertension. A number of studies have shown an effect of both the average increase in the level of intraocular pressure (IOP) and its peak rises during the day on the progression of glaucomatous optic neuropathy (GON). Pseudoexfoliation syndrome and pigment dispersion syndrome, which are characterized by changes in the structures of the eye that increase the sensitivity of the nervous tissue to IOP level differences, can lead to increased IOP levels. An increase in the axial length of the eye associated with myopia is also considered to be a risk factor for the POAG development. In myopia, especially when high severity, there is a stretching of the fibrous tunic of the eye and changes in the structures of the fundus. These changes may be mistakenly diagnosed as glaucomatous, and may also contribute to the GON development. This review provides a summary of current data on the ophthalmic risk factors for the POAG development, which will improve the diagnosis of this disease.

Keywords: primary open angle glaucoma, risk factor, ocular hypertension, pseudoexfoliation syndrome, pigment dispersion syndrome, myopia, myopic refraction.

For citation: Erichev V.P., Onishchenko A.L., Kuroyedov A.V. et al. Ophthalmic risk factors for primary open angle glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):81–86.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) характеризуется прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), истончением слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и формированием патологической экскавации диска зрительного нерва (ДЗН). Согласно механической теории патогенеза глаукомы, причиной гибели ГКС является постоянное или периодическое повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) выше индивидуальной нормы. Причиной этого является затруднение оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) на разных уровнях дренажной системы глаза. Наиболее часто ретенция ВГЖ встречается на уровне «трабекула — шлеммов канал», а возможными причинами могут стать как действие цитотоксических агентов, находящихся во влаге передней камеры, так и ремоделирование структур угла передней камеры (УПК). Если патогенез развития глаукомы относительно изучен, то этиология и факторы риска развития этого заболевания до сих пор обсуждаются. Известно, что некоторые системные заболевания достоверно увеличивают риск развития глаукомы. Данный вопрос был рассмотрен нами в предыдущей публикации [1]. Интерес представляют заболевания и состояния глаза, особенности которых могут привести к активации глаукомного процесса. Некоторые из них достоверно связаны с формами глаукомы. Например, известно, что гиперметропическая рефракция ассоциирована с развитием первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). Это обусловлено биометрическими характеристиками глазного яблока и его структур.

При миопической рефракции происходит увеличение аксиальной длины глаза, что приводит к растяжению его оболочек, изменению их биомеханических свойств, что потенциально повышает чувствительность головки зрительного нерва к офтальмогипертензии. При миопии высокой степени изменения на глазном дне часто настолько выражены, что необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, в частности с глаукомой. Помимо правильной диагностики актуален вопрос риска развития глаукомы у пациентов с миопией различной степени.

В России классификационно в диагноз ПОУГ входят пигментная и псевдоэксфолиативная глаукомы. Известны характерные эпидемиологические и патогенетические особенности этих разновидностей заболевания. Предшествующие развитию глаукомы синдром пигментной дисперсии (СПД) и псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) в настоящее время хорошо изучены. Выявление этих состояний является основанием для включения пациентов в группу высокого риска развития глаукомы.

В данном обзоре проанализировано развитие представлений в течение нескольких десятилетий об офтальмологических факторах риска возникновения глаукомы, в частности офтальмогипертензии, ПЭС, СПД, а также миопии.

ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИЯ

В настоящее время уровень ВГД является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования этого заболевания. Повышенный уровень офтальмотонуса достоверно ассоциируется с развитием ГОН. В ряде исследований была показана более высокая вероятность развития глаукомы в группе пациентов с высоким уровнем ВГД (>21 мм рт. ст.) в сравнении с контрольной группой [2]. Каждое повышение уровня ВГД на 1 мм рт. ст. увеличивает риск развития глаукомы на 11–12% у европейцев, на 10% —

у афроамериканцев, на 18% — у латиноамериканцев [3–5]. Лечение глаукомы, медикаментозное или хирургическое, направлено на снижение уровня ВГД, что достоверно уменьшает риск развития и прогрессирования этого заболевания. В исследовании «The ocular hypertension treatment study» (OHTS) снижение уровня ВГД на 20% приводило к уменьшению риска развития глаукомы из офтальмогипертензии с 9,4 до 4,4% случаев в течение 5 лет [6]. В исследовании «The early manifest glaucoma trial» (EMGT) было продемонстрировано снижение риска прогрессирования ГОН на 50% при проведении гипотензивной терапии [7].

В исследовании «The Advanced Glaucoma Intervention Study» (AGIS) была показана взаимосвязь между уровнем ВГД в дневное время и прогрессированием дефектов светочувствительности. У пациентов со средним уровнем ВГД <18 мм рт. ст. был более благоприятный прогноз течения заболевания [8]. Однако в других исследованиях были выявлены случаи прогрессирования заболевания при нормальном офтальмотонусе, измеренном в дневное время. Известно, что уровень ВГД подвержен суточным колебаниям, при различных типах которых его пик может приходиться на вечернее и ночное время, при нормальном уровне днем. В исследовании V. Sood у пациентов с нормотензивной глаукомой при нормальном уровне ВГД были выявлены ночные подъемы офтальмотонуса, которые и обуславливали прогрессирование заболевания [9]. По данным исследования C. De Moraes, пиковые значения офтальмотонуса имели большее влияние на прогрессирование заболевания, чем его среднее повышение [10]. В работе S. Asrani суточные флюктуации уровня офтальмотонуса выше 5,5 мм рт. ст., в сравнении с колебаниями в 3 мм рт. ст., повышали риск прогрессирования в 5,7 раза [11]. В настоящее время все больше исследований показывает, что значительные суточные колебания уровня ВГД являются независимым фактором развития и прогрессирования глаукомы [9].

Измерение и контроль уровня ВГД являются определяющими в тактике лечения пациентов с ГОН. В настоящее время снижение уровня офтальмотонуса является единственным достоверно эффективным методом лечения ГОН. При достижении целевого давления у конкретного пациента в дневное время врачам следует учитывать возможность пиковых подъемов давления в течение суток. Проведение суточной тонометрии позволяет избежать ошибок и подобрать оптимальное лечение для пациента. Дальнейшее изучение этой проблемы позволит точнее определять группы повышенного риска развития и прогрессирования глаукомы и, соответственно, повышать качество диагностики и лечения глаукомы.

ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫЙ СИНДРОМ

Одним из факторов риска, достоверно приводящим к развитию ГОН, является ПЭС. Распространенность ПЭС у пациентов старше 60 лет, по разным данным, составляет около 30%. В отечественной литературе псевдоэксфолиативная глаукома считается разновидностью ПОУГ, в то время как в европейских рекомендациях ее относят к вторичным глаукомам [12]. По данным зарубежных исследователей, псевдоэксфолиативная глаукома имеет некоторые особенности. В сравнении с ПОУГ для этого типа глаукомы характерны более высокий средний уровень ВГД, более выраженная потеря зрительных функций, а также меньшая эффективность гипотензивной и лазерной терапии.

ПЭС — это разновидность стресс-индуцированного эластоза, связанного с избыточным образованием и аномальной сшивкой эластичных волокон в фибриллярные агрегаты, накапливающиеся в различных тканях. Гистологически псевдоэксфолиативный материал представляет собой сложную структуру, состоящую из гликопротеина, протеогликана и эластических волокон. Известно, что для различной локализации материала характерен определенный протеиновый состав. В частности, основной составляющей псевдоэксфолиативного материала, находящегося на радужке, является LOLX1-протеин, а APOE-протеин составляет основу материала на передней капсуле хрусталика [13, 14].

ПЭС является полиэтиологическим синдромом. Основным генетическим фактором риска является полиморфизм LOLX1-гена. Возникающая дисрегуляция LOLX1-протеина приводит к аномальному образованию и нарушению стабильности эластических волокон с образованием характерных фибриллярных агрегатов. Причем степень дисрегуляции LOLX1-протеина напрямую коррелирует со степенью выраженности процесса в глазе [15]. В свою очередь, выявление у значительного числа здоровых пациентов аномального гаплотипа LOLX1 означает, что имеются и другие генетические факторы, влияющие на развитие ПЭС. Полиморфизм локусов LOLX1-гена, влияя на развитие ПЭС, не ассоциируется с развитием ПОУГ. В зарубежной литературе псевдоэксфолиативную глаукому с учетом этого факта относят ко вторичным. Повышение концентрации трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) также является фактором риска развития ПЭС [16]. Помимо генетических изменений к развитию ПЭС могут приводить: оксидативный стресс, гипоксия с ишемией структур передней камеры, а также другие патологические состояния [17, 18].

При системных проявлениях ПЭС повышается риск развития артериальной гипертензии, стеноза почечных артерий, а также других заболеваний [19]. В офтальмологической практике ПЭС ассоциирован с развитием глаукомы, ускоренным развитием катаракты, окклюзией вен сетчатки [20]. Псевдоэксфолиативный материал выявляют на различных структурах переднего отрезка глаза [21]. Характерными офтальмологическими проявлениями ПЭС являются выраженные дистрофические изменения структур переднего отрезка глаза. На передней капсуле хрусталика в проекции зрачкового края выявляют отложения материала в виде центрального диска. При вовлечении в процесс радужки наблюдают диспигментацию центральной зоны с отложением гранул пигмента на ее поверхности. Также характерно разрушение пигментной каймы радужки. Возможно ослабление цинновой связки с развитием факодонеза или подвывиха хрусталика. Затруднение оттока ВГЖ через дренажные структуры УПК приводит к повышению уровня офтальмотонуса и развитию глаукомы. При ПЭС также наблюдают изменение биомеханических свойств фиброзных оболочек. При схожем уровне ВГД в сравнении со здоровыми лицами у пациентов с ПЭС выявлено снижение показателей корнеального гистерезиса (КГ) и фактора резистентности роговицы [22]. В глазах с уже развившейся псевдоэксфолиативной глаукомой биомеханические показатели ниже, чем в здоровых глазах, в глазах с ПЭС и ПОУГ [22].

За последнее время опубликован ряд работ, посвященных распространенности ПЭС, а также частоте развития глаукомы у пациентов с этим синдромом. Эпидемиологические исследования проводили на территории России, Кореи, Индии, Китая, США, Саудовской Аравии, Ирана,

Турции, а также на территории Африки [23]. При выявленной корреляции с возрастом получены противоречивые данные о других факторах риска развития ПЭС. Частое употребление кофе, женский пол, длительная инсоляция (длительное (>5 ч в день) нахождение на улице), сельский образ жизни могут быть ассоциированы с развитием ПЭС, но в большинстве исследований таковой корреляции не выявлено. Для всех исследований общим фактором риска, достоверно повышающим угрозу развития глаукомы, являлся возраст. По данным отечественных исследователей, глаукома у пациентов с ПЭС выявлена в 20 раз чаще, чем у пациентов без признаков этого синдрома. При наличии корреляции с возрастом пол пациентов не влиял на частоту развития ПЭС [24].

Проблема ПЭС, его проявления, а также развитие псевдоэксфолиативной глаукомы являются актуальными для современной офтальмологии. Дальнейшее проведение качественных исследований позволит врачам лучше понимать данную проблему.

СИНДРОМ ПИГМЕНТНОЙ ДИСПЕРСИИ

В отечественную структуру классификации ПОУГ, помимо псевдоэксфолиативной, входит и пигментная глаукома (ПГ). Данная разновидность глаукомы встречается относительно редко и имеет ряд эпидемиологических особенностей. Пациенты с ПГ — обычно лица европейской расы с миопической рефракцией, в возрасте 30–50 лет, чаще мужского пола. При ПГ всегда выявляется СПД. В свою очередь, СПД не всегда приводит к развитию ПГ — в среднем в 25–50% случаев. Риск развития глаукомы в течение первых 5 лет манифестации синдрома составляет 10%, в течение 15 лет — 15%, в течение 35 лет — уже 35% [25]. Учитывая эпидемиологические особенности этого заболевания, следует обратить внимание на его этиопатогенез.

В основе развития СПД лежит иридозонулярный контакт, который приводит к повреждению пигментного листка радужки и высвобождению большого количества пигмента. С током ВГЖ он попадает в переднюю камеру и накапливается в УПК, затрудняя отток ВГЖ через дренажные структуры глаза. Итогом этого процесса являются повышение уровня ВГД и развитие глаукомы. У пациентов с СПД выявлены определенные генетические аномалии, которые связаны с дальнейшими структурными изменениями [26]. Анатомическими предпосылками для развития СПД являются обратный профиль радужки и большая кривизна радужки на средней периферии. Помимо изменения профиля радужки анатомической предпосылкой СПД является синдром длинных передних цилиарных связок [27]. Данные особенности строения могут обуславливать характерную клиническую картину этого синдрома.

Наиболее часто встречаемыми особенностями СПД являются: выраженная пигментация отдельных структур переднего отрезка, глубокая передняя камера, наложения пигмента на эндотелии роговицы (веретено Крукенберга), обратный профиль радужки, ее трансиллюминация, что свидетельствует о выщелачивании пигментного листка радужки. Гониоскопическая картина характеризуется широким УПК с грубой экзогенной пигментацией. Эти изменения обуславливают дальнейшее повышение уровня офтальмотонуса и развитие глаукомы. Однако не всегда СПД приводит к развитию ПГ. В настоящее время опубликовано значительное количество исследований, изучающих данную проблему.

В исследовании Н. Goyeneche при ретроспективном анализе 24 пациентов с СПД в 37,5% случаев было зафиксировано развитие глаукомы. По данным исследователей, только повышенный уровень ВГД являлся достоверным фактором риска развития ПГ среди пациентов с СПД [28]. Также известно, что каждый дополнительный 1 мм рт. ст. увеличивает риск развития ПГ на 40% [25]. В исследовании D. Musch среди пациентов с впервые выявленной глаукомой ПГ составила 4,6% случаев. При сравнении с ПОУГ для пациентов с ПГ были характерны: более ранний возраст манифестации, меньшая частота выявления глаукомы у родственников, миопическая рефракция [29]. По данным G. Quing, ни у одного из пациентов не было выявлено атрофических изменений радужки с явлением трансллюминации [30].

ПГ чаще выявляется у пациентов с миопической рефракцией (38–100%) в сравнении с эметропами (12–42%) и гиперметропами (2–13%) [31]. Также известно, что риск развития ПГ повышается с возрастанием степени миопии [25]. Наличие веретена Крукенберга является диагностическим маркером высокой степени дисперсии пигмента. Выявление этого признака более характерно для пациентов с ПГ, чем для пациентов с СПД. Напряжение аккомодации приводит к смещению хрусталика кпереди, повышению уровня ВГД в передней камере и, соответственно, увеличению кривизны радужки [32]. Фактором, увеличивающим иридозонулярный контакт, также считается мидриаз. Согласно отечественной классификации СПД, положительная нагрузочная проба с мидриатиками характерна для стадии манифестации СПД [33].

Помимо данных офтальмологического обследования на возможность возникновения ПГ влияют наследственность, пол и физическая нагрузка. У пациентов с СПД в 4–21% случаев известно о родственниках с глаукомой. В свою очередь, такой семейный анамнез выявлен уже у 26–48% пациентов с ПГ [25]. В развитии СПД корреляции с полом не выявлено, однако 79–93% пациентов с ПГ — мужчины [25]. Также у мужчин ПГ манифестирует раньше, чем у женщин, — в 34–46 лет и в 43–53 года соответственно. Физическая нагрузка также оказывается значимым фактором развития ПГ. В отличие от ПОУГ, где она способствует снижению уровня ВГД, при СПД отмечается обратная ситуация [34]. Во время выполнения физических упражнений усиливается дисперсия пигмента за счет увеличения кривизны радужки, что затрудняет отток ВГЖ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с СПД имеется повышенный риск развития ПГ. На основании данных анамнеза и обследования возможно формирование групп риска с более частым проведением динамических обследований.

МИОПИЧЕСКАЯ РЕФРАКЦИЯ

Нарушения рефракции занимают важное место среди заболеваний глаз. По данным метаанализа Н. Hashemi, встречаемость миопической рефракции среди детей составила 11,7% (95% ДИ: 10,5; 13,0), среди взрослых — 26,5% (95% ДИ: 23,4; 29,6) [35]. По результатам регрессивного анализа, распространенность этого заболевания в 2016 г. составила 34,2%, что значительно выше, чем в 1993 г. — 10,4% ($p=0,097$). В настоящее время увеличивается число зафиксированных случаев развития глаукомы у пациентов с миопической рефракцией. Этот факт обуславливает актуальность исследования роли близорукости в развитии ПОУГ.

Опубликованы работы, предполагающие более высокий уровень ВГД среди пациентов с увеличенной аксиальной длиной глаза. По данным Т. Wong, у пациентов с миопической рефракцией имеется более высокий средний уровень офтальмотонуса в сравнении с эметропами [36]. При увеличении степени миопии увеличивается и уровень ВГД. У пациентов с миопией выше уровень суточных колебаний ВГД, более высокий средний уровень ВГД в ночные часы. В работе Y. Wong высокая степень миопии (сферозэквивалент >6 дптр) оказалась ассоциирована с большим значением аксиальной длины глаза, большим уровнем роговично-компенсированного давления (IOPcc) и сниженными биомеханическими свойствами (КГ) фиброзных оболочек в сравнении с эметропами [37].

Известно, что исследования биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза играют важную роль в диагностике глаукомы. По данным метаанализа R. Gaspar, у пациентов с глаукомой значение КГ достоверно ниже, чем у здоровых людей: среднее различие составило $-1,54$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,68$; $-1,41$, $p<0,0001$) [38]. Миопическая рефракция, в свою очередь, ассоциирована со снижением биомеханических свойств роговицы. Удлинение аксиальной длины глаза ведет к увеличению и истончению кольца Эльшнига, что приводит к изменению биомеханических свойств решетчатой пластинки и повышению чувствительности ДЗН к офтальмогипертензии [39].

Основной причиной, по которой миопию ассоциируют с развитием глаукомы, является не снижение остроты зрения, а изменения ДЗН и перипапиллярной зоны. Данные изменения могут быть ошибочно приняты за глаукомные. А. Doshi в течение 7 лет наблюдал за пациентами с различной степенью миопии и глаукомой [40]. По итогам наблюдения не было выявлено ухудшения полей зрения и углубления экскавации ДЗН при отсутствии гипотензивного лечения. По мнению авторов, пограничные характеристики ДЗН и дефекты полей зрения не являются показанием для постановки диагноза «глаукома» у пациентов с миопией. Диагноз возможен только при выявлении ухудшения зрительных функций.

Для пациентов с миопической рефракцией характерно секторальное истончение СНВС. Помимо этого, высокая миопия, как правило, характеризуется большим размером ДЗН и меньшей глубиной экскавации при увеличении ее размеров в сравнении с контрольной группой. В работе Н. Seung была показана корреляция между увеличением аксиальной длины глаза и уменьшением глубины экскавации ДЗН, а также уплотнением СНВС в области ДЗН [41]. Опубликован ряд работ, исследовавших возможное влияние миопической рефракции на толщину СНВС. Ряд исследований показал отсутствие этой взаимосвязи, однако в большинстве работ увеличение аксиальной длины глаза соответствовало меньшей толщине СНВС [42, 43]. G. Savini показал большую вариабельность толщины СНВС в зависимости от квадранта ДЗН при миопии [44]. В нижнем квадранте была выявлена наибольшая корреляция между толщиной СНВС и аксиальной длиной глаза, а в височном — наименьшая. Характерны для высокой миопии концентрическая потеря нейроретинального пояска (НРП) и изменение формы открытия мембраны Бруха. При высокой миопии чаще наблюдают перипапиллярную атрофию в так называемой β -зоне [45]. Изменения размеров ДЗН не влияют на состояние перипапиллярных сосудов, диаметр которых не отличается от диаметра таковых в контрольной группе [45].

В исследовании S. Lee сделан вывод о том, что изменения ДЗН, характерные для высокой степени миопии, затрудняют функциональную диагностику глаукомы [43]. В свою очередь, увеличение аксиальной длины глаза не влияет на толщину комплекса «ганглиозные клетки / внутренний плексиформный слой». Поэтому проведение исследования этих слоев обладает потенциалом для выявления глаукомы у пациентов с миопией. Сходство изменений ДЗН и перипапиллярной зоны у пациентов с миопической рефракцией и глаукомой позволяет предположить, что при определенных условиях наличие миопической рефракции может стать фактором развития ПОУГ.

В метаанализе M. Marcus было проанализировано 13 публикаций, 48 161 пациент [46]. Общий относительный риск (ОР) развития глаукомы у пациентов с миопией составил 1,93 (95% ДИ: 1,57; 2,37, I²=55%; p=0,01). При анализе 6 работ, включавших исследование риска развития глаукомы у пациентов с низкой (до -3 дптр) и высокой степенью миопии (выше -3 дптр), были получены следующие результаты. Повышенный риск развития глаукомы в сравнении с эметропами выявлен у пациентов с низкой степенью миопии, ОР 1,77 (95% ДИ: 1,41; 2,23; p=0,66). Риск развития глаукомы у пациентов с высокой степенью миопии был несколько выше, ОР 2,46 (95% ДИ: 1,93; 3,15; p=0,45).

В работе L. Shen была исследована вероятность развития глаукомы в зависимости от степени рефракционной ошибки [47]. Снижение сферического эквивалента на -1 дптр приводило к снижению ОР развития ПЗУГ на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ: 0,77; 0,80). Также миопическая рефракция приводила к повышению риска развития ПГ, ОР 1,23 (95% ДИ: 1,20; 1,26), псевдоэксфолиативной глаукомы, ОР 1,07 (95% ДИ: 1,03; 1,11) и офтальмогипертензии, ОР 1,05 (95% ДИ: 1,04; 1,06). Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи структурных и функциональных изменений, выявленных при глаукоме, и увеличении аксиальной длины глаза. На основании всего вышесказанного можно сделать вывод о том, что пациенты с миопической рефракцией находятся в зоне повышенного риска развития ПОУГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре предпринята попытка анализа основных офтальмологических факторов риска развития ПОУГ, среди которых офтальмогипертензия, ПЭС, СПД, а также миопическая рефракция. Наиболее изученным фактором риска является офтальмогипертензия. ПЭС и СПД являются предвестниками развития ГОН, однако глаукома развивается не у всех пациентов при этих состояниях. Представленные в статье данные могут способствовать выявлению пациентов с более высоким риском развития глаукомы на основании анамнестических данных и результатов офтальмологического осмотра. Сложность исследования пациентов с миопической рефракцией, особенно высоких степеней, заключается в определенной схожести структурных и функциональных изменений с глаукомными. Диагноз глаукомы у таких пациентов возможен только при прогрессировании выявленных изменений. Опубликованные данные позволяют утверждать, что миопия является достоверным фактором риска развития глаукомы.

Основная проблема заключается в сложности выявления ПОУГ на ранних стадиях. Для своевременного выявления ГОН необходимо учитывать факторы риска развития

и прогрессирования глаукомы. Правильный анализ полученных данных позволит врачам повысить качество диагностики глаукомы и, соответственно, эффективность лечения.

Благодарность/Acknowledgment

Выражаем благодарность д.м.н., профессору Евгению Алексеевичу Егорову за помощь и участие на всех этапах подготовки статьи.

Литература/References

- Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018;3:140–145. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145. [Egorov E.A., Eriчев V.P., Onishchenko A.L. et al. Systemic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2018;3:140–145 (in Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145.
- Le A., Mukesh B.N., McCarty C.A., Taylor H.R. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(9):3783–3789.
- Czudowska M.A., Ramdas W.D., Wolfs R.C. et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. Ophthalmology. 2010;117(9):1705–1712. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.034.
- Nemesure B., Honkanen R., Hennis A. et al. Barbados Eye Studies G. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. Ophthalmology. 2007;114(10):1810–1815. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.04.003.
- Sommer A., Tielsch J.M., Katz J. et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol. 1991;109(8):1090–1095.
- Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701–713; discussion 829–730.
- Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007;114(11):1965–1972. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
- The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):429–440.
- Sood V., Ramanathan U.S. Self-Monitoring of Intraocular Pressure Outside of Normal Office Hours Using Rebound Tonometry: Initial Clinical Experience in Patients With Normal Tension Glaucoma. J Glaucoma. 2016;25(10):807–811. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000424.
- De Moraes C.G., Juthani V.J., Liebmann J.M. et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. Arch Ophthalmol. 2011;129(5):562–568. DOI: 10.1001/archophthol.2011.72.
- Asrani S., Zeimer R., Wilensky J. et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma. 2000;9(2):134–142.
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition — Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. Br J Ophthalmol. 2017;101(5):73–127. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003.
- Ronci M., Sharma S., Martin S. et al. MALDI MS imaging analysis of apolipoprotein E and lysyl oxidase-like 1 in human lens capsules affected by pseudoexfoliation syndrome. J Proteomics. 2013;82:27–34. DOI: 10.1016/j.jprot.2013.01.008.
- Sharma S., Chataway T., Burdon K.P. et al. Identification of LOXL1 protein and Apolipoprotein E as components of surgically isolated pseudoexfoliation material by direct mass spectrometry. Exp Eye Res. 2009;89(4):479–485. DOI: 10.1016/j.exer.2009.05.001.
- Schlötzer-Schrehardt U., Pasutto F., Sommer P. et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. Am J Pathol. 2008;173(6):1724–1735. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080535.
- Schlötzer-Schrehardt U., Zenkel M., Kuchle M. et al. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. Exp Eye Res. 2001;73(6):765–780. DOI: 10.1006/exer.2001.1084.
- Helbig H., Schlötzer-Schrehardt U., Noske W. et al. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. Ger J Ophthalmol. 1994;3(3):148–153.
- Kang J.H., Loomis S.J., Wiggs J.L. et al. A prospective study of folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma. JAMA Ophthalmol. 2014;132(5):549–559. DOI: 10.1001/jamaophthol.2014.100.
- Gonen K.A., Gonen T., Gumus B. Renal artery stenosis and abdominal aorta aneurysm in patients with pseudoexfoliation syndrome. Eye (Lond). 2013;27(6):735–741. DOI: 10.1038/eye.2013.56.
- Ritch R. Ocular and systemic manifestations of exfoliation syndrome. J Glaucoma. 2014;23(8 Suppl 1):1–8. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000119.
- Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. Surv Ophthalmol. 2001;45(4):265–315. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318213a80d.
- Yenerel N.M., Gorgun E., Kucumen R.B. et al. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome. Cornea. 2011;30(9):983–986. DOI: 10.15537/smj.2015.1.9121.
- Al-Saleh S.A., Al-Dabbagh N.M., Al-Shamrani S.M. et al. Prevalence of ocular pseudoexfoliation syndrome and associated complications in Riyadh, Saudi Arabia. Saudi Med J. 2015;36(1):108–112.
- Баранов В.И., Брежнев А.Ю. Псевдоэксфолиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование. Российский офтальмологический журнал. 2012;5(1):22–24. [Baranov V.I., Brezhnev A. Yu. Pseudoexfoliation syndrome in Central Russia: a clinical and epidemiological study. Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal. 2012;5(1):22–24 (in Russ.)].

25. Siddiqui Y., Ten Hulzen R.D., Cameron J.D. et al. What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome? *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):794–799.
26. Andersen J.S., Pralea A.M., DelBono E.A. et al. A gene responsible for the pigment dispersion syndrome maps to chromosome 7q35-q36. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(3):384–388.
27. Moroi S.E., Lark K.K., Sieving P.A. et al. Long anterior zonules and pigment dispersion. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1176–1178.
28. Gomez Goyeneche H.F., Hernandez-Mendieta D.P., Rodriguez D.A. et al. Pigment Dispersion Syndrome Progression to Pigmentary Glaucoma in a Latin American Population. *J Curr Glaucoma Pract.* 2015;9(3):69–72. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1187.
29. Musch D.C., Shimizu T., Niziol L.M. et al. Clinical characteristics of newly diagnosed primary, pigmentary and pseudoexfoliative open-angle glaucoma in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(9):1180–1184. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301820.
30. Qing G., Wang N. Clinical signs and characteristics of pigmentary glaucoma in Chinese. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(3):162–166. DOI: 10.1007/s10384-008-0525-y.
31. Scheie H.G., Cameron J.D. Pigment dispersion syndrome: a clinical study. *Br J Ophthalmol.* 1981;65(4):264–269. DOI: 10.1136/bjo.65.4.264.
32. Liu L., Ong E.L., Crowston J. The concave iris in pigment dispersion syndrome. *Ophthalmology.* 2011;118(1):66–70. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.04.039.
33. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н. Синдром пигментной дисперсии. Часть 1. Закономерности формирования, обоснование клинической классификации. Глаукома. 2012;(4):39–45. [Schuko A.G., Yuriev T.N. Syndrome pigment dispersion. Part 1. Patterns of formation, justification of the clinical classification. *Glaukoma.* 2012;(4):39–45 (in Russ.).]
34. Passo M.S., Elliot D.L., Goldberg L. Long-term effects of exercise conditioning on intraocular pressure in glaucoma suspects. *J Glaucoma.* 1992;1(1):39–41.
35. Hashemi H., Fotouhi A., Yekta A. et al. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol.* 2018;30(1):3–22. DOI: 10.1016/j.joco.2017.08.009.
36. Wong T.Y., Klein B.E., Klein R. et al. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology.* 2003;110(1):211–217.
37. Wong Y.Z., Lam A.K. The roles of cornea and axial length in corneal hysteresis among emmetropes and high myopes: a pilot study. *Curr Eye Res.* 2015;40(3):282–289. DOI: 10.3109/02713683.2014.922193.
38. Gaspar R., Pinto L.A., Sousa D.C. Corneal properties and glaucoma: a review of the literature and meta-analysis. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80(3):202–206. DOI: 10.5935/0004-2749.20170050.
39. Jonas J.B., Ohno-Matsui K., Panda-Jonas S. Optic Nerve Head Histopathology in High Axial Myopia. *J Glaucoma.* 2017;26(2):187–193. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000574.
40. Doshi A., Kreidl K.O., Lombardi L. et al. Nonprogressive glaucomatous cupping and visual field abnormalities in young Chinese males. *Ophthalmology.* 2007;114(3):472–479. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.07.036.
41. Oh S.H., Chung S.K., Lee N.Y. Topographical Analysis of Non-Glaucomatous Myopic Optic Discs Using a Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope (TopSS). *Semin Ophthalmol.* 2015;30(5–6):397–409. DOI: 10.3109/08820538.2014.912339.
42. Kang S.H., Hong S.W., Im S.K. et al. Effect of myopia on the thickness of the retinal nerve fiber layer measured by Cirrus HD optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(8):4075–4083. DOI: 10.1167/iovs.09-4737.
43. Lee S., Han S.X., Young M. et al. Optic nerve head and peripapillary morphometrics in myopic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4378–4393. DOI: 10.1167/iovs.14-14227.
44. Savini G., Barboni P., Parisi V., Carbonelli M. The influence of axial length on retinal nerve fibre layer thickness and optic-disc size measurements by spectral-domain OCT. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):57–61. DOI: 10.1136/bjo.2010.196782.
45. Jonas J.B., Dichtl A. Optic disc morphology in myopic primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235(10):627–633.
46. Marcus M.W., de Vries M.M., Junoy Montolio F.G., Jansoni N.M. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1989–1994 e1982. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.03.012.
47. Shen L., Melles R.B., Metlapally R. et al. The Association of Refractive Error with Glaucoma in a Multiethnic Population. *Ophthalmology.* 2016;123(1):92–101. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.07.002.

Сведения об авторах:

¹Еричев Валерий Петрович — д.м.н., профессор, заведующий отделом глаукомы, ORCHID iD 0000-0001-6842-7164;

²Онищенко Александр Леонидович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ORCHID iD 0000-0002-1549-5742;

^{3,4}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры, начальник офтальмологического отделения, ORCHID iD 0000-0001-9606-0566;

¹Петров Сергей Юрьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы, ORCHID iD 0000-0001-6922-0464;

⁵Брежнев Андрей Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCHID iD 0000-0002-5597-983X;

¹Антонов Алексей Анатольевич — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы, ORCHID iD 0000-0002-5171-8261;

¹Витков Александр Александрович — ординатор, ORCHID iD 0000-0001-7735-9650;

⁶Мураховская Юлия Константиновна — студентка, ORCHID iD 0000-0002-1251-6405.

¹ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

²НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 654005, Россия, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

⁴ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России. 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8а.

⁵ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.

⁶ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Контактная информация: Онищенко Александр Леонидович, e-mail: onishchenkoal@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 13.12.2018.

About the authors:

¹Valery P. Elichev — MD, PhD, Professor, Head of Glaucoma Department, ORCHID iD 0000-0001-6842-7164;

²Aleksandr L. Onishchenko — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Work, ORCHID iD 0000-0002-1549-5742;

^{3,4}Aleksandr V. Kuroyedov — MD, PhD, Professor, Head of Ophthalmological Department, ORCHID iD 0000-0001-9606-0566;

¹Sergey Yu. Petrov — MD, PhD, Senior Researcher of Glaucoma Department, ORCHID iD 0000-0001-6922-0464;

⁵Andrey Yu. Brezhnev — MD, PhD, Associate Professor of Ophthalmological Department, ORCHID iD 0000-0002-5597-983X;

¹Alexey A. Antonov — MD, PhD, Senior Researcher of Glaucoma Department, ORCHID iD 0000-0002-5171-8261;

¹Aleksandr A. Vitkov — resident physician, ORCHID iD 0000-0001-7735-9650;

⁶Yuliya K. Murakhovskaya — student, ORCHID iD 0000-0002-1251-6405.

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases. 11A, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.

²Novokuznetsk State Institute of Continuing Medical Education — branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. 5, Stroiteley prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russian Federation.

³Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.

⁴Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka. 8A, B. Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

⁵Kursk State Medical University. 3, Karl Marx str., Kursk, 305041, Russian Federation.

⁶Sechenov University. 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Contact information: Aleksandr L. Onishchenko, e-mail: onishchenkoal@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 13.12.2018.

Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы

В.П. Еричев¹, С.Ю. Петров¹, А.В. Волжанин¹, Д.М. Сафонова¹, Т.В. Яременко², С.А. Казарян³

¹ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения

РЕЗЮМЕ

В обзоре описана история изучения непосредственного и опосредованного (путем снижения внутриглазного давления (ВГД)) нейропротекторного действия бримонидина в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы. Бримонидин относится к селективным альфа-2-адренергическим агонистам и является одним из препаратов первого выбора при лечении глаукомы. В качестве гипотензивного препарата он снижает секрецию водянистой влаги цилиарным телом и улучшает ее отток через увеосклеральный путь, способствуя достижению целевого ВГД. Как прямой нейропротектор, бримонидин предотвращает гибель ганглиозных клеток сетчатки при развитии глаукомной оптической нейропатии. В ряде работ *in vitro* и *in vivo* описан механизм предотвращения митохондриальной дисфункции и эксайтотоксического поражения клеток сетчатки в условиях ишемического поражения. Бримонидин воздействует на NMDA-рецепторы, ингибирует экспрессию проапоптотических белков, иницирует нейротрофические процессы и нормализует процесс окислительного фосфорилирования, предотвращая развитие митохондриальной дисфункции. Современная концепция лечения глаукомы предполагает сохранение зрительных функций больного путем предотвращения гибели ганглиозных клеток сетчатки. Основными задачами, стоящими на пути к этой цели, являются пожизненный регулярный мониторинг полей зрения и нейропротекторная терапия. Применение бримонидина позволяет достичь целевого ВГД и предотвратить гибель клеток сетчатки, обеспечивая сохранение зрительных функций у пациентов с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, нейропротекция, поля зрения, мониторинг, бримонидин, Люксфен.

Для цитирования: Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. и др. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):87–91.

Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment

V.P. Erichev¹, S.Yu. Petrov¹, A.V. Volzhanin¹, D.M. Safonova¹, T.V. Yaremenko², S.A. Kazaryan³

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

²Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Erevan, Republic of Armenia

ABSTRACT

The article reviews historical aspects of direct and indirect (by reducing intraocular pressure (IOP)) neuroprotective effect of brimonidine in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment. Brimonidine, a selective alpha-adrenergic receptor agonist, is the first-line treatment choice for glaucoma. This agent reduces IOP by decreasing aqueous humor production and improving uveoscleral outflow. The result is the achievement of target IOP. Brimonidine prevents ganglionic cell death in glaucomatous optic neuropathy. Several *in vitro* and *in vivo* studies describe the mechanism of preventing mitochondrial dysfunction and excitotoxic retinal cell damage in ischemia. Brimonidine affects NMDA receptors, inhibits proapoptotic protein expression, activates neurotrophic processes, and normalizes oxidative phosphorylation thus preventing mitochondrial dysfunction. According to the modern concept, the aim of glaucoma treatment is to avoid vision loss by preventing ganglionic cell death. Therefore, life-long visual field monitoring and neuroprotective therapy are required. Brimonidine provides target IOP and prevents retinal cell death thus preserving vision in glaucoma.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, neuroprotection, visual field, monitoring, brimonidine, Luxfen.

For citation: Erichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. et al. Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):87–91.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является наиболее распространенной причиной необратимого снижения зрения [1]. По мере развития офтальмологии понимание патогенеза глаукомы эволюционировало от снижения зрения, ассоциированного

с повышением внутриглазного давления (ВГД), к развитию оптической нейропатии. В рамках современной концепции ключевым фактором патогенеза глаукомы является апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). На сегодняшний день единственным модифицируемым фактором ри-

ска развития глаукомы остается снижение ВГД (непрямая нейропротекция) [2]. Однако, по данным ряда исследований, в частности CNTGS (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study; 160 глаз, рандомизированных в группы лечения и контроля), часть пациентов с глаукомой, несмотря на эффективный контроль ВГД, продолжают терять зрение [3]. Вследствие этого факта все чаще высказывается предположение о важной роли в развитии глаукомы факторов риска, не зависящих от ВГД. Непосредственное медикаментозное воздействие на механизм апоптоза ГКС является прямой нейропротекцией.

СТРУКТУРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПРИ ГЛАУКОМЕ

При развитии глаукомы поражение зрительных функций ассоциируется с поражением комплекса ГКС [4], поражение фоторецепторов при глаукоме не было подтверждено [5]. Основным механизмом гибели ГКС является эксайтотоксичность (англ. to excite — возбуждать, активировать) — патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы (N-метил-D-аспартат; α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота). Впервые эксайтотоксичность была описана Lucas в эксперименте на мышах в 1957 г. [6], а в 1996 г. Dreyer показал повышение уровня глутамата в стекловидном теле больных с глаукомой [7]. Возникающее при эксайтотоксичности излишнее поступление ионов кальция в клетку активирует ряд ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз), разрушающих цитозольные структуры и инициирующих апоптоз. Наиболее ярким примером эндогенного эксайтотоксина является глутамат (соль глутаминовой кислоты) — самый распространенный возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе позвоночных.

Все больше данных указывают на то, что нейродегенерация сетчатки вследствие эксайтотоксичности глутамата и/или вызываемого им окислительного стресса связана с дисфункцией митохондриальной ДНК (мтДНК) [8–10]. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этих эффектов, еще недостаточно изучены.

В I триместре беременности аксоны ГКС находят свой путь к таламусу (у приматов — к среднему мозгу) благодаря экспрессии определенных генов [11], электрическим импульсам [12] и влиянию глии [13]. Не достигшие своей цели аксоны подвергаются апоптозу [14], достигшие же под воздействием нейротрофинов формируют в таламусе проекцию их топографического взаиморасположения. Благодаря такому тесному взаимодействию гибель конкретного аксона при глаукомной нейропатии сопровождается гибелью соседних ГКС [15]. Таким образом, исходное количество ГКС определяется выжившими в процессе эмбриогенеза клетками. Сравнительно большее количество ГКС могло бы отсрочить появление клинических признаков глаукомы, однако это преимущество нивелируется более выраженной реакцией на подъем ВГД в больших дисках зрительного нерва, ассоциированных с большим объемом ГКС [16].

Европейское руководство по глаукоме 2014 г. описывает динамику изменения количества ГКС как основной критерий для определения принципов лечения глаукомы: в здоровых глазах без глаукомы при естественной возрастной убыли ГКС их количество никогда не снижается до уровня, при котором происходит значимое ухудшение зрения. При

ускоренной гибели ГКС, характерной для глаукомы, их критически низкий уровень достигается в течение жизни, приводя сначала к дефектам поля зрения и затем к слепоте [17].

Изменения полей зрения у больных глаукомой являются классическим примером ассоциации структурного (секторальные поражения слоя нервных волокон) и функционального поражения глаза. Современные методы исследования позволяют заново осмыслить классическую триаду Грефе, более полно изучив взаимосвязь между ростом ВГД, изменением полей зрения и поражением ГКС [18, 19]. Снижение светочувствительности сетчатки и появление выпадений поля зрения, наблюдаемых на статической периметрии, коррелирует с истончением ГКС и слоя нервных волокон сетчатки (коэффициент детерминации при регрессионном анализе R^2 составляет 0,303 и 0,406 соответственно), верифицируемых при оптической когерентной томографии [20]. Относительный риск (отношение риска события в одной группе относительно риска в другой группе) развития дефектов полей зрения при прогрессирующем истончении слоя нервных волокон сетчатки при использовании различных методов оценки составляет 3,95–8,44 (при использовании критериев Early Manifest Glaucoma Trial) [21]. Скорость прогрессирования растет на 0,02% в год на каждый децибел снижения светочувствительности [22]. Особенности поражения сетчатки при глаукоме — характерные аркуатные дефекты светочувствительности в центральной области и дефекты в нижненазальной области (наиболее снижающие качество жизни [23]) — используются при разработке алгоритмов тестовых программ для периметров и программ определения прогрессирования [19, 24]. Наличие псевдоэксфолиаций, большой возраст и большее среднее ВГД ассоциируются с более быстрым прогрессированием заболевания. Однако в выборке из 362 пациентов с динамикой ВГД в течение 7,8 года с 20,15 до 18,10 мм рт. ст. негативный тренд наблюдался в 89% случаев. При этом динамика снижения светочувствительности варьировала от -30,4 до +1,6 децибела в год, с пиками на -0,3 и -0,7 децибела в год [25].

Изменения зрительных функций значительно снижают качество жизни больных: при опросе 3700 больных с офтальмологическими заболеваниями пациентами с глаукомой оценили свое состояние на 62,6 балла из 100, что заметно ниже, чем при других распространенных заболеваниях глаз (78,1 балла при нарушениях рефракции, 74,4 — при катаракте, 72,7 — при ретиальной патологии) [26]. При тестировании по опроснику SF36 с дифференцированными шкалами у пациентов с глаукомой выявлена самая низкая категория жизненной активности (vitality), социальной активности и эмоционального состояния (social functioning, role-emotional functioning) [27]. Поражение бинокулярного зрения значимо влияет на качество жизни: потеря бинокулярной светочувствительности на 0,1 децибел в год увеличивает риск значимого снижения качества жизни почти на треть [28]; снижение бинокулярной светочувствительности на 1 децибел приводит к снижению качества жизни примерно на 2,8 балла из 100 (согласно результатам тестирования по опроснику NEI VFQ-25) [29]. При обобщении ряда исследований, посвященных качеству жизни у пациентов с глаукомой, становится ясно, что даже сам факт диагностирования неизлечимой болезни, потенциально приводящей к слепоте, может снизить качество жизни, а способность пациентов к самообслуживанию и сохранению привычной ежедневной активности прямо зависит от светочувствительности [30].

Исходя из вышесказанного современные руководства по глаукоме постулируют целью ее лечения сохранение зрительных функций путем предотвращения гибели ГКС [17, 31]. Задачами, требующими решения на пути к этой цели, являются нейропротекторное лечение (как опосредованное путем достижения целевого ВГД, так и прямое) и мониторинг полей зрения. Необходимо использовать программы порогового исследования поля зрения автоматических статических периметров (30–2 или 24–2 для Humphrey, G1 или G2 для Octopus); в надпороговых скрининговых режимах или при кинетической периметрии по Гольдману мелкие дефекты часто остаются невыявленными, теряясь среди границ изоптеров [32, 33]. Чтобы установить скорость гибели ГКС у пациентов с впервые выявленной глаукомой, Европейское глаукомное руководство предписывает проводить статическую периметрию по крайней мере трижды в первые два года; автоматические методы оценки прогрессирования (event analysis, trend analysis) требуют как минимум пять исследований для расчета. Определив стадию заболевания, скорость прогрессирования и целевое ВГД, при дальнейшем наблюдении возможно проводить статическую периметрию 2 раза в год или реже.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРИМОНИДИНА

Нами рассмотрена история изучения непосредственного и опосредованного (путем снижения ВГД) нейропротекторного действия бримонидина в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы.

ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бримонидин является селективным альфа-2-адренергическим агонистом, совмещающим в себе опосредованное (путем снижения ВГД) и прямое нейропротекторное действие. Ингибирование аденилатциклазы агонистами альфа-2-адренергических рецепторов снижает продукцию циклического АМФ и, соответственно, продукцию внутриглазной жидкости цилиарным телом. Как и другие селективные агонисты адренергических рецепторов, бримонидин оказывает быстрое гипотензивное действие, наступающее в течение 20 мин после инстилляций и достигающее максимума в течение 1–2 ч. Вероятнее всего, быстрота снижения офтальмотонуса обусловлена сужением кровеносных сосудов цилиарного тела с последующим уменьшением его объема и снижением секреции внутриглазной жидкости [34]. Впоследствии сосудосуживающее действие препарата постепенно ослабевает и кровоток восстанавливается. Длительный гипотензивный эффект препарата обусловлен увеличением увеосклерального оттока, развивающегося параллельно с восстановлением кровотока и продукции внутриглазной жидкости [35].

Наряду с более высокой селективностью бримонидин обладает меньшей липофильностью, чем другие препараты его фармакологической группы. Это свойство препятствует его диффузии через эпителиальный барьер роговицы и конъюнктивы, а также системному всасыванию через кровоток, что предотвращает возникновение спектра побочных явлений, наблюдающихся, например, у более липофильного клонидина [36].

Бримонидин был запатентован в 1972 г. и представлен для широкого использования в офтальмологии в 1996 г. Во время преклинических испытаний на кроликах, обезьянах и крысах была выявлена его высокая селективность:

связывание с альфа-2-адренорецепторами в 1000 раз превышает связывание с альфа-1-адренорецепторами, что позволяет минимизировать его влияние на сердечно-сосудистую и респираторную системы. Его селективность к альфа-2-рецепторам была в 7–12 раз выше, чем у клонидина. Кроме того, в отличие от аналогов, бримонидин не вызывает мириаза [37]. По результатам исследования гипотензивного эффекта и побочных явлений бримонидина в концентрациях 0,08, 0,2, и 0,5% (194 пациентов) оптимальной с точки зрения переносимости и гипотензивного потенциала была признана дозировка бримонидина 0,2% [38].

При сравнении эффективности бримонидина 0,2% и тимолола 0,5% в двух независимых исследованиях (всего 1300 пациентов) оба лекарства показали удовлетворительную и сопоставимую гипотензивную эффективность и переносимость при разной выраженности побочных реакций — более частых аллергических проявлениях при использовании бримонидина, и выраженном снижении ЧСС в группе использования тимолола. Применение бримонидина сопровождалось более выраженным пиковым снижением ВГД, тимолол же обладал более низкой фазой плато [39, 40].

При назначении бримонидина пациентам с декомпенсированным ВГД на максимальном гипотензивном режиме офтальмотонус снижался на 16–32%, у 80% испытуемых уровень компенсации ВГД сохранялся через 6 мес. при хорошей переносимости препарата [41].

В ряде публикаций отмечается тропность бримонидина к меланину. Высказывалось предположение, что меланин выступает резервуаром для бримонидина, накапливая его, а затем высвобождая в окружающие ткани. В сравнительном исследовании пигментированных кроликов и альбиносов была подтверждена различная скорость накопления препарата [42]. Установлено, что бримонидин аккумулируется в радужке, цилиарном теле и хориоретинальном комплексе даже после однократного закапывания. Таким образом, эффект аккумуляции потенцируется со временем, позволяя за несколько недель повысить концентрацию препарата в указанных структурах в 17 раз. Эта способность к накоплению также позволяет предположить, что местная терапия бримонидином может создавать в заднем отрезке глаза концентрацию, достаточную для нейропротекторного воздействия [36, 43].

Примером этого воздействия являются результаты исследования 2011 г., в ходе которого 190 пациентам с глаукомой нормального давления, получавшим тимолол или бримонидин, каждые 4 мес. выполняли периметрию. Были получены данные, показывающие, что на длительных сроках наблюдения (до 48 мес.) количество пациентов с ухудшением полей зрения в 4 раза выше при использовании монотерапии тимололом, чем при назначении бримонидина [44]. Ранее были проведены исследования, в ходе которых у пациентов с открытоугольной глаукомой было показано улучшение контрастной чувствительности после 3 мес. терапии бримонидином [45], а также улучшение светочувствительности сетчатки при использовании бримонидина [46]. В другой работе была отмечена тенденция замедления ухудшения полей зрения у пациентов с дистрофией сетчатки, получавших бримонидин более 24 мес. [47].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нейропротекторное действие бримонидина основывается на защите ГКС от эксайтотоксичности глутамата. Основным механизмом нейропротекции является опосре-

дованная функциональная модуляция NMDA-рецепторов и кальциевых каналов сетчатки с сохранением транспорта в ГКС в условиях острой ишемии; также путем воздействия на альфа-2-адренорецепторы бримонидин предотвращает избыточный выброс и/или повышает резорбцию глутамата, значительно снижая его уровень в стекловидном теле.

Нейропротекторное действие бримонидина было показано в ряде экспериментальных работ. В исследованиях *in vivo* грызунам с индуцированной ишемией зрительного нерва введение бримонидина интраперитонеально, интравитреально и в виде капель уменьшало поражение сетчатки [48, 49]. Интравитреальное введение малой дозы (0,85–34 мМ) бримонидина здоровым грызунам спровоцировало выраженную экспрессию в ГКС эндогенного нейротрофического фактора (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) [50]. В системах культивирования *in vitro* на изолированной сетчатке мышей также был показан антиоксидантный аспект нейропротекторного действия бримонидина. Бримонидин влияет на активацию NMDA-рецепторов ГКС [51] и изменение активности кальциевых L-каналов во внутреннем плексиформном слое [52].

При подробном исследовании нейропротекторного механизма бримонидина показано, что он влияет на большинство звеньев патогенеза ишемического повреждения сетчатки, приводящих к апоптозу, — митохондриальную дисфункцию, повреждение мтДНК, нарушение окислительного фосфорилирования. В ишемизированной сетчатке бримонидин значительно снижает уровень Вах (проапоптотический белок семейства Bcl-2, регулирующий митохондриальную проницаемость) и предотвращает избыточную экспрессию супероксиддисмутазы, однако увеличивает экспрессию белков Bcl-xL и pBad (внутриклеточные проапоптотические факторы). Опосредованная активация бримонидином альфа-2-рецепторов активирует пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы/Akt, которые увеличивают факторы выживания, включая Bcl-2 и Bcl-xL [53]. Непосредственное влияние бримонидина на эксайтотоксичность реализуется через ингибирование экспрессии субъединиц NR1 и NR2, формирующих NMDA-рецептор [52]. Кроме того, Bcl-xL способствует митохондриальному аденинуклеотидному обмену и предотвращает гиперполяризацию митохондрий, поддерживая проницаемость их мембран [54]. Можно предположить, что бримонидин способствует выживанию ГКС, ингибируя апоптоз за счет изменения экспрессии Bcl-xL и pBad. Возможно, повышенная экспрессия Bcl-xL и pBad может представлять собой эндогенный механизм репарации против пути апоптоза, а бримонидин может способствовать блокаде Вах-опосредованного повышения проницаемости мембран митохондрий либо развитию митохондриального гомеостаза при ишемическом повреждении сетчатки.

Эти результаты свидетельствуют о том, что применение бримонидина может инициировать выживание ГКС путем блокады окислительного стресса, вызванного глутаматной эксайтотоксичностью. Сохранение окислительного фосфорилирования с помощью бримонидина может предотвратить развитие митохондриальной дисфункции в условиях ишемии. Можно предположить, что потенциальные механизмы, лежащие в основе этого действия бримонидина, в будущем смогут стать основой новых терапевтических стратегий для предотвращения нейродегенерации в условиях дисфункции митохондрий при ишемическом повреждении сетчатки.

В России бримонидин в концентрации 0,2% представлен препаратом Люксфен® (Bausch & Lomb Inc). Данный препарат предназначен для инстилляций в конъюнктивальный мешок 2 р./сут. Важно отметить, что помимо действующего вещества, в состав Люксфена входит поливиниловый спирт, выполняющий увлажняющую функцию и минимизирующий риск развития синдрома «сухого глаза» при длительном использовании. Непосредственное нейропротекторное действие бримонидина в сочетании с гипотензивным эффектом позволяет приостановить процесс глаукомного поражения, предотвратить гибель ГКС и таким образом сохранить зрительные функции пациентов.

Литература/References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(3):262–267. DOI:10.1136/bjo.2005.081224.
3. Anderson D.R., Drance S.M., Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6):699–708. DOI:10.1016/S0002-9394(01)00964-3.
4. Kendell K.R., Quigley H.A., Kerrigan L.A. et al. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(1):200–205.
5. Wygnanski T., Desatnik H., Quigley H.A., Glovinsky Y. Comparison of ganglion cell loss and cone loss in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(2):184–189. DOI:10.1016/S0002-9394(14)72606-6.
6. Lucas D.R., Newhouse J.P. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA archives of ophthalmology*. 1957;58(2):193–201. DOI:10.1001/archophth.1957.00940010205006.
7. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 1996;114(3):299–305. DOI:10.1001/archophth.1996.01100130295012.
8. Chan A.S., Saraswathy S., Rehak M. et al. Neuroglobin protection in retinal ischemia. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2012;53(2):704–711. DOI:10.1167/iovs.11-7408.
9. Lee S., Van Bergen N.J., Kong G.Y. et al. Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies. *Experimental eye research*. 2011;93(2):204–212. DOI:10.1016/j.exer.2010.07.015.
10. Wheeler L.A., Gil D.W., WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Survey of ophthalmology*. 2001;45(Suppl. 3):S290–294; discussion S295–296. DOI:10.1016/S0039-6257(03)00004-3.
11. Kunzevitzky N.J., Almeida M.V., Duan Y. et al. Foxn4 is required for retinal ganglion cell distal axon patterning. *Mol Cell Neurosci*. 2011;46(4):731–741. DOI:10.1016/j.mcn.2011.02.004.
12. Goldberg J.L., Espinosa J.S., Xu Y. et al. Retinal ganglion cells do not extend axons by default: promotion by neurotrophic signaling and electrical activity. *Neuron*. 2002;33(5):689–702. DOI:10.1016/S0896-6273(02)00602-5.
13. Ray T.A., Kay J.N. Following directions from the retina to the brain. *Neuron*. 2015;86(4):855–857. DOI:10.1016/j.neuron.2015.05.017.
14. Galli-Resta L., Ensigni M. An intrinsic time limit between genesis and death of individual neurons in the developing retinal ganglion cell layer. *J Neurosci*. 1996;16(7):2318–2324. DOI:10.1523/JNEUROSCI.16-07-02318.1996.
15. Radius R.L., Anderson D.R. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(6):1154–1158. DOI:10.1001/archophth.1979.01020010608021.
16. Quigley H.A., Varma R., Tielsch J.M. et al. The relationship between optic disc area and open-angle glaucoma: the Baltimore Eye Study. *J Glaucoma*. 1999;8(6):347–352. DOI: 10.1097/00061198-199912000-00002.
17. Terminology and guidelines for glaucoma: European glaucoma society. 4th edition. Savona, Italy; 2014.
18. Foster P.J., Buhrmann R., Quigley H.A., Johnson G.J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):238–242. DOI:10.1136/bjo.86.2.238.
19. Hood D.C., Raza A.S., de Moraes C.G. et al. Glaucomatous damage of the macula. Progress in retinal and eye research. 2013;32:1–21. DOI:10.1016/j.preteyeres.2012.08.003.
20. Kim E.K., Park H.L., Park C.K. Relationship between Retinal Inner Nuclear Layer Thickness and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Sci Rep*. 2017;7(1):5543. DOI:10.1038/s41598-017-05282-4.
21. Yu M., Lin C., Weinreb R.N. et al. Risk of Visual Field Progression in Glaucoma Patients with Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning: A 5-Year Prospective Study. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1201–1210. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.02.017.
22. Rao H.L., Kumar A.U., Babu J.G. et al. Relationship between severity of visual field loss at presentation and rate of visual field progression in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(2):249–253. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.05.027.
23. Abe R.Y., Diniz-Filho A., Costa V.P. et al. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(3):552–557. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.10.046.

24. Shon K., Wollstein G., Schuman J.S., Sung K.R. Prediction of glaucomatous visual field progression: pointwise analysis. *Current eye research*. 2014;39(7):705–710. DOI: 10.3109/02713683.2013.867353.
25. Heijl A., Buchholz P., Norrgren G., Bengtsson B. Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):406–412. DOI:10.1111/j.1755-3768.2012.02492.x.
26. Nutheti R., Shamanna B.R., Nirmalan P.K. et al. Impact of impaired vision and eye disease on quality of life in Andhra Pradesh. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(11):4742–4748. DOI:10.1167/iov.06-0020.
27. Mills T., Law S.K., Walt J. et al. Quality of life in glaucoma and three other chronic diseases: a systematic literature review. *Drugs Aging*. 2009;26(11):933–950. DOI:10.2165/11316830-000000000-00000.
28. Lisboa R., Chun Y.S., Zangwill L.M. et al. Association between rates of binocular visual field loss and vision-related quality of life in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):486–494. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2602.
29. Medeiros F.A., Gracitelli C.P., Boer E.R. et al. Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2015;122(2):293–301. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.08.014.
30. Quaranta L., Riva I., Gerardi C. et al. Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature. *Adv Ther*. 2016;33(6):959–981. DOI:10.1007/s12325-016-0333-6.
31. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. Е.А. Егоров, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: GEOTAR-Media; 2015.
- [National glaucoma guidelines for physicians, 3rd ed. E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Eriчев, editors. M., GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).]
32. Aulhorn E., Harms H. Early Visual Field Defects in Glaucoma. In: Leydhecker W., editor. *Symposium, Tutzing Castle, August 1966, held in Connection with the 20th International Congress of Ophthalmology*. Basel: Karger; 1967. DOI:10.1159/000389404.
33. Racette L., Fischer M., Bebie H. et al. Visual field digest. A guide to perimetry and the Octopus perimeter. 6th edition. 2016. Haag-Streit AG, Köniz, Switzerland.
34. Rahman M.Q., Ramaesh K., Montgomery D.M. Brimonidine for glaucoma. *Expert opinion on drug safety*. 2010;9(3):483–491. DOI:10.1517/14740331003709736.
35. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *American journal of ophthalmology*. 1999;128(1):8–14. DOI:10.1016/S0002-9394(99)00076-8.
36. Acheampong A.A., Shackleton M., Tang-Liu D.D. Comparative ocular pharmacokinetics of brimonidine after a single dose application to the eyes of albino and pigmented rabbits. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1995;23(7):708–712. DOI: 10.1124/dmd.30.4.421.
37. Burke J., Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. *Survey of ophthalmology*. 1996;41(Suppl. 1):S9–18. DOI:10.1016/S0039-6257(96)82027-3.
38. Derick R.J., Robin A.L., Walters T.R. et al. Brimonidine tartrate: a one-month dose response study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):131–136. DOI:10.1016/S0161-6420(97)30349-2.
39. Katz L.J. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(1):20–26. DOI:10.1016/S0002-9394(98)00286-4.
40. LeBlanc R.P. Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Brimonidine Study Group 2. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1960–1967. DOI:10.1016/S0161-6420(98)91048-X.
41. Schwartzberg G.W., Buys Y.M. Efficacy of brimonidine 0.2% as adjunctive therapy for patients with glaucoma inadequately controlled with otherwise maximal medical therapy. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1616–1620. DOI:10.1016/S0161-6420(99)90461-X.
42. Acheampong A.A., Small D., Baumgarten V. et al. Formulation effects on ocular absorption of brimonidine in rabbit eyes. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2002;18(4):325–337. DOI:10.1089/10807680260218498.
43. Acheampong A.A., Shackleton M., John B. et al. Distribution of brimonidine into anterior and posterior tissues of monkey, rabbit, and rat eyes. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2002;30(4):421–429. DOI:10.1124/dmd.30.4.421.
44. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Ritch R., Gardiner S.T. Randomized Trial of Brimonidine Versus Timolol in Preserving Visual Function: Results From the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:671–681. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.09.026.
45. Evans D.W., Hosking S.L., Gherghel D., Bartlett J.D. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1463–1465. DOI: 10.1136/bjo.87.12.1463.
46. Ruiz Lapuente C., Ruiz Lapuente A., Link B. Influence of topical brimonidine on visual field in glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11 Suppl 2:S67–71. DOI: 10.1177/112067210101102509.
47. Merin S., Obolensky A., Farber M.D., Chowder I. A pilot study of topical treatment with an alpha2-agonist in patients with retinal dystrophies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(1):80–86. DOI: 10.1089/jop.2007.0022.
48. Goldenberg-Cohen N., Dadon-Bar-El S., Hasanreisoglu M. et al. Possible neuroprotective effect of brimonidine in a mouse model of ischaemic optic neuropathy. *Clinical and experimental ophthalmology*. 2009;37(7):718–729. DOI:10.1111/j.1442-9071.2009.02108.x.
49. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Molecular neurodegeneration*. 2011;6(1):4. DOI:10.1186/1750-1326-6-4.
50. Gao H., Qiao X., Cantor L.B., WuDunn D. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(6):797–803. DOI:10.1001/archophthol.2009.9.
51. Dong C.J., Guo Y., Agey P. et al. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(10):4515–4522. DOI:10.1167/iov.08-2078.
52. Dong C.J., Guo Y., Wheeler L., Hare W.A. Alpha2 adrenergic receptor-mediated modulation of cytosolic Ca⁺⁺ signals at the inner plexiform layer of the rat retina. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2007;48(3):1410–1415. DOI:10.1167/iov.06-0890.
53. Lai R.K., Chun T., Hasson D. et al. Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. *Visual neuroscience*. 2002;19(2):175–185. DOI:10.1017/S0952523802191152.
54. Vander Heiden M.G., Chandel N.S., Schumacker P.T., Thompson C.B. Bcl-xL prevents cell death following growth factor withdrawal by facilitating mitochondrial ATP/ADP exchange. *Molecular cell*. 1999;3(2):159–167. DOI:10.1016/S1097-2765(00)80307-X.

Сведения об авторах:

Еричев Валерий Петрович — д.м.н., профессор, заведующий отделом глаукомы, ORCID iD 0000-0001-6842-7164;
Петров Сергей Юрьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID iD 0000-0001-6922-0464;
Волжанин Андрей Вячеславович — аспирант, ORCID iD 0000-0002-1421-8882;
Сафонова Дарья Максимовна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5082-1494;
Яременко Тамара Владимировна — аспирант, ORCID iD 0000-0002-3094-1958;
Серг Арамович Казарян — ординатор, ORCID iD 0000-0003-2258-2964.
ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци. 0025, Республика Армения, Ереван, ул. Корюна, д. 2.
Контактная информация: Волжанин Андрей Вячеславович, e-mail: avolzhanin@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 11.04.2019.**

About the authors:

Valery P. Eriчев — MD, PhD, Professor, Head of Glaucoma Department, ORCID iD 0000-0001-6842-7164;
Sergey Yu. Petrov — MD, PhD, Leading Research Associate of Glaucoma Department, ORCID iD 0000-0001-6922-0464;
Andrey V. Volzhanin — postgraduate, ORCID iD 0000-0002-1421-8882;
Darya M. Safonova — MD, PhD, Junior Research Associate of Modern Treatmen in Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5082-1494;
Tamara V. Yaremenko — postgraduate, ORCID iD 0000-0002-3094-1958;
Serzh A. Kazaryan — resident, ORCID iD 0000-0003-2258-2964.
Reseach Institute of Eye Diseases. 11A Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.
Sechenov University. 8 Trubeckaya Str., Moscow, 119146, Russian Federation.
Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University. 2 Koryuna str., Erevan, 0025, Republic of Armenia.
Contact information: Andrey V. Volzhanin, e-mail: avolzhanin@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 11.04.2019.**



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ



M O S C O W

14–16 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2019

M O S K O V A

«Manage Pain»

International interdisciplinary
Conference

X Междисциплинарный
Международный конгресс
«Manage pain»



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

Пролонгация гипотензивного эффекта антиглаукомной хирургии

И.Б. Алексеев¹, А.И. Самойленко², А.К. Айларова¹

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, филиал № 1 «Офтальмологическая клиника», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время хирургический метод лечения глаукомы перешел из ряда резервного в категорию основного. В данном обзоре представлены сведения об истории развития хирургии глаукомы, отражены основные вехи развития методик, литературные данные отечественных и зарубежных источников, касающиеся основных методов хирургического лечения глаукомы, осложнений фистулизирующих операций и методов коррекции рубцевания путей оттока. Основное внимание уделено типам антиглаукомных операций. Показано, что синустрабекулэктомия (СТЭ) более эффективна, чем непроникающие антиглаукоматозные вмешательства при периоде наблюдения 6 и 12 мес. Обсуждаются осложнения СТЭ, описаны факторы риска рубцевания фильтрационной подушки и диагностика облитерации созданных путей оттока, способной снизить эффект всех фильтрующих операций. Представлены современные методы борьбы с рубцовыми изменениями фильтрационной подушки: применение имплантатов, дренажей и цитостатиков. В России применение антиметаболитов ограничено, поскольку в инструкции по их применению нет показаний к использованию в офтальмологии, субконъюнктивальному введению. Наибольшее внимание уделено нидлингу как наиболее перспективному, простому, малоинвазивному методу лечения фибротизации путей оттока после фистулизирующей операции.

Ключевые слова: глаукома, антиглаукомная операция, синустрабекулэктомия, фильтрационная подушка, нидлинг, осложнения, хирургическое лечение глаукомы, оптическая когерентная томография.

Для цитирования: Алексеев И.Б., Самойленко А.И., Айларова А.К. Пролонгация гипотензивного эффекта антиглаукомной хирургии. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):93–98.

Prolonging IOP-lowering effect of glaucoma surgery

I.B. Alekseev¹, A.I. Samoylenko², A.K. Aylarova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Branch No. 1, Ophthalmological Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, glaucoma surgery is considered as primary but not reserve treatment option. The paper reviews historical aspects of glaucoma surgery, important milestones of technique development, and domestic and foreign published data on major surgical procedures for glaucoma, complications of glaucoma filtering surgery, and methods to prevent postoperative scarring. Special attention is paid to glaucoma surgical procedures. It was demonstrated that sinus trabeculectomy is more effective than non-penetrating procedures after 6 and 12 months. Complications of sinus trabeculectomy, risk factors for filtering bleb scarring, and diagnosis of novel pathway obliteration (which reduces the efficacy of glaucoma filtering surgery) are discussed. Recent approaches to prevent filtering bleb scarring using implants, drainage devices, and cytostatic agents are addressed. In Russia, antimetabolite administration is limited since these drugs are not approved for subconjunctival injections. Bleb needling revision is the most promising, simple, and minimally invasive technique to prevent scarring after fistulizing procedures.

Keywords: glaucoma, glaucoma surgery, sinus trabeculectomy, filtering bleb, needling revision, complications, optical coherence tomography.

For citation: Alekseev I.B., Samoylenko A.I., Aylarova A.K. Prolonging IOP-lowering effect of glaucoma surgery. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):93–98.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность модификаций хирургического лечения глаукомы не вызывает сомнений ввиду распространенности и социально-экономической значимости заболевания. По данным ВОЗ, число глаукомных больных в мире составляет от 60,5 млн до 105 млн человек и неуклонно растет, увеличиваясь, по прогнозам, на 10 млн в течение 10 лет. Общая пораженность населения в воз-

растной группе старше 40 лет составляет 1,5%, старше 80 лет — уже 4,5% [1].

Современные методы лечения глаукомы направлены на снижение офтальмотонуса до безопасного уровня. Наиболее эффективным на сегодняшний день является хирургический способ лечения, благодаря которому достигаются длительная компенсация ВГД и стабилизация зрительных функций.

История хирургического лечения глаукомы

Хирургическое лечение глаукомы берет начало в 1830-х гг. Техника хирургических вмешательств эволюционировала от трепанационных отверстий в склере и вмешательств на радужной оболочке до современной модификации фильтрационных операций [2]. «Золотым стандартом» хирургического лечения глаукомы является синустрабекулэктомия (СТЭ), автор метода — J. Cairns [3].

В настоящее время общепризнанным стандартом техники трабекулэктомии стала так называемая мурфилдская безопасная хирургическая система, автором которой является коллектив Мурфилдской глазной клиники (Англия) под руководством P. Khaw.

Принципиальные особенности мурфилдской системы: локализация вмешательства на 12 ч как в наиболее безопасном секторе; наложение фиксационного шва через роговицу; выбор типа конъюнктивального доступа (в своде или по лимбу) в зависимости от показаний; отсепаровывание широкого склерального лоскута 3,5 мм × 4,5 мм для направления пути оттока дистально от лимба; применение антимаболютов с учетом рисков рубцевания и техники введения; дополнительное прокалывание небольшого склеростомического отверстия 0,5–2 мм на 0,5–1,5 мм с помощью панча; сохранение объема передней камеры с помощью инфузии через порт или введения вискоэластичного материала; ушивание склерального лоскута с применением съемных швов [2].

На сегодняшний день главной задачей хирургии глаукомы является создание альтернативного пути оттока внутриглазной жидкости с формированием стабильно функционирующей паралимбальной фильтрационной подушки (ФП).

Основные типы современных антиглаукомных операций (АГО)

АГО можно подразделить на проникающие, к которым относится СТЭ, и непроникающие. Промежуточное положение между этими видами занимают микроинвазивные вмешательства. Еще одним видом АГО являются циклодеструктивные вмешательства. Хотелось бы обратить внимание на различия в терминологии: в зарубежной литературе устоявшееся название операции — «trabeculectomy», в отечественной литературе традиционно чаще используется термин «синустрабекулэктомия».

Согласно последним английским рекомендациям СТЭ клинически более эффективна, чем медикаментозное лечение, при периоде наблюдения 1, 5 и более лет. Кроме этого, при анализе экономической составляющей для ПООГ было показано, что трабекулэктомия экономически эффективнее, чем медикаментозное лечение [4].

В рандомизированном контролируемом исследовании СТЭ показала себя как более эффективная операция по сравнению с вискоканалостомией при периоде наблюдения 4 года. Хотя отмечается больше послеоперационных осложнений СТЭ, это не влияет на ее эффективность. СТЭ более эффективна, чем непроникающие антиглаукомные вмешательства, при периоде наблюдения 6 и 12 мес. [5].

Осложнения антиглаукомных операций

СТЭ является самым частым антиглаукомным проникающим вмешательством, но и количество осложнений у нее наибольшее. Их можно разделить на интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные.

К интраоперационным осложнениям СТЭ можно отнести разрывы конъюнктивы, отрыв склерального лоскута, кровотечение из конъюнктивальных или склеральных сосудов. Интраоперационное кровотечение в переднюю камеру с развитием гифемы является наиболее часто встречающимся интраоперационным осложнением [6, 7]. Редким, но грозным интраоперационным осложнением является экспульсивное кровотечение как крайняя стадия супрахориоидального кровоизлияния и отслойки сосудистой оболочки (ОСО). Частота экспульсивного кровотечения составляет 0,3%, в то время как частота ОСО — 16% [8]. Факторами риска являются афакия, врожденная глаукома, миопия, витректомия в анамнезе, прием антикоагулянтов, высокое ВГД до операции [9].

Ранние послеоперационные осложнения (7–10 дней) встречаются у половины пациентов после СТЭ [6, 7]. К ним относятся гифема, мелкая передняя камера, гипотония, негерметичность послеоперационной раны, ОСО. Гифема встречается примерно у 25% пациентов, мелкая передняя камера и гипотония — у 24%, негерметичность послеоперационной раны обнаружили у 18% обследуемых из 1240 человек после первичной СТЭ, ОСО — у 14%. Что касается ранних грозных осложнений, то у 2 пациентов из 1240 в истории болезни указана злокачественная глаукома, у 1 пациента развился эндофтальмит [7].

В этом же исследовании поздние послеоперационные осложнения (1–3 мес.) встречаются чуть реже, чем ранние, — в 42% случаев, к ним относят развитие катаракты (20%), снижение зрения более чем на одну строчку в течение 1 года у 19% пациентов. Снижение зрения у исследуемых пациентов имело разные причины. Среди них у 14 пациентов из 1240 (1,1% от всей когорты) произошло прогрессирование глаукомной оптической нейропатии (ГОН), у 3 пациентов развился эндофтальмит, у 2 — гипотоническая макулопатия, у 2 — ОСО [7]. Кроме перечисленных к поздним послеоперационным осложнениям относят хроническую гипотонию, когда ВГД менее 5 мм сохраняется более 3 мес. Наружная фильтрация ФП в поздний послеоперационный период происходит примерно в 10% случаев при периоде наблюдения 3–5 лет, чаще это отмечается при интра- или послеоперационном применении антимаболютов. Наружная фильтрация и тонкостенная ФП сами по себе являются факторами риска инфекционных осложнений, связанных с ФП, таких как блебит и эндофтальмит [9].

Весомым осложнением с точки зрения прогрессирования ГОН является увеличение ВГД в послеоперационном периоде выше толерантного вследствие сниженной функции ФП или полного ее отсутствия, развивающееся из-за обструкции дренажных путей кровью, фибриновым сгустком, стекловидным телом или другими тканями в раннем послеоперационном периоде.

Дисфункция ФП называется поздней, когда прошло более 1 мес. с момента АГО. В таком случае преграда фильтрации может находиться как на уровне склеростомии, склерального лоскута, так и в эписклеральных тканях, что бывает чаще. Как правило, поздняя дисфункция ФП связана с рубцеванием в эписклеральной зоне [10]. Мор-

фологически при ранней дисфункции ФП определяют гиперклеточная реакция с множеством активированных фибробластов, при позднем рубцевании на первое место выходят коллагеновые волокна, а клетки немногочисленны.

Имеет смысл обратить внимание на сроки, в которые, по данным разных авторов, после АГО ВГД выходит из-под контроля. В исследовании Broadway после СТЭ почти половине пациентов пришлось вернуться к гипотензивной терапии, которая длилась в среднем 23 мес. В этом же исследовании нидлинг из-за несостоятельности путей оттока требовался в среднем через 3 мес. после СТЭ [11]. В работе группы офтальмологов из Англии сроки несостоятельности трабекулэктомии составили в среднем 41 день [12]. В других работах также показано, что в среднем на 40–50-й день после СТЭ было необходимо вмешательство для снижения ВГД [13]. Согласно результатам работы коллектива авторов ФГБНУ «НИИГБ» в течение 6 мес. после СТЭ почти 30% пациентов пришлось вернуться к медикаментозной гипотензивной терапии, а 50% пациентов был проведен нидлинг для восстановления оттока внутриглазной жидкости и снижения ВГД [14]. В азиатской популяции в 1-й мес. после АГО 10% пациентов вернулись к медикаментозному лечению, а при периоде наблюдения 2 года эта цифра составила уже 40% [15].

Таким образом, одной из причин снижения гипотензивного эффекта после операции является выраженная фибропластическая активность тканей глаза, приводящая к быстрому рубцеванию созданных в ходе фильтрующих операций путей оттока. Известно, что проведение повторных АГО не только является агрессивным фактором избыточного рубцевания, но и сопряжено с высоким риском осложнений. Поэтому ряд европейских хирургов рекомендуют уделять максимальное внимание эффективности первого вмешательства.

ФИЛЬТРАЦИОННАЯ ПОДУШКА

ФАКТОРЫ РИСКА РУБЦЕВАНИЯ ФП

В 2004 г. В.П. Еричев и А.М. Бессмертный предложили деление пациентов с рефрактерной глаукомой на 3 группы по степеням риска рубцевания: высокая, средняя, низкая. Выделены факторы риска: предшествующее оперативное вмешательство, выраженная и/или вторичная глаукома, молодой возраст [16].

Доказанными факторами риска рубцевания ФП, по данным зарубежной литературы, являются: глазные операции в анамнезе (в первую очередь предшествующая трабекулэктомия, а также экстракция катаракты и разрезы конъюнктивы по каким-либо причинам), неоваскулярная глаукома и воспалительные заболевания глаза, гипотензивная фармакотерапия глаукомы, а также молодой возраст и негроидная раса [17].

Указывая на разнообразие факторов риска, приводящих к несостоятельности фильтрационной хирургии, исследователи предполагают, что будут разработаны дифференцированные подходы, модулирующие ранозаживление в соответствии с факторами риска конкретного пациента [17].

ДИАГНОСТИКА РУБЦЕВАНИЯ ФП

Клиническое описание разнообразных по форме, размеру и локализации ФП привело к многочисленным попыткам их систематизации. Первые описания ФП

на основании осмотра с помощью щелевой лампы часто отличались у разных офтальмологов. Тем не менее были выделены некоторые ключевые характеристики ФП: конъюнктивальная васкуляризация в области ФП, наличие извитых (штопорообразных сосудов), конъюнктивальные микрокисты, наличие «стального кольца» (термин, характеризующий переход плоской конъюнктивы в купол ФП). Кроме этого, выделены основные клинические виды ФП: кистозная, инкапсулированная, плоская [18]. Многочисленные биомикроскопические описания ФП систематизированы в клинко-морфологических классификациях, к которым относятся Вюрцбургская клиническая классификация, Индианская (The Indiana Bleb Appearance Grading Scale (IBAGS) [19], Мурфилдская [20].

Классификация с применением ультразвуковой биомикроскопии (УЗБМ) опубликована группой японских офтальмологов в 1995 г. Критериями оценки были выбраны 4 параметра: рефлексивность внутри ФП, визуализация пространства под склеральным лоскутом, наличие кавернозных пространств, заполненных жидкостью, и высота ФП.

Еще одним способом оценки состоятельности ФП является изучение с применением оптического когерентного томографа (ОКТ) переднего отрезка [21–26]. Этот метод обладает рядом существенных преимуществ перед УЗБМ: отсутствие контакта с поверхностью глаза, что принципиально в послеоперационном периоде, когда наиболее высок риск инфицирования ФП, а также более высокое разрешение. ОКТ переднего отрезка позволяет с разрешением 10 мкм определить морфометрические параметры ФП: высоту, площадь внутреннего пространства ФП, расстояние между внутренними краями склерального лоскута и между внешним краем лоскута и внутренней стенкой полости ФП, толщину стенки, а также оценить плотность соединительной ткани. ОКТ-классификация ФП сходна с ультразвуковой. ФП разделяют на 4 типа: диффузные, кистозные, инкапсулированные и плоские. Первые два типа ФП связывают с нормальным ВГД, а вторые чаще свидетельствуют о дисфункции путей оттока [27]. М. Singh et al. кроме уже перечисленных параметров обратили внимание на область прилегания склерального лоскута и внутреннее отверстие фистулы и показали, что сохранность этого отверстия связана с нормальным функционированием ФП [28]. В одной из работ не обнаружено взаимосвязи между количественными параметрами ФП (толщина стенки, ширина, высота внутренней полости) и сохранностью функции ФП. Качественные параметры (рефлексивность стенки ФП), напротив, коррелируют с вероятностью рубцевания ФП. Однако сложность оценки качественных параметров состоит в том, что их оценка требует стороннего программного обеспечения [29]. Отечественные исследователи обращают внимание на то, что ОКТ ФП может быть полезна перед проведением нидлинга в позднем послеоперационном периоде, когда плотная рубцовая субконъюнктив не позволяет визуализировать зону ревизии [26].

В литературе есть несколько работ, где область ФП изучена с помощью сканирующего лазерного конфокального микроскопа (HRTII Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany) [23, 29]. Этот метод позволяет с большим разрешением, чем ОКТ, изучить морфологию эпителия конъюнктивы, субэпителиальные ткани

и васкуляризацию. Исследователи обращали внимание на количество, размер, плотность микрокист и площадь конъюнктивы, где обнаруживаются микрокисты. Кроме этого, изучена плотность субэпителиальных тканей и количество сосудов. Все эти параметры коррелируют с функцией ФП и уровнем ВГД [29].

Таким образом, как клинические, так и инструментальные методы визуализации ФП позволяют объективизировать, систематизировать и наблюдать в динамике регенеративный процесс после фильтрационной хирургии, что позволяет своевременно его скорректировать для достижения лучшего функционального результата.

Методы борьбы с рубцовыми изменениями ФП

Для улучшения гипотензивного эффекта реоперации в зоне вмешательства и снижения процесса рубцевания было предложено много вариантов: проведение реоперации в сочетании с применением алло- и аутоимплантатов, применение цитостатиков, резекция эписклеры и теноной капсулы, использование коллагенового имплантата и других дренажей [30].

Одним из направлений борьбы с избыточным рубцеванием были модификации техники операции [31]. Коллективом авторов МНИИ ГБ им. Гельмгольца предложен вариант хирургической профилактики фиброза ФП — СТЭ с прошиванием склерального ложа [16]. Еще одна техника, разработанная тем же коллективом авторов, названа полностью фистулизирующей операцией (ПФО) с инверсией склерального лоскута, что, по мнению авторов, уменьшает рубцевание фистулы.

Использование имплантатов (дренажей, клапанов) разнообразных моделей помогает закрепить гипотензивный эффект операции и добиться контролируемого уровня ВГД, позволяющего замедлить прогрессирование глаукомы.

Основными препаратами, применяющимися для профилактики рубцевания ФП, являются антиметаболиты: митомидин и 5-фторурацил. Митомидин обладает цитотоксическим и антиангиогенным действием, ингибирует ДНК-зависимую РНК-синтазу [32]. 5-фторурацил представляет собой антагонист азотистого основания ДНК — пиримидина [33]. Этот агент ингибирует синтез ДНК, действует в S-фазе репликации и вызывает гибель клетки, оказывая тем самым антипролиферативное действие [34].

Антиметаболиты широко используются за рубежом с 1990-х гг. [33]. В России их применение ограничено [35, 36], в т. ч. потому, что в отечественной клинической и научной практике на данный момент антиметаболиты вводятся с нарушением инструкции по применению (off-label), в которой нет упоминаний об использовании в офтальмологии, при субконъюнктивальном введении [37].

Еще одним методом борьбы с рубцовыми изменениями ФП является нидлинг (от англ. «needle» — игла) — это процедура, суть которой состоит в ревизии путей оттока после фильтрационной хирургии глаукомы посредством прокалывания ФП инъекционной иглой 27–30 G на шприце. По данным литературы, впервые провел ревизию ФП Н. Ferrer в 1941 г. В 1985 г. J. Pederson и S. Smith опубликовали данные о нидлинге инкапсулированных ФП с гипотензивным эффектом в 69% случаев. В 1990 г. появи-

лась публикация R. Ewing и R. Stamper, которые провели первое сравнение нидлинга с введением 5-фторурацила и без него. В 1996 С. Mardelli описал нидлинг под щелевой лампой с введением митомидина. В ранних работах Fitzgerald и McCarthy рекомендовали проведение нидлинга для снижения ВГД в раннем послеоперационном периоде (2–6 нед.).

По срокам проведения после фильтрационной хирургии нидлинг можно разделить на ранний и поздний. Ранний нидлинг, как правило, проводится с введением антиметаболитов для профилактики рубцевания ФП спустя 1–2 нед. после операции. Задача позднего нидлинга, выполняемого в сроки от нескольких недель до нескольких лет, — механическое разрушение фиброзной капсулы подушки с элементами диссекции тканей [38]. В литературе имеются противоречивые данные относительно влияния сроков нидлинга на его успешность [11].

Результаты исследований, посвященных эффективности нидлинга, очень разнятся, что связано с количеством проводимых процедур и критериями успешного вмешательства. Для единичной процедуры нидлинга процент успешного вмешательства варьируется от 27% до 64% [39]. В исследованиях, где рассмотрен суммарный эффект нескольких процедур, показатель эффективности чуть выше — от 48% до 80% [40]. Нидлинг может проводиться и с целью восстановления пассажа жидкости по дренажным устройствам [41, 42], а также гелевым имплантатам [43, 44]. В России нидлинг широко используют в своей практике ряд глаукоматологов [45–47].

По локализации нидлинг чаще выполняют субконъюнктивально, однако нередко иглой заходят и субсклерально — для ревизии склерального лоскута [40]. Есть исследование, где проводилось сравнение поверхностного нидлинга, ограничивающегося эписклеральными тканями, и глубокого нидлинга с проникновением под склеральный лоскут. Обе модификации процедуры эффективны и статистически не отличаются друг от друга по эффективности [48]. Для точной визуализации распределения раствора при нидлинге коллективом российских авторов было предложено добавление 0,005 мл 0,08% раствора трипанового синего (Trypan Blue, раствор для окрашивания капсулы хрусталика) [35]. Количество процедур позднего нидлинга индивидуально. На практике среднее количество попыток — 1–3, а максимальное число не превышает 5–10 манипуляций [40].

Нидлинг, являясь малым хирургическим вмешательством, может сопровождаться рядом осложнений [40]. Интраоперационное кровотечение в ФП является неблагоприятным прогностическим фактором, т. к. присутствие крови в ФП усиливает рубцевание. Наружная фильтрация вследствие широкой перфорации в месте введения иглы требует ушивания. Обмельчание передней камеры с развитием ОСО, развитие гифемы и гемофтальма описаны в единичных статьях [37, 49], в конкретных случаях, как правило, связаны с сопутствующим анамнезом пациента (например, прием антикоагулянтов). Также факторами риска столь тяжелых осложнений названы афакия, миопия высокой степени, большой перепад ВГД до и после операции, послеоперационная гипотония и системные сосудистые заболевания. Упоминания о кератопатии, некрозе конъюнктивы при индивидуально высокой чувствительности к цитостатику или в случае его ошибочной передозировки также встречаются в литературе. Есть со-

общения о токсическом действии 5-фторурацила не только на эпителий роговицы, но и на эндотелий с развитием преходящего отека роговицы после нидлинга. Частота малых осложнений после нидлинга, по данным литературы, составляет от 20% до 38% в разных источниках, более серьезные последствия единичны [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время при проведении фистулизирующей хирургии решающую роль играет послеоперационное ведение пациента. Необходима своевременная диагностика осложнений с помощью клинических и инструментальных методов, динамическая оценка репаративных процессов и дальнейшая их коррекция. Учитывая доказанный непродолжительный эффект повторных фистулизирующих вмешательств, требуется сделать все возможное для сохранения эффекта первой АГО. Обзор литературы показал, что основными направлениями профилактики рубцевания при фистулизирующих операциях является медикаментозная или хирургическая коррекция этого процесса. На данный момент при интра- и послеоперационном введении применяются разные группы препаратов, но они обладают рядом побочных действий и официально не могут использоваться из-за недостаточной доказательной базы для внесения в инструкцию по применению. Хирургическая же коррекция репаративных процессов нуждается в систематизации и подробном точном анализе, оценке показаний, особенно с учетом вновь появившихся методов диагностики, таких как ОКТ, УЗБМ и конфокальная микроскопия.

Литература/References

- Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Lifetime Risk of Blindness in Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):724–730. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.027.
- Koike K., Chang P. Trabeculectomy: A Brief History and Review of Current Trends. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(3):117–133. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000231.
- Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol*. 1968;66(4):673–679.
- (UK) NGA. Glaucoma: diagnosis and management. Glaucoma: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2017;74(878):709–715. DOI: 10.1136/pgmj.74.878.709.
- Gilmour D.F., Mannes T.D., Devonport H. et al. Viscocanalostomy versus trabeculectomy for primary open angle glaucoma: 4-year prospective randomized clinical trial. *Eye*. 2009;23(9):1802–1807. DOI: 10.1038/sj.eye.6702726.
- Jampel H.D., Musch D.C., Gillespie B.W. et al. Perioperative Complications of Trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). 2005; 140 (1):16–22. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.02.013.
- Edmunds B., Thompson J.R., Salmon J.F. et al. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye (Lond)*. 2002;16(3):297–303. DOI: 10.1038/sj.eye.6700148.
- Giampani J. Jr., Borges-Giampani A.S., Carani J.C. et al. Efficacy and Safety of Trabeculectomy with Mitomycin C for Childhood Glaucoma: A Study of Results with Long-Term Follow-Up. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(4):421–426. doi: 10.1590/S1807-59322008000400002.
- Vijaya L., Manish P., Ronnie G. et al. Management of complications in glaucoma surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:S131–140. DOI: 10.4103/0301-4738.73689.
- Azuara-Blanco A., Katz L.J. Dysfunctional Filtering Blebs. *Surv Ophthalmol*. 1998;43(2):93–126.
- Broadway D.C., Bloom P.A., Bunce C. et al. Needle revision of failing and failed trabeculectomy blebs with adjunctive 5-fluorouracil Survival analysis. *Ophthalmology*. 2004;111(4):665–673. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.07.009.
- Than J.Y.-X.L., Al-Mugheiry T.S., Gale J. et al. Factors predicting the success of trabeculectomy bleb enhancement with needling. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(12):1667–1671. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311348.
- Suzuki R., Susanna R. Early transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil versus medical treatment in encapsulated blebs: a 12-month prospective study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(10):1376–1379. DOI: 10.6061/clinics/2013 (10) 14.
- Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Мазурова Ю.В., Сафонова Д.М. Послеоперационное применение ранибизумаба в повышении эффективности синустрабекулектимии. *Национальный журнал глаукомы*. 2016;15(2):61–73. [Mamikonyan V.R., Petrov S.Y., Mazurova Y.V., Safonova D.M. Postoperative use of ranibizumab in increasing the effectiveness of sinus trabeculectomy. *Natsionalnyy zhurnal glaucoma*. 2016;15(2):61–73 (in Russ.).]
- Tsai A.S.H., Boey P.Y., Htoon H.M. et al. Bleb needling outcomes for failed trabeculectomy blebs in Asian eyes: a 2-year follow up. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(4):748–753. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.04.19.
- Бессмертный А.М. К вопросу о дифференцированном хирургическом лечении основных форм рефрактерной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2005;2:80–82. [Bessmertnyy A.M. To the question of differentiated surgical treatment of the main forms of refractory glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2005;2:80–82 (in Russ.).]
- Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma*. 2001;10(3):237–249.
- Van Buskirk E.M. Cysts of Tenon's Capsule Following Filtration Surgery. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(4):522–527.
- Cantor L.B., Mantravadi A., Wu Dunn D. et al. Morphologic classification of filtering blebs after glaucoma filtration surgery: the Indiana Bleb Appearance Grading Scale. *J Glaucoma*. 2003;12(3):266–271. DOI: 10.1097/00061198-200306000-00015.
- Wells A.P., Crowston J.G., Marks J., Kirwan J.F. et al. A Pilot Study of a System for Grading of Drainage Blebs after Glaucoma Surgery. *J Glaucoma*. 2004;13(6):454–460.
- Watanabe-Kitamura F., Inoue T., Kojima S. Prospective 3D Investigation of Bleb Wall after Trabeculectomy Using Anterior-Segment OCT. *J Ophthalmol*. 2017;2017:8261364. DOI: 10.1155/2017/8261364.
- Oh L.J., Wong E., Lam J., Clement C.I. Comparison of bleb morphology between trabeculectomy and deep sclerectomy using a clinical grading scale and anterior segment optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2017;45(7):701–707. DOI: 10.1111/ceo.12953.
- Güven Yilmaz S., Döğirmenci C., Palamar M. et al. Evaluation of Filtering Bleb Function after Trabeculectomy with Mitomycin C Using Biomicroscopy, Anterior Segment Optical Coherence Tomography and In Vivo Confocal Microscopy. *Turkish J Ophthalmol*. 2015; 45 (4):132–137. DOI: 10.4274/tjo.29052.
- Khamar M.B., Soni S.R., Mehta S.V. et al. Morphology of functioning trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62 (6):711–714. DOI: 10.4103/0301-4738.136227.
- Zhang Y., Wu Q., Zhang M. et al. Evaluating subconjunctival bleb function after trabeculectomy using slit-lamp optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy. *ChinMedJ (Engl)*. 2008;121(14):1274–1279. DOI: 10.4103/0301-4738.136227.
- Fukuda S., Fujita A., Kasaragod D. et al. Quantitative Evaluation of Phase Retardation in Filtering Blebs Using Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):5919–5925. DOI: 10.1167/jovs.16-19548.
- Leung C.K., Yick D.W., Kwong Y.Y. et al. Analysis of bleb morphology after trabeculectomy with Visante anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(3):340–344. DOI: 10.1136/bjo.2006.100321.
- Singh M., Chew P.T.K., Friedman D.S. et al. Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(1):47–53. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.078.
- Ciancaglini M., Carpineto P., Agnifili L. et al. Filtering Bleb Functionality: A Clinical, Anterior Segment Optical Coherence Tomography and In Vivo Confocal Microscopy Study. *J Glaucoma*. 2008;17(4):308–317. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31815c3a19.
- Lu L.J., Hall L., Liu J. Improving Glaucoma Surgical Outcomes with Adjunct Tools. *J Curr Glaucoma Pract*. 2018;12(1):19–28. DOI: 10.5005/jp-journals-10028-1239.
- De Groot V., Aerts L., Kiekens S. et al. Iris from Iridectomy Used as Spacer underneath the Scleral Flap: The Iridenflip Trabeculectomy Technique. *J Ophthalmol*. 2015;2015:359450. DOI: 10.1155/2015/359450.
- Lama P.J., Fechtner R.D. Antifibrotics and Wound Healing in Glaucoma Surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(3):314–346.
- Razeghinejad M.R., Spaeth G.L. A History of the Surgical Management of Glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2011;88(1):E39–47. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181fe2226.
- Gaskin J.C.F., Nguyen D.Q., Ang G.S. et al. Wound Healing Modulation in Glaucoma Filtration Surgery-Conventional Practices and New Perspectives: The Role of Antifibrotic Agents (Part I). *J Curr Glaucoma Pract*. 2014;8(2):37. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1159.
- Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А. Контролируемая цитостатическая терапия в ранние сроки после антиглаукоматозной хирургии (предварительные результаты). *Вестник офтальмологии*. 2007;1:12–14. [Shmyreva V.F., Petrov S. Yu., Antonov A.A. Controlled cytostatic therapy in the early periods after surgery for glaucoma: preliminary result. *Vestnik oftalmologii*. 2007;1:12–14 (in Russ.).]
- Шмырева В.Ф., Мостовой Е.Н. О применении цитостатической терапии 5-фторурацилом в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2004;3(7):10.

- [Shmyreva V.F., Mostovoi E.N. Use of cytostatic therapy with 5-fluorouracil in surgery of glaucoma. Vestnik oftalmologii. 2004;(3):7-10 (in Russ.)].
37. Петров С.Ю., Антонов А.А., Вострухин С.В. и др. Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции. Офтальмология. 2014;11(3):80–88. DOI:10.18008/1816-5095-2014-3-80-88.
- [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Vostrukhin S.V. et al. Filtering bleb activation in the early post-operative period after fistulizing surgery. Oftalmologiya. 2014;11(3):80–88 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2014-3-80-88 (in Russ.)].
38. Ung C.T., Von L.H., Claridge K.G. Late bleb needling. Br J Ophthalmol. 2003;87(11):1430–1431.
39. Shetty R.K., Wartluft L., Moster M.R. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. J Glaucoma. 2005;14(1):52–56.
40. Feldman R.M., Tabet R.R. Needle Revision of Filtering Blebs. J Glaucoma. 2008;17(7):594–600. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318181283e.
41. Kawai M., Yamaguchi T., Nakabayashi S. et al. Combined Baerveldt glaucoma drainage implant surgery and surgical bleb revision for preventing a postoperative hypertensive phase. Clin Ophthalmol. 2014; 8:773–776. DOI: 10.2147/OPHTH.S61341.
42. Quaranta L., Floriani I., Hollander L. et al. Needle Revision With 5-fluorouracil for the Treatment of Ahmed Glaucoma Valve Filtering Blebs. J Glaucoma. 2016;25(4): e367–371. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000366.
43. Arnijots T.S., Kasina R., Bykov V.N. et al. Needling With 5-fluorouracil (5-FU) After XEN Gel Stent Implantation. J Glaucoma. 2018;27(10):893–899. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001052.
44. Allan E.J., Jones J.M., Ding K., Khaimi M.A. Outcomes of Bleb Revision With Mitomycin C After Ex-PRESS Shunt Surgery. J Glaucoma. 2016;25(4):318–323. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000308.
45. Петров С.Ю., Каспарова Е.А., Антонов А.А. и др. Нидлинг тонкостенной кистозной фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции с развитием токсической кератопатии. Офтальмология. 2015;11(4):94–100. DOI:10.18008/1816-5095-2014-4-94-100.
- [Petrov S.Yu., Kasparova E.A., Antonov A.A. et al. Early cystic bleb needling revision after glaucoma filtering surgery with toxic keratopathy. Oftalmologiya. 2015;11(4):94–100 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2014-4-94-100.
46. Киселева О.А., Бессмертный А.М., Филиппова О.М., Балакирева Е.В. Отдаленные результаты новых микроинвазивных вмешательств в лечении ПОУГ. Клиническая офтальмология. 2012;4:146–148.
- [Kiseleva O.A., Bessmertnyj A.M., Filippova O.M., Balakireva E.V. Long-term results of new micro-invasive interventions in the treatment of POAG. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2012;4:146–148 (in Russ.)].
47. Бачалдин И.Л., Марченко А.Н. Эффективность нидлинга как метода нормализации внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной оперированной глаукомой в отдаленном послеоперационном периоде. Современные технологии в офтальмологии. 2016;(2):68–78.
- [Bachaldin I.L., Marchenko A.N. The effectiveness of needling as a method of normalizing intraocular pressure in patients with primary open-angle operated glaucoma in the late postoperative period. Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii. 2016;(2):68–78 (in Russ.)].
48. Tatham A., Sarodia U., Karwowski W. 5-Fluorouracil Augmented Needle Revision of Trabeculectomy. J Glaucoma. 2013;22(6):463–467. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31824484ce.
49. Cannon P.S., Spencer A.F., Lavin M. Good functional recovery following intervention for delayed suprachoroidal haemorrhage post bleb needling: a case report. J Med Case Rep. 2008;2:81. DOI: 10.1186/1752-1947-2-81.

Сведения об авторах:

¹Алексеев Игорь Борисович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-3906-0479;

²Самойленко Александр Игоревич — к.м.н. заведующий витреоретинальным отделением, ORCID iD 0000-0002-5796-6012;

¹Айларова Агунда Казбековна — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-9709-4693;

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, филиал № 1 Офтальмологическая клиническая больница. 123001, Россия, г. Москва, Мамоновский пер., д. 7.

Контактная информация: Айларова Агунда Казбековна, e-mail: agundaailarova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 02.03.2019.

About the authors:

¹Igor B. Alekseev — MD, PhD, Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-3906-0479;

²Alexander I. Samoylenko — MD, PhD, Head of Vitreoretinal Department, ORCID iD 0000-0002-5796-6012;

¹Agunda K. Aylarova — postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-9709-4693.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Branch No. 1, Ophthalmological Clinical Hospital. 7, Mamonskiy Lane, Moscow, 123001, Russian Federation

Contact information: Agunda K. Aylarova, e-mail: agundaailarova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 02.03.2019.

Изменения глазного дна при патологической миопии

Г.А. Маркосян, Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова, М.В. Максимова

ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы, освещающий становление воззрений и современные аспекты этиологии и патогенеза патологической миопии, которая является одной из основных причин нарушения зрения и слепоты во всем мире. В статье проанализированы данные, полученные с применением современных технологий визуализации, таких как оптическая когерентная томография, трехмерная магнитно-резонансная томография, которые значительно углубили наше понимание глазных осложнений, связанных с миопией высокой степени. Тем не менее информации о причинах, вызывающих развитие этих поражений, явно недостаточно, что затрудняет разработку лечебных мероприятий для уменьшения или предотвращения развития этих осложнений. Несмотря на недавние достижения в лечении неоваскуляризации хориоидеи путем введения препаратов, блокирующих эндотелиальный фактор роста сосудов, и достижения витреоретинальной хирургии при тракционном синдроме, большинство осложнений патологической миопии, такие как макулярная атрофия, хориоретинальная атрофия и оптическая нейропатия, остаются неизлечимыми.

Детальный анализ результатов исследований различных авторов показал, что на развитие патологической миопии оказывают влияние множество факторов: биомеханические, биохимические, морфологические, гемодинамические. Эти факторы являются ключевыми в разработке методов прогнозирования и профилактики развития патологической миопии.

Ключевые слова: патологическая миопия, миопическая макулопатия, задняя стафилома, макулярная хориоидальная неоваскуляризация.

Для цитирования: Маркосян Г.А., Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Максимова М.В. Изменения глазного дна при патологической миопии. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):99–104.

The fundus changes in pathological myopia

G.A. Markosian, E.P. Tarutta, N.A. Tarasova, M.V. Maximova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents a literature review covering formation of views and the modern aspects of the etiology and pathogenesis of pathological myopia, which is one of the main causes of visual impairment and blindness worldwide. The article analyzes the data obtained on the basis of modern imaging technologies, such as optical coherence tomography, three-dimensional magnetic resonance imaging, which significantly deepened our understanding of an eye complications associated with high myopia. Nevertheless, information about the causes of the development of these lesions is clearly not enough, which makes it difficult to elaborate therapeutic measures to reduce or prevent the development of these complications. Despite recent advances in the treatment of choroidal neovascularization by administering drugs that block vascular endothelial growth factor and achievement of vitreoretinal surgery in vitreomacular traction syndrome, most of the complications of pathological myopia, such as macular atrophy, chorioretinal atrophy, and optic neuropathy, remain incurable.

A detailed analysis of the results of research by various authors showed that many factors affect the development of pathological myopia: biomechanical, biochemical, morphological, hemodynamic. These factors are key to the elaboration of methods for predicting and preventing the development of pathological myopia.

Keywords: pathological myopia, myopic maculopathy, posterior staphyloma, macular choroidal neovascularization.

For citation: Markosian G.A., Tarutta E.P., Tarasova N.A., Maximova M.V. The fundus changes in pathological myopia. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):99–104.

Актуальность

Патологическая близорукость является одной из основных причин нарушения зрения и слепоты во всем мире, особенно в Юго-Восточной Азии. T. Wong et al. обобщили фактические данные о распространенности патологической миопии в азиатской популяции, которая колеблется от 0,9% до 3,1% [1], и у населения Австралии — 1,2% [2]. Кроме того, патологическая близорукость выделена как основная причина слепоты или низкого зрения у 7% европейской популяции [3] и у 12–27% азиатской популяции [4].

Среди всех пациентов с близорукостью патологическая миопия встречается в 27–33% случаев, что соответствует распространенности 1,7–2% в популяции Соединенных Штатов [5], в Японии патологическая или высокая близорукость выявляется у 6–18% близорукых пациентов и у 1% популяции [6]. Показатели распространенности патологической миопии отражают показатели распространенности высокой близорукости [7]. Распространенность миопии быстро растет, возможно, это связано с изменениями окружающей среды и образа жизни.

ни [8]. Таким образом, распространенность опасных для зрения осложнений из-за патологической миопии, скорее всего, резко возрастет в течение следующих нескольких десятилетий.

Зрительные нарушения в основном вызваны различными типами поражений сетчатки и сосудистой оболочки, особенно макулярной зоны, характерных для близорукости [9]. Патологическая близорукость была объявлена в качестве одной из наиболее распространенных причин слепоты по результатам обследования населения. Так, по данным реестра нескольких стран, эта цифра составляет 6,0–9,1% европейской популяции [10] и 26,1% азиатской [11]. Ежегодная частота слепоты, возникающей вследствие патологической миопии среди населения в целом, может оцениваться в пределах от 0,77 на 100 000 человек в Германии [12] до 2,1–4,3 на 100 000 в Израиле [10].

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ БЛИЗОРУКОСТЬ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИИ

Термин «патологическая близорукость», как было отмечено выше, первоначально применялся для обозначения близорукости, которая сопровождается характерными дегенеративными изменениями в склере, сосудистой оболочке и пигментном эпителии сетчатки, приводящими к снижению зрения [9]. Чрезмерное удлинение глазного яблока и задняя стафилома, как полагают, являются важными факторами развития этих дегенеративных изменений при патологической миопии. Однако рефракция или осевая длина самостоятельно не могут влиять на формирование патологической близорукости. Задняя стафилома, которая является отличительным признаком поражения при патологической миопии, может возникать также в глазах без высокой близорукости [13].

В. Curtin и D. Karlin в 1970 г. первыми предложили определение «макулопатия» при близорукости, которое включает следующие особенности: хориоретинальную атрофию (ХРА), центральные пигментные пятна, лаковые трещины, заднюю стафилому и изменения диска зрительного нерва (ДЗН) [14]. Позже Т. Tokoro [15] предложил новую классификацию макулопатии при близорукости, разделив поражения на четыре категории: мозаичное глазное дно, диффузная ХРА, очаговая ХРА и макулярные кровоизлияния. М. Avila et al. [16] разработали классификацию, которая разделяла ретинопатии при близорукости в зависимости от тяжести: M0 — нормальный вид заднего полюса; M1 — побледнение хориоидеи; M2 — M1 + добавление задних стафил; M3 — M2 + добавление к имеющимся изменениям лаковых трещин; M4 — M3 + изменения в центральных зонах, включающие глубокую хориоидальную атрофию (тяжелой степени); M5 — M4 + наличие больших зон глубокой ХРА и обнажения склеры. После В. Curtin и М. Avila другие исследователи определяли патологическую миопию как «типичные для близорукости изменения» без конкретных уточнений. Некоторые авторы выделяли «дегенеративную близорукость» при миопической рефракции не менее –6,0 дптр и атрофических изменениях, связанных с растяжением макулы [17]. Т. Asakuma определил ретинопатию при близорукости как «наличие, по крайней мере, одного из следующих признаков: диффузной ХРА в заднем полюсе, очаговой ХРА, лаковых трещин или макулярной атрофии» [18]. Ретинопатия в близоруких глазах с патологической миопией, по мнению J. Vongphanit et al.,

включает стафилому, лаковые трещины, пятно Фукса и хориоретинальные истончения или атрофию [19]. Отсутствие единой классификации не дает возможности выполнить прямое сравнение или объединение данных различных исследований для оценки распространенности, заболеваемости и характеристики изменений. К. Ohno-Matsui et al. определили патологическую близорукость как состояние, при котором у пациентов выявляется ХРА, и создали классификационную систему для патологической миопии, выделив 5 категорий (от 0 до 4): 0 — нет миопических поражений сетчатки глаза; 1 — только мозаичное глазное дно; 2 — диффузная ХРА; 3 — очаговая ХРА; 4 — макулярная атрофия [20]. Были сделаны 3 дополнения к этим категориям, обозначаемые знаком «плюс»: (1) лаковые трещины, (2) неоваскулярные мембраны, (3) пятно Фукса. Эти 3 поражения сильно связаны с центральной потерей зрения, но они не вписываются в какую-либо конкретную категорию и могут развиваться в близоруких глазах на фоне любой из категорий макулопатии, описанных выше. Патологическая близорукость определяется как одна из категорий этой новой классификации, а при наличии дополнительных изменений указывается «плюс» или приводится указание на заднюю стафилому [7]. Э.С. Аветисов и Л.П. Флик установили тесную взаимосвязь между состоянием зрительных функций и стадией изменения глазного дна при высокой миопии и предложили классификацию, в которой 5 стадий отражают степень не только клинических, но и функциональных нарушений [21].

За последние два десятилетия прогресс в области технологий визуализации, таких как оптическая когерентная томография (ОКТ), трехмерная магнитно-резонансная томография (МРТ), значительно углубили наше понимание глазных осложнений, связанных с миопией высокой степени. Тем не менее информации о причинах, вызывающих развитие этих поражений, явно недостаточно, что затрудняет разработку лечебных мероприятий для уменьшения или предотвращения развития этих осложнений. ОКТ с высокой разрешающей способностью в естественных условиях позволяет оценить поражения зрительного нерва и макулы, а также таких состояний, как тракционный синдром [22] и куполообразная макула [23], выявляемых при миопии высокой степени. Вероятность развития данных осложнений при патологической близорукости у молодых людей и их влияние на зрение и социальную адаптацию усиливают значимость этой проблемы [7]. Эффективное лечение имеется только для отдельных патологических изменений, таких как неоваскуляризация хориоидеи и тракционный синдром, а доступного, эффективного восстанавливающего лечения для пациентов с прогрессирующим ухудшением зрения, связанным с развитием ХРА или нейроретинной атрофии зрительного нерва, в настоящее время нет.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ВЫСОКОЙ БЛИЗОРУКОСТИ

Возраст является важным фактором риска развития патологических изменений при высокой близорукости [7]. Показано, что уровень распространенности макулопатии у детей с близорукостью невысок и повышается с возрастом. У детей и подростков с миопией высокой степени наиболее распространенными изменениями являются наклонные диски (37%) и атрофия вокруг ДЗН (39%) [24]. Е.П. Тарутта и Е.О. Саксонова провели исследование воз-

растной динамики частоты периферической витреохориоретинальной дистрофии (ПВХРД) у детей и подростков с прогрессирующей миопией. Было установлено, что в возрасте от 10 до 15 лет частота ПВХРД увеличивается в 3,8 раза, а от 15 до 18–20 лет — еще в 1,4 раза [25]. Исследования Е.П. Тарутты показали, что «пик накопления» частоты ПВХРД отмечается у детей в возрасте 11–13 лет [26]. У взрослого населения (40 лет и старше) с миопией высокой степени распространенность и тяжесть макулопатии значительно выше (стафилома — 23%, ХРА — 19,3%) [27]. Кроме того, была продемонстрирована связь между продолжающимся удлинением глазного яблока и прогрессированием макулопатии. К. Hayashi et al. выявили, что в 40% глаз пациентов с высокой прогрессирующей близорукостью отмечалось возникновение или прогрессирование макулопатии в течение периода наблюдения, который в среднем составил 12,7 года [28]. Отмеченные изменения включали как новые проявления, так и прогрессирование уже существующей ХРА, а также появление или увеличение числа лаковых трещин. В другом исследовании, которое Y. Shih et al. проводили на протяжении 10 лет, показано, что, помимо неоваскуляризации хориоидеи или макулярной атрофии, значительное снижение зрения вызывает развитие диффузной атрофии других областей сетчатки [29].

В настоящее время совершенно очевидно, что патологическая близорукость является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире, которая, вероятно, будет усугубляться. Значительные сложности представляет вопрос систематизации этого состояния. Во-первых, для того, чтобы облегчить дальнейшие исследования и возможность сравнения между различными популяциями, необходим стандартизированный набор определений для классификации макулопатии при патологической близорукости. Во-вторых, очевидно, что патологическая близорукость не является статическим заболеванием, она демонстрирует прогрессирование изменений глазного дна практически в каждом случае. Тем не менее факторы риска прогрессирования изменений при патологической миопии изучены не до конца, и существует острая необходимость оценки влияния возможных причин, таких как механическое напряжение, дегенерация и ишемия, нарастающих с возрастом. И, наконец, несмотря на недавние достижения в лечении неоваскуляризации хориоидеи путем введения препаратов, блокирующих эндотелиальный фактор роста сосудов, и достижения витреоретинальной хирургии при тракционном синдроме, большинство осложнений патологической миопии, такие как макулярная атрофия, ХРА и оптическая нейропатия, остаются неизлечимыми [30].

Не вызывает сомнений тот факт, что высокая близорукость связана с прогрессирующим и чрезмерным удлинением глазного яблока [14]. В результате этого развиваются различные изменения глазного дна, в т. ч. и задняя стафилома, которая наблюдается в глазах с высокой близорукостью [31]. R. Spaide et al. [32] считают, что стафилома является осложнением патологической близорукости и представляет собой «ограниченное выпячивание области заднего сегмента глаза, которое имеет меньший радиус кривизны, чем окружающая его стенка глаза». По классификации B. Curtin (1977), выделяются 10 типов стафилом в соответствии с их местоположением и степенью выраженности: с I по V: широкая макулярная; узкая макулярная; парапапиллярная; носовая; нижняя; их комбинации — VI–X, которые характеризуются наличием неровностей

в пределах области стафиломы [31]. Кроме того, K. Ohno-Matsui et al. считают, что стафиломы около ДЗН и носовой локализации не отличаются друг от друга и во многих случаях приводят к резкому изменению кривизны в сравнении с окружающей кривизной стенки глаза. Форма глаза при данном типе стафилом выглядит как интраназальное искажение [33]. В связи с этим интраназальные искажения глазного яблока были добавлены к категории стафилом.

Заднюю стафилому можно считать надежным индикатором патологической миопии. Тем не менее наблюдается определенная путаница в том, к какому виду изменений следует относить стафилому. В некоторых более ранних исследованиях задняя стафилома считалась одним из вариантов ретинопатии или макулопатии при близорукости [34]. Однако стафилому также можно считать причиной возникновения макулопатии при близорукости. Склера защищает нейроэпителий центральной зоны сетчатки и зрительный нерв от механических повреждений. Поэтому изменение формы глаза за счет формирования стафиломы может привести к механическому повреждению сетчатки и зрительного нерва. Некоторые исследования показали, что формирование задней стафиломы тесно связано с заболеваниями сетчатки, такими как отслойка сетчатки при макулярном разрыве и фовеолярном шизисе [35]. Это, вероятно, объясняется тем, что глубокая задняя стафилома генерирует (направляет) векторную силу преимущественно вовнутрь, что приводит к отслойке нейроэпителия сетчатки и способствует отслойке стекловидного тела, формированию эпиретинальной мембраны, натяжению внутренней пограничной мембраны, т. е. формированию тракционного синдрома [36]. Таким образом, развитие задней стафиломы, как полагают, вызывает различные осложнения, характерные для высокой близорукости. Выявлено, что высота задней стафиломы высоко коррелирует с атрофией хориоидеи, выраженностью лаковых трещин, миопическим конусом, дефектами пигментного эпителия [37]. Кроме того, высота задней стафиломы коррелирует с величиной переднезадней оси (ПЗО) глаза и рефракцией. Предложенный параметр — высота задней стафиломы является информативным прогностическим признаком для определения вероятности развития осложнений.

Существовали различные способы выявления стафиломы. В более ранних исследованиях использовали обычные фотографии глазного дна, офтальмоскопию и чертежи (рисунки) глазного дна, ультразвуковое исследование, ОКТ или сочетание этих методов. ОКТ помогает определить форму склеры. Так, K. Ohno-Matsui et al. [38] определяли толщину и контур склеры при близорукости с помощью ОКТ. Однако область сканирования в имеющихся в настоящее время ОКТ недостаточна, чтобы охватить всю протяженность широкой стафиломы. Можно получать изображение стафиломы с помощью компьютерной томографии и МРТ. Однако эти исследования используют двухмерное изображение и не отражают пространственную форму стафиломы. В последнее время стали доступны новые методы визуализации, которые помогают получать изображения всего глазного яблока, например, трехмерная МРТ (МРТ 3D) или фундус-камера с расширенным полем изображения глазного дна. Используя сочетание этих методов, авторы одной работы исследовали распространенность и типы задней стафиломы и показали, что эти достижения в области глазной визуализации дают возможность объективной и количественной оценки задних стафилом [39].

Для того чтобы попытаться определить механизм, который приводит к развитию миопических поражений, M. Moriguama et al. проанализировали форму внешней поверхности глаз с высокой близорукостью с помощью МРТ 3D. Было обнаружено, что глаза с высокой миопией не просто вытянуты, а имеют выпячивание в области заднего полюса глаза [13]. Кроме того, было выявлено, что дефекты поля зрения, которые не были обусловлены характерными для близорукости изменениями глазного дна, присутствовали значительно чаще в глазах с изменением формы в височной области, чем в глазах с изменениями в других зонах. Авторы также выявили, что дефекты поля зрения наблюдались значительно чаще в глазах с IX типом стафиломы (по классификации B. Curtin), которая представляет собой височный выступ по краю ДЗН. Эти результаты свидетельствуют о том, что форма глазного яблока и его деформации, особенно в заднем сегменте глаза, скорее всего, приводят к развитию поражений глазного дна при близорукости [40].

Многие авторы, заинтересованные в определении механизма, вызывающего развитие осложнений на глазном дне у близоруких пациентов, рассматривали морфологию тканей в макулярной области и зоне ДЗН. Эти исследования выявили, что изменение формы глазного яблока у пациентов с высокой близорукостью приводит к развитию изменений глазного дна, характерных для патологической миопии, которые ведут к снижению зрения [38]. Кроме того, в этой работе были проведены измерения толщины склеры, которые показали, что в глазах с высокой близорукостью средняя субфовеальная толщина склеры составляет всего $227,9 \pm 82,0$ мкм. Самая толстая склера определялась в носовой области ($300,0$ мкм) до фовеа. Авторы предложили разделять глаза с высокой близорукостью в зависимости от формы внутренней поверхности склеры, которая может быть наклонной в сторону зрительного нерва — симметричной, сосредоточенной на фовеа — асимметричной и нерегулярной (иррегулярной). Больные с нерегулярной кривизной были значительно старше и имели существенно большую осевую длину глаза, чем другие пациенты. Изменения глазного дна, характерные для близорукости, значительно чаще присутствовали в глазах с нерегулярной кривизной. Все глаза, в которых был наклон кривизны склеры в сторону зрительного нерва, на МРТ 3D изображениях имели интраназально искаженную форму. Многие авторы считают, что оценка склеры в естественных условиях сильно близоруких глаз с помощью ОКТ может предоставить важную информацию о деформации склеры и изменениях глазного дна, связанных с миопией [38, 39].

Более ранние исследования показали, что при высокой миопии в глазах со стафиломой зрение хуже, чем без нее. S. Steidl и R. Pruett проанализировали макулярные осложнения в 116 глазах у 58 пациентов с высокой миопией [37]. Глубину стафиломы оценивали по ультрасонографическому изображению на основе изменения контура при В-сканировании. Наблюдалась зависимость между видом стафиломы и лаковыми трещинами, а также ХРА. Авторы установили, что максимальная острота зрения была снижена в глазах со всеми типами стафилом. При использовании фундус-камеры с расширенным полем изображения K. Ohno-Matsui et al. [30] обнаружили, что скорректированная острота зрения была значительно выше в глазах без стафиломы, чем в глазах с лю-

бым типом стафилом ($0,30 \pm 0,05$ единицы LogMAR против $0,54 \pm 0,06$ единицы LogMAR, $p=0,0024$), и в глазах с широкими макулярными стафиломами ($0,30 \pm 0,05$ единицы LogMAR против $0,61 \pm 0,07$ единицы LogMAR, $p=0,0002$). Они также обнаружили, что глаза с неглубокой стафиломой имели наибольшее снижение максимально скорректированной остроты зрения, а также наибольшую частоту развития неоваскулярной мембраны (НВМ). Основываясь на этих выводах, они предположили, что для развития НВМ необходима сохранность хориокапиллярного слоя, что наблюдается в глазах с менее выраженными задними стафиломами. Эта же мысль высказана в прошлом веке Е.О. Саксоновой и др., а также С.С. Ципурской [41, 42].

Более ранние исследования с использованием ОКТ, выявлявшие стафиломы у пациентов с высокой миопией, сообщали о преобладании тракционного синдрома в этих глазах. Необходимо иметь в виду, что изменения кривизны склеры, связанные с осевым удлинением глаза, иногда принимают за стафилому. Y. Oie et al. [35] проанализировали 28 глаз с высокой близорукостью и отслойкой сетчатки вследствие макулярного разрыва и 47 глаз без осложнений и сообщили, что стафиломы достоверно чаще встречались в глазах с отслойкой сетчатки, чем без таковой. Степень выраженности стафиломы II типа (по классификации B. Curtin) была значительно выше в глазах с отслойкой сетчатки вследствие макулярного разрыва. Присутствие стафиломы тяжелой степени отмечается и при витреоретинальных осложнениях [43]. K. Ohno-Matsui [39] сообщил, что диффузная ХРА выявляется значительно чаще в глазах с широкой макулярной стафиломой, чем в глазах без стафилом ($p=0,016$). Очаговая ХРА и НВМ обнаруживались значительно чаще в глазах с любым типом стафиломы, чем в глазах без стафилом. Тракционная макулопатия при близорукости присутствовала значительно реже в глазах без стафиломы, чем в глазах с любыми типами стафилом. Дегенерация в виде ретиношизиса при близорукости была обнаружена в 62 из 68 глаз с макулярным тракционным синдромом и значительно реже в глазах без стафиломы.

ПАТОГЕНЕЗ МАКУЛОПАТИИ ПРИ БЛИЗОРУКОСТИ

Патогенез макулопатии при близорукости изучали на экспериментальных моделях у животных. Было показано, что при миопии, особенно высокой степени, определяется снижение кровообращения в хориоиде [40]. Данные различных методов визуализации хориоидальных сосудов также поддерживают гипотезу о том, что хориоидальная циркуляция уменьшается при миопии высокой степени. При этом наблюдаются сужение и потеря крупных сосудов хориоидеи, что в сочетании с фиброзными изменениями может привести к ХРА [44]. Отмеченные истончения хориоидеи при диффузной ХРА стали основой для предположения о первичном запустевании капиллярных сосудов (артериол или поственул), что может вызывать хориоидальные изменения при патологической миопии, которые при прогрессировании процесса сопровождаются окклюзией хориокапилляров и даже крупных сосудов хориоидеи. Потеря меланоцитов хориоидеи, возможно, является вторичной по отношению к изменениям сосудов. Было высказано предположение, что этот процесс частично объясняет побледнение глазного дна. Тем не менее причина относительной сохран-

ности пигментного эпителия и наружных слоев сетчатки при заметном уменьшении толщины хориоидеи неясна. Механизм, лежащий в основе развития очаговой атрофии, несколько отличается от предложенного для диффузной ХРА. В работах J. Jonas и L. Xu сообщается, что дефекты мембраны Бруха в макулярной области, которые подтверждены гистологически, могут быть связаны с развитием очаговой атрофии [45]. В частности, механическое растяжение глазного яблока приводит к истончению склеры, снижению предела прочности мембраны Бруха и задержке заполнения хориоидальных сосудов с последующей атрофией. В результате под воздействием внутриглазного давления в мембране Бруха возникают разрывы, и формируется очаговая атрофия [20]. В. Curtin и D. Karlin предположили, что основную роль в патогенезе возникновения лаковых трещин, представляющих собой разрывы в мембране Бруха, играет осевое удлинение глазного яблока, которое сопровождается его растяжением [14]. В дополнение к гипотезе о влиянии механического растяжения оболочек на появление лаковых трещин был выделен как фактор риска сосудистый или ишемический компонент. G. Querques et al. при проведении спектральной ОКТ обнаружили перфорирование склеры ретробульбарными сосудами в зоне лаковых трещин. Они предположили, что растяжение склеры в месте расположения этих сосудов, где непрерывность склеры нарушается, может играть определенную роль в формировании лаковых трещин [46]. Недавние измерения толщины хориоидеи показали связь между ее атрофией и лаковыми трещинами. Кроме того, авторы отметили, что изменение толщины хориоидеи зависело от ПЗО или рефракции [47].

С.Э. Аветисов, М.В. Будзинская и соавт. при анализе изменений центральной зоны глазного дна при миопии по данным флюоресцентной ангиографии и ОКТ выявили следующие закономерности: 1) увеличение степени миопии, основным анатомическим субстратом которой является осевое нарастание размеров глазного яблока, ожидаемо влияет на толщину хориоидеи, ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и фоторецепторного слоя: чем больше размеры ПЗО, тем существеннее тенденция к истончению вышеперечисленных структур глазного яблока; 2) при миопии высокой степени и увеличении размеров ПЗО более 26 мм, по данным ангиографии, возрастает вероятность формирования выраженных зон атрофии РПЭ, хориокапиллярного слоя [48].

Среди центральных поражений глазного дна наиболее распространенным является макулярная хориоидальная неоваскуляризация. К. Ohno-Matsui et al. выявили, что НВМ возникает в парных глазах у пациентов с ранее существовавшей НВМ при высокой близорукости более чем в 30% случаев в течение примерно 8 лет после развития НВМ в первом глазу. Таким образом, рекомендуется длительное наблюдение за данной группой пациентов. У взрослых пациентов с высокой близорукостью в течение всего периода наблюдения (8 лет) в 20% глаз с атрофией (размером 1 диаметр ДЗН от центральной ямки) развилась хориоидальная НВМ, в 29,4% — с лаковыми трещинами [49]. N. Wang et al. сообщили об ассоциации между более тонкой субмакулярной хориоидеей и лаковыми трещинами, а также НВМ [47]. Исследования К. Ohno-Matsui демонстрируют, что лаковые трещины — единственное поражение, которое можно считать важным для возникновения

НВМ при близорукости, при этом M. Avila et al. такой связи не нашли [16, 49]. Сообщалось, что лаковые трещины присутствовали в 95% случаев из 37 глаз с близорукостью, осложненной НВМ. К тому же рецидив НВМ был установлен в тех областях сетчатки, где возникали новые небольшие фрагменты лаковых трещин [50]. Таким образом, у некоторых пациентов с миопией в основе развития НВМ может лежать механизм заживления ран.

Очаговая атрофия, которая является вторым наиболее распространенным осложнением, предрасполагающим к развитию НВМ, представляет собой полную атрофию пигментного эпителия сетчатки и хориокапилляра [15, 49]. Хотя механизм развития НВМ в глазах с очаговой атрофией неясен, вполне вероятно, что это результат механического повреждения пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха, которое может привести к более позднему развитию НВМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основным этиопатогенетическим звеном дистрофических изменений макулярной области при высокой близорукости является растяжение оболочек заднего полюса глаза с повреждением их сосудистых, нервных элементов, мембраны Бруха, которые могут приводить к развитию витреомакулярного тракционного синдрома — комплекса патологических состояний, вызванных повреждением витреоретинального интерфейса в заднем полюсе, а также НВМ. В целом на развитие патологической миопии оказывают влияние множество факторов: биомеханические, биохимические, морфологические, гемодинамические. Эти факторы являются ключевыми в разработке методов прогнозирования и профилактики развития патологической миопии.

Литература/References

1. Wong T.Y., Ferreira A., Hughes R. et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;157:9–25. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.010.
2. Vongphanit J., Mitchell P., Wang J. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology.* 2002;109:704–711. DOI: 10.1167/iov.10-5485.
3. Kakita T., Hiraoka T., Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(5):2170–2174.
4. Yamada M., Hiratsuka Y., Roberts Ch.B. et al. Prevalence of visual impairment in the adult Japanese population by cause and severity and future projections. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010; 17:50–57. DOI: 10.3109/09286580903450346.
5. Curtin B.J. The nature of pathologic myopia. Ed. Curtin B.J. *The myopias*. Philadelphia: Harper and Row. 1985:237–239.
6. Tokoro T. On the definition of pathologic myopia in group studies. *Acta Ophthalmol. Suppl.* 1988;185:107–108.
7. Verkicharla P.K., Ohno-Matsui K., Saw S.M. Current and predicted demographics of high myopia and an update of its associated pathological changes. *Ophthalmic. Physiol.* 2015;35:465–475. DOI: 10.1111/opo.12238.
8. Pan C.W., Wu R.K., Li J. et al. Variation in prevalence of myopia between generations of migrant Indians living in Singapore. *Am. J. Ophthalmol.* 2012;154:376–381. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.02.027.
9. Morgan I.G., Ohno-Matsui K., Saw S.M. Myopia. *Lancet.* 2012;379:1739–1748. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4.
10. Avisar R., Friling R., Snir M. et al. Estimation of prevalence and incidence rates and causes of blindness in Israel, 1998–2003. *Isr. Med. Assoc. J.* 2006;8:880–881.
11. Wu L., Sun W., Zhou X., Weng Ch. Causes and 3-year-incidence of blindness in Jing-An District. Shanghai. China 2001–2009. *BMC Ophthalmol.* 2011;11:10. DOI: 10.1186/1471-2415-11-10.
12. Krumpaszy H.C., Lüdtker R., Mickler A., Klauss V. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmolog. ica.* 1999;213:176–182.
13. Moriyama M., Ohno-Matsui K., Hayashi K. et al. Topographical analyses of shape of eyes with pathologic myopia by high-resolution three dimensional magnetic resonance imaging. *Ophthalmology.* 2011;118:1626–1663. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.018.
14. Curtin B. J., Karlin D.B. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 1971;71:42–53.

15. Tokoro T. Criteria for diagnosis of pathologic myopia. Atlas of posterior fundus changes in pathologic myopia. Eds. T. Tokoro. Tokyo: Springer Verlag. 1998:1–2.
16. Avila M.P., Weiter J.J., Jalkh A.E. et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. Ophthalmology. 1984;91:1573–1581.
17. Liu H.H., Xu L., Wang Y.X. et al. Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: the Beijing Eye Study. Ophthalmology. 2010;117:1763–1768.
18. Asakuma T., Yasuda M., Ninomiya T. et al. Prevalence and risk factors for myopic retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. Ophthalmology. 2012;119:1760–1765. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.034.
19. Vongphanit J., Mitchell P., Wang J.J. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. Ophthalmology. 2002;109:704–711.
20. Ohno-Matsui K., Ito M., Tokoro T. Subretinal bleeding without choroidal neovascularization in pathologic myopia. A sign of new lacquer crack formation. Retina. 1996;16:196–202.
21. Аветисов Э.С., Флик Л.П. Особенности изменений глазного дна при высокой близорукости. Вестник офтальмологии. 1974;2:8–12.
22. [Avetisov E.S., Flick L.P. Features of changes in the fundus at high myopia. Vestnik oftalmologii. 1974;2:8–12 (in Russ.).]
23. Lin Z., Vasudevan B., Jhanji V. et al. Near Work, Outdoor Activity, and their Association with Refractive Error. Optom Vis Sci. 2014;91:376–382. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000219.
24. Gaucher D., Erginay A., Lecleire-Collet A. et al. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. Am. J. Ophthalmol. 2008;145:909–914. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.01.012.
25. Kobayashi K., Ohno-Matsui K., Kojima A. et al. Fundus characteristics of high myopia in children. Jpn. J. Ophthalmol. 2005;49:306–311. DOI: 10.1007/s10384-004-0204-6.
26. Тарутта Е.П., Саксонова Е.О. Состояние периферических отделов глазного дна при высокой прогрессирующей близорукости. Вестник офтальмологии. 1991;1:54–58.
27. [Tarutta E.P., Saksonova E.O. State of peripheral fundus at high progressive myopia. Vestnik oftalmologii. 1991;1:54–58 (in Russ.).]
28. Тарутта Е.П. Осложненная близорукость: врожденная и приобретенная. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина; 2005:137–159.
29. [Tarutta E.P. Complicated myopia: congenital and acquired. Visual functions and their correction in children. Moscow: Medicine; 2005:137–159 (in Russ.).]
30. Chang L., Pan C.W., Ohno-Matsui K. et al. Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. Am. J. Ophthalmol. 2013;155:991–999. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.01.016.
31. Hayashi K., Ohno-Matsui K., Shimada N. et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. Ophthalmology. 2010;117:1595–1611. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.11.003.
32. Shih Y.F., Ho T.C., Hsiao C.K., Lin L.L. Visual outcomes for high myopic patients with or without myopic maculopathy: a 10 year follow up study. Br. J. Ophthalmol. 2006;90:546–550. DOI: 10.1136/bjo.2005.081992.
33. Wong T.Y., Ohno-Matsui K., Leveziel N. et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. Br. J. Ophthalmol. 2015;99:289–296. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305131.
34. Curtin B.J. Physiologic vs pathologic myopia: genetics vs environment. Ophthalmology. 1979;86:681–691.
35. Spaide R.F., Ohno-Matsui K., Lawrence Y.A. Pathologic Myopia. New York: Springer; 2014.
36. Ohno-Matsui K., Kawassaki R., Jonas J.B. et al. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. Am. J. Ophthalmol. 2015;159:877–883. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.01.022.
37. Oie Y., Ikuno Y., Fujikado T., Tano Y. Posterior staphyloma and macular hole and retinal detachment in high myopia. Jpn. J. Ophthalmol. 2005;49:530–532. DOI: 10.1007/s10384-005-0249-1.
38. Sayanagi K., Ikuno Y., Tano Y. Tractional internal limiting membrane detachment in highly myopic eyes. Am. J. Ophthalmol. 2006;142:850–852. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.05.031.
39. Steidl S.M., Pruett R.C. Macular complications associated with posterior staphyloma. Am. J. Ophthalmol. 1997;123:181–187.
40. Ohno-Matsui K., Akiba M., Modegi T. et al. Association between shape of sclera and myopic retinochoroidal lesions in patients with pathologic myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012;53(10): 6046–6061. DOI: 10.1167/iovs.12-10161.
41. Ohno-Matsui K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three-dimensional magnetic resonance imaging. Ophthalmology. 2014;121:1798–1809. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.035.
42. Hirata A., Negi A. Morphological changes of choriocapillaris in experimentally induced chick myopia. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1998;236:132–137.
43. Саксонова Е.О., Елисева Р.Ф., Нестеров С.А., Малашенкова Е.Н. О классификации периферических витреохориоретинальных дистрофий. 5-й Всесоюзный съезд офтальмологов: материалы. М., 1979;3:106–108.
44. [Saksonova E.O., Eliseeva R.F., Nesterov S.A., Malashenkova E.N. On the classification of peripheral vitreochorioretinal dystrophies. 5th all-Union Congress of ophthalmologists: materials. M., 1979;3:106–108 (in Russ.).]
45. Ципурская С.С. Эффективность контактной коррекции зрения в реабилитации больных с осложнениями миопической болезни. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1988.
46. [Tsipurkaya S.S. Efficiency of contact correction of vision in the rehabilitation of patients with myopic complications of the disease. Thesis. Moscow. 1988 (in Russ.).]
47. Ripandelli G., Coppe A.M., Parisi V., Stirpe M. Fellow eye findings of highly myopic subjects operated for retinal detachment associated with a macular hole. Ophthalmology. 2008;115:1489–1490. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.02.016.
48. Sayanagi K., Ikuno Y., Tano Y. Tractional internal limiting membrane detachment in highly myopic eyes. Am. J. Ophthalmol. 2006;142:850–852. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.05.031.
49. Jonas J.B., Xu L. Histological changes of high axial myopia. Eye (Lond). 2014;28:113–117. DOI: 10.1038/eye.2013.223.
50. Querques G., Corvi F., Balaratnasingam C. et al. Lacquer Cracks and Perforating Scleral Vessels in Pathologic Myopia: A Possible Causal Relationship. Am. J. Ophthalmol. 2015;160:759–766. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.017.
51. Wang N.K., Lai C.C., Chou C.L. et al. Choroidal thickness and biometric markers for the screening of lacquer cracks in patients with high myopia. PLOS One. 2013;8: e 53660. DOI: 10.1371/journal.pone.0053660.
52. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Жабина О.А. и др. Анализ изменений центральной зоны глазного дна при миопии по данным флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии. Вестник офтальмологии. 2015;4:38–48.
53. [Avetisov S.E., Budzinskaya M.V., Zhabina O.A. et al. Analysis of changes in the central ocular zone in myopia according to fluorescent angiography and optical coherent tomography. Vestnik oftalmologii. 2015;4:38–48 (in Russ.).]
54. Ohno-Matsui K., Yoshida T., Futagami S. et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. Br. J. Ophthalmol. 2003;87(5):570–575. DOI: 10.1136/bjo.87.5.570.
55. Kim Y.M., Yoon J.U., Koh H.J. The analysis of lacquer crack in the assessment of myopic choroidal neovascularization. Eye (Lond). 2011;25:937–946. DOI: 10.1038/eye.2011.94.

Сведения об авторах:

Маркосян Гаянэ Айказовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники, ORCID iD 0000-0002-2841-6396;

Тарутта Елена Петровна — д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники, ORCID iD 0000-0002-8864-4518;

Тарасова Наталья Алексеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники, ORCID iD 0000-0002-3164-4306;

Максимова Марина Викторовна — научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники, ORCID iD 0000-0002-3749-3668.

ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19.

Контактная информация: Тарасова Наталья Алексеевна, e-mail: tar221@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.11.2018.

About the authors:

Gayane A. Markosian — MD, PhD, Leading Researcher of Department of Refractive Pathology, ORCID iD 0000-0002-2841-6396;

Elena P. Tarutta — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Refractive Pathology, ORCID iD 0000-0002-8864-4518;

Natalia A. Tarasova — MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Refractive Pathology, ORCID iD 0000-0002-3164-4306;

Marina V. Maksimova — Researcher of the Department of Refractive Pathology, ORCID iD 0000-0002-3749-3668.

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases. 14/19, Sadovaya-Chernograzskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation.

Contact information: Natalia A. Tarasova, e-mail: tar221@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.11.2018.

Фармакотерапия ВМД: обзор новых тенденций

И.А. Королева¹, А.А. Гветадзе², Т.Б. Романова³

¹ГБУЗ ГKB № 15 ДЗМ им. О.М. Филатова ДЗМ, Москва, Россия

²ООО «Клиника «Сфера», Москва, Россия

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрено становление подходов к терапии такого серьезного, социально значимого заболевания, как возрастная макулярная дегенерация (ВМД). Приводятся данные о ранних и современных способах лечения «влажной» формы ВМД, перспективных направлениях разработки точек приложения для создания новых препаратов.

Установлено, что одной из ведущих причин снижения зрения у лиц старше 50 лет в экономически развитых странах является ВМД. В мире насчитывается, по разным оценкам, от 30 млн до 50 млн человек, страдающих этим заболеванием. «Влажная» форма ВМД «ответственна» за 90% пациентов, страдающих слепотой и слабосвидением по причине ВМД. Ежегодно около 500 тыс. новых случаев «влажной» формы ВМД диагностируется во всем мире. В настоящее время для лечения этой наиболее быстро прогрессирующей формы ВМД применяются препараты, чье действие основано на подавлении неоваскуляризации за счет ингибирования фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF). Доказано, что подавление VEGF предотвращает развитие субретинальной неоваскулярной мембраны, приводит к уменьшению размеров существующей мембраны и снижает патологическую проницаемость новообразованных сосудов. Наиболее хорошо изученными и часто используемыми для этой цели препаратами являются ранибизумаб и афлиберцепт (Эйлеа).

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, ВМД, неоваскулярная мембрана, интравитреальная инъекция, VEGF, ранибизумаб, афлиберцепт, Эйлеа.

Для цитирования: Королева И.А., Гветадзе А.А., Романова Т.Б. Фармакотерапия ВМД: обзор новых тенденций. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):105–109.

Pharmacotherapy for AMD: state-of-the-art

I.A. Koroleva¹, A.A. Gvetadze², T.B. Romanova³

¹City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russian Federation

²LLC "Clinic "Sphere", Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article discusses the evolution of the treatment for a socially important disease, age-related macular degeneration (AMD). Data on earlier and recent treatment for “wet” AMD as well as promising trends in the development of novel medications are addressed.

It was established that AMD is one of the most common causes of low vision in people over 50 years in developed countries. An estimated 30 to 50 million patients worldwide suffer from this disease. “Wet” AMD is responsible for 90% of visual impairment or blindness due to AMD. About 500,000 of new “wet” AMD cases are diagnosed every year worldwide. Agents which prevent neovascularization by inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF) are currently used to manage this rapidly progressing type of AMD. It was demonstrated that VEGF inhibiting prevents the development of choroidal neovascular membrane, reduces the sizes of pre-existing membrane, and decreases vascular leakage from new vessels. Ranibizumab and aflibercept (Eylea) are the most well-studied and commonly used agents.

Keywords: age-related macular degeneration, AMD, choroidal neovascular membrane, intravitreal injection, VEGF, ranibizumab, aflibercept, Eylea.

For citation: Koroleva I.A., Gvetadze A.A., Romanova T.B. Pharmacotherapy for AMD: state-of-the-art. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):105–109.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По сей день одной из лидирующих причин снижения зрения у лиц старше 50 лет в экономически развитых странах является возрастная макулярная дегенерация (ВМД). В мире насчитывается, по разным оценкам, от 30 млн до 50 млн человек, страдающих этим заболеванием. Кроме того, согласно данным эпидемиологических исследований, с возрастом процент пациентов, имеющих ВМД, существенно увеличивается (табл. 1) [1].

В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [2]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. число людей старше 60 лет во всем мире увеличится приблизительно втрое. Соответственно, ожидается и значительное увеличение числа больных ВМД.

Социально-медицинская значимость этой патологии обусловлена быстрым снижением зрительных функций и утратой общей работоспособности. Степень тяжести

Таблица 1. Данные эпидемиологических исследований по изучению распространенности ВМД (в скобках указан процент пациентов с «влажной» формой ВМД)**Table 1.** Data from epidemiological studies on AMD prevalence (in brackets the percentage of patients with “wet” AMD)

Исследование Research	Число пациентов Number of patients	Возраст / Age			
		50-59	60-69	70-79	>80
Beaver Dam (USA)	4756	16,7 (0,5)	25,3 (1,4)	41,7 (6,9)	48,7 (13,5)
Blue Mountains (Australia)	3585	2,8 (0,2)	9,2 (0,7)	20,9 (5,4)	46,6 (18,5)
Rotterdam (Holland)	6411	2,5 (0,1)	9,9 (0,7)	16,7 (3,2)	29,8 (11,6)
Reykjavik eye study (Iceland)	1021	0,3 (0,0)	1,2 (0,0)	5,3 (0,5)	25 (9,8)
Beijing eye study (China)	4376	1,4 (0,1)			

процесса и потери центрального зрения зависит от формы ВМД и близости очага к центральной ямке сетчатки. Замечено, что парный глаз поражается не позднее чем через 5 лет после заболевания первого [3].

Классификация ВМД

Различают «сухую» и «влажную» (экссудативную) форму ВМД. «Сухая», или неэкссудативная, форма встречается в 90% случаев и прогрессирует медленно. Основными офтальмоскопическими признаками являются ретиальные друзы, дефекты пигментного эпителия, перераспределение пигмента, атрофия пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя [3].

В 10% случаев развивается «влажная» форма ВМД, которая «ответственна» за 90% пациентов, страдающих слепотой и слабовидением по причине ВМД. Около 500 тыс. новых случаев «влажной» формы ВМД диагностируется во всем мире ежегодно [4]. Экссудативная ВМД характеризуется появлением патологической хориоидальной неоваскуляризации, обусловленной прорастанием новообразованных кровеносных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки или нейроэпителий. Субретинальная неоваскуляризация, как правило, сопровождается серозной отслойкой пигментного и нейроэпителия сетчатки, отеком сетчатки и кровоизлияниями [3]. Это может приводить к быстропрогрессирующим значительным нарушениям центрального зрения и выраженному снижению качества жизни в целом.

В медицинской литературе первое упоминание о заболевании, похожем на ВМД, можно отнести к 1875 г., когда была опубликована статья Hutchison и Tay «Симметричная центральная хориоретинальная болезнь, встречающаяся у пожилых людей» [1]. Впервые термин «сенильная макулярная дегенерация» применил Нааб в 1885 г. Несмотря на более чем столетнее изучение ВМД, этиопатогенез этого заболевания остается до настоящего времени окончательно не выясненным.

Терапия ВМД

Интенсивные разработки ведутся в области детального изучения патогенетических механизмов формирования ВМД, ведь только так появится возможность найти наиболее эффективное лечение. В настоящее время для лечения наиболее быстропрогрессирующей экссудативной формы ВМД применяются препараты, чье действие основано на подавлении неоваскуляризации за счет ингибирования фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF).

В экспериментальных моделях на животных показано, что подавление VEGF предотвращает развитие субретинальной неоваскулярной мембраны, приводит к уменьшению размеров существующей мембраны и снижает патологическую проницаемость новообразованных сосудов [5].

Первым препаратом с анти-VEGF-активностью, одобренным в 2004 г. Food and Drug Administration (FDA — Комитет по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) для интравитреального введения при «влажной» форме ВМД, стал *пегантант натрия*. Он представляет собой модифицированный олигонуклеотид, селективно связывающийся и обладающий высоким сродством к изоформе VEGF 165 [6]. Безусловно, в начале 2000-х гг. это был самый эффективный препарат, не имеющий аналогов. Однако в дальнейшем появление веществ, блокирующих большее число изоформ VEGF-A, значительно потеснило место пегантанида натрия в клинической практике.

Ранибизумаб является антигенсвязывающим Fab-фрагментом гуманизированного рекомбинантного моноклонального антитела, воздействующим на все изоформы VEGF-A. Толчком к разработке ранибизумаба послужила гипотеза о том, что цельным моноклональным антителом к VEGF-A, обладающим высокой молекулярной массой (например, бевацизумаб — 150 кДа), гораздо сложнее проникать через сетчатку после интравитреального введения, чем веществам с меньшей молекулярной массой (ранибизумаб — 48 кДа). Эффективность ранибизумаба при ВМД показана в рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических исследованиях [7, 8].

В отличие от ранибизумаба, *бевацизумаб* является цельным моноклональным антителом IgG, а не Fab-фрагментом. Этот препарат действует на большое количество изоформ VEGF-A, но обладает несколько меньшим сродством к ним, чем ранибизумаб. Некоторые клинические исследования показали, что эти два препарата сопоставимы по эффективности, однако нет исследований, позволяющих оценить отдаленные результаты по безопасности использования бевацизумаба в рамках долгосрочных наблюдений за пациентами. В настоящее время в мире практикуется использование этого препарата «off-label» — вне зарегистрированных показаний, что связано с его существенно более низкой стоимостью [9]. В РФ бевацизумаб не разрешен для интравитреального применения.

С 2012 г. в мире и с 2016 г. в РФ для лечения ВМД был зарегистрирован *афлиберцепт* (Эйлеа), действующий по принципу VEGF-ловушки. Являясь растворимым белком, состоящим из внеклеточных доменов VEGF-рецепторов человека, он способен с более высоким сродством, чем эти рецепторы, связываться с VEGF-A и плацентарным фактором роста (PlGF), тем самым предотвращая воздействие

факторов роста на рецепторы клеток. Следует отметить, что сродство афлиберцепта к VEGF-A превышает сродство других анти-VEGF препаратов (ранибизумаба и бевацизумаба) приблизительно в 100 раз [10]. Безопасность и эффективность афлиберцепта у пациентов с «влажной» формой ВМД были оценены в 2 многоцентровых исследованиях VIEW1 и VIEW2. В рамках данных исследований было установлено, что эффективность афлиберцепта при введении каждые 2 мес. (после 3 ежемесячных инъекций) сопоставима с эффективностью ежемесячного введения ранибизумаба [11]. Афлиберцепт хорошо переносится пациентами. Нежелательные явления, которые могут возникнуть при использовании этого препарата, аналогичны тем, что встречаются у других ингибиторов VEGF. Преимуществом афлиберцепта является то, что для стабилизации эффекта требуется меньшее количество интравитреальных инъекций. В недавно проведенном исследовании ALTAIR было показано, что при лечении афлиберцептом в режиме «лечить и увеличивать интервал» 42–50% пациентов получали инъекции с интервалом в 12 нед. и более уже к концу 1-го года терапии. Кроме того, у 41% пациентов был достигнут интервал между инъекциями в 16 нед. [12]. С учетом хронического характера течения «влажной» формы ВМД и необходимости длительного лечения возможность уменьшить кратность инъекций без потери терапевтической эффективности может иметь принципиальное значение для клинической практики.

Схожий с предыдущим препаратом по строению *конберцепт*, или KN902, также включает в себя внеклеточные домены VEGF-рецепторов человека, соединенные с Fc-фрагментом человеческого IgG. Он может связываться со всеми изоформами VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C и плацентарным фактором роста. Принципиальное отличие от афлиберцепта состоит в том, что конберцепт имеет дополнительный домен, повышающий его способность связываться с фактором роста эндотелия сосудов и увеличивающий период полувыведения. Эффективность и безопасность конберцепта были установлены в исследованиях AURORA и PHOENIX. Также немаловажное отличие — в более низкой стоимости конберцепта, хотя он зарегистрирован пока только в Китае [13, 14]. В настоящее время этот препарат изучается в США в ходе рандомизированных исследований III фазы в сравнении с афлиберцептом (PANDA-1 и PANDA-2) [15, 16].

DARPin (designed ankyrin repeat proteins — сконструированный белок с анкириновым повтором) представляет новый класс белков — связывающих молекул, которые оцениваются как потенциально эффективные средства терапии «влажной» формы ВМД. Представитель этого класса препаратов — *абиципар* имеет небольшую молекулярную массу (34 кДа против 48 кДа), высокую аффинность связывания со всеми растворимыми формами VEGF-A и более длительное время полужизни в глазу (период полужизни ≥ 13 дней против 7 дней в водянистой влаге), чем ранибизумаб. Предполагается, что эти свойства способствуют большей стойкости действия по сравнению с доступными в настоящее время анти-VEGF-препаратами, что позволит увеличить интервал между интравитреальными инъекциями [17]. В настоящее время идет оценка результатов крупного многоцентрового исследования с участием 946 пациентов, в котором проводили сравнение эффективности и безопасности разных схем введения абиципара с ранибизумабом [18]. Также недавно опубликованы результаты исследований III фазы препарата *бролуцизумаб* — антитела ко всем изоформам

VEGF-A с самой маленькой молекулярной массой, составляющей 26 кДа, что позволяет увеличить концентрацию препарата при однократном введении до 6 мг в 0,05 мл раствора. В ходе исследований HAWK и HARRIER проведено сравнение бролуцизумаба с афлиберцептом, и новый препарат показал не меньшую эффективность, притом что вводился с большим интервалом между инъекциями [19].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ВМД

При всей эффективности анти-VEGF препаратов существенным моментом является снижение их эффективности при постоянном использовании вследствие развития тахифилаксии, а также необходимость повторных многократных интравитреальных введений и связанных с этим рисков.

Поэтому исследования в области терапии ВМД продолжаются, и к настоящему моменту намечены определенные перспективы.

Акцент в некоторых исследованиях смещен в сторону воздействия на вещества, участвующие в ангиогенном сигнальном каскаде, ведущем к образованию VEGF. Одной из точек приложения для создания новых препаратов является *тирозинкиназа*. Подавление активности этого фермента приводит к разрыву каскада реакций, запускаемых при активации VEGF-рецептора клетки. Таким образом, удается заблокировать действие сразу всех типов рецепторов: VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. В настоящее время несколько ингибиторов тирозинкиназы проходят клинические испытания. *Пазопаниб* является ингибитором множества тирозинкиназ, в т. ч. тирозинкиназы рецепторов эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецептора фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β), рецептора фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3), рецептора цитокина (Kit), рецептора ИЛ-2, индуцируемого киназой Т-клеток (Itk), лейкоцит-специфической протеинтирозинкиназы (Lck) и трансмембранного гликопротеинового рецептора тирозинкиназы (c-Fms) [20]. В ходе II фазы клинического исследования получены данные, свидетельствующие о потенциале данного препарата в лечении неоваскулярной ВМД. Особый интерес представляет то, что пазопаниб используется в форме глазных капель, что существенно удобнее и безопаснее, чем интравитреальные инъекции [21, 22]. Еще один исследуемый препарат с подобным механизмом действия — *ваталаниб* назначается *per os* [23]. Другим перспективным методом воздействия на тирозинкиназу Tie2 является применение молекул, селективно связывающих ее лиганд ангиопоетин-2 с высокой аффинностью, блокируя таким образом связывание Ang2 с рецептором Tie2. В рамках этого направления проходит II фаза клинических исследований веществ *RG7716*, *ARP-1536* и *несвакумаба* [24].

В особую группу выделяют так называемую *мишень рапамицина у млекопитающих* (mammalian target of rapamycin — mTOR). Это субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов TORC1 и TORC2, она относится к тирозинкиназам и регулирует рост и пролиферацию клеток. Активация mTOR приводит к выработке HIF-1 α (фактор, индуцируемый гипоксией 1 α), который, в свою очередь, запускает механизмы выработки VEGF. В I фазе исследований участвовали несколько препаратов, однако II фазу решено проводить с препаратом, показавшим наибольшую эффективность, — *сиролимусом* [25]. В настоящее время проведена II фаза

исследований. Сиролимус представляется не столь эффективным в отношении ВМД, как предполагалось, к тому же в группе пациентов, которым вводили сиролимус, зафиксировано больше побочных эффектов, чем в группе плацебо или стандартной терапии анти-VEGF препаратами [26, 27].

Еще одно перспективное направление лечения ВМД — ингибирование расположенных на поверхности эндотелиальных клеток сосудистого русла трансмембранных белков-интегринов, которые опосредуют адгезию и миграцию клеток эндотелия к фибронектину. В частности, ведутся клинические испытания двух препаратов — ингибиторов интегрин $\alpha 5 \beta 1$: прямого антагониста *IM6427* и моноклонального антитела *волоциксимаба*. Предполагается, что вещества этой группы, помимо антиангиогенной активности, будут способны уменьшать явления воспаления и фиброза [28].

Поскольку установлено, что система комплемента играет важную роль в патогенезе ВМД, ведутся попытки воздействия на звенья этого процесса. Так, многоцентровое исследование ASaP установило безопасность интравитреального применения препарата *POT-4* — синтетического пептида, способного обратимо связываться с C3 компонентом комплемента и подавлять его. Планируется проведение клинических испытаний, где будут оценены эффективность и безопасность этого пептида при использовании совместно с ранибизумабом [23]. Многообещающим кандидатом для лечения ВМД признан новый белок *IBI302*, который модифицирован таким образом, что одновременно содержит связанные с Fc-областью человеческого иммуноглобулина домены для ингибирования VEGF и каскада комплемента. В исследованиях *in vitro* показано, что *IBI302* может связывать различные изоформы VEGF и компоненты системы комплемента с высокой аффинностью. Биологическая активность и фармакокинетические свойства *IBI302* были оценены у макаков-резус. После интравитреальной дозы 0,5 мг *IBI302* быстро распределялся из стекловидного тела в целевую область и оставался активным в течение 504 ч [29]. Благоприятные антиангиогенные и антикомplementные эффекты *IBI302* наряду с хорошим фармакокинетическим профилем у макаков-резус позволяют перейти к фазе клинических испытаний, и в настоящее время ведется набор пациентов [30].

Известно, что *тромбоцитарный фактор роста* β (platelet-derived growth factor- β , PDGF- β) необходим при васкулогенезе, поскольку является ключевым медиатором, ответственным за окружение новообразованных сосудов перicyтами. Ингибирование этого процесса приводит к потенцированию действия анти-VEGF препаратов.

В исследованиях установлено, что одновременное воздействие на VEGF и фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor 2, FGF2) может повысить эффективность лечения заболеваний, связанных с ангиогенезом. На основании этого было разработано новое рекомбинантное лекарственное средство с рецептором-ловушкой, обозначенное как *RC28-E*, способное связывать VEGF и FGF2 с высокой аффинностью и специфичностью [31]. С начала октября 2018 г. и по настоящее время идет набор пациентов для проведения I фазы исследований вещества *RC28-E* [32].

Следующим локусом воздействия был выбран *сфингозин-1-фосфат* (Sphingosine-1-phosphate — S1P), который представляет собой метаболит сфингомиелина — широко распространенного в клеточных мембранах сфинголипида. Сфинголипиды представляют собой уникальный класс липидов, получивших свое название вследствие их исходно

загадочной природы, в честь Сфинкса. Существует 5 рецепторов S1P, сопряженных с G-белками, которые запускают каскады внутриклеточных реакций. Предполагается, что клетки пигментного эпителия сетчатки являются основным источником S1P, а его массивное высвобождение приводит к патологическому ангиогенезу, повышению проницаемости сосудов, фиброзу и воспалительным явлениям, также происходящим при ВМД [33]. Синтезированное моноклональное антитело *сонепцизумаб* способно селективно связываться с S1P, что, как показано в опытах на животных, приводит к уменьшению поступления макрофагов в сетчатку, подавлению неоваскуляризации и даже уменьшению площади субретинальной неоваскулярной мембраны. Разработанный для офтальмологии препарат *iSONEP* (сонепцизумаб) прошел вторую стадию клинических испытаний, нацеленных на установление эффективности и безопасности препарата в сочетании или отдельно с ранибизумабом, бевацизумабом и Эйлеа у пациентов с ВМД (158 пациентов). В настоящее время это исследование завершено, полученные результаты не показали превосходства препарата *iSONEP* над препаратами сравнения [34].

Антиангиогенные свойства были выявлены у *скваламина лактата*, который относится к классу аминокостеролов. Его действие основано на блокировании мембранных ионных транспортных каналов за счет связывания с кальмодулином, препятствия экспрессии интегринов и воздействия VEGF на соответствующие рецепторы. Изначально была попытка представить этот препарат в интравитреальной форме, однако исследования были приостановлены спонсором. Недавно завершилась II фаза многоцентрового исследования эффективности и безопасности глазных капель на основе скваламина лактата. К настоящему времени результаты исследования не опубликованы [4].

Весьма заманчивой представляется попытка достичь успеха в *генной терапии* ВМД, когда всего лишь одна инъекция смогла бы приводить к постоянной выработке терапевтической дозы препарата благодаря внедрению векторного вирусного носителя. Несмотря на высокую эффективность такой терапии у лабораторных животных [35], исследований с участием людей еще не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время методом выбора при лечении экссудативной формы ВМД является эндовитреальное введение антиангиогенных препаратов. Новые подходы к пониманию патогенеза данного заболевания позволяют вести разработки препаратов, воздействующих на различные звенья его патогенеза. Ожидается, что самостоятельно или в комбинации с уже зарекомендовавшими себя анти-VEGF препаратами новые вещества будут обладать большей эффективностью, удобством применения или даже способностью не только замедлять прогрессирование ВМД, но и значительно улучшать зрительные функции у пациентов.

Благодарность/Acknowledgment

Выражаем благодарность д.м.н., профессору Евгению Алексеевичу Егорову за помощь и участие на всех этапах подготовки статьи.

Литература/References

1. Liu K., Xie B. Today and Future of Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmol. 2012.4:4802–4012. DOI: 10.5402/2012/480212.
2. Иванова Н.В., Расин О.Г., Савченко А.В., Литвиненко О.А. Замена ингибитора фактора роста эндотелия сосудов при лечении резистентной к ранибизумабу

формы неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2016;9(3):69–76.

[Ivanova N.V., Rasin O.G., Savchenko A.V., Litvinenko O.A. Replacement of vascular endothelial growth factor inhibitor in the treatment of ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmologicheskiye vedomosti. 2016;9(3):69–76 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/OV9369-76.

3. Silvester A. Age-related macular degeneration and its effect on quality of life. J R Soc Med. 2009;102(8):310. DOI: 10.1258/jrsm.2009.090137.

4. Efficacy and Safety of Squalamine Lactate Eye Drops in Subjects With Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD). [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01678963?term=NCT01678963&rank=1>. Access date 18.02.2019.

5. Miller J.W., Adamis A.P., Shima D.T. et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. Am J Pathol. 1994;145(3):574–584.

6. Gragoudas E., Adamis A., Cunningham E. Jr. et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2004;351(27):2805–2816.

7. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. Eye (Lond). 2016;30(2):270–286. DOI: 10.1038/eye.2015.217.

8. Bhisitkul R.B., Desai S.J., Boyer D.S. et al. Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). Ophthalmology. 2016;123(6):1269–1277. DOI: 10.1016/j.optha.2016.01.033.

9. Moutray T., Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: current treatment and future options. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2(5):325–331. DOI: 10.1177/2040622311415895.

10. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q. et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis. 2012;15(2):171–185. DOI: 10.1007/s10456-011-9249-6.

11. Heier J., Brown D., Chong V. et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537–2548. DOI: 10.1016/j.optha.2012.09.006.

12. Okada A.A., Takahashi K. Use of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Dosing for Wet Age-Related Macular Degeneration: 52-Week ALTAIR Results. Poster presented at the American Academy of Ophthalmology (AAO) Congress New Orleans, LA, November 11–14, 2017.

13. Xinmin L., Xiaodong S. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Drug Des Devel Ther. 2015;9:2311–2320. DOI: 10.2147/DDDT.S67536.

14. Wang L., Zhang C., Hua R. Clinical effectiveness of ranibizumab and conbercept for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2018;12:3625–3633. DOI: 10.2147/DDDT.S176021.

15. Efficacy and Safety Trial of Conbercept Intravitreal Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration (PANDA-1). [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03577899>. Access date 20.02.2019.

16. Efficacy and Safety Trial of Conbercept Intravitreal Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration (PANDA-2). [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03630952>. Access date 20.02.2019.

17. Callanan D., Kunimoto D., Maturi R.K. et al. Double-Masked, Randomized, Phase 2 Evaluation of Abicipar Pegol (an Anti-VEGF DARPIn Therapeutic) in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. J Ocul Pharmacol Ther. 2018 Nov 9. DOI: 10.1089/jop.2018.0062. [Epub ahead of print].

18. Safety and Efficacy of Abicipar Pegol in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02462486?recrs=abdf&cond=Macular+Degeneration&draw=2&rank=15>. Access date 02.03.2019.

19. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2019 Apr 12. pii: S0161-6420(18)33018-5. DOI: 10.1016/j.optha.2019.04.017. [Epub ahead of print].

20. Государственный реестр лекарственных средств. Пазопаниб. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%90%d1%84%d0%bb%d0%b8%d0%b1%d0%b5%d1%80%d1%86%d0%b5%d0%bf%d1%82&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1&page=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. Дата обращения 02.03.2019.

[State register of medicines. Pazopanib. [Electronic resource]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%90%d1%84%d0%bb%d0%b8%d0%b1%d0%b5%d1%80%d1%86%d0%b5%d0%bf%d1%82&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1&page=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. Access date 02.03.2019 (in Russ.)].

21. Yafai Y., Yang X.M., Niemeyer M. et al. Anti-angiogenic effects of the receptor tyrosine kinase inhibitor, pazopanib, on choroidal neovascularization in rats. Eur J Pharmacol. 2011 Sep;666(1–3):12–18. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.05.016.

22. Danis R., McLaughlin M.M., Tolentino M. et al. Pazopanib eye drops: a randomised trial in neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2014;98(2):172–178. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303117.

23. Zhang K., Zhang L., Weinreb R.N. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(7):541–559. DOI: 10.1038/nrd3745.

24. Hussain R.M., Ciulla T.A. Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration. Expert Opin Emerg Drugs. 2017;22(3):235–246. DOI: 10.1080/14728214.2017.1362390.

25. Sirolimus Versus Anti-VEGF for Wet AMD. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02357342>. Access date 02.03.2019.

26. Al-Zamil W.M., Yassin S.A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. Clin Interv Aging. 2017;12:1313–1330. DOI: 10.2147/CIA.S143508.

27. Petrou P.A., Cunningham D., Shimel K. et al. Intravitreal sirolimus for the treatment of geographic atrophy: results of a phase I/II clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;56(1):330–338. DOI: 10.1167/iovs.14-15877.

28. Phase 1 Safety Study of Single and Repeated Doses of JSM6427 (Intravitreal Injection) to Treat AMD. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00536016>. Access date 02.03.2019.

29. Ren X., Li J., Xu X. et al. IBI302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity in vitro and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys. Exp Eye Res. 2016;145:352–358. DOI: 10.1016/j.exer.2016.02.004.

30. A Dose Escalation Study of IBI302 in Patients With Wet Age-related Macular Degeneration. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03814291?recrs=abdf&cond=Macular+Degeneration&draw=2&rank=34&view=record>. Access date 18.03.2019.

31. Yang Q.H., Zhang Y., Jiang J. et al. Protective effects of a novel drug RC28-E blocking both VEGF and FGF2 on early diabetic rat retina. Int J Ophthalmol. 2018;11(6):935–944. DOI: 10.18240/ijo.2018.06.07.

32. Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability of Single Intravitreal Injection RC28-E in Subjects With Wet Age-Related Macular Degeneration. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0377254?recrs=abdf&cond=Macular+Degeneration&draw=2&rank=42>. Access date 18.03.2019.

33. Sabbadini R.A. Sphingosine-1-phosphate antibodies as potential agents in the treatment of cancer and age-related macular degeneration. Br J Pharmacol. 2011;162(6):1225–1238. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01118.x.

34. Efficacy and Safety Study of iSONEP With & Without Lucentis/Avastin/Eylea to Treat Wet AMD. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01414153?term=NCT01414153&rank=1>. Access date 02.03.2019.

35. Moore N.A., Bracha P., Hussain R.M. et al. Gene therapy for age-related macular degeneration. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(10):1235–1244. DOI: 10.1080/14712598.2017.1356817.

Сведения об авторах:

¹Королева Ирина Анатольевна — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-1679-5701;

²Гветадзе Анна Анзоровна — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-4535-2694;

³Романова Татьяна Борисовна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-3865-2691.

¹ГБУЗ ГKB № 15 ДЗМ им. О.М. Филатова ДЗМ. 111539, Россия, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23.

²ООО «Клиника «Сфера». 117628, Россия, г. Москва, ул. Старокачаловская, д. 10.

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Королева Ирина Анатольевна, e-mail: tvoya-z@ya.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.04.2019.

About the authors:

¹Irina A. Koroleva — MD, PhD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0003-1679-5701;

²Anna A. Gvetadze — MD, PhD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0003-4535-2694;

³Tatiana B. Romanova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-3865-2691.

¹City Clinical Hospital No. 15. 23, Veshnyakovskaya str., Moscow, 111539, Russian Federation.

²LLC "Clinic "Sphere". 10, Starokachalovskaya str., Moscow, 117628, Russian Federation.

³Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: Irina A. Koroleva, e-mail: tvoya-z@ya.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.04.2019.

Клинические апробированные методы лечения рефрактерной глаукомы

Т.А. Жигальская, О.И. Кривошеина

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлено историческое развитие представлений о способах хирургического лечения рефрактерных форм глаукомы. Проблема глаукомы является одной из самых спорных и сложных в современной офтальмологии. В настоящий момент глаукома — социально значимая патология, от которой в мире страдает более 70 млн человек, процент заболеваемости постоянно увеличивается, что ведет к неуклонному росту инвалидизации. Значительная роль в этом принадлежит рефрактерной форме глаукомы. Термином «рефрактерная глаукома» обозначают такую форму глаукоматозного процесса, при которой медикаментозные средства и традиционные хирургические вмешательства не приводят к достижению стабильной компенсации внутриглазного давления. К данной форме заболевания относят глаукому у лиц до 40 лет, врожденную, ювенильную глаукому, некомпенсированную оперированную первичную глаукому, требующую повторного хирургического вмешательства, а также вторичную глаукому (uveальную, посттравматическую, неоваскулярную и др.). На сегодняшний день в лечении данного вида патологии используются циклодеструктивные операции, интраоперационное применение антиметаболитов и имплантация искусственных дренажей. При имеющемся широком выборе техник хирургического лечения рефрактерных форм глаукомы достижение стабильного гипотензивного эффекта при антиглаукомных операциях остается нерешенной задачей.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, декомпенсация, внутриглазное давление, регенерация, рубцевание, хирургическое лечение. **Для цитирования:** Жигальская Т.А., Кривошеина О.И. Клинические апробированные методы лечения рефрактерной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):110–115.

Clinically approved treatments for refractory glaucoma

T.A. Zhigalskaya, O.I. Krivosheina

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents the historical development of surgical techniques for refractory glaucoma. This issue is one of the most disputable and difficult ones in modern ophthalmology. Currently, glaucoma is medically and socially important disorder. More than 70 million patients suffer from glaucoma worldwide. Its incidence progressively increases thus resulting in the steady growth of disability. Refractory glaucoma has a significant role. Refractory glaucoma is defined as uncontrolled intraocular pressure (IOP) despite anti-glaucoma medications and surgeries. These are glaucoma in patients younger than 40, congenital and juvenile glaucoma, uncontrolled primary glaucoma after surgery which requires reoperation, and secondary glaucoma (e.g., uveitic, traumatic, neovascular etc.). Currently, cyclodestructive procedures, intraoperative applications of antimetabolites, and glaucoma drainage device implantation are used to manage refractory glaucoma. However, despite wide choice of surgical techniques for refractory glaucoma, stable IOP-lowering effect after glaucoma surgery remains elusive.

Keywords: refractory glaucoma, decompensation, intraocular pressure, regeneration, scarring, surgery.

For citation: Zhigalskaya T.A., Krivosheina O.I. Clinically approved treatments for refractory glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):110–115.

ПОНЯТИЕ «РЕФРАКТЕРНАЯ ГЛАУКОМА»

В соответствии с современными представлениями, глаукома — это заболевание или группа заболеваний, сопровождающаяся поражением зрительного нерва (с формированием экскавации), характерными изменениями поля зрения, основным фактором риска которых является повышение внутриглазного давления (ВГД) выше толерантного уровня [1–5].

Глаукома является социально значимым заболеванием. Это связано с тем, что, наряду с ее высокой распространенностью, она приводит к высокому проценту инвалидизации пациентов [6, 7].

Значительную роль в росте показателей инвалидизации играет рефрактерная глаукома.

Под термином «рефрактерная глаукома» понимают такую форму заболевания, при которой отмечается тяжелое, упорное течение, осложненное устойчивостью, а часто и невосприимчивостью к стандартным способам лечения. К этой патологии относятся первичная ранее оперированная глаукома, которая требует проведения повторного хирургического вмешательства, врожденная, ювенильная, глаукома у лиц до 40 лет, а также вторичная глаукома (неоваскулярная, посттравматическая, увеальная и др.) [8–12].

Факторами риска рубцевания сформированных в ходе операции путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) являются: предшествующие хирургические вмешательства на глазном яблоке, ранее проведенные лазерные операции в области угла передней камеры, послеоперационные осложнения, исходно высокий уровень ВГД (свыше 40 мм рт. ст.), далеко зашедшая стадия глаукомы, псевдоэкссфолиативный синдром, ранее длительно применяемая гипотензивная терапия с использованием нескольких препаратов одновременно [13].

Этиопатогенез рефрактерной глаукомы многообразен. Основой являются анатомические изменения в дренажной структуре глаза, что затрудняет или делает невозможным отток камерной влаги [14]. Причинами этого могут быть неоваскуляризация корня радужной оболочки, гониодисгенез II–III степени, выраженные гониосинехии, грубая дисперсия пигмента на структурах угла передней камеры, сращение корня радужки с передней стенкой шлеммова канала [8, 13, 15–19].

Как следствие, медикаментозное и лазерное лечение, несмотря на их широкие возможности, в случае данной формы заболевания оказываются неэффективными [13, 20].

Основным способом лечения этой патологии является оперативное вмешательство [21, 22]. Однако большую проблему представляет собой резистентность данной формы глаукомы к обычным методам хирургического воздействия. По некоторым данным, примерно у 10–25% больных в отдаленные сроки после хирургического вмешательства возникает блокада ранее созданных путей оттока ВГЖ рубцовой тканью [23–25].

На современном этапе выделяют три главных хирургических направления лечения больных с рефрактерными формами глаукомы:

1. Циклодеструктивные операции.
2. Операции, способствующие улучшению оттока ВГЖ с интраоперационным применением цитостатиков.
3. Операции с имплантацией искусственных дренажей, что обеспечивает направленный отток камерной влаги под конъюнктиву [26, 27].

ЦИКЛОДЕСТРУКТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Данный вид операций направлен на снижение продукции ВГЖ. В случае рефрактерной глаукомы это вмешательство, как правило, является вторым этапом лечения, когда операции фистулизирующего типа, даже при повторном выполнении, не обеспечивают должной и стабильной нормализации уровня ВГД.

История циклодеструктивных операций начинается с Н. Weve, предложившего в 1933 г. применение диатермии для селективной деструкции цилиарных отростков. Однако данный метод не получил широкого распространения, т. к. в большом числе случаев сопровождается фтизисом глазного яблока [14].

Предложенная позже циклокриодеструкция цилиарного тела основана на замораживании тканей, что вызывает дегидратацию клеток и механическое повреждение их мембран. Развивается ишемический некроз вследствие облитерации микрососудов в замороженной ткани.

В послеоперационном периоде возможны развитие выраженного болевого синдрома на первый день после операции, повышение уровня ВГД в момент вмешатель-

ства и в ранние сроки после операции, интенсивная воспалительная реакция, гифема, гипотония и фтизис глазного яблока.

В связи с этим на замену циклокриодеструкции разработана трансклеральная фотокоагуляция в проекции цилиарного тела [14, 28].

В настоящее время для ее проведения используются YAG-лазер, полупроводниковый диодный и ксеноновый лазеры. Механизм снижения ВГД при лазерном воздействии осуществляется за счет селективного воздействия на эпителий цилиарных отростков с их последующей атрофией.

Эффективность трансклеральной фотокоагуляции очень вариабельна. По некоторым данным, она составляет от 25 до 44% и снижается со временем после операции: в 1-й год эффективность высока и составляет 54%, во 2-й год снижается до 27,7% [14].

Также циклофотокоагуляция сопровождается развитием ряда осложнений. К их числу относятся болевой синдром, ожог конъюнктивы, транзиторный подъем уровня ВГД, гипотония и фтизис глазного яблока в отдаленные сроки наблюдения.

Среди осложнений, возможных при использовании диодного лазера, помимо вышеперечисленных наблюдаются гифема, гемофтальм, фибринозный увеит, стафилома склеры с перфорацией.

Разработанная позднее трансклеральная фотоциклодеструкция выполняется с применением аргонного лазера. Лазеркоагуляты наносятся на отростки цилиарного тела [14].

В настоящее время возможно также проведение эндоскопической циклофотодеструкции во время экстракции катаракты или витрэктомии. Эффективность данного метода составляет от 17 до 43%. Среди осложнений наблюдаются гемофтальм, гипотония, отслойка сосудистой оболочки.

Гипотензивный эффект от проведенных циклодеструктивных вмешательств является кратковременным (до 6 мес.). На сегодняшний день указанные методы хирургического воздействия используются нечасто, в основном у пациентов с рубцовыми изменениями роговицы и конъюнктивы, неоваскуляризацией радужки, с тяжелыми системными заболеваниями.

Наличие ряда серьезных послеоперационных осложнений и низкая эффективность существенно ограничивают широкое применение этих операций при лечении рефрактерной глаукомы.

ХИРУРГИЯ ГЛАУКОМЫ С ИНТРАОПЕРАЦИОННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИТОСТАТИКОВ

С целью уменьшения рубцевания созданных в ходе оперативного вмешательства путей оттока ВГЖ в течение последних 20–30 лет активно применяются цитостатики в виде интраоперационных аппликаций.

Согласно клиническим наблюдениям, эффективность трабекулэктомии при рефрактерной глаукоме не превышает 20% в течение 1-го года после операции, в то время как проведение хирургического вмешательства в сочетании с интраоперационным применением цитостатика повышает данный показатель до 56% [14].

Применение цитостатических препаратов началось с 5-фторурацила. Данный препарат, согласно зарубежным источникам [29, 30], используется при лечении онкологических заболеваний, в т. ч. патологии органа зрения, од-

нако при лечении глаукомы его применение не регламентируется официальными инструкциями. В России данный препарат не разрешен для применения в офтальмологии используется off-label. Действие 5-фторурацила основано на угнетении синтеза нуклеиновых кислот вследствие подавления тимидилатсинтазы. Это способствует снижению деления эписклеральных фибробластов, тем самым уменьшая рубцевание в области фильтрационной подушки. Этот антиметаболит используют при антиглаукомных операциях в виде аппликаций. Губку пропитывают раствором препарата (25 или 50 мг/мл) и укладывают над или под склеральный лоскут. Длительность аппликации составляет 2–3 мин [31]. Эффективность применения 5-фторурацила варьирует в пределах 56–79% [13].

Вторым по частоте использования среди цитостатиков является митомин, превосходящий 5-фторурацил по супрессивной активности в 100–300 раз [13]. Этот антиметаболит, согласно данным зарубежной литературы [32], применяется для лечения онкологических заболеваний переднего отрезка глаза в виде кратковременных аппликаций (3–5 мин) 0,02–0,04% раствора, для лечения глаукомы препарат не имеет зарегистрированных показаний и используется off-label. Митомин ингибирует синтез нуклеиновых кислот вне зависимости от стадии клеточного цикла, что обуславливает более короткое время интраоперационной аппликации, по сравнению с 5-фторурацилом, для достижения оптимального эффекта.

F. Sayyad et al. провели сравнительный анализ эффективности трабекулэктомии с аппликацией митомина под конъюнктивальный или склеральный лоскуты, а также с аппликацией препарата под оба лоскута. Было выявлено, что сочетанное применение цитостатика обеспечивает более эффективное снижение уровня ВГД. Успешность антиглаукомной хирургии с применением митомина колеблется от 65,5 до 89% [13].

Несмотря на то, что интраоперационное использование антиметаболитов дает хороший гипотензивный эффект, их широкое применение затруднено из-за сходства биохимических и биологических свойств всех активно пролиферирующих клеток. Из этого следует, что препараты данного ряда оказывают токсическое действие на все делящиеся клетки, что сопряжено с развитием ряда серьезных осложнений. К ним относятся: избыточная фильтрация водянистой влаги в послеоперационном периоде (4,2–36,8%) с последующей гипотонией и симптоматической макулопатией; кератопатия (50–69%); развитие и прогрессирование катаракты (23–48%); формирование кистозных фильтрационных подушек (37–54%); геморрагическая цилиохориоидальная отслойка (5–9%); несостоятельность швов (36–38%). Отмечены также случаи помутнения интраокулярной линзы после использования митомина во время операции, связанные с измененной pH водянистой влаги, что способствует отложению кристаллов кальция на линзе.

Кроме того, применение цитостатиков существенно повышает риск развития гифемы (21%), послеоперационной офтальмогипертензии (21%) и инфекционных осложнений [14].

Абсолютным противопоказанием для интраоперационных аппликаций цитостатиков является наличие значительных конъюнктивальных и роговичных дефектов. Рекомендуются также не применять антиметаболиты при значительном истончении конъюнктивы глазного яблока, а также при осевой близорукости [14].

ДРЕНАЖНАЯ ХИРУРГИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ГЛАУКОМЫ

Операции этого типа способствуют нормализации уровня ВГД даже в условиях выраженной фибропластической активности тканей глаза благодаря применению дренажей, которые обеспечивают ток камерной влаги в субконъюнктивальное или в супрахориоидальное пространство. Кроме того, дренажные устройства препятствуют сращению поверхностного и глубокого листов склеры, поддерживая узкое пространство, обеспечивающее ток водянистой влаги в послеоперационном периоде [33–35].

Применение дренажей в хирургии глаукомы началось в 1912 г., когда впервые в качестве имплантата была использована шелковая нить. В последующем в качестве дренажных элементов использовались также радужка, капсула хрусталика, склера, мышечная ткань [36, 37].

Более длительное и стойкое снижение уровня ВГД при хирургии рефрактерной глаукомы достигается благодаря применению шунтов-трубочек. Этим обеспечивается пассивный ток камерной влаги.

Среди шунтов из гетерогенных материалов наибольшее распространение получили дренажи из силикона, благородных металлов, тефлона, лейкосапфира и ванадиевой стали. В настоящее время широкое применение получил гидрогель на основе монолитного нерасщепляющегося полиакриламида с содержанием воды 90% [38–40].

Впервые использование шунтов-трубочек было продемонстрировано в 1959 г. Дренаж представлял собой капиллярную трубочку, которая имплантировалась субконъюнктивально. Один из ее концов был обращен в переднюю камеру, другой конец выходил под конъюнктиву. В этом месте формировалась фильтрационная подушка. Недостатком было прекращение функционирования дренажа вследствие облитерации наружного просвета шунта.

С целью профилактики данного осложнения А.С.В. Molteno предложил модифицированную модель дренажа, в котором трубочка была соединена с акриловым диском диаметром 13 мм. Наличие диска обеспечивало стабильную площадь зоны фильтрации. Однако фиксация дренажа в области лимба обуславливала формирование гигантских подушек, наполнивших на роговицу. В связи с этим в дальнейшем модель была усовершенствована, и эписклеральный диск фиксировался уже выше места прикрепления прямых глазодвигательных мышц, обеспечивая формирование зоны фильтрации в области экватора глазного яблока.

Сравнительный анализ результатов лечения при имплантации дренажа Molteno и при трабекулэктомии с аппликациями 5-фторурацила не выявил существенной разницы в гипотензивном эффекте, однако послеоперационные осложнения в обоих случаях существенно отличались. Так, например, у пациентов после трабекулэктомии с применением антиметаболического средства достаточно часто встречались цилиохориоидальная отслойка и наружная фильтрация водянистой влаги. Пациентам с имплантированным дренажом Molteno были необходимы дополнительные вмешательства для придания правильного положения сместившейся трубочке. Более серьезным недостатком дренажа Molteno явилась выраженная и длительная гипотония вследствие нерегулируемого оттока ВГЖ. Для профилактики данного осложнения была предложена двухэтапная имплантация дренажа: первоначально имплантируется диск, а через 5–6 нед. по-

сле его инкапсуляции — дренажная трубочка в переднюю камеру [41].

Активное развитие дренажной хирургии глаукомы привело к разработке и применению дренажей, снабженных клапаном, который поддерживает односторонний ток камерной влаги при достижении определенного уровня ВГД. Первым из таких устройств был клапан Krupin — Denver, который состоял из супраимидной внутрикамерной трубочки, соединявшейся с силиконовой субконъюнктивальной трубкой. Эффект обуславливался наличием мелких прорезей в дистальном конце трубки. Давление открытия было 11,0–14,0 мм рт. ст., закрытие клапана происходило при снижении ВГД на 1,0–3,0 мм рт. ст. Однако часто прорези зарастали фиброзной тканью, что приводило к развитию декомпенсации ВГД в отдаленном послеоперационном периоде.

В 1993 г. М. Ahmed разработал устройство, которое состояло из трубочки, соединяющейся с клапаном, находящимся в полипропиленовом корпусе-резервуаре. Работа дренажного устройства строилась на эффекте Venturi. Открытие происходило на 8 мм рт. ст. [39, 40]. Сравнительные результаты эффективности стандартной синустрабекулэктомии и имплантации клапана Ahmed показали, что снижение уровня ВГД было достигнуто в 83,6 и 88,1% случаев соответственно [33].

В настоящее время клапан Ahmed применяется для лечения врожденной и вторичной (травматической) форм глаукомы. В 57% случаев после имплантации клапана Ahmed отмечается стабилизация уровня ВГД при увеальной глаукоме [43].

По данным клинических наблюдений, нормализация уровня ВГД при оперативных вмешательствах с использованием дренажей варьирует в пределах 20–75%, что выше, чем в случае интраоперационного применения антимагнетитов [14, 44].

Согласно результатам сравнительных клинических исследований, антиглаукомные операции с имплантацией дренажа обеспечивают более существенное снижение уровня ВГД в раннем послеоперационном периоде в отличие от стандартных хирургических вмешательств [13, 45]. Однако в отдаленном периоде не выявлено статистически значимых различий между уровнем ВГД как при использовании дренажей, так и без них [45].

Несмотря на высокую эффективность антиглаукомных операций с использованием дренажных устройств, в раннем послеоперационном периоде возможно развитие ряда осложнений [14]. К ним относятся: гипотония с цилиохориоидальной отслойкой, супрахориоидальное кровоизлияние, гипотоническая макулопатия, кератопатия. Возможны также ограничение подвижности глазного яблока и диплопия. Кроме того, имплантируемые дренажи, являясь инородным телом, могут обуславливать развитие осложнений вследствие плохой биосовместимости имплантата и окружающих его тканей глаза [13, 46–50].

С учетом того, что при рефрактерной глаукоме приживление дренажей затруднено, последующие исследования в данной области должны быть ориентированы на повышение биосовместимости дренажных устройств, уменьшение риска развития фиброза в зоне операции и создание прогнозируемого тока камерной влаги. Усовершенствование дизайна имплантатов и их материалов будет способствовать повышению безопасности антиглаукомных операций с использованием дренажей [14].

Необходимо отметить, что хирургическому лечению рефрактерной глаукомы посвящено большое число научных публикаций, тем не менее их результаты трудно сопоставить между собой вследствие значительных различий хирургических методов, технических характеристик самих устройств, а также произвольно выбираемых авторами критериев оценки эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на имеющийся широкий выбор способов оперативного вмешательства при рефрактерной глаукоме, достижение стабильной эффективности при антиглаукомных операциях и сейчас остается актуальной проблемой. Все предложенные методики направлены на профилактику рубцевания созданных путей оттока ВГЖ, однако не решают данную проблему полностью [13].

Таким образом, на современном этапе не существует единого подхода к хирургическому лечению рефрактерных форм глаукомы. Наличие большого числа антиглаукомных операций и их модификаций лишний раз подчеркивает актуальность данной проблемы. Поиск и разработка антиглаукомной операции, обеспечивающей достижение оптимального и стабильного уровня ВГД, являются основными задачами хирургии рефрактерной глаукомы.

Литература

1. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Тубаджи Ессам, и др. Прогрессирующая глаукома — неизбежность или недоработка? Глаукома. 2012;(3):26–32.
2. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Елисеева Н.В. Оценка клинических проявлений первичной открытоугольной глаукомы. Современные тенденции развития науки и технологий. 2017;1(3):28–30.
4. Светозарский С.Н., Масленникова Ю.А., Аникиеева М.В. Современные технологии хирургического лечения открытоугольной глаукомы. Современные технологии в медицине. 2014;6(1):102–109.
5. Riva I., Roberti G., Oddone F. et al. Ahmed glaucoma valve implant: surgical technique and complications. Clin. Ophthalmol. 2017;(11):357–367. DOI: 10.2147/OPTH.S104220.
6. Расческов А.Ю., Лоскутов И.А. Современные технологии хирургического лечения глаукомы. Офтальмология. 2012;9(1):4–9.
7. Чупров А.Д., Гаврилова И.А. Анализ эффективности различных органосохраняющих операций при терминальной болящей глаукоме. Клиническая офтальмология. 2010;(4):135–137.
8. Алексеев В.Н., Левко М.А., Салах Мухаммед Хамед, Тубаджи Ессам. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы. Офтальмологические ведомости. 2011;IV(3):65–69.
9. Bettin P., Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends. Ophthalmic Res. 2013;50(4):197–208. DOI: 10.1159/000348736.
10. Захарова И.А., Махмутов В.Ю., Авдеев Р.В. и др. Способы профилактики рубцевания при хирургическом лечении глаукомы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2016;IX(1):81–87.
11. Петров С.Ю., Антонов А.А., Вострухин С.В. и др. Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции. Офтальмология. 2014;11(3):80–88.
12. Кладко М.А., Тахтаев Ю.В. Хирургия рефрактерной глаукомы: проблемы и пути решения. Точка зрения. Восток — Запад. 2016;(1):83–85.
13. Медведев И.Б., Слонимский А.Ю., Фалхут О.С., Долгий С.С. Методы профилактики избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях (обзор). Офтальмология. 2011;8(4):8–12.
14. Прокофьева М.И. Современные хирургические подходы к лечению рефрактерной глаукомы (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2010;11(3):104–109.
15. Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г. Дренажная хирургия вторичной рубцовой глаукомы у пациентов с сахарным диабетом. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2009;10(4):137–138.
16. Кушнир В.Н., Руссу А.А., Кушнир В.В. Неоваскулярная глаукома — проблемы лечения и пути их возможного решения. Клиническая офтальмология. 2011;12(4):52–56.
17. Сургуч В.К., Еричев В.П. Антигенная терапия при неоваскулярной глаукоме. Глаукома. 2010;(2):55–58.
18. Caujolle J.P. Treatment of Neovascular Glaucoma after proton therapy for uveal melanomas with ranibizumab injection: Preliminary results. Ophthalmic. Res. 2012;(47):57–60. DOI: 10.1159/000328633.
19. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C. et al. Neovascular glaucoma: a review. Int. J. Retina Vitreous. 2016;2:26. DOI: 10.1186/s40942-016-0051-x.

20. Захарова Е.К., Поскачина Т.Р. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;10(2):33–35.
21. Burr J., Azuara-Blanco A., Avenell A., Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. Cochrane Database Syst. Rev. 2012;(9):CD004399. DOI: 10.1002/14651858.CD004399.pub3.
22. Sharaawy T., Bhartiya S. Surgical management of glaucoma: evolving paradigms. Indian J. Ophthalmol. 2011;(59):123–130. DOI: 10.4103/0301-4738.73692.
23. Фабрикантов О.Л., Николашин С.И., Пирогова Е.С. Хирургия рефрактерной глаукомы — показания, осложнения, исходы. Медицина. 2016;21(1):204–207.
24. Bettin P., Di Matteo F. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. Dev Ophthalmol. 2017;59:53–66. DOI: 10.1159/000458486.
25. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. Глаукома. 2010;(2):43–49.
26. Razeghinejad M.R., Spaeth G.L. A history of the surgical management of glaucoma. Optom. Vis. Sci. 2011;88(1):39–47. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181fe2226.
27. Шацких А.В., Тахчиди Х.П., Тахчиди Е.Х., Горбунова К.С. Перспективность использования естественных регуляторов для профилактики избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях. Практическая медицина. Офтальмология. 2012;4(59):150–153.
28. Masis Solano M., Huang G., Lin S.C. When Should We Give Up Filtration Surgery: Indications, Techniques and Results of Cyclodestruction. Dev. Ophthalmol. 2017;(59):179–190. DOI: 10.1159/000458496.
29. Abraham L.M., Selva D., Cassor F. et al. The clinical applications of fluoracil in ophthalmic practice. Drugs. 2007;67(2):237–255. DOI: 10.2165/00003495-200767020-00005.
30. Said D.G., Faraj L.A., Elafy M.S. et al. Intra-lesional 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium. Eye (Lond). 2013;27(10):1123–1129. DOI: 10.1038/eye.2013.135.
31. Кочмала О.Б., Кривошеина О.И. Патогенетические аспекты профилактики и лечения рубцовых процессов при травме глаза. Томск: Иван Федорович; 2010.
32. Abraham L.M., Selva D., Cassor F. et al. Mitomycin; clinical applications in ophthalmic practice. Drugs. 2006;66(3):321–340. DOI: 10.2165/00003495-200666030-00005.
33. Wang W.Z.M. Ex-PRESS implantation versus trabeculectomy in uncontrolled glaucoma: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(5):e63591. DOI: 10.1371/journal.pone.0063591.
34. Христин М., Еричев В.П., Анисимова С.Ю., Анисимов С.И. Комбинированная система профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы. Глаукома. 2010;(2):16–18.
35. Aref A.A., Gedde S.J., Budenz D.L. Glaucoma Drainage Implant Surgery. Dev. Ophthalmol. 2017;(59):43–52. DOI: 10.1159/000458485.
36. Сахнов С.Н., Науменко В.В., Волик С.А. и др. Способ хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Глаукома. 2013;(1):29–34.
37. Бакунина Н.А., Федоров А.А., Колесникова Л.Н. Способ уменьшения формирования рубцовой ткани после непроникающей глубокой склерэктомии. Глаукома. 2009;(1):3–6.
38. Patel S., Pasquale L.R. Glaucoma drainage devices: a review of the past, present, and future. Semin. Ophthalmol. 2010;25(5–6):265–270. DOI: 10.3109/08820538.2010.518840.
39. Kahook M.Y. Glaucoma surgery: how do we get from here to there? Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2009;16(3):105–106. DOI: 10.4103/0974-9233.56218.
40. Minckler D.S., Hill R.A. Use of novel devices for control of intraocular pressure. Exp. Eye Res. 2009;88(4):792–798. DOI: 10.1016/j.exer.2008.11.010.
41. Tran D.H., Souza C., Ang M.J. et al. Comparison of long-term surgical success of Ahmed valve implant versus trabeculectomy in open-angle glaucoma. Br. J. Ophthalmology. 2009;(93):1504–1509. DOI: 10.1136/bjo.2008.150870.
42. Alvarado J.A., Hollander D.A., Juster R.P., Lee L.C. Ahmed valve implantation with adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: long-term outcomes. Am. J. Ophthalmol. 2008;146(2):276–284. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.04.008.
43. Kaushik S., Kataria P., Raj S. et al. Safety and efficacy of a low-cost glaucoma drainage device for refractory childhood glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2017;101(12):1623–1627. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310276.
44. Чупров А.Д., Гаврилова И.А. Сравнительная эффективность применения различных дренажей при рефрактерной глаукоме. Глаукома. 2010;(3):41–44.
45. Тахчиди Х.П., Чеглаков В.Ю. Дренажи в хирургии рефрактерной глаукомы. Обзор. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009;9(3):11–16.
46. Reinthal E.K., Rohrbach J.M., Grisanti S. Glaucoma drainage implants. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2010;227(1):49–55. DOI: 10.1055/s-0028-1109789.
47. Francis B.A., Singh K., Lin S.C. et al. Novel glaucoma procedures: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2011;118(7):1466–1480. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.03.028.
48. Mariotti C., Dahan E., Nicolai M. et al. Long-term outcomes and risk factors for failure with the EX-press glaucoma drainage device. Eye. 2014;28(1):1–8. DOI: 10.1038/eye.2013.234.
49. Крылов В.А., Розенкранц М.К., Афонина Е.В. Оценка эффективности комбинированного применения анти-VEGF-терапии с имплантацией клапанного экплантодренажа Акмеда при неоваскулярной рефрактерной глаукоме у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Офтальмохирургия. 2011;(2):26–29.
50. Francis B.A., Fernandes R.A.B., Aki H. et al. Implantation of a second glaucoma drainage device. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017;255(5):1019–1025. DOI: 10.1007/s00417-017-3596-y.

References

1. Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Tubadzhli Essam et al. Progressive glaucoma — the inevitable or failure? Glaukoma. 2012;(3):26–32 (in Russ.).
2. Egorov E.A. Glaucoma. National guideline. M.: GEOTAR-Media. 2013;33–36 (in Russ.).
3. Eliseeva N.V. Evaluation of clinical manifestations of primary open-angle glaucoma. Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii. 2017;1(3):28–30 (in Russ.).
4. Svetozarskiy S.N., Maslennikova Yu.A., Anikeeva M.V. Modern technologies of surgical treatment of open-angle glaucoma. Sovremennyye tekhnologii v meditsine. 2014;6(1):102–104 (in Russ.).
5. Riva I., Roberti G., Oddone F. et al. Ahmed glaucoma valve implant: surgical technique and complications. Clin. Ophthalmol. 2017;(11):357–367. DOI: 10.2147/OPHTH.S104220.
6. Raschekov A.Yu., Loskutov I.A. Modern technologies of surgical treatment of glaucoma. Oftal'mologiya. 2012;9(1):4–9 (in Russ.).
7. Chuprov A.D., Gavrilova I.A. Analysis of the effectiveness of various organ-preserving surgeries in terminal glaucoma pain management. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2010;(4):135–137 (in Russ.).
8. Alekseev V.N., Levko M.A., Salakh Mukhammed Khamed, Tubadzhli Essam. Surgical treatment of refractory glaucoma. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2011;IV(3):65–69 (in Russ.).
9. Bettin P., Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends. Ophthalmic Res. 2013;50(4):197–208. DOI: 10.1159/000348736.
10. Zakharova I.A., Makhmutov V.Yu., Avdeev R.V. et al. Ways to prevent scarring during surgical treatment of glaucoma. Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurгии. 2016;IX(1):81–87 (in Russ.).
11. Petrov S.Yu., Antonov A.A., Vostrukhin S.V. et al. Activation of the filtration cushion in the early period after fistulizing operation. Oftal'mologiya. 2014;11(3):80–88 (in Russ.).
12. Kladko M.A., Takhtaev Yu.V. Surgery of refractory glaucoma: problems and ways of solution. Tochka zreniya. Vostok – Zapad. 2016;1:83–85 (in Russ.).
13. Medvedev I.B., Slonimskiy A.Yu., Falkhut O.S., Dolgiy S.S. Methods of preventing excessive scarring during antiglaucomatous operations (overview). Oftal'mologiya. 2011;8(4):8–12 (in Russ.).
14. Prokofieva M.I. Modern surgical approaches to the treatment of refractory glaucoma (review of the literature). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2010;11(3):104–109 (in Russ.).
15. Lipatov D.V., Chistyakov T.A., Kuzmin A.G. Drainage surgery of secondary rumen glaucoma in patients with diabetes mellitus. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2009;10(4):137–138 (in Russ.).
16. Kushnir V.N., Russu A.A., Kushnir V.V. Neovascular glaucoma — problems of treatment and the ways of their possible solution. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2011;12(4):52–56 (in Russ.).
17. Surguch V.K., Erichev V.P. Angiogenic therapy with neovascular glaucoma. Glaukoma. 2010;(2):55–58 (in Russ.).
18. Caujolle J.P. Treatment of Neovascular Glaucoma after proton therapy for uveal melanomas with ranibizumab injection: Preliminary results. Ophthalmic. Res. 2012;47:57–60. DOI: 10.1159/000328633.
19. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C. et al. Neovascular glaucoma: a review. Int. J. Retina Vitreous. 2016;2:26. DOI: 10.1186/s40942-016-0051-x.
20. Zakharova E.K., Poskachina T.R. Results of surgical treatment of neovascular glaucoma. Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana. 2015;10(2):33–35 (in Russ.).
21. Burr J., Azuara-Blanco A., Avenell A., Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. Cochrane Database Syst. Rev. 2012;(9):CD004399. DOI: 10.1002/14651858.CD004399.pub3.
22. Sharaawy T., Bhartiya S. Surgical management of glaucoma: evolving paradigms. Indian J. Ophthalmol. 2011;(59):123–130. DOI: 10.4103/0301-4738.73692.
23. Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. Surgery of refractory glaucoma — indications, complications, outcomes. Meditsina. 2016;21(1):204–207 (in Russ.).
24. Bettin P., Di Matteo F. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. Dev Ophthalmol. 2017;59:53–66. DOI: 10.1159/000458486.
25. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Makarova A.S. The reasons for the reduction in the long-term antihypertensive efficacy of antiglaucomatous surgeries and the possibility of its improvement. Glaukoma. 2010;(2):43–49 (in Russ.).
26. Razeghinejad M.R., Spaeth G.L. A history of the surgical management of glaucoma. Optom. Vis. Sci. 2011;88(1):39–47. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181fe2226.
27. Shatskikh A.V., Takhchidi Kh.P., Takhchidi E.Kh., Gorbunova K.S. Prospectivity of the use of natural regulators for the prevention of excessive scarring during antiglaucoma operations. Prakticheskaya meditsina. Oftal'mologiya. 2012;4(59):150–153 (in Russ.).
28. Masis Solano M., Huang G., Lin S.C. When Should We Give Up Filtration Surgery: Indications, Techniques and Results of Cyclodestruction. Dev. Ophthalmol. 2017;(59):179–190. DOI: 10.1159/000458496.
29. Abraham L.M., Selva D., Cassor F. et al. The clinical applications of fluoracil in ophthalmic practice. Drugs. 2007;67(2):237–255. DOI: 10.2165/00003495-200767020-00005.
30. Said D.G., Faraj L.A., Elafy M.S. et al. Intra-lesional 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium. Eye (Lond). 2013;27(10):1123–1129. DOI: 10.1038/eye.2013.135.
31. Kochmala O.B., Krivosheina O.I. Pathogenetic aspects of prevention and treatment of scar processes in eye trauma. Tomsk: Ivan Fedorovich; 2010 (in Russ.).
32. Abraham L.M., Selva D., Cassor F. et al. Mitomycin; clinical applications in ophthalmic practice. Drugs. 2006;66(3):321–340. DOI: 10.2165/00003495-200666030-00005.

33. Wang W.Z.M. Ex-PRESS implantation versus trabeculectomy in uncontrolled glaucoma: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(5):e63591. DOI: 10.1371/journal.pone.0063591.
34. Khristin M., Elichev V.P., Anisimova S.Yu., Anisimov S.I. Combined system of preventing excessive scarring in glaucoma surgery. Glaukoma. 2010;(2):16–18 (in Russ.).
35. Aref A.A., Gedde S.J., Budenz D.L. Glaucoma Drainage Implant Surgery. Dev. Ophthalmol. 2017;(59):43–52. DOI: 10.1159/000458485.
36. Sahnov S.N., Naumenko V.V., Volik S.A. et al. Method of surgical treatment of refractory glaucoma. Glaukoma. 2013;(1):29–34 (in Russ.).
37. Bakunina N.A., Fedorov A.A., Kolesnikova L.N. The method of reducing the formation of scar tissue after non-penetrating deep sclerectomy. Glaukoma. 2009;(1):3–6 (in Russ.).
38. Patel S., Pasquale L.R. Glaucoma drainage devices: a review of the past, present, and future. Semin. Ophthalmol. 2010;25(5–6):265–270. DOI: 10.3109/08820538.2010.518840.
39. Kahook M.Y. Glaucoma surgery: how do we get from here to there? Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2009;16(3):105–106. DOI: 10.4103/0974-9233.56218.
40. Minckler D.S., Hill R.A. Use of novel devices for control of intraocular pressure. Exp. Eye Res. 2009;88(4):792–798. DOI: 10.1016/j.exer.2008.11.010.
41. Tran D. H., Souza C., Ang M.J. et al. Comparison of long-term surgical success of Ahmed valve implant versus trabeculectomy in open-angle glaucoma. Br. J. Ophthalmology. 2009;(93):1504–1509. DOI: 10.1136/bjo.2008.150870.
42. Alvarado J.A., Hollander D.A., Juster R.P., Lee L.C. Ahmed valve implantation with adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: long-term outcomes. Am. J. Ophthalmol. 2008;146(2):276–284. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.04.008.
43. Kaushik S., Kataria P., Raj S. et al. Safety and efficacy of a low-cost glaucoma drainage device for refractory childhood glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2017;101(12):1623–1627. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310276.
44. Chuprov A.D., Gavrilova I.A. Comparative effectiveness of various drainage in refractory glaucoma. Glaukoma. 2010;(3):41–44 (in Russ.).
45. Takhchidi Kh.P., Cheglakov V.Yu. Drainages in the surgery of refractory glaucoma. Review. Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2009;9(3):11–16 (in Russ.).
46. Reinthal E.K., Rohrbach J.M., Grisanti S. Glaucoma drainage implants. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2010;227(1):49–55. DOI: 10.1055/s-0028-1109789.
47. Francis B.A., Singh K., Lin S.C. et al. Novel glaucoma procedures: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2011;118(7):1466–1480. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.03.028.
48. Mariotti C., Dahan E., Nicolai M. et al. Long-term outcomes and risk factors for failure with the EX-press glaucoma drainage device. Eye. 2014;28(1):1–8. DOI: 10.1038/eye.2013.234.
49. Krylov V.A., Rozenkrants M.K., Afonina E.V. Evaluation of the effectiveness of the combined use of anti-VEGF-therapy with the implantation of valve explant drainage Ahmed with neovascular refractory glaucoma in patients with diabetes mellitus. Oftal'mokhirurgiya. 2011;(2):26–29 (in Russ.).
50. Francis B.A., Fernandes R.A.B., Akil H. et al. Implantation of a second glaucoma drainage device. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017;255(5):1019–1025. DOI: 10.1007/s00417-017-3596-y.

Сведения об авторах:

Жигальская Татьяна Александровна — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-3110-4112;

Кривошеина Ольга Ивановна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-7509-5858. ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Контактная информация: Жигальская Татьяна Александровна, e-mail: 7atyana@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.09.2018.

About the authors:

Tatiana A. Zhigalskaya — graduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-3110-4112;

Olga I. Krivosheina — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-7509-5858.

Siberian State Medical University. 2, Moscow tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

Contact information: Tatiana A. Zhigalskaya, e-mail: 7atyana@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 18.09.2018.

Дисфункция эндотелиального слоя роговицы: этиопатогенез и современные подходы к лечению

С.В. Труфанов, Е.П. Саловарова

ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные подходы к лечению дисфункции эндотелиального слоя роговицы. Наиболее частыми причинами декомпенсации эндотелия являются эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса и вторичная буллезная кератопатия. Буллезная кератопатия характеризуется прогрессирующим отеком роговицы, встречающимся, как правило, у пожилых пациентов. Основная цель терапии состоит в попытке минимизировать хронический отек и связанные с ним симптомы дискомфорта и снижения остроты зрения. Консервативная терапия на ранних стадиях может оказывать кратковременное положительное действие, носит симптоматический характер, не приводя к выздоровлению пациента и откладывая его функциональную реабилитацию. Радикальным патогенетически обоснованным эффективным способом лечения является кератопластика. В течение продолжительного времени стандартом в лечении патологии эндотелия была сквозная трансплантация роговицы. В настоящий момент методом выбора считаются модификации эндотелиальной кератопластики (DSAEK, DMEK). Целенаправленная замена патологически измененных слоев роговицы обладает рядом преимуществ: сохранение архитектоники роговицы, быстрое восстановление зрительных функций, закрытый характер операции через роговичный тоннельный разрез, отсутствие необходимости в дорогостоящей аппаратуре. Продолжается изучение эффективности изолированного десцеметорексиса, трансплантации культивированных эндотелиальных клеток и поиск веществ, способствующих регенерации эндотелиального слоя роговицы.

Ключевые слова: роговица, эндотелий, дистрофия роговицы, кератопатия, эндотелиальная кератопластика, DSAEK, DMEK, DMET, десцеметорексис.

Для цитирования: Труфанов С.В., Саловарова Е.П. Дисфункция эндотелиального слоя роговицы: этиопатогенез и современные подходы к лечению. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):116–119.

Corneal endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis, and current treatment approaches

S.V. Trufanov, E.P. Salovarova

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article reviews current approaches to the treatment of corneal endothelium dysfunction. The most common causes of endothelial decompensation are Fuchs' corneal dystrophy and secondary bullous keratopathy. Bullous keratopathy is characterized by progressive corneal edema and occurs mainly in elderly population. The major goals of the treatment are to minimize persistent corneal edema and to improve associated discomfort and poor vision. At early stages, medical treatment may provide short-term symptomatic effect but does not result in the recovery thus delaying visual rehabilitation. Keratoplasty is an effective, pathogenically-based treatment for these disorders. Previously, penetrating keratoplasty has been the gold standard surgical procedure for corneal endothelial failure. Currently, modified techniques of endothelial keratoplasty (i.e., DSAEK, DMEK) are the first-line surgery for these disorders. Replacing only diseased corneal layers has several advantages, i.e., preserving of corneal architectonics, rapid visual recovery, surgery through the corneal tunnel incision, no need to use expensive equipment. Ongoing studies are to assess the efficacy of isolated descemetorhexis and transplantation of cultivated endothelial cells as well as to discover substances which stimulate corneal endothelial regeneration.

Keywords: cornea, endothelium, corneal dystrophy, keratopathy, endothelial keratoplasty, DSAEK, DMEK, DMET, descemetorhexis.

For citation: Trufanov S.V., Salovarova E.P. Corneal endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis, and current treatment approaches. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):116–119.

ВВЕДЕНИЕ

Основная физиологическая функция эндотелиального слоя роговицы — сохранение постоянства содержания жидкости в строме, т. е. поддержание стромы в относительно дегидратированном состоянии, что обеспечивает прозрачность роговицы. Это достигается за счет эффективного эндотелиального барьера между стромой роговой оболоч-

ки и водянистой влагой передней камеры и нормального функционирования метаболических помп. Основой барьерной функции эндотелиального слоя является наличие плотных и щелевидных контактов между эндотелиальными клетками, но их небольшое количество позволяет жидкости относительно свободно проникать в строму из передней камеры [1].

Насосная функция эндотелия осуществляется за счет метаболических помп, расположенных на латеральных мембранах клеток эндотелия роговицы. Их количество может достигать 3 млн на клетку [2]. Плотность помп эндотелиальных клеток в норме — $4,4 \times 10^9$ на мм^2 . При нормальном функционировании эндотелиальных помп поддерживается постоянное динамическое равновесие между притоком жидкости в строму через эндотелиальный барьер и поступлением воды обратно в переднюю камеру по градиенту осмотического давления. Диффузия воды из стромы во влагу передней камеры регулируется посредством активного метаболического перекачивания несвязанных ионов Na^+ и HCO_3^- при помощи Na , K -АТФазы помп в обмен на K^+ [3].

Существует обратная зависимость между возрастом и плотностью эндотелиальных клеток роговицы [4]. При рождении эндотелий человека представляет собой монослой, в котором количество клеток достигает 500 000. При этом их плотность может превышать 7500 клеток/ мм^2 . В течение жизни происходит медленное снижение плотности клеток. Подсчитано, что в возрасте от 20 до 80 лет, когда роговица перестает увеличиваться в размере, снижение средней плотности клеток составляет 0,52–0,6% в год, что связано уже только с апоптозом отдельных клеток эндотелия [5]. Одновременно со снижением числа клеток наблюдается увеличение средней площади клетки (полимегатизм) из оставшейся живой популяции, повышается уровень неоднородности их размера (плеоморфизм) [4]. Это свидетельствует о том, что эндотелиальные клетки роговицы человека имеют ограниченное количество и не могут или резко ограничены в возможности размножаться в естественных условиях.

Эндотелиальные клетки не могут делиться по ряду причин. Во-первых, плотные межклеточные контакты обуславливают сильное торможение, активирующее белок p27kip1, ингибитор циклин-зависимой киназы, предотвращающий переход в S-фазу, останавливая клетки в фазе G1 клеточного цикла [6]. Во-вторых, положительные факторы роста, способствующие митозу, обнаруживаются в передней камере в очень низких концентрациях, тогда как отрицательные факторы роста, усиливающие клеточный стазис, например TGF- β , повышены [7]. В-третьих, высокий уровень клеточного метаболизма с постоянным воздействием ультрафиолетового излучения приводит к накоплению активных форм кислорода, которые способствуют развитию стрессового старения клеток [8].

Данные исследований показали, что плотность эндотелиальных клеток вблизи линии Швальбе выше на 20–30%, чем в центральной зоне роговицы. Предполагается, что там могут находиться периферические стволовые клетки, являющиеся активной восстановительной зоной для эндотелия роговицы и трабекулярной сети [9].

При снижении плотности эндотелия роговицы до 1700 клеток/ мм^2 плотность помп компенсаторно возрастает до $6,2 \times 10^9$ на мм^2 . Эндотелий роговицы практически не способен к митотическому делению, поэтому в нем существует механизм физиологической адаптации, когда повышенную проницаемость эндотелиального барьера компенсирует образование дополнительных эндотелиальных помп. При критической потере эндотелиальных клеток, когда их плотность снижается до 400–500 клеток в мм^2 и менее, развивается необратимая декомпенсация роговицы с ее отеком. При таком низком количестве клеток эндотелия проницаемость роговицы увеличена значительно, а клетки распласта-

ны и истончены настолько, что на их латеральных мембранах нет места для большого количества метаболических помп. Таким образом, метаболические помпы не могут компенсировать нарушение барьерных функций. Активность ионов Na^+ в строме становится выше, чем в водянистой влаге. Вода диффундирует в строму из-за нарушения как барьерной, так и насосной функции эндотелия роговицы. При прогрессировании дисфункции эндотелиального слоя роговицы сначала развивается отек стромы, распространяющийся впоследствии до эпителиального слоя с развитием микрокист и пузырей — булл [10].

Наиболее частыми причинами декомпенсации эндотелия являются эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса и вторичная буллезная кератопатия вследствие осложнений внутриглазных хирургических вмешательств.

Эндотелиальную дистрофию Фукса характеризует асимметричный, двусторонний, медленно прогрессирующий отек роговицы, встречающийся, как правило, у пожилых пациентов (поздняя форма). Первопричиной этого отека являются патологически измененные эндотелиальные клетки, вырабатывающие гиалиновые наросты на утолщенной десцеметовой мембране (гутты). Гутты погружаются в мембрану, сливаются между собой. Процесс начинается в центральных отделах роговицы, постепенно распространяясь к периферии. Часть эндотелиальных клеток гибнет, площадь оставшихся увеличивается, они теряют гексагональность. Из-за уменьшения количества эндотелиальных клеток и площади их латеральных поверхностей, на которых располагаются метаболические помпы, страдают барьерная и насосная функции эндотелиального слоя [11].

Вторая наиболее частая причина декомпенсации эндотелия — это вторичная буллезная кератопатия. Несмотря на значительные успехи в хирургии катаракты и глаукомы, оперативные вмешательства на переднем отрезке глаза могут повредить эндотелиальный слой и привести к хроническому отеку роговицы. В этих случаях повреждение эндотелия не ограничивается центральной зоной роговицы. Скорость снижения числа эндотелиальных клеток в этих случаях обычно выше, чем при эндотелиальной дистрофии Фукса, хотя в некоторых случаях декомпенсация может произойти через много лет после операции [12].

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основная цель терапии состоит в попытке минимизировать хронический отек роговицы и связанные с ним симптомы дискомфорта и снижения остроты зрения. Эпителиальный отек можно уменьшить, особенно на ранних стадиях его появления, и несколько повысить остроту зрения, используя гипертонические вещества, такие как 20% раствор сульфата натрия, 20–30% раствор глюкозы, мази или капли, содержащие 3–5% раствор хлорида натрия [13], а также контролируя уровень внутриглазного давления. С целью уменьшения болевого синдрома используются гидрофильные контактные линзы длительного ношения [14].

Вышеперечисленные методы, как правило, не приводят к существенному повышению остроты зрения. В большинстве случаев их эффект временный.

КЕРАТОПЛАСТИКА

Более века при необходимости выполнения лечебно-оптической трансплантации роговицы операцией выбо-

ра независимо от глубины поражения считалась сквозная кератопластика. Она же была «золотым стандартом» хирургического лечения эндотелиальной дистрофии Фукса и вторичной буллезной кератопатии. Но, несмотря на ряд преимуществ перед традиционными послойными кератопластиками, она имела и определенные недостатки. К основным из них можно отнести обширное вскрытие глазного яблока при доступе «открытое небо», травмоопасность сквозного вертикального роговичного рубца, возможное развитие реакции отторжения после снятия швов, проблемы эпителизации сквозного кератотрансплантата при функционально-органических нарушениях лимбальной зоны и слезопродукции, отсутствие приемлемой технической возможности ранней рекератопластики при наличии очевидных данных о функциональной бесперспективности первичной кератопластики [15].

История селективной трансплантации задних слоев роговицы начинается в 1951 г., когда J.I. Barraquer предложил замещать диск глубоких слоев роговицы реципиента на аналогичные слои донора после мануального формирования лоскута на ножке из передних слоев стромы [16]. Развитие данного направления привело к созданию ряда методик по задней кератопластике с формированием откидного клапана из передних слоев роговицы. Недостатками этих методик были высокие значения астигматизма, а также техническая сложность выполнения операции [2].

Появление идеи трансплантации задних слоев роговицы через склеро-лимбальный доступ связано с именем С. Tillett (1956) [17]. Собственный способ трансплантации задних слоев роговицы через 9,0 мм лимбальный разрез — Posterior Lamellar Keratoplasty — был разработан доктором G. Melles в 1997 г. Особенность метода заключалась в интактности передних слоев роговицы и бесшовной фиксации трансплантата задних слоев с помощью воздуха. Методика развивалась, постепенно уменьшался разрез, трансплантат стали складывать в дубликатуру [18]. Операция с мануальной резекцией задних слоев роговицы была достаточно сложной технически, с учетом этого G. Melles в 2004 г. предложил выполнять десцеметорексис [18]. Операция получила название Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK). Наряду с DSEK появилась методика DSAEK — автоматизированная эндокератопластика с использованием микрокератома для выкраивания трансплантата. В 2009 г. уже DSAEK считалась «золотым стандартом» лечения эндотелиальной дистрофии роговицы (Nuijts R., 2009) [19].

Этапом в эволюции способов хирургического лечения эндотелиальной дистрофии роговицы явилась трансплантация изолированной десцеметовой мембраны с эндотелием, впервые описанная в 1998 г. доктором G. Melles на модели кадаверного глаза [20]. Целенаправленная замена только патологически измененных слоев роговицы обладает рядом преимуществ: сохранение архитектоники роговицы, быстрое восстановление зрительных функций, закрытый характер операции через роговичный тоннельный разрез, отсутствие необходимости в дорогостоящей аппаратуре [21].

В настоящее время наиболее распространены две основные модификации эндотелиальной кератопластики: DSAEK и DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty). Основным отличием операций является толщина трансплантата. При DSAEK помимо десцеметовой мембраны и эндотелия донорский лоскут включает тонкие слои стромы, что существенно облегчает

проведение операции, трансплантат расправляется практически самостоятельно в передней камере. Но считается, что при выполнении DMEK острота зрения может быть выше, нарушения рефракции — меньше, а период зрительной реабилитации — короче [10, 22].

Одним из преимуществ данных методов является бесшовная фиксация трансплантата с помощью пузыря воздуха. После полной резорбции воздуха в связи с отсутствием швов возможно формирование ложной камеры между задней поверхностью роговицы и трансплантатом, а также полное его отслоение, что требует дополнительного введения воздуха или газа. Частота дислокации трансплантата варьирует, но значительно выше при DMEK, чем при DSAEK [23, 24].

В связи с необходимостью уменьшить недостаток донорского материала разработаны модификации DMEK: hemi-DMEK и quarter-DMEK, при которых эндотелиальный трансплантат диаметром 11х12 мм используется для лечения 2 и 4 пациентов соответственно [25].

В 2012 г. разработан новый подход к лечению патологии эндотелия — Descemet Membrane Endothelial Transfer (DMET). При данной операции рулон десцеметовой мембраны с эндотелием вводится в переднюю камеру и краем фиксируется в зоне операционного доступа. Эта методика устраняет один из самых сложных этапов операции DMEK — расправление трансплантата в передней камере [26].

Многие авторы описывают эффективность изолированного десцеметорексиса без трансплантации эндотелиального донорского лоскута при эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса [27]. Целью данного метода является удаление патологически измененного эндотелия и десцеметовой мембраны в центральной оптической зоне, характеризующейся высокой плотностью гутт [28]. Десцеметорексис, устраняя межклеточное торможение, стимулирует миграцию периферических здоровых клеток для восстановления эндотелиального барьера [29]. Анализ данных литературы и наш опыт в этом направлении позволяют предположить, что методика может давать положительный (возможно, временный) эффект у весьма ограниченного контингента больных на стадии перехода cornea guttata в центральный отек роговицы при достаточном количестве неповрежденных эндотелиальных клеток на ее периферии [10].

Группой авторов продолжается изучение трансплантации культивированных эндотелиальных клеток с помощью интракамеральной инъекции, а также с использованием биологического или синтетического каркаса [30]. Но широкого распространения в практике технология еще не получила.

Известен фармакологический подход к восстановлению эндотелия с использованием ингибитора Rho-ассоциированной киназы (ROCK) Y-27632 в виде инстилляций. Ингибитор ROCK участвует в регуляции цитоскелета и оказывает влияние на миграцию клеток, апоптоз и их пролиферацию. В исследованиях на моделях *in vitro* (иммуногистохимический и иммунофлюоресцентный анализ изолированных культур эндотелиальных клеток) и *in vivo* (глаза кролика, обезьяны и человека) Y-27632 способствовал миграции эндотелиальных клеток роговицы, хотя данные о стимуляции пролиферации остаются спорными. В настоящее время продолжается исследование эффективности ингибитора ROCK у больных с эндотелиальной дистрофией Фукса и вторичной буллезной кератопатией [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на множество методик хирургического лечения, патогенетически ориентированным способом лечения патологии эндотелия является эндотелиальная кератопластика в модификациях DSAEK и DMEK. Выбор каждой из них определяется наличием сопутствующей патологии. При наличии стромальных помутнений роговицы по-прежнему операцией выбора считается сквозная кератопластика и ее виды со сложным профилем.

Эффективность изолированного десцеметорексиса, трансплантации культивированных эндотелиальных клеток и ингибитора ROCK в лечении эндотелиальной патологии роговицы требует дальнейшего изучения.

Литература/References

- Ali M., Raghunathan V., Li J. et al. Biomechanical relationships between the corneal endothelium and Descemet's membrane. *Experimental Eye Research*. 2016;152:57–70. DOI: 10.1016/j.exer.2016.09.004.
- Cheng X., Pinsky P. A numerical model for metabolism, metabolite transport and edema in the human cornea. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 2017;134:323–344. DOI: 10.1016/j.cma.2016.09.014.
- Cheng X., Pinsky P. The Balance of Fluid and Osmotic Pressures across Active Biological Membranes with Application to the Corneal Endothelium. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145422. DOI: 10.1371/journal.pone.0145422.
- Smeringaiova I., Reinstein Merjava S., Stranak Z. et al. Endothelial Wound Repair of the Organ-Cultured Porcine Corneas. *Current Eye Research* 2018; 43(7):856–865. DOI: 10.1080/02713683.2018.1458883.
- Gipson I.K. Age-related changes and diseases of the ocular surface and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(14):48–53. DOI: 10.1167/iovs.13–12840.
- Lee J.G., Kay E.P. PI 3-kinase/Rac1 and ERK1/2 regulate FGF-2-mediated cell proliferation through phosphorylation of p27 at Ser10 by KIS and at Thr187 by Cdc25A/Cdk2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):417–426. DOI: 10.1167/iovs.10–6140.
- Joyce N.C., Zhu C.C., Harris D.L. Relationship among Oxidative Stress, DNA Damage, and Proliferative Capacity in Human Corneal Endothelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(5):2116. DOI: 10.1167/iovs.08–3007.
- Joyce N., Zhu C., Harris D. Relationship among Oxidative Stress, DNA Damage, and Proliferative Capacity in Human Corneal Endothelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(5):2116–2122. DOI: 10.1167/iovs.08–3007.
- Fujimoto H., Maeda N., Soma T. et al. Quantitative regional differences in corneal endothelial abnormalities in the central and peripheral zones in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2014;55(8):5090e8. DOI: 10.1167/iovs.14–14249.
- Труфанов С.В., Саловарова Е.П., Маложен С.А., Баг Р.З. Эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(6):106–112. [Trufanov S.V., Salovarova E.P., Malozhen S.A., Bagh R.Z. Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(6):106–112 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20171336106–112.
- Lisch W., Seitz B. Endotheliale Hornhaut dystrophien (HD) — Diagnose und Therapie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2012;229(06):594–602. DOI: 10.1055/s-0031-1299545.
- Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Осипян Г.А. Селективный принцип современных подходов в кератопластике. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(5):97–103. [Avetisov S.E., Mamikonian V.R., Trufanov S.V., Osipian G.A. Selective principle of modern approaches in keratoplasty. *Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(5):97–103 (in Russ.)].
- Albietz J.M., Lenton L.M. Standardised antibacterial Manuka honey in the management of persistent post-operative corneal oedema: a case series. *Clin Exp Optom*. 2015;98(5):464–472. DOI: 10.1111/cxo.12295.
- Jackson J. Contact lens management of corneal Dystrophies. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2011;34:55. DOI: 10.1016/s1367-0484(11)60025-8.
- Price M., Gorovoy M., Price F. et al. Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2013;120(2):246–251. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.08.007.
- Arenas E., Esquenazi S., Anwar M., Terry M. Lamellar Corneal Transplantation. *Ophthalmology* 2012;57(6):510–529. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.009.
- Dapena I., Ham L., Melles G.R. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK—the thinner the better? *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(4):299–307. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32832b8d18.
- Iovieno A., Neri A., Soldani A.M. et al. Descemetorhexis Without Graft Placement for the Treatment of Fuchs Endothelial Dystrophy: Preliminary Results and Review of the Literature. *Cornea*. 2017;36(6):637–641. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001202.
- McCauley M.B., Price M.O., Fairchild K.M. et al. Prospective Study of Visual Outcomes and Endothelial Survival With Descemet Membrane Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(3):315–319. DOI: 10.1097/ico.0b013e3181eeb71b.
- Hammersmith K.M. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Prospective Multicenter Study of Visual and Refractive Outcomes and Endothelial Survival. *Yearbook of Ophthalmology*. 2010;(2010):109–111. DOI: 10.1016/s0084-392x(10)79357-6.
- Li J., Terry M.A., Goshe J. et al. Three-Year Visual Acuity Outcomes after Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1126–1129. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.037.
- Maier P., Reinhard T., Cursiefen C. Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty. *Deutsches Aertzteblatt Online*. 2013;110(21):365–371. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0365.
- Fernandez Lopez E., Baydoun L., Gerber-Hollbach N. et al. Rebubbling techniques for graft detachment after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2016;35(6):759–764. DOI: 10.1097/ico.0000000000000829.
- Menzel-Severing J., Kruse F., Tourtas T. Organ-cultured, prestripped donor tissue for DMEK surgery: clinical outcomes. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(8):1124–1127. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309550.
- Lam F., Baydoun L., Dirisamer M. et al. Hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty transplantation: a potential method for increasing the pool of endothelial graft tissue. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(12):1469–1473. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3328.
- Dirisamer M., Yeh R.-Y., van Dijk K. et al. Recipient endothelium may relate to corneal clearance in descemet membrane endothelial transfer. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;154(2):290–296. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.02.032.
- Galvis V., Tello A., Berrospi R. et al. Descemetorhexis without endothelial graft in Fuchs dystrophy. *Cornea*. 2016;35(9):26–28. DOI: 10.1097/ico.0000000000000931.
- Fujimoto H., Maeda N., Soma T. et al. Quantitative Regional Differences in Corneal Endothelial Abnormalities in the Central and Peripheral Zones in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *IOVS*. 2014;55(8):5090. DOI: 10.1167/iovs.14–14249.
- Huang J., Liu X., Tepelus T.C. et al. Comparison of the Center and Flex-Center Methods of Corneal Endothelial Cell Analysis in the Presence of Guttae. *Cornea*. 2017;36(12):1514–1520. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001334.
- Kruse M., Walter P., Bauer B. et al. Electro-spun Membranes as Scaffolds for Human Corneal Endothelial Cells. *Current Eye Research*. 2018;43(1):1–11. DOI:10.1080/02713683.2017.1377258.
- Koizumi N., Okumura N., Ueno M. et al. Rho-associated kinase inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. *Cornea*. 2013;32(8):1167–1170. DOI: 10.1097/ico.0b013e318285475d.

Сведения об авторах:

Труфанов Сергей Владимирович — д.м.н., ведущий научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-4360-793X;

Саловарова Елена Павловна — аспирант отдела патологии роговицы, ORCID iD 0000-0002-0624-8379.

ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

Контактная информация: Саловарова Елена Павловна, e-mail: sep1991@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 19.06.2018.**

About the authors:

Sergey V. Trufanov — MD, PhD, Leading Researcher, ORCID iD 0000-0003-4360-793X;

Elena P. Salovarova — postgraduate, ORCID iD 0000-0002-0624-8379.

Scientific Research Institute of Eye Diseases. 11a, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.

Contact information: Elena P. Salovarova, e-mail: sep1991@inbox.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 19.06.2018.

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

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

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

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

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

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

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

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

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

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

The title page should contain:

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

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

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

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

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.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.

For example:

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

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

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

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered.

Materials for publication in electronic form should be sent to: oganezova@doctormedia.ru.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР им. Н.И. Пирогова



Кафедра и клиника глазных болезней

ФГБУ
«Национального Медико-хирургического
Центра им. Н.И. Пирогова»

ПИРОГОВСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

15-16
ноября
2019 г.

г. Москва
Актный зал
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
ул. Нижняя Первомайская д. 70
корпус 19

www.medkongress.ru



ОФТАН® КАТАХРОМ

СЧАСТЬЕ ВИДЕТЬ ЛЮБИМЫХ



**Препарат №1
при катаракте
по рекомендации
специалистов³**

- Применяется при КАТАРАКТЕ для улучшения энергетического обмена хрусталика глаза¹
- Включен в 7 СТАНДАРТОВ медицинской помощи МЗ РФ⁴
- Более 10 лет на рынке РФ², продается в 10 странах мира
- Производится в Финляндии¹

ТЕПЕРЬ В НОВОЙ УПАКОВКЕ**

3 в 1
Витамин
Антиоксидант
Источник энергии

Реклама. РР-САТАС-RU-0026
РУ П/П 15553/01 от 28.05.2009

*Ясное зрение для жизни

**Препарат Офтан® Катахром с марта 2019 г. производится в новой упаковке без изменения состава, дозировки, показаний, способа применения, формы выпуска.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Офтан® Катахром.

2. По данным исследований информационно-аналитической компании IMS Health (IQVIA), проведенных с 2004 по 2018 год.

3. 1-е место по количеству рекомендаций (назначений) офтальмологами в категории «Препараты, применяемые при катаракте» по данным исследований компании ООО «Ипсос Комкон» RIndex 2018 в крупнейших городах России.

4. Препарат Офтан® Катахром включен в Стандарты медицинской помощи в Приказах МЗ РФ № 1700н, № 862н, № 1412н, № 1493н, № 1679н, № 1451н, № 1578н.

ООО «САНТЭН», Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980-80-79. www.santen.com

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.