
ISSN 2410-1257

• ТОЧКА ЗРЕНИЯ • ВОСТОК – ЗАПАД
• POINT OF VIEW • EAST – WEST

Научно-практический журнал
Scientific Journal

№ 1'2023

ТОЧКА ЗРЕНИЯ. ВОСТОК – ЗАПАД

Научно-практический журнал
№ 1, 2023 год

Учредитель: Уфимский научно-исследовательский институт
глазных болезней федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Уфимский НИИ глазных болезней
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

М.М. Бикбов

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Е. Шевчук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

Профессор А.-Г.Д. Алиев (Махачкала)
Академик РАН, профессор С.Э. Аветисов (Москва)
Профессор В.В. Нероев (Москва)
Профессор Э.В. Бойко (Санкт-Петербург)
Профессор Е.А. Егоров (Москва)
Профессор Б.Э. Малюгин (Москва)
Профессор А.А. Рябцева (Москва)
Профессор В.Н. Трубилин (Москва)
Профессор М.А. Фролов (Москва)
Профессор Й. Йонас (Германия)
Профессор И. Крейссиг (Германия)
Профессор С. Ямамото (Япония)

Издатель

Уфимский НИИ глазных болезней
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Россия, Республика Башкортостан,
450008, Уфа, ул. Пушкина, дом 90

Адрес редакции:

Россия, Республика Башкортостан,
450008, г. Уфа, ул. Пушкина, дом 90

Электронная версия журнала:
www.eyepress.ru

© «ТОЧКА ЗРЕНИЯ. ВОСТОК – ЗАПАД», 2023

Свидетельство о регистрации средства массовой информа-
ции в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) ПИ №ФС 77-63257

POINT OF VIEW. EAST – WEST

Scientific Journal
No 1, 2023

Founder: Ufa Eye Research Institute
of the Bashkir State Medical University

EDITOR-IN-CHIEF

M.M. Bikbov

ASSOCIATE EDITOR

N.E. Shevchuk

EDITORIAL BOARD

A.-G.D. Aliev (Makhachkala) – Professor
S.E. Avetisov (Moscow) – Academician, Professor
V.V. Neroev (Moscow) – Professor
E.V. Boyko (St.-Petersburg) – Professor
E.A. Egorov (Moscow) – Professor
B.E. Malyugin (Moscow) – Professor
A.A. Ryabtseva (Moscow) – Professor
V.N. Trubilin (Moscow) – Professor
M.A. Frolov (Moscow) – Professor
J. Jonas (Germany) – Professor
I. Kreissig (Germany) – Professor
S. Yamamoto (Japan) – Professor

Publisher

Ufa Eye Research Institute
of the Bashkir State Medical University
90 Pushkin str., Ufa, 450008, Russia

Editorial Office Address:

90 Pushkin str., Ufa,
450008, Russia

The electron version of the Journal is available:
www.eyepress.ru

© «POINT OF VIEW. EAST – WEST», 2023

The Certificate of Registration of Mass Media
at the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
ПИ №ФС 77-63257

Журнал подготовлен к печати

ООО «Издательство «Офтальмология»
Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а
E-mail: redakzia@mntk.ru
Номер подписан в печать 03.05.2023 г.

Отпечатано:

Типография «Роликс»
Адрес: 117105 г. Москва, Нагорный проезд, д. 7, стр. 5
Заказ 126380. Журнал распространяется бесплатно
Тираж 100 экз. Дата выхода тиража: 12.05.2023 г.



18+



Дорогие коллеги, друзья!

Рад сообщить, что в январе 2023 года наш журнал «Точка зрения. Восток – Запад» вошел в перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК) — перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по специальности «Офтальмология». Это большая победа, ведь редакционная коллегия приложила немало усилий для повышения уровня журнала и его продвижения. Но также, несомненно, это и заслуга всех авторов, представляющих результаты своих фундаментальных и прикладных исследований в области офтальмологии, делящихся своим практическим опытом лечения пациентов с заболеваниями глаз.

В настоящее время требования серьезно ужесточились, и они соответствуют требованиям к журналам мирового сообщества. Включение журнала «Точка зрения. Восток – Запад» в перечень свидетельствует о его соответствии международным стандартам и открывает возможности перед соискателями, аспирантами и докторантами опубликовать результаты своих диссертационных исследований в нашем журнале.

Роль научных знаний в современном мире огромна. Без развития науки невозможно движение вперед. Сегодня крайне актуальной задачей является внедрение отечественных разработок. В партнерстве с научным офтальмологическим сообществом мы продолжим рассказывать нашим читателям о последних достижениях наших врачей-офтальмологов. Мы будем рады предоставить страницы издания для публикаций научных работ для российских и зарубежных ученых и практиков.

Бикбов М.М.,
профессор, главный редактор журнала
«Точка зрения. Восток – Запад»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.Л. Сорокин, Н.В. Помыткина, Я.Е. Пашенцев*
Результаты изучения ретинального кровотока у беременных с сахарным диабетом с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии **6**
- М.М. Бикбов, И.И. Арслангареева, Р.М. Зайнуллин, Т.Р. Гильманишин, В.Ф. Мавлиева*
Факторы риска и распространенность возрастной макулярной дегенерации по данным российского популяционного исследования в сравнительном аспекте с мировыми данными **15**
- Н.В. Помыткина, Я.Б. Лебедев, Е.Л. Сорокин, М.В. Пшеничников, Я.Е. Пашенцев*
Клиническая эффективность лечения диабетического макулярного отека в авитричных глазах путем применения анти-VEGF терапии **20**
- А.Р. Халимов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов*
Фотодинамическая терапия в офтальмологии **26**
- М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин, Г.Ф. Ханова*
К вопросу о совершенствовании отдельных этапов факоэмульсификации катаракты **31**
- Р.Э. Примов, Д.А. Щербаков, Ш.Р. Кузбеков*
Диагностическая ценность трехмерной компьютерной реконструкции слезоотводящих путей и моделирования слезоотведения у пациентов с эпифорой **38**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбуркина*
Применение блокаторов ангиогенеза в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы **43**
- Л.И. Исламова, С.Х. Аминев*
Анти-VEGF терапия макулярного отека **49**

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Э.Л. Усубов, Р.М. Бикбулатов, Л.А. Минязева*
Лентикулярная хирургия SMILE после передней послойной кератопластики **56**
- Е.П. Соловьева, Р.З. Кутушев*
Редкий случай синдрома аблефарона макростомии **62**



CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

E.L. Sorokin, N.V. Pomytkina, Ya.E. Pashentsev

Results of the retinal blood flow study in pregnant women with diabetes using optical coherence tomography angiography 6

M.M. Bikbov, I.I. Arslangareeva, R.M. Zainullin, T.R. Gilmanshin, V.F. Maulieva

Risk factors and prevalence of age-related macular degeneration according to the Russian population study in a comparative aspect with world research 15

N.V. Pomytkina, Ya.B. Lebedev, E.L. Sorokin, M.V. Pshenichnov, Ya.E. Pashentsev

Clinical efficacy of anti-VEGF therapy in treatment of diabetic macular edema in eyes with vitreous loss 20

A.R. Kbalimov, V.K. Surkova, E.L. Usubov

Photodynamic therapy in ophthalmology 26

M.M. Bikbov, O.I. Orenburkina, A.E. Babuskin, G.F. Khanova

On the issue of improving certain stages of cataract phacoemulsification 31

R.E. Primov, D.A. Shcherbakov, S.R. Kuzbekov

Diagnostic value of three-dimensional computational reconstruction of the lacrimal ducts and modeling of lacrimal drainage for patients with epiphora 38

LITERATURE REVIEW

A.E. Babuskin, O.I. Orenburkina

The use of angiogenesis blockers in the combined treatment of neovascular glaucoma 43

L.I. Islamova, S.H. Aminev

Anti-VEGF therapy of macular edema 49

CASE REPORT

E.L. Usubov, R.M. Bikbulatov, L.A. Miniazeva

Lenticular surgery — SMILE after anterior lamellar keratoplasty 56

E.P. Solovyova, R.Z. Kutushev

A rare case of syndrome ablepharon macrostomia 62



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК: 617.735

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-6-14>

Результаты изучения ретинального кровотока у беременных с сахарным диабетом с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии

Е.Л. Сорокин^{1,2}, Н.В. Помыткина^{1,2}, Я.Е. Пашенцев¹

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК» «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить ретинальный кровоток у беременных с нарушениями углеводного обмена с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А). **Материал и методы.** Обследованы 203 беременные в третьем триместре беременности: 24 – с сахарным диабетом (СД) 1 и 2-го типа (СД1 и СД2), 143 – с гестационным диабетом (ГД) и 36 здоровых женщин с физиологическим течением беременности, составивших группу контроля. Проводилась ОКТ-А (RTVue XR Avanti, Optovue, США) с протоколом сканирования HD Angio Refina 6,0 mm. Исследовались общая плотность сосудов (ОПС), фовеальная плотность сосудов (ФПС), площадь фовеальной аваскулярной зоны (ПФАЗ) в поверхностном сосудистом сплетении сетчатки. **Результаты.** Значимых различий в значениях ОПС и ПФАЗ среди исследуемых пациентов не выявлено. ФПС у беременных с СД была значимо меньше, чем у беременных с ГД и группы контроля. Значимых отличий значений исследуемых параметров в группах с различными сроками манифестации ГД выявлено не было. У беременных с СД с наличием и отсутствием диабетической ретинопатии (ДР) параметры ретинального кровотока значимо не отличались. Учитывая отсутствие отличий исследуемых параметров у беременных с СД без ДР и с ДР, можно предположить изменение микрососудистой регуляции сетчатки вследствие хронического нарушения углеводного обмена у пациенток с СД и развитие микроангиопатии. У 2 пациенток с СД1 и отсутствием офтальмоскопических признаков ДР ОКТ-А выявила зоны неперфузии в заднем полюсе. **Заключение.** ОКТ-А способствует выявлению зон ретинальной неперфузии в заднем полюсе глаза у беременных с СД при отсутствии офтальмоскопических признаков ДР.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография-ангиография, беременность, диабетическая ретинопатия, ретинальный кровоток

Для цитирования: Е.Л. Сорокин, Н.В. Помыткина, Я.Е. Пашенцев. Результаты изучения ретинального кровотока у беременных с сахарным диабетом с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 6–14. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-6-14>

Автор, ответственный за переписку: Наталья Викторовна Помыткина. naukakhvmtk@mail.ru

Original article

Results of the retinal blood flow study in pregnant women with diabetes using optical coherence tomography angiography

E.L. Sorokin^{1,2}, N.V. Pomytkina^{1,2}, Ya.E. Pashentsev¹

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk, Russian Federation;

²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To study retinal blood flow in pregnant women with disorders of carbohydrate metabolism using optical coherence tomography angiography (OCTA). **Material and methods.** 203 pregnant women in the third trimester of pregnancy were examined: 24 – with type 1 and 2 diabetes (T1D and T2D), 143 – with gestational diabetes (GD), and 36 healthy women with physiological pregnancy, who consisted the control group. OCTA imaging was performed using the RTVue XR Avanti OCT 6 mm × 6 mm «Angio Refina» scan protocols (Optovue, USA). The vascular density (VD), vascular density in the fovea (VDF), and foveal avascular zone (FAZ) area in the superficial capillary plexus were studied. **Results.** Among studied patients no significant differences in VD and in FAZ area were found. VDF in pregnant women with diabetes was significantly less than in pregnant women with GD and in the control group. There were no significant differences in the studied parameters in groups with different periods of GD manifestation. In pregnant women with diabetes with presence and absence of DR, retinal blood flow did not differ significantly. Given the absence of differences of studied parameters in pregnant women with diabetes without DR and with DR, it can be assumed that the retinal microvascular regulation changes due to chronic

disorders of carbohydrate metabolism in patients with diabetes and the development of microangiopathy. In 2 patients with T1D and the absence of ophthalmoscopic signs of DR, OCTA revealed areas of nonperfusion in the posterior pole of the eye.

Conclusion. OCTA helps to identify areas of retinal nonperfusion in the posterior pole of the eye in pregnant women with diabetes in the absence of ophthalmoscopic signs of DR.

Keywords: optical coherence tomography angiography, pregnancy, diabetic retinopathy, retinal blood flow

For quoting: E.L. Sorokin, N.V. Pomytkina, Ya.E. Pashentsev. Results of the retinal blood flow study in pregnant women with diabetes using optical coherence tomography angiography. Point of view. East – West. 2023;1: 6–14.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-6-14>

Corresponding author: Natalia V. Pomytkina, naukakhvmtk@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А) является современным методом исследования микрокровоотока, позволяющим получить детальное объемное дифференцированное изображение ретинальных капиллярных сплетений и хориокапилляров, а также количественно оценить состояние перфузии сетчатки [1–3]. Преимущества ОКТ-А, в первую очередь, неинвазивность и возможность неоднократного проведения исследования, открывают широкие возможности применения метода у беременных пациенток [4].

На протяжении беременности в организме женщины происходят значительные адаптивные изменения большинства его систем, в частности, эндокринной и сердечно-сосудистой, обеспечивающих вынашивание и последующее рождение ребенка и претерпевающих обратное развитие в течение одного месяца после родов [5–7].

С 6 к 32-й неделе беременности объем плазмы крови возрастает на 50 % [8], что приводит к повышенной нагрузке на венозное звено, поскольку здесь аккумулируется 85 % объема крови. Сердечный выброс возрастает на 40 % из-за увеличения объема циркулирующей крови, периферической вазодилатации и снижения периферического сопротивления сосудов, связанного с повышением уровней эстрогена, прогестерона, ренина-ангиотензина и активацией оксида азота [8]. Существует мнение о развитии повсеместного повреждения эндотелиальных клеток во время беременности, включая системную и почечную сосудистую сеть [9]. В связи с этим в новых условиях функционирования, при наличии фоновой патологии высока вероятность декомпенсации заболевания.

В настоящее время применение ОКТ-А у беременных касается в основном проблемы сосудистых катастроф – общих и локальных. Так, О.В. Коленко и соавт. установили, что у пациенток с преэклампсией средние показатели сосудистой плотности в поверхностном сплетении в третьем триместре беременности имели статистически значимые отличия от здоровых небеременных женщин и беременных с физиологическим течением беременности при отсутствии отличий размеров фовальной аваскулярной зоны (ФАЗ) [10]. Сходные данные были получены Е.Э. Иойлевой и соавт. [11]. Е. Motulsky et al. применяли ОКТ-А у беременной для дифференциации ишемического и неишемического типа окклюзии ретинальных вен [12].

Распространенность СД 1 и 2-го типа среди женщин репродуктивного возраста в Российской Федерации составляет 0,9–2 %; в 1 % случаев беременная имеет преге-

стационарный диабет, а в 1–5 % случаев возникает ГД или манифестирует истинный СД [2]. С учетом данных о количестве родов можно говорить о большой группе беременных, страдающих данной патологией. Так, по данным Росстата, количество родов в 2018 г. составило 1604344, в 2019 г. – 1648954 (<https://rosinfostat.ru/>, октябрь 2022 г.).

Исследование The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) выявило увеличение риска ухудшения состояния глазного дна во время беременности в 1,63 раза, по сравнению со статусом до беременности и в 2,48 раза по сравнению с небеременными женщинами. Появление или прогрессирование ДР отмечается у 9,7 % беременных [13, 14]. По данным Н.В. Боровик, микрососудистые осложнения выявляют у 62,7 % больных СД1 во время беременности: у 61,2 % пациенток формируется ДР, у 26,1 % – диабетическая нефропатия [15].

Метод ОКТ-А широко используется для ранней диагностики и мониторинга ДР [2, 16–18], однако в литературе содержится мало данных о ОКТ-ангиографическом исследовании ретинальной перфузии у беременных с СД или ГД. В то же время изучение состояния ретинального кровотока у беременных с нарушениями углеводного обмена может способствовать раннему выявлению ДР, что необходимо для своевременного проведения лечения и сохранения высоких зрительных функций.

ЦЕЛЬ

Исследовать с помощью ОКТ-А ретинальный кровоток у беременных с нарушениями углеводного обмена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 203 беременные: 24 – с СД1 и СД2, 143 – с ГД и 36 здоровых женщин с физиологическим течением беременности, составивших группу контроля. Все пациентки находились в третьем триместре беременности.

Беременные с нарушениями углеводного обмена (СД и ГД) были отобраны методом сплошной выборки из числа пациенток, направленных из КГБУЗ «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края в Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России в период 2016–2018 гг. Группа контроля была представлена беременными, отобранными методом случайной выборки среди пациентов, проходивших обследование в диагностическом отделении Хабаровского филиала «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза». Критери-

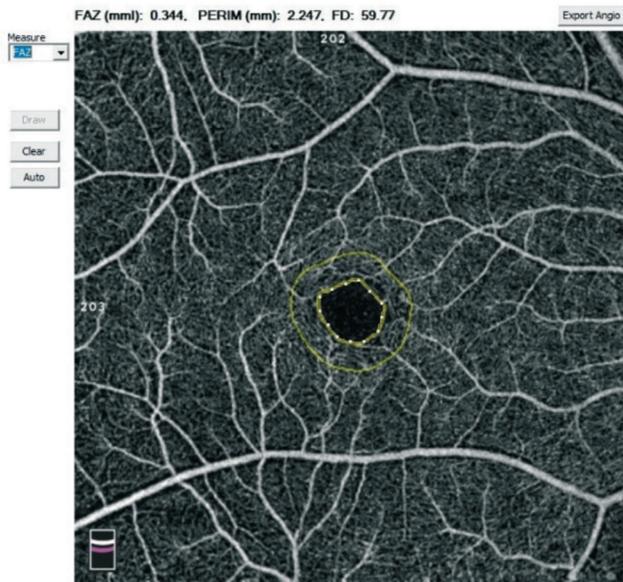


Рис. 1. Автоматический расчет параметров площади фовеальной аваскулярной зоны по данным ОКТ-А на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США)

Fig. 1. Automatic calculation of foveal avascular zone area using the OCTA software of the RTVue XR Avanti (Optovue, USA)

ем исключения при формировании данной группы являлось значение передне-задней оси (ПЗО) более 24,5 мм, наличие осевой миопии и другой патологии зрительного анализатора в связи с возможным ее влиянием на параметры кровотока.

В группе СД средний возраст пациенток составил $29,1 \pm 4,7$ года (от 24 до 39 лет). Средняя продолжительность СД соответствовала $11,1 \pm 8,4$ года (от 1 года до 32 лет). Средний уровень гликемии составлял $6,8 \pm 1,5$ ммоль/л (от 4,0 до 9,0 ммоль/л). У 2 пациенток имел место СД2, у остальных — СД1. У 10 пациенток, в том числе у 2 пациенток с СД2, на протяжении беременности ДР не выявлялась. У 14 беременных (58 %) в прегестационном периоде или во время беременности была диагностирована пре- или пролиферативная ДР. Им была проведена лазеркоагуляция сетчатки до момента обследования.

Средний возраст беременных в группе ГД составлял $31,5 \pm 5$ лет (от 18 до 44 лет). Среднее значение уровня сахара крови было $6,0 \pm 1,5$ ммоль/л (от 5,1 до 15,0 ммоль/л). Значение ПЗО составляло в среднем $23,62 \pm 1,0$ мм (от 21,66 до 25,1 мм).

Среди пациенток с ГД были выделены три подгруппы в зависимости от срока развития ГД во время беременности.

Подгруппу ГД1 составила 71 пациентка, у которых ГД был выявлен в первом триместре. Средний возраст беременных составил $31,9 \pm 5,1$ года (от 18 до 44 лет). Среднее значение гликемии соответствовало $5,9 \pm 1,0$ ммоль/л (от 5,1 до 9,8 ммоль/л). Среднее значение ПЗО составило $23,69 \pm 0,98$ мм (от 21,66 до 25,1 мм).

Подгруппа ГД2 была сформирована из 29 беременных, у которых ГД развился во втором триместре беременности. Средний возраст пациенток составил

$30,9 \pm 4,5$ года (от 25 до 38 лет). Средний уровень глюкозы крови соответствовал $6,2 \pm 2,5$ ммоль/л (от 5,1 до 15,0 ммоль/л). Среднее значение ПЗО составило $23,42 \pm 1,05$ мм (от 21,73 до 24,8 мм).

В подгруппу ГД3 вошли 43 пациентки, у которых ГД развился в третьем триместре беременности. Их средний возраст составил $30,9 \pm 5,2$ года (от 25 от 38 лет). Средние значения гликемии соответствовали $6,0 \pm 1,1$ ммоль/л (от 5,1 до 8,2 ммоль/л). Среднее значение ПЗО составляло $23,58 \pm 1,03$ мм (от 21,81 до 24,87 мм).

На инсулинотерапии находилось 25 беременных (17,5 %) с ГД, из них у 15 беременных ГД был выявлен в первом триместре беременности, у 10 — во втором триместре. Все беременные подгруппы ГД3 контролировали уровень гликемии при помощи диеты.

В группе контроля средний возраст пациенток составил $30 \pm 4,2$ года (от 23 до 37 лет). Среднее значение ПЗО было $24,04 \pm 0,48$ мм (от 23,01 до 24,5 мм).

Всем беременным осуществлялась ОКТ-А на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США) с использованием протокола сканирования HD Angio Retina 6,0 mm. Исследовались общая плотность сосудов (ОПС), фовеальная плотность сосудов (ФПС), площадь ФАЗ (ПФАЗ) в поверхностном сосудистом сплетении сетчатки. ПФАЗ рассчитывалась автоматически за счет программного обеспечения прибора (рис. 1). Обследовался один случайный глаз. Анализу подвергались только данные, полученные при сканировании с силой сигнала от 70 % и выше.

Статистические данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Поскольку не все выборки подчинялись нормальному распределению для множественных сравнений групп применялся критерий Краскала – Уоллиса с последующими попарными сравнениями критерием U Манна – Уитни с учетом поправки Холма – Бонферрони. Статистический анализ осуществлялся в программе IBM SPSS Statistics 20. Критический уровень значимости составлял 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациенток с СД в третьем триместре средние значения ОПС составили $50,47 \pm 4,45$ % (от 39,03 до 56,98 %); ФПС — $27,15 \pm 8,08$ % (от 9,8 до 43,32 %); ПФАЗ — $0,4 \pm 0,32$ mml (от 0,22 до 1,79 mml).

У пациенток с ГД в третьем триместре средние значения ОПС составили: $52,15 \pm 3,34$ % (от 39,82 до 60,54 %); ФПС — $34,12 \pm 5,97$ % (от 12,54 до 47,56 %); ПФАЗ — $0,28 \pm 0,1$ mml (от 0,09 до 0,67 mml).

У здоровых беременных с физиологическим течением беременности в третьем триместре средние значения ОПС составили $51,93 \pm 3,16$ % (от 44,08 до 56,68 %); ФПС — $34,52 \pm 6,32$ % (от 26,57 до 49,14 %); ПФАЗ — $0,27 \pm 0,1$ mml (от 0,02 до 0,39 mml). Данные представлены в табл. 1.

При сравнительном анализе полученных данных с использованием критерия Краскала – Уоллиса значимых различий в значениях ОПС и ПФАЗ в группах беременных с СД, ГД и с физиологической беременностью выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 1

Средние значения параметров ретинального кровотока в третьем триместре беременности у пациенток исследуемых групп

Table 1

Average indexes of retinal blood flow in the third trimester in pregnant women of studied groups

Группа Group	Общая плотность сосудов, % Vascular density, %	Фовеальная плотность сосудов, % Vascular density in the fovea, %	Площадь фовеальной аваскулярной зоны, mml Foveal avascular zone area, mml
Сахарный диабет Diabetes	50,47 ± 4,45	27,15 ± 8,08	0,4 ± 0,32
Гестационный диабет Gestational diabetes	52,15 ± 3,34	34,12 ± 5,97 *	0,28 ± 0,1
Контроль Control	51,93 ± 3,16	34,52 ± 6,32 *	0,27 ± 0,1

Примечание: * – статистически значимые отличия с группой сахарного диабета (p < 0,05).

Note: * – statistically significant differences with diabetes group (p < 0.05).

Таблица 2

Средние значения параметров ретинального кровотока у беременных с гестационным диабетом в третьем триместре

Table 2

Average indexes of retinal blood flow in pregnant with gestational diabetes in the third trimester

Группа Group	Общая плотность сосудов, % Vascular density, %	Фовеальная плотность сосудов, % Vascular density in the fovea, %	Площадь фовеальной аваскулярной зоны, mml Foveal avascular zone area, mml
Гестационный диабет 1 (ГД1) Gestational diabetes development in 1st trimester	52,00 ± 3,48	34,03 ± 5,49	0,28 ± 0,1
Гестационный диабет 2 (ГД2) Gestational diabetes development in 2nd trimester	51,87 ± 3,04	35,13 ± 4,96	0,27 ± 0,08
Гестационный диабет 3 (ГД3) Gestational diabetes development in 3rd trimester	52,38 ± 3,11	34,28 ± 6,74	0,29 ± 0,11

Значения ФПС в группах ГД и контроля также значимо не отличались, согласно критерию Манна – Уитни (p = 0,815). В то же время выявлена статистически значимая разница данного показателя в группе СД с группой ГД (p < 0,001) и с группой контроля (p = 0,001). Таким образом, показатель ФПС у беременных с СД был значимо меньше, чем у беременных с ГД и физиологическим течением беременности.

Для детального анализа состояния ретинального кровотока в группе ГД было проведено исследование ОКТ-А-параметров в зависимости от сроков манифестации ГД в подгруппах ГД1, ГД2 и ГД3.

Средние значения исследуемых параметров в подгруппе ГД1 составляли: ОПС — 52,00 ± 3,48 % (от 39,82

до 60,54 %); ФПС — 34,03 ± 5,49 % (от 20,89 до 47,56 %); ПФАЗ — 0,28 ± 0,1 mml (от 0,09 до 0,54 mml).

В подгруппе ГД2 средние значения исследуемых параметров составляли: ОПС — 51,87 ± 3,04 % (от 46,02 до 56,57 %); ФПС — 35,13 ± 4,96 % (от 26,96 до 41,88 %); ПФАЗ — 0,27 ± 0,08 mml (от 0,14 до 0,43 mml).

Средние значения исследуемых параметров в подгруппе ГД3 составляли: ОПС — 52,38 ± 3,11 % (от 46,02 до 58,59 %); ФПС — 34,28 ± 6,74 % (от 12,54 до 43,16 %); ПФАЗ — 0,29 ± 0,11 mml (от 0,14 до 0,67 mml). Данные представлены в *табл. 2*.

При сравнительном анализе полученных данных с использованием критерия Краскала – Уоллиса значимых различий значений исследуемых параметров в группах

Таблица 3

Средние значения параметров ретинального кровотока у беременных с сахарным диабетом в третьем триместре

Table 3

Average indexes of retinal blood flow in pregnant with diabetes in the third trimester

Группа Group	Общая плотность сосудов, % Vascular density, %	Фовеальная плотность сосудов, % Vascular density in the fovea, %	Площадь фовеальной аваскулярной зоны, mml Foveal avascular zone area, mml
Диабетическая ретинопатия+ (ДР+) Diabetic retinopathy+ (N=14)	50,66 ± 5,1	24,45 ± 7,88	0,32 ± 0,09
Диабетическая ретинопатия- (ДР-) Diabetic retinopathy- (N=10)	50,21 ± 3,58	30,94 ± 7,08	0,53 ± 0,47

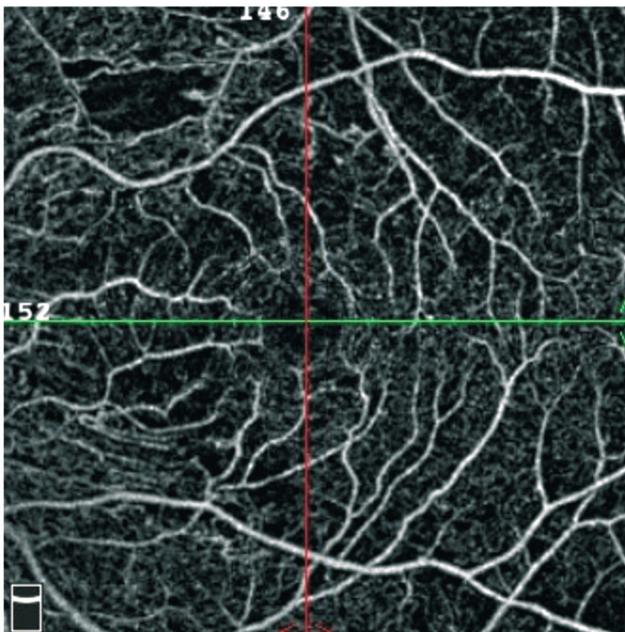


Рис. 2. ОКТ-ангиограмма сетчатки на уровне поверхностного капиллярного сплетения левого глаза пациентки с сахарным диабетом 1-го типа и препролиферативной диабетической ретинопатией в 25 недель беременности

Fig. 2. OCTA image of retina at level of the superficial capillary plexus of the left eye in pregnant patient with type 1 diabetes and preproliferative diabetic retinopathy at 25 weeks of gestation

ГД1, ГД2 и ГД3 выявлено не было: для ОПС $p = 0,911$, для ФПС $p = 0,523$, для ПФАЗ $p = 0,977$.

В группе беременных с СД также был проведен детальный анализ значений параметров, характеризующих ретинальную перфузию. Были выделены две под-

группы: 14 беременных с наличием ДР (ДР+) и 10 беременных с отсутствием ДР (ДР-).

У беременных с СД и отсутствием ДР средние значения ОПС составляли $50,21 \pm 3,58 \%$ (от 44,13 до 56,98 %); ФПС — $30,94 \pm 7,08 \%$ (от 18,72 до 43,32 %); ПФАЗ — $0,53 \pm 0,47 \text{ mml}$ (от 0,25 до 1,79 mml). У беременных с СД и ДР средние значения ОПС соответствовали $50,66 \pm 5,1 \%$ (от 39,03 до 56,24 %); ФПС — $24,45 \pm 7,88 \%$ (от 9,8 до 34,42 %); ПФАЗ — $0,32 \pm 0,09 \text{ mml}$ (от 0,22 до 0,49 mml). Данные представлены в табл. 3.

При сравнительном анализе с использованием критерия Манна – Уитни значимых различий исследуемых параметров в группах беременных СД и ДР и СД и отсутствием ДР выявлено не было. Для ОПС $p = 0,437$, для ФПС $p = 0,056$, для ПФАЗ $p = 0,172$.

У 11 беременных с СД и ДР при проведении ОКТА в заднем полюсе визуализировались зоны ретинальной неперфузии, которые у 6 пациенток на протяжении беременности имели тенденцию к расширению. Средние значения общей площади зон неперфузии в третьем триместре у данных пациенток составили $2,55 \pm 0,81 \text{ mm}^2$ (от 1,38 до 3,52 mm^2 — рис. 2). У 2 пациенток с СД1 и отсутствием офтальмоскопических признаков ДР, ОКТА также выявила зоны неперфузии в заднем полюсе (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время определенный стандарт в размере изображения, получаемого на ОКТА, отсутствует. Многие исследования свидетельствуют, что сканы $3 \times 3 \text{ mm}$ являются более повторяемыми и воспроизводимыми в отношении исследования ФАЗ в здоровых глазах и при наличии ДР [19, 20]. По мнению А. Ishibazawa et al., микроаневризмы также лучше диагностируются протоколом $3 \times 3 \text{ mm}$ [2]. Однако J. Но и соавт. установили, что протокол $3 \times 3 \text{ mm}$ лучше выявляет изменения ФАЗ, а протокол $6 \times 6 \text{ mm}$ за счет большей площади исследования

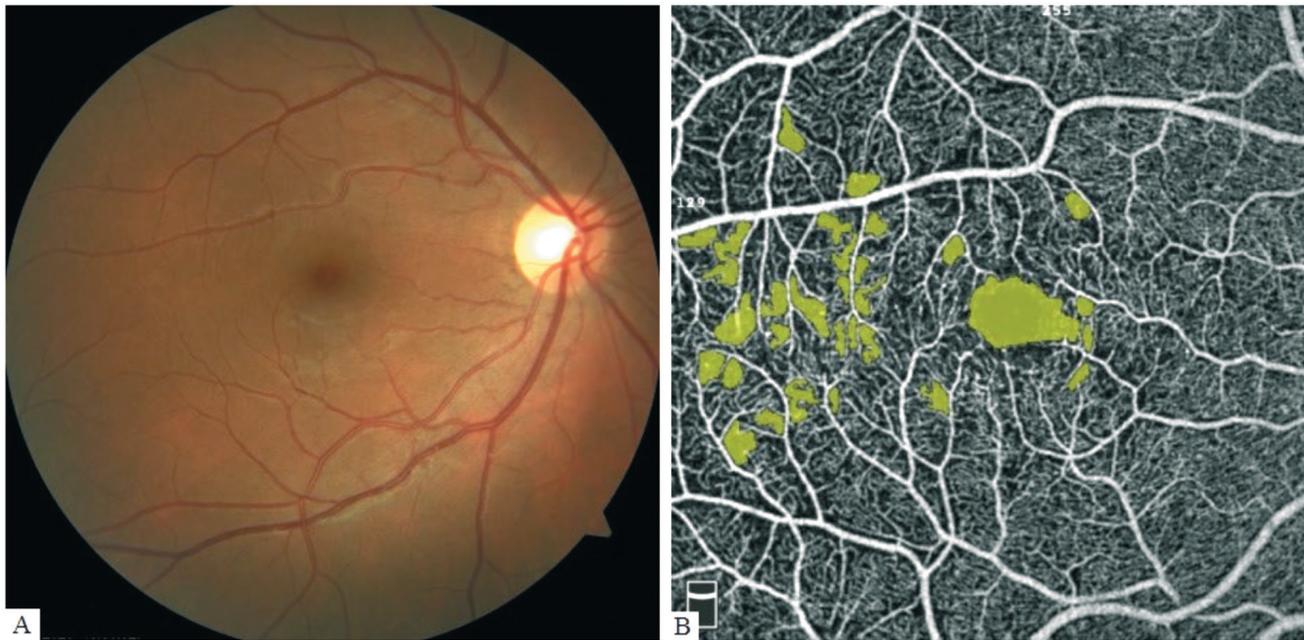


Рис. 3. Фотография глазного дна (А) и ОКТ-ангиограмма сетчатки (В) на уровне поверхностного капиллярного сплетения правого глаза пациентки с сахарным диабетом 1-го типа в 34 недели беременности: А – признаки диабетической ретинопатии отсутствуют; В – в заднем полюсе определяются зоны ретинальной неперфузии

Fig. 3. Fundus photo (A) and OCTA image of retina (B) at level of the superficial capillary plexus of the right eye in pregnant patient with type 1 diabetes at 34 weeks of gestation: A – there are no signs of diabetic retinopathy; B – areas of retinal nonperfusion are determined in the posterior pole of the eye

лучше обнаруживает зоны неперфузии и микроаневризмы [21]. М.М. Goudot et al. акцентировали внимание, что использование скана 3×3 mm ОКТ-А ограничивает зону анализа сосудистой плотности и влияет на результаты исследования ишемических процессов в сетчатке [22].

По мнению ряда авторов, глубокое капиллярное сплетение является наиболее чувствительным и уязвимым для минимальных изменений характера кровотока, поэтому параметры данного сплетения можно использовать для тонкой первичной диагностики ишемических заболеваний сетчатки [23].

В то же время другие исследователи считают, что изучение поверхностного ретинального сплетения имеет большую диагностическую ценность и является более точным в связи с меньшим количеством артефактов [24, 25]. В частности, А. Ishibazawa et al. показали, что зоны неперфузии у пациентов с ДР были более выражены в поверхностном слое в сравнении с глубоким. Они предположили, что капилляры в глубоком сплетении испытывают меньшую нагрузку из-за анатомических различий [2]. В связи с чем в нашем исследовании для оценки состояния ретинального кровотока у беременных с нарушениями углеводного обмена, в том числе с целью выявления первых признаков ДР, мы использовали именно сканы 6×6 mm и оценивали параметры кровотока в поверхностном ретинальном сплетении.

Предшествующие исследования ряда авторов выявили увеличение общего макулярного объема и толщины сетчатки у женщин к концу беременности, обусловлен-

ные увеличением количества жидкости в организме и уровня капиллярного гидростатического давления [26]. На основании чего К. Chanwimol предположил, что ретинальные сосуды должны находиться в состоянии вазодилатации во время беременности из-за увеличения объема циркулирующей крови и гормональных изменений [5]. В то же время Р. Soma-Pillay et al. установили, что при беременности периферические артерии сужаются, а вены расширяются в ответ на повышение объема циркулирующей крови и увеличение концентрации оксида азота [27].

Исследования сосудистого статуса у беременных в основном касаются третьего триместра и проводятся на фоне пика изменений гормонального фона. К. Chanwimol et al. с помощью ОКТ-А исследовали изменения ретинальных сосудов у беременных в третьем триместре и выявили значительное снижение сосудистой плотности в поверхностном сплетении во всех сканах и назальном подполе ETDRS, свидетельствующее о вазоконстрикции. В глубоком сплетении плотность сосудов была выше во всех квадрантах и повышенной в парафовеальном, темпоральном и нижнем поле ETDRS, что было обусловлено вазодилатацией. Значимые отличия в отношении ФАЗ в сравнении с небеременными пациентками отсутствовали [5].

Данные литературы о фиксируемых на ОКТ-А изменениях ФАЗ и ретинальной перфузии при СД без ДР, а также при ДР, особенно на доклинической ее стадии и при непролиферативной ДР (НПДР), достаточно проти-

воречивы. Ряд исследований указывают на асимметрию и расширение ФАЗ [1, 28], появление зон ретиальной неперфузии, примыкающих к ФАЗ [1], снижение плотности поверхностного ретиального сплетения [19]. Другие авторы, напротив, свидетельствуют об отсутствии изменений в состоянии сосудов сетчатки у пациентов с СД без ДР в поверхностном и в глубоком сплетении, также в форме и границах ФАЗ [22, 28].

S.A. Agemy et al. высказывались о возможности диагностики субклинической ДР по появлению участков неперфузии, а также о прогрессивном уменьшении плотности зон капиллярной перфузии при утяжелении течения ДР: от нормы к мягкой, умеренной, тяжелой НПДР и к пролиферативной ДР (ПДР) [8]. В нашем исследовании у двух пациенток с СД1 без офтальмоскопических признаков ДР применение ОКТ-А позволило выявить зоны неперфузии в заднем полюсе, которые были нами расценены как субклинические признаки ДР. Полученные данные стали основой для активного динамического наблюдения за данными пациентками.

F.F. Conti et al. в глазах пациентов с НПДР и ПДР выявили значительное снижение общей и парафовеальной плотности хориокапилляров в сравнении с контролем. Однако только в глазах с ПДР они отмечали значимое снижение плотности ретиальных сосудов и расширение ФАЗ [29]. В то же время В.В. Нероев и соавт. наблюдали достоверное снижение плотности кровотока в поверхностной капиллярной сети и расширение ФАЗ у всех пациентов с СД, в том числе с отсутствием ДР, по сравнению с группой контроля [19]. Данные об ухудшении ретиальной перфузии при ДР подтверждаются результатами исследований О.Л. Фабрикантова и соавт. [30]. М.М. Goudot et al. также отмечают уменьшение парафовеальной и перифовеальной плотности сосудов у пациентов с ДР, что, по их мнению, имеет большое значение в определении прогноза течения заболевания [22].

Важно отметить существование проблемы анализа размеров ФАЗ по данным ОКТ-А в связи с высокой индивидуальной вариабельностью этого параметра [19]. Большинство исследователей считают, что площадь ФАЗ в большей степени подходит для оценки динамических изменений, в частности ее увеличения при прогрессировании заболевания [23, 29].

В нашем исследовании значимых различий в значениях ОПС и ПФАЗ в группах беременных с СД, ГД и с физиологической беременностью выявлено не было. Однако значения показателя ФПС в поверхностном ретиальном сплетении были значимо меньше у беременных с СД в сравнении с беременными с ГД и группой контроля. Причем значимой разницы в значениях данного параметра у беременных с СД без ДР и с ДР выявлено не было. Это позволяет предположить изменение состояния микрососудистой регуляции на уровне сетчатки вследствие длительного хронического нарушения углеводного обмена у пациенток с СД. Нельзя также исключить развития субклинической микроангиопатии у беременных с СД без признаков ДР на фоне изменений гормонального статуса, приводящих к фазовому изменению гликемического контроля. Снижение фовеальной перфузии при отсутствии расширения ФАЗ может являться предиктором манифестации и прогрессирования ДР у беременных с СД.

У пациенток с ГД нарушения гликемического статуса имеют преходящий, относительно кратковременный характер и, вероятно, не успевают запустить патологические микрососудистые реакции. В связи с чем показатели ретиального кровотока у беременных с ГД не отличаются от здоровых беременных с физиологическим течением беременности, а также не отмечается значимых различий данных параметров у пациенток с различными сроками развития ГД.

Итак, ОКТ-А — это прогрессивный неинвазивный метод исследования, играющий важнейшую роль в выявлении изменений ретиального кровотока у беременных с нарушениями углеводного обмена, способствующий диагностике манифестации и прогрессирования ДР. На следующем этапе необходимо углубленное исследование состояния ретиального кровотока в группе беременных с СД, в частности, оценка его изменений по триместрам, изучение различий состояния поверхностного и глубокого ретиальных сплетений, влияния проведенной лазеркоагуляции сетчатки на значения изучаемых параметров.

ВЫВОДЫ

Выявлено значимое снижение фовеальной плотности сосудов в поверхностном ретиальном сплетении у беременных с СД в сравнении с беременными с гестационным диабетом и здоровыми беременными с физиологическим течением беременности при отсутствии значимой разницы общей плотности сосудов и площади фовеальной аваскулярной зоны в поверхностном ретиальном сплетении.

У беременных с различными сроками развития ГД не было выявлено значимых отличий ОПС, ФПС и ПФАЗ в поверхностном ретиальном сплетении.

У беременных, страдающих СД, как при отсутствии, так и при наличии ДР не отмечалось значимых отличий ОПС, ФПС и ПФАЗ в поверхностном ретиальном сплетении.

ОКТ-А способствует выявлению зон ретиальной неперфузии в заднем полюсе глаза у беременных с СД при отсутствии офтальмоскопических признаков диабетической ретинопатии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. de Carlo T.E., Chin A.T., Bonini Filho M.A., et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2364–2370. doi: 10.1097/IAE.0000000000000882
2. Ishibazawa A., Nagaoka T., Takahashi A., et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am. J. Ophthalmol.* 2015;160(1):35–44. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.021
3. Jia Y., Tan O., Tokayer J., et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt. Express*. 2012;20(4):4710–4725. doi: 10.1364/OE.20.004710
4. Koustenis A.Jr., Harris A., Gross J., et al. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br. J. Ophthalmol.* 2017;101(1):16–20. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309389

5. Chanwimol K., Balasubramanian S., Nassisi M.G., et al. Retinal vascular changes during pregnancy detected with optical coherence tomography angiography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(7):2726–2732. doi: 10.1167/iovs.19-26956
6. Ouzounian J.G., Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol. Clin.* 2012;30(3):317–329. doi: 10.1016/j.ccl.2012.05.004
7. Provis J.M., Hendrickson A.E. The foveal avascular region of developing human retina. *Arch. Ophthalmol.* 2008;126(4):507–511. doi: 10.1001/archophth.126.4.507
8. Conrad K.P. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin. Nephrol.* 2011;31(1):15–32. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.003
9. Gant N.F., Worley R.J., Everett R.B., MacDonald P.C. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int.* 1980;18(2):253–258. doi: 10.1038/ki.1980.133
10. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев С.Н. и др. Состояние показателей ангио-ОКТ макулярной зоны у беременных женщин с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием фактора эндотелиальной дисфункции, их значение для прогнозирования сосудистой ретиальной патологии в постродовом периоде. *Офтальмохирургия.* 2019;(3):63–71. [Kolenco O.V., Sorokin E.L., Khodzhaev N.S., et al. The state of indicators of the angio-OCT of the macular area in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of the factor of endothelial dysfunction, their importance for predicting vascular retinal pathology in the postpartum period. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2019;(3):63–71. (In Russ.).] doi: 10.25276/0235-4160-2019-3-63-71
11. Иойлева Е.Э., Сафоненко А.Ю. Тактика лечения нейроретинопатии вследствие тяжелой преэклампсии. *Российская детская офтальмология.* 2017;(4):20–3. [Ioyleva E.E., Safonenko A.Yu. Tactics of neuro-retinopathy treatment as a result of severe preeclampsia. *Russian ophthalmology of children.* 2017;(4):20–23. (In Russ.)]
12. Motulsky E., Zheng F., Liu G., et al. Swept-source OCT angiographic imaging of a central retinal vein occlusion during pregnancy. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. Retina.* 2018;49(3):206–208. doi: 10.3928/23258160-20180221-09
13. Best R.M., Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(3):249–51. doi: 10.1136/bjo.81.3.249
14. Egan A.M., McVicker L., Heerey A., et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J. Diabetes Res.* 2015;2015:310239. doi: 10.1155/2015/310239
15. Боровик Н.В. Влияние беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. СПб.; 2010. [Borovik N.V. Vliyaniye beremennosti na mikrososudistyye oslozhneniya sakharnogo diabeta. [Dissertation abstract]. SPb.; 2010. (In Russ.)]
16. Spaide R.F., Klancnik J.M., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(1):45–50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616
17. Agemy S.A., Sripsema N.K., Shah C.M. et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina.* 2015;35(11):2353–2363. doi: 10.1097/IAE.0000000000000862
18. Bresnick G.H., Condit R., Syrjala S., et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(9):1286–1293. doi: 10.1001/archophth.1984.01040031036019
19. Нероев В.В., Охочимская Т.Д., Фадеева В.А. ОКТ-ангиография в диагностике диабетической ретинопатии. Точка зрения. Восток – Запад. 2016;(1):111–113. [Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. OCT angiography in diabetic retinopathy diagnosis. Point of view. East – West. 2016;(1):111–113. (In Russ.)]
20. Carpineto P., Mastropasqua R., Marchini G., et al. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br. J. Ophthalmol.* 2016;100(5):671–676. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307330
21. Ho J., Dans K., You Q., et al. Comparison of 3 mm × 3 mm versus 6 mm × 6 mm optical coherence tomography angiography scan sizes in the evaluation of non-proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2019;39(2):259–264. doi: 10.1097/IAE.0000000000001951
22. Goudot M.M., Sikorav A., Semoun O. et al. Parafoveal OCT angiography features in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy: a qualitative and quantitative analysis. *J Ophthalmol.* 2017;2017:8676091. doi: 10.1155/2017/8676091
23. Бурнашева М.А., Мальцев Д.С., Куликов А.Н. Персонализированная оценка площади фовальной аваскулярной зоны с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии. Современные технологии в офтальмологии. 2017;(7):19–21. [Burnasheva M.A., Maltsev D.S., Kulikov A.N. Personalized assessment of the area of the foveal avascular zone using optical coherence tomography-angiography. Modern technologies in ophthalmology. 2017;(7):19–21. (In Russ.)]
24. Durbin M.K., An L., Shemonski N.D., et al. of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(4):370–376. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0080
25. Scarinci F., Nesper P.L., Fawzi A.A. Deep retinal capillary non-perfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am. J. Ophthalmol.* 2016;168:129–138. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.002
26. Oian P., Maltau J.M. Calculated capillary hydrostatic pressure in normal pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;157(1):102–106. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80355-1
27. Soma-Pillay P., Nelson-Piercy C., Tolppanen H., Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc. J. Afr.* 2016;27(2):89–94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021
28. Arend O., Wolf S., Jung F., Bertram B. et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br. J. Ophthalmol.* 1991;75(9):514–518. doi: 10.1136/bjo.75.9.514
29. Conti F.F., Qin V.L., Rodrigues E.B., et al. Choriocapillaris and retinal vascular plexus density of diabetic eyes using split-spectrum amplitude decorrelation spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103(4):452–456. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311903
30. Фабрикантов О.Л., Проничкина М.М., Яблокова Н.В., Овсянникова Н.В. Инновационные возможности неинвазивной прижизненной оценки состояния сосудов микроциркуляторного ложа при диабетической ретинопатии. Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета. 2018;(4):41–45. [Fabrikantov O.L., Pronichkina M.M., Yablokova N.V., Ovsyannikova N.V. Innovative capabilities of non-invasive vital assessment of vascular status of microcirculatory bed in diabetic retinopathy. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2018;(4):41–45. (In Russ.).] doi: 10.19163/1994-9480-2018-4(68)-41-45.

Информация об авторах:

Сорокин Евгений Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, профессор кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, orcid.org/0000-0002-2028-1140;

Помыткина Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, ассистент кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, naukakhvmtk@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3757-8351;

Пашенцев Ярослав Евгеньевич — младший научный сотрудник Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, orcid.org/0000-0001-5446-0633

About authors:

Sorokin Evgenii Leonidovich — Med.Sc.D., Prof., Deputy Head for Scientific Work of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Prof. of the General and Clinical Surgery Department of the Far Eastern State Medical University, orcid.org/0000-0002-2028-1140;



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК: 617.7

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-15-19>

Факторы риска и распространенность возрастной макулярной дегенерации по данным российского популяционного исследования в сравнительном аспекте с мировыми данными

М.М. Бикбов, И.И. Арслангареева, Р.М. Зайнуллин, Т.Р. Гильманшин, В.Ф. Мавлиева

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из наиболее распространенных причин нарушения зрения и слепоты во всем мире. По мере старения населения ВМД становится все более значимым и частым заболеванием. Патогенез этого процесса остается до конца не выясненным и в большей степени связан с генетическими факторами и влиянием окружающей среды. Настоящая статья освещает данные российского популяционного исследования о распространенности и факторах риска ВМД в сравнении с результатами мировых исследований.

Распространенность ВМД по данным единственного в России популяционного исследования Ural Eye and Medical Study (UEMS), в котором приняли участие 5899 городских и сельских жителей Республики Башкортостан в возрасте 40 лет и старше, составила 10,5 %, что оказалось ниже аналогичного показателя в Западной Европе (12,3 %), и выше, чем в Восточной Азии (7,4 %) и Африке (7,5 %). Факторами риска развития ВМД по данным UEMS являются пожилой возраст, сельский регион проживания, короткая длина оси глаза и сопутствующий сахарный диабет.

Ключевые слова: *возрастная макулярная дегенерация, популяционное исследование, распространенность, факторы риска*

Для цитирования: М.М. Бикбов, И.И. Арслангареева, Р.М. Зайнуллин, Т.Р. Гильманшин, В.Ф. Мавлиева. Факторы риска и распространенность возрастной макулярной дегенерации по данным Российского популяционного исследования в сравнительном аспекте с мировыми данными. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 15–19.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-15-19>

Автор, ответственный за переписку: Инга Ильшатовна Арслангареева, inga.gilyazova@gmail.com

Original article

Risk factors and prevalence of age-related macular degeneration according to the Russian population study in a comparative aspect with world research

M.M. Bikbov, I.I. Arslangareeva, R.M. Zainullin, T.R. Gilmanshin, V.F. Mavlieva

Ufa Eye Research Institute, Ufa

ABSTRACT

Age-related macular degeneration is one of the most common causes of visual impairment and blindness worldwide. As the population ages, AMD is becoming an increasingly significant and frequent disease. The pathogenesis of this process remains not fully elucidated and is more related to genetic factors and environmental influences. This article highlights data on the prevalence and risk factors of AMD according to the results of global population studies.

The prevalence of AMD according to the data of the only population study in Russia, the Ural Eye and Medical Study (UEMS), in which 5899 urban and rural residents of the Republic of Bashkortostan aged 40 years and older participated, was 10.5%, which was lower than the same indicator in Western Europe (12.3%), and higher than in East Asia (7.4%) and Africa (7.5%). Risk factors for AMD development according to the UEMS are older age, rural region of residence, shorter eye axial length and lower prevalence of diabetes.

Keywords: *age-related macular degeneration, population study, prevalence, risk factors*

For quoting: Bikbov M.M., Arslangareeva I.I., Zainullin R.M., Gilmanshin T.R., Mavlieva V.F. Risk factors and prevalence of age-related macular degeneration according to the Russian population study in a comparative aspect with world research. Point of view. East – West. 2023;1: 15–19. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-15-19>

Corresponding author: Inga I. Arslangareeva, inga.gilyazova@gmail.com

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной слепоты у лиц в возрасте старше 55 лет, при этом число пациентов с данным заболеванием с каждым годом неуклонно увеличивается [1]. Необратимая потеря центрального зрения в значительной степени приводит к утрате трудоспособности в различных сферах жизни, а также ведет к активному использованию ресурсов здравоохранения и значительным финансовым расходам [2, 3]. До 2013 года в мире было проведено 39 популяционных исследований, касающихся ВМД, согласно им, распространенность данной офтальмопатологии в мире в возрасте 45–85 лет в среднем составила 8,7 % [4].

Раннее выявление и лечение ВМД имеет большое значение для повышения и сохранения хорошего зрения. Однако, несмотря на рост числа пациентов с этим заболеванием, по-настоящему высокоэффективной терапии, позволяющей достигнуть стабильного и достаточно высокого функционального результата, пока не найдено. Внимание к факторам риска развития ВМД и динамическому наблюдению за пациентами указанной категории являются определяющими для своевременного лечения [5, 6].

Механизмы патогенеза ВМД все еще до конца не изучены. Фактически многофакторная природа заболевания, сложность зрительной системы, процессов старения делают ВМД социально значимой патологией, в которой правильный и своевременный диагноз является ключевым моментом. Клинически выделяют две формы этого заболевания: «сухую» (или атрофическую) и «влажную» (или неоваскулярную) [7–9]. Комитет по классификации макулярных исследований (инициатива Арнольда и Мейбл Бекман) выделяет 3 стадии ВМД в зависимости от тяжести поражения глазного дна (размера друз и пигментных аномалий), оцененных в пределах 2 диаметров диска от фовеа у лиц старше 55 лет [10]: раннюю, промежуточную и позднюю ВМД, включая географическую атрофию и неоваскулярную форму (рис. 1, 2).

Надо сказать, что единственным популяционным исследованием, определяющим распространенность и факторы риска развития ВМД в Российской Федерации (РФ), является исследование «Ural Eye and Medical Study» (UEMS). Его данные опубликованы М.М. Бикбовым с соавт. в *American Journal of Ophthalmology* в 2020 году [11]. В данном исследовании приняли участие 5899 человек — городских и сельских жителей Республики Башкортостан (РБ), соответствующих критерию от 40 лет и старше. У 4932 (83,6 %) ее участников, имеющих фотографии глазного дна с подтвержденными изображениями оптической когерентной томографии (ОКТ), проводился диагностический поиск ВМД.

Укажем, что в исследуемой популяции при условии ограничения постановки диагноза ВМД возрастом > 55 лет распространенность ее составила 520 из 4932 случаев или 10,5 %, из которых ранняя ВМД выявлена в 6,7 % случаев, промежуточная ВМД — 2,9 %, а поздняя ВМД — 0,9 % (в т.ч. географическая атрофия — 0,4 % и неоваскулярная форма ВМД — 0,5 %). Многомерный анализ показал, что более высокая распространенность ВМД была ассоциирована со старшим возрастом, сельским регионом проживания, распространенностью сахарного диа-

бета, наличием ядерной и кортикальной катаракты. Распространенность ВМД достоверно не коррелировала с системными показателями индекса массы тела, показателем физической активности, курением, распространенностью употребления алкоголя, наличием сердечно-сосудистых или цереброваскулярных нарушений в анамнезе, сывороточной концентрации печеночных ферментов, липидов и креатинина в крови, стадиями хронической почечной недостаточности.

Распространенность ВМД в исследуемой популяции лиц в возрасте 40 лет и старше была ниже, чем в ранее исследуемых аналогичных популяциях европейского происхождения, а также несколько выше популяции Восточной Азии. Общемировой метаанализ 130000 человек в возрасте от 30 до 97 лет показал следующие результаты объединенной распространенности для населения в возрасте 45–85 лет: ВМД в целом — 8,69 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,26–17,40), ранней ВМД — 8,01 % (ДИ 3,98–15,49), поздней — 0,37 % (ДИ 0,18–0,77) без существенных гендерных различий [4].

Сравнивая имеющиеся данные, например, населения европейского происхождения, приходится констатировать более высокую распространенность ВМД в целом и ранней ее стадии, в частности, по сравнению с жителями Восточной Азии (ВМД в целом — 12,3 % против 7,4 %, ранняя ВМД — 11,2 % против 6,8 %). Также надо отметить высокую распространенность ВМД в целом, ранней и поздней ее стадий в сравнении с лицами, проживающими в Африке (ВМД в целом — 12,3 % против 7,5 %, ранняя ВМД — 11,2 % против 7,1 %, поздняя ВМД — 0,5 % против 0,3 %). При этом существенных различий по распространенности между азиатами и африканцами не было [4]. В то же время для географической атрофии как формы поздней ВМД, различия ее распространенности среди европейцев (1,11 %; ДИ 0,53–2,08) в сравнении с африканцами (0,14 %; ДИ 0,04–0,45), азиатами (0,21 %; ДИ 0,04–0,87) и латиноамериканцами (0,16 %; ДИ 0,05–0,46) были значительными. Распространенность географической атрофии в российской популяции (0,4 %; ДИ 0,2–0,6) располагалась между высокими показателями у европейцев и низкими — у жителей Восточной Азии и Африки.

Сравнивая распространенность ВМД в целом и ее стадий среди различных популяционных исследований, необходимо учитывать потенциальные расхождения в определении ВМД, а также различия в применяемых технологиях обследования. Дальнейший диагностический поиск признаков ВМД в российской популяции, оцененных в пределах 2 диаметров диска от фовеа у лиц в возрасте 40 лет и старше, показал, что распространенность ВМД в целом была значительно выше (14,1 % (ДИ 13,1–15,1) против 10,5 % (ДИ, 9,7–11,4)) по сравнению с результатами для лиц в возрасте > 55 лет для ВМД в этой же популяции. Это также подчеркивает наличие изменений, характерных для данной офтальмопатологии, в относительно молодой группе людей — в возрасте от 40 до 55 лет. А также подвергает сомнению обоснованность определения ВМД в связи с возрастным пределом для лиц старше 55 лет, которое было предложено Бекман по результатам макулярных исследований.

В российской популяции была выявлена связь распространенности ВМД с рядом глазных и системных па-

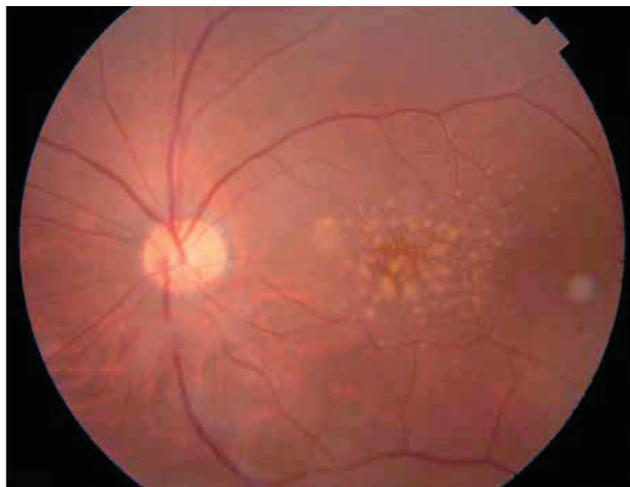


Рис. 1. Глазное дно пациента с промежуточной стадией ВМД. Мягкие и сливные друзы в центральной области сетчатки в виде светло-желтых очажков овальной, округлой или неправильной формы

Fig. 1. Fundus of a patient with an intermediate stage of AMD. Soft and draining drusen in the central region of the retina in the form of light yellow foci of oval, rounded or irregular shape

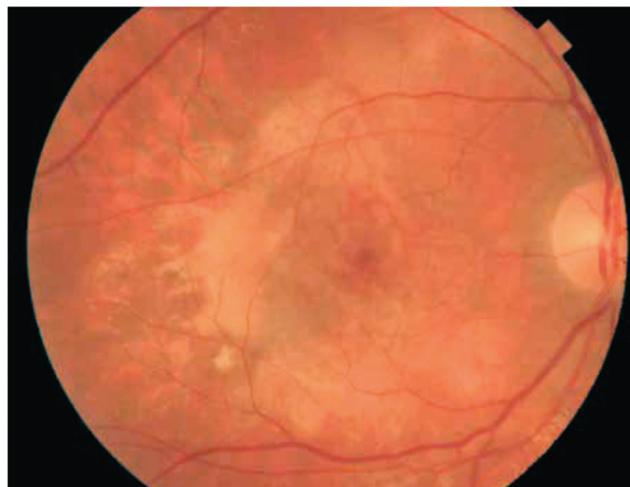


Рис. 2. Глазное дно пациента с поздней стадией ВМД. Обширный гетерогенный бледно-серый очаг в макулярной области, связанный с формированием субретинальной мембраны и отеком сетчатки. Начало формирования дисковидного рубца

Fig. 2. Fundus of a patient with late stage AMD. Extensive heterogeneous pale gray focus in the macular region associated with the formation of the subretinal membrane and retinal edema. The beginning of the formation of a discoid scar

раметров. В частности, выявленная корреляция с короткой осевой длиной глаза согласуется с данными предыдущих популяционных исследований [9, 12–14]. В то же время, установленные причины взаимосвязи между коротким передне-задним размером глаза и повышением распространенности ВМД остаются неясными. Также исследования показали, что потенциально низкая концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в миопических глазах и различия в свойствах стекловидного тела способствуют более быстрому выведению данного фактора из витреальной полости при близорукости в отличие от гиперметропических глаз, что может быть интересным с точки зрения этиологии заболевания [15]. Если предположить, что осевая длина выше нормальных значений является защитным фактором против ВМД, то мировой сдвиг в сторону миопизации молодого населения, наблюдаемый, в частности, в Восточной Азии, дает возможность прогнозировать снижение показателей распространенности ВМД по возрасту в будущем [16]. Однако необходимо принять во внимание, что связь размера миопического глаза с более низкой распространенностью ВМД была статистически слабой, в частности, по данным линейного многомерного регрессионного анализа, длина передне-задней оси не была связана с распространенностью данной офтальмопатологии [17].

Высокая распространенность ядерной катаракты была связана с низкой распространенностью ВМД. Соответствие сохранило свою статистическую значимость, когда распространенность кортикальной катаракты была исключена из многомерного анализа. Эта корреляция не описывалась в большинстве предыдущих исследований, где связь между распространенностью ВМД и любым типом катаракты обычно была статистически

незначимой [12]. Анализ подгрупп показал, что распространенность промежуточной и поздней ВМД не коррелировала с распространенностью ядерной катаракты. Распространенность операций по удалению катаракты также не имела существенной связи с распространенностью ВМД, хотя в некоторых предыдущих исследованиях были зарегистрированы что значимые корреляции между распространенностью ВМД и предшествующей хирургией катаракты [16, 18].

Изучение распространенности ВМД в российской популяции показало также более высокий ее показатель в сельских районах проживания, что, например, совпадает с данными Пекинского исследования [19]. Осталось, правда, неясным, какие именно аспекты жизни в сельской местности явились причиной этого явления.

Распространенность ВМД в российской популяции достоверно не коррелировала с системными параметрами индекса массы тела, показателем физической активности, частотой употребления алкоголя, наличием сердечно-сосудистых или цереброваскулярных нарушений в анамнезе, сывороточной концентрацией печеночных ферментов, липидов и креатинина в крови, наличием хронических болезней почек, маркеров системного воспаления (скорость оседания эритроцитов, ревматоидный фактор, С-реактивный белок), артериальной гипертензии. Это позволяет предположить, что наличие и тяжесть ВМД в основном не зависели от общего состояния здоровья пациентов с точки зрения сердечно-сосудистых, цереброваскулярных расстройств и иных заболеваний внутренних органов, что, впрочем, соответствует результатам предыдущих исследований [20].

В нашем исследовании питание пациентов не было связано с распространенностью ВМД. Число участников с неоваскулярной ВМД было слишком маленьким, что-

бы оценить связь между питанием и распространенностью данной формы ВМД. Однако в ряде исследований распространенность ВМД была взаимосвязана с пищей, например, в Азиатском исследовании [21]. Так, согласно данным E.W. Chong с соавт., диета с низким содержанием трансненасыщенных жиров и высоким содержанием омега-3 жирных кислот и оливкового масла коррелировала со сниженным риском развития ВМД [22].

В российском исследовании не была связана с распространенностью ВМД и потеря слуха, тогда как в Турции такая взаимосвязь была установлена [23].

Интересно, что в отличие от предыдущих исследований, распространенность ВМД любого типа существенно не коррелировала с распространенностью и длительностью курения [24].

В российском исследовании распространенность ВМД не коррелировала с распространенностью псевдоэкзофолий хрусталика, но такая взаимосвязь была отмечена в популяционном исследовании населения о. Крит в Греции [25].

В нашем исследовании ВМД была диагностирована на основе фотографий глазного дна, подтвержденных изображениями оптической когерентной томографии при достаточной прозрачности оптических сред. Для оценки использовались клинические рекомендации [26].

Также участникам не задавался вопрос о потреблении рыбы, учитывая ранние сообщения, что этот факт связан со снижением риска развития ВМД. Однако из-за того, что исследуемый регион находится вдали от морей, а реки в нем скованы льдом приблизительно в течение 4–5 месяцев в году, потребление рыбы здесь могло быть относительно низким.

Большинство участников исследования с неоваскулярным типом ВМД получали терапию препаратами-ингибиторами анти-VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), вводимых интравитреально. Такая терапия, которая включена в программу обязательного медицинского страхования в Республике Башкортостан, могла изменить появление ВМД в парных глазах. Однако маловероятно, что терапия оказала влияние на результаты данного исследования, поскольку неоваскулярный тип ВМД определялся независимо от того, имелась ли фактически экссудация или нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ВМД у населения России в возрасте 40 лет и старше составила 10,5 % и оказалась ниже аналогичного показателя в Западной Европе (12,3 %), и выше, чем в Восточной Азии (7,4 %) и Африке (7,5 %). Факторами риска развития ВМД, по данным российского популяционного исследования, являются пожилой возраст, сельский регион проживания, короткая длина оси глаза и сопутствующий сахарный диабет.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pennington K.L., DeAngelis M.M. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular

- disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:34. <https://doi.org/10.1186/s40662-016-0063-5>
2. Flaxman S.R., Bourne R.R., Resnikoff S., et al. On behalf of the Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global Causes Of Blindness And Distance Vision Impairment 1990–2020: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:1221–1234. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
3. Cruess A.F., Zlateva G., Xu X., et al. Economic Burden Of Bilateral Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Multi-Country Observational Study. *Pharmacoeconomics*. 2008;1:57–73. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826010-00006>
4. Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global Prevalence Of Age-Related Macular Degeneration And Disease Burden Projection For 2020 And 2040: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;106–116. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
5. Armstrong R.A., Mousavi M. Overview Of Risk Factors For Age-Related Macular Degeneration (AMD). *J. Stem. Cells*. 2015;3:171–191.
6. Yeoh J., Sims J., Guymer R.H. A Review Of Drug Options In Age-Related Macular Degeneration Therapy And Potential New Agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;2355–2368. <https://doi.org/10.1517/14656566.7.17.2355>
7. Khandhadia S., Cherry J., Lotery A.J. Age-Related Macular Degeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012;15–36. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0653-2_2
8. Cook H.L., Patel P.J., Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br. Med. Bull.* 2008;127–149. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn012>
9. Ikram M.K., Leeuwen R.V., Vingerling J.R., et al. Between Refraction And Prevalent As Well As Incident Age-Related Maculopathy: The Rotterdam Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:3778–3782. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0120>
10. Ferris F.L., Wilkinson C.P., Bird A., et al. Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical Classification Of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:844–851. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.036>
11. Bikbov M.M., Zainullin R.M., Gilmanshin T.R., et al. Prevalence and associated factors of age-related macular degeneration in a Russian population: the Ural Eye and Medical Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;210:146–157. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.10.004>
12. Xu L., Li Y., Zheng Y., Jonas J.B. Associated Factors For Age Related Maculopathy In The Adult Population In China: The Beijing Eye Study. *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90:1087–1090. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.096123>
13. Cheung C.M., Tai E.S., Kawasaki R., et al. Prevalence Of And Risk Factors For Age-Related Macular Degeneration In A Multiethnic Asian Cohort. *Arch. Ophthalmol.* 2012;130:480–486. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2011.376>
14. Jonas J.B., Nangia V., Kulkarni M., et al. Factors Associated With Early Age-Related Macular Degeneration In Central India. The Central India Eye And Medical Study. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:185–191. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02316.x>
15. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M., Findeisen P. Vegf And Refractive Error. *Ophthalmology*. 2010;117:2234. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.006>
16. Morgan I.G., Ohno-Matsui K., Saw S.M. Myopia. *Lancet*. 2012;379:1739–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60272-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60272-4)
17. Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R. et al. Axial Length And Its Associations In A Russian Population: The Ural Eye And Medical Study. *Plos. One*. 2019;14:1021–1186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211186>
18. Klein R., Klein B.E., Wong T.Y., et al. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2002;120:1551–1558. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.11.1551>
19. Nassisi M., Lei J., Abdelfattah N.S., Karamat A., et al. OCT risk factors for development of late age-related macular degeneration in the fellow eyes of patients enrolled in the HARBOR study. *Ophthalmology*. 2019;126:1667–1674. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.05.016>

20. Cipriani V., Hogg R.E., Sofat R., et al. European Eye (EUREYE) Study Group. Association of C-reactive protein genetic polymorphisms with late age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:909-916. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.2191>
21. Chiu C.J., Chang M.L., Zhang F.F., et al. The relationship of major American dietary patterns to age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;158:118-127. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.04.016>
22. Chong E.W.T., Robman L.D., Simpson J.A., et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2009;127:674-680. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.60>
23. Bozkurt M.K., Ozturk B.T., Kerimoglu H., et al. Association of age-related macular degeneration with age-related hearing loss. *J. Laryngol. Otol.* 2011;125:231-235. <https://doi.org/10.1017/S0022215110002604>
24. Chakravarthy U., Augood C., Bentham G.C., et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology.* 2007;114:1157-1163. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.09.022>
25. Kozobolis V.P., Detorakis E.T., Tsilimbaris M.K., et al. Correlation between age-related macular degeneration and pseudoexfoliation syndrome in the population of Crete (Greece). *Arch. Ophthalmol.* 1999;117:664-669. <https://doi.org/10.1001/archophth.117.5.664>
26. Holz F.G., Sadda S.R., Staurengi G., et al. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from classification of atrophy consensus meetings. *Ophthalmology.* 2017;124:464-478. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.002>

Информация об авторах

Бикбов Мухаррам Мухтарамович — д.м.н., профессор, директор Уф НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>;

Зайнуллин Ринат Мухаметович — к.м.н., зав. отделением витреоретинальной и лазерной хирургии Уф НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, [rinatmedical@mail.ru](https://orcid.org/0000-0002-2357-0968), <https://orcid.org/0000-0002-2357-0968>;

Гильманшин Тимур Риксович — к.м.н., заведующий лабораторией патологии макулярной области Уф НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, [timdoct@bk.ru](https://orcid.org/0000-0002-3896-2630), <https://orcid.org/0000-0002-3896-2630>;

Арслангареева Инга Ильшатовна — научный сотрудник отделения витреоретинальной и лазерной хирургии Уф НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, [inga.gilyazova@gmail.com](https://orcid.org/0000-0001-5537-4278), <https://orcid.org/0000-0001-5537-4278>;

Мавлиева Венера Фанисовна — научный сотрудник отделения витреоретинальной и лазерной хирургии Уф НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, [venera-kireeva@yandex.ru](https://orcid.org/0000-0001-9299-8768), <https://orcid.org/0000-0001-9299-8768>.

About the authors

Bikbov Mukharram Mukhtaramovich — MD, Professor, Director of the Ufa Eye Research Institute, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>;

Zainullin Rinat Mukhametovich — Candidate of Medical Sciences, Head. Department of vitreoretinal and laser Surgery of the Ufa Eye Research Institute, [rinatmedical@mail.ru](https://orcid.org/0000-0002-2357-0968), <https://orcid.org/0000-0002-2357-0968>;

Gilmanshin Timur Riksovich — Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Pathology of the macular region of the Ufa Eye Research Institute, [timdoct@bk.ru](https://orcid.org/0000-0002-3896-2630), <https://orcid.org/0000-0002-3896-2630>;

Arslangareeva Inga Ilshatovna — Researcher at the Department of Vitreoretinal and Laser Surgery of the Ufa Eye Research Institute, [inga.gilyazova@gmail.com](https://orcid.org/0000-0001-5537-4278), <https://orcid.org/0000-0001-5537-4278>;

Mavlieva Venera Fanisovna — Researcher at the Department of Vitreoretinal and Laser Surgery of the Ufa Eye Research Institute, [venera-kireeva@yandex.ru](https://orcid.org/0000-0001-9299-8768), <https://orcid.org/0000-0001-9299-8768>.

Вклад авторов:

М.М. Бикбов — концепция и дизайн исследования, консультирование;

И.И. Арслангареева — сбор и обработка материала, написание текста;

Р.М. Зайнуллин — написание текста, редактирование;

Т.Р. Гильманшин — обработка материала, редактирование;

В.Ф. Мавлиева — сбор материала.

Authors' contribution:

M.M. Bikbov — concept and design of the study, consulting;

I.I. Arslangareeva — collection and processing of material, writing the text;

R.M. Zainullin — text writing, editing;

T.R. Gilmanshin — material processing, editing;

V.F. Mavlieva — material collection

Финансирование: авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

Поступила: 17.11.2022
Переработана: 08.12.2022
Принята к печати: 21.12.2022

Originally received: 17.11.2022
Final revision: 08.12.2022
Accepted: 21.12.2022



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК: 617.735

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-20-25>

Клиническая эффективность лечения диабетического макулярного отека в авитричных глазах путем применения анти-VEGF терапии

Н.В. Помыткина^{1,2}, Я.Б. Лебедев¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}, М.В. Пшеничников¹, Я.Е. Пашенцев¹

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК» «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

РЕФЕРАТ

Цель. Исследование эффективности анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека (ДМО) в авитричных глазах. **Материал и методы.** Обследовано 34 пациента (38 глаз) с авитрией и ДМО на фоне препролиферативной диабетической ретинопатии (ППДР) (18 глаз) и пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) (20 глаз) (основная группа). Группу сравнения составили 40 пациентов (40 глаз) с нативным стекловидным телом и ДМО на фоне ППДР (20 глаз) и ПДР (20 глаз). Интравитреальное введение 0,5 мг «Луцентиса» (ИВВЛ) проводилось по схеме «три ежемесячные инъекции», далее — в режиме «по потребности». **Результаты.** Полный регресс ДМО в авитричных глазах произошел в 74 % случаев; в глазах с нативным стекловидным телом — в 75 %. Продолжительность послеоперационной реакции в глазах с авитрией составила до 10–14 дней, в сравнении с 1–3 днями в глазах с нативным стекловидным телом. Результаты исследования показали, что у пациентов с ДМО на фоне ППДР количество ИВВЛ было значимо меньше, чем при ПДР. **Заключение.** Наличие локальной отслойки нейроэпителия на фоне диффузного ДМО является прогностически благоприятным фактором для проведения анти-VEGF терапии. Эффективность ИВВЛ при лечении ДМО сопоставима в глазах с нативным стекловидным телом и авитрией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический макулярный отек, препролиферативная диабетическая ретинопатия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, авитрия, интравитреальное введение луцентиса

Для цитирования: Клиническая эффективность лечения диабетического макулярного отека в авитричных глазах путем применения анти-VEGF терапии. Н.В. Помыткина, Я.Б. Лебедев, Е.Л. Сорокин, М.В. Пшеничников, Я.Е. Пашенцев. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 20–25. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-20-25>

Автор, ответственный за переписку: Наталья Викторовна Помыткина, naukakhvmtk@mail.ru

Original article

Clinical efficacy of anti-VEGF therapy in treatment of diabetic macular edema in eyes with vitreous loss

N.V. Pomytkina^{1,2}, Ya.B. Lebedev¹, E.L. Sorokin^{1,2}, M.V. Pshenichnov¹, Ya.E. Pashentsev¹

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk, Russian Federation

²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To analyze clinical efficacy of anti-VEGF therapy for diabetic macular edema (DME) in eyes with vitreous loss. **Material and methods.** 34 patients (38 eyes) with vitreous loss and DME were examined: on the background of pre-proliferative diabetic retinopathy (PPDR) (18 eyes) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) (20 eyes) (the main group). The comparison group consisted of 40 patients (40 eyes) with native vitreous body and DME on the background of PPDR (20 eyes) and PDR (20 eyes). Intravitreal injection of Lucentis 0.5 mg (IVIL) was carried out according to scheme «three monthly injections», then — to scheme «on demand». **Results.** Complete regression of DME in eyes with vitreous loss occurred in 74 % of cases; in eyes with native vitreous body — in 75 %. The duration of postoperative reaction in the study revealed, that number of IVIL was significantly less in patients with DME on the background of PPDR, than with PDR. **Conclusions.** The presence of local neuroepithelial detachment on the background of diffuse DME is prognostically favorable factor for anti-VEGF therapy. The effectiveness of IVIL in treatment of DME is comparable in eyes with native vitreous body and vitreous loss.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic macular edema, pre-proliferative diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy, vitreous loss, Lucentis intravitreal injection

For quoting: N.V. Pomytkina, Ya.B. Lebedev, E.L. Sorokin, M.V. Pshenichnov, Ya.E. Pashentsev. Clinical efficacy of anti-VEGF therapy in treatment of diabetic macular edema in eyes with vitreous loss. Point of view. East – West. 2023;1: 20–25. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-20-25>

Corresponding author: Natalia V. Pomytkina, naukakhvmtk@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из главных причин необратимой потери зрения у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), является диабетический макулярный отек (ДМО). Повышенный риск его формирования составляют такие факторы, как длительность течения СД более 10 лет, нефропатия, неадекватный контроль артериального давления, гликемии, расстройства липидного обмена, ожирение [1–4].

Спустя 5 лет после дебюта СД 1-го типа диабетическая ретинопатия (ДР) возникает, по данным исследовательской группы Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), у 20 % пациентов. С увеличением продолжительности течения СД значительно возрастает риск развития ДР: спустя 10 лет она выявляется у 60 % пациентов, через 20–30 лет — практически у всех пациентов. Это сопровождается полной потерей зрения у каждого 30-го пациента. При СД 2-го типа прослеживается примерно аналогичная картина: через 20 лет ДР формируется в 75 % случаев, из их числа не менее 20 % пациентов приходится на ее наиболее тяжелую пролиферативную стадию [1, 3, 5].

Формирование ДМО варьирует по частоте от 2,1 до 84 % случаев и зависит от типа СД, его длительности. При СД 1-го типа ДМО формируется в течение 9 лет в 27 % случаев, при СД 2-го типа его частота также возрастает с увеличением длительности диабета: с 3 % при длительности менее 5 лет до 28 % при длительности от 20 лет и более [6, 7].

Центральный или диффузный макулярный отек является показанием к проведению анти-VEGF терапии [8–10], блокирующей ключевой фактор его патогенеза – сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF (vascular endothelial growth factor) [8, 11–14].

В РФ с этой целью используется ранибизумаб (Луцентис®, Novartis Pharma AG, Швейцария). Это генно-инженерный гуманизированный антигенсвязывающий фрагмент антитела к VEGF, блокирующий все изоформы VEGF-A. Эффективность его применения при ДМО подтверждена рандомизированными многоцентровыми исследованиями RESOLVE, RESTORE и DRRCR.net [15–20]. Данная терапия позволяет стабилизировать или улучшить зрительные функции.

Наличие пролиферативной ДР (ПДР) тяжелой стадии в сочетании с ДМО как с тракционным компонентом, так и без него, является показанием к витрэктомии с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) [21–24]. Но ее выполнение не всегда приводит к редукции макулярного отека, который может не только сохраняться, но и прогрессировать, несмотря на положительный эффект операции.

Собственный клинический опыт показал, что интраокулярное введение ранибизумаба оказывает положительный эффект на регресс ДМО после проведения витрэктомии с пилингом ВПМ [25, 26].

Тем не менее, мы не осуществляли целенаправленную сравнительную оценку эффективности анти-VEGF терапии в глазах с ДМО после проведенной витрэктомии с пилингом ВПМ.

ЦЕЛЬ

Клиническая оценка целесообразности выполнения анти-VEGF терапии в авитричных глазах с наличием ДМО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал был представлен 38 глазами 34 пациентов. Всем им было выполнено эндовитреальное вмешательство по поводу ПДР, но у них сохранялся ДМО. Возраст пациентов составил от 33 до 68 лет (в среднем 58 ± 9 лет). Мужчин было 10, женщин — 24. СД 1-го типа имел место у 10 пациентов (29 %), СД 2-го типа — у 24 (71 %), в том числе у 16 — вторичный инсулинозависимый. Средняя продолжительность СД составила $12,4 \pm 4,1$ года (от 5 до 20 лет). Все пациенты были не компенсированы по уровню гликемии, средний уровень сахара крови у них составлял $8,1 \pm 4,3$ ммоль/л. Эти пациенты составили основную группу.

На 18 глазах (18 пациентов) имела место тяжелая непролиферативная – препролиферативная ДР (ППДР) с диффузным ДМО с тракционным компонентом. У 14 пациентов ранее проводилась лазеркоагуляция сетчатки.

В 20 глазах 16 пациентов имела место ПДР с диффузным ДМО. Из них в 14 глазах 14 пациентов имел место гемофтальм и глиоз диска зрительного нерва и аркад. В 4 глазах 4 пациентов ДМО имел тракционный характер. В 5 глазах 5 пациентов был выявлен рубец радужки.

На всех глазах перед проведением анти-VEGF терапии было проведено эндовитреальное вмешательство, сочетавшееся с эндолазеркоагуляцией зон ишемии и дефектов сетчатки в 14 глазах. Операция во всех случаях завершилась тампонадой силиконовым маслом, сохранявшейся в течение 2–5 месяцев. В 26 глазах через месяц после хирургии была проведена панретинальная лазеркоагуляция сетчатки.

Интравитреальное введение 0,5 мг «Луцентиса» проводилось по стандартной схеме: три ежемесячные инъекции, далее в режиме «по потребности». Оно было выполнено во всех 38 глазах спустя 1–2 месяца после удаления силикона. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 6 лет.

Группу сравнения составили 40 глаз 40 пациентов с ДМО на фоне ППДР (20 глаз – 50 %) и ПДР (20 глаз – 50 %) с нативным стекловидным телом. Среди них было 28 женщин и 12 мужчин. У 38 пациентов (95 %) имел место СД 2-го типа. 24 пациентам (60 %) ранее проводилась лазеркоагуляция сетчатки, 16 пациентам (40 %) ранее лечение не получали. Все пациенты группы сравнения также были не компенсированы по уровню гликемии, средний уровень сахара крови у них составлял $8,9 \pm 1,9$ ммоль/л.

Пациентам группы сравнения проводилось интравитреальное введение 0,5 мг «Луцентиса» по стандартной схеме: три ежемесячные инъекции, далее — в режиме «по потребности» до регресса ДМО. Период наблюдения также составил от 6 месяцев до 6 лет.

Всем пациентам проводилась фоторегистрация со-

стояния глазного дна на фундус-камере Visucam 500 Carl Zeiss (Германия). Динамика ДМО оценивалась методом оптической когерентной томографии (ОКТ) на приборе Cirrus HD-OCT Model 5000 (Германия) с использованием протокола сканирования Macular Cube 512×128. Толщина сетчатки в фовеальной области исследовалась с помощью протокола Macular Thickness Analysis. Обследование проводилось до начала анти-VEGF терапии, на промежуточных этапах перед ведением люцентиса и через 1 месяц после завершения лечения.

Использовалась клиническая классификация ДР Е. Kohner и М. Porta.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Количественные признаки сравнивались с использованием критерия У Манна — Уитни. Критический уровень значимости равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех 38 глазах пациентов основной группы после эндовитреального вмешательства имел место диффузный ДМО. Так, в 20 глазах (53 %), по данным ОКТ, имела место локальная отслойка нейрорепителлия (ОНЭ), в 22 глазах (58 %) отек имел кистозный характер. Исходная толщина сетчатки в фовеа составляла от 430 до 840 мкм, в среднем 645 ± 126 мкм.

Острота зрения у пациентов основной группы в глазах с ППДР была в пределах от 0,05 до 0,3 с/к; с ПДР — от светоощущения с правильной проекцией света до 0,2 с/к. Средний уровень внутриглазного давления составлял $21 \pm 2,3$ мм рт. ст. (от 18 до 26 мм рт. ст.).

В группе сравнения у всех 40 пациентов (40 глаз) имел место диффузный ДМО. В 28 глазах (70 %) отмечалась локальная ОНЭ, в 30 глазах (75 %) отек имел кистозный характер.

Острота зрения у пациентов группы сравнения в глазах с ППДР до начала лечения была в пределах от 0,04 до 0,5 с/к; с ПДР — от 0,01 с/к до 0,4 с/к. Средний уровень внутриглазного давления составлял $20 \pm 2,6$ мм рт. ст. (от 16 до 24 мм рт. ст.).

В основной группе в 10 глазах с ППДР для достижения регресса ДМО были выполнены 3 интравитреальные инъекции «Луцентиса», в 8 глазах — 6 инъекций, в среднем — 4,3 инъекций/глаз. У пациентов с ПДР в 10 глазах было выполнено 6 интравитреальных инъекций «Луцентиса», в 8 глазах — 8 инъекций, в 2 глазах — 10 инъекций, в среднем — 7,2 инъекций/глаз. В среднем пациентам основной группы было произведено 5,8 инъекций/глаз. Таким образом, у пациентов основной группы с ДМО на фоне ППДР среднее количество инъекций «Луцентиса» было значительно меньше, чем у пациентов с ПДР: 4,3 против 7,2 соответственно ($p = 0,003$).

Среди пациентов с ППДР и макулярным отеком с ОНЭ (10 глаз) в 8 глазах потребовались 3 инъекции «Луцентиса», в 2 глазах — 6 инъекций, в среднем — 3,6 инъекций/глаз. У всех пациентов с ПДР и макулярным отеком с ОНЭ (10 глаз) для достижения регресса отека потребовались 6 инъекций/глаз. У пациентов основной группы с

макулярным отеком и отсутствием ОНЭ в среднем были проведены 6,8 инъекций/глаз: у пациентов с ППДР — 5, с ПДР — 8,4 инъекций/глаз.

Таким образом, количество инъекций у пациентов основной группы с макулярным отеком и ОНЭ значительно отличалось от среднего количества инъекций при отсутствии ОНЭ (4,8 против 6,8 соответственно, $p = 0,012$).

Через 1 месяц после завершения анти-VEGF терапии острота зрения пациентов основной группы повысилась в среднем на $0,2 \pm 0,12$ (от 0,05 до 0,3) у пациентов с ППДР и на $0,1 \pm 0,05$ (от 0,02 до 0,2) — у пациентов с ПДР.

По данным ОКТ, макулярный отек регрессировал полностью в 28 глазах (74 %) — толщина сетчатки уменьшилась на 340–460 мкм, в среднем на 380 ± 37 мкм. В 10 глазах пациентов с ПДР, кистозным характером отека и отсутствием ОНЭ толщина сетчатки уменьшилась до 310–360 мкм (в среднем до 335 ± 17 мкм) на 280–350 мкм (в среднем на 315 ± 22 мкм). Помимо этого изменилась морфология отека — уменьшились высота и количество интравитреальных кист, то есть отмечался частичный регресс макулярного отека. В глазах с частичным регрессом отека впоследствии была проведена дополнительная лазеркоагуляция сетчатки.

В группе сравнения для достижения регресса макулярного отека в 12 глазах с ППДР были выполнены 3 интравитреальные инъекции «Луцентиса», в 8 глазах — 6 инъекций, в среднем 4,2 инъекций/глаз. Разница с основной группой была незначимая ($p = 0,905$). У пациентов группы сравнения с ПДР в 4 глазах были выполнены 4 интравитреальные инъекции «Луцентиса», в 6 глазах — 6 инъекций, в 4 глазах — 8 инъекций, в 4 глазах — 9 инъекций, в 2 глазах — 10 инъекций. В среднем это составило 7,0 инъекций/глаз. Разница с основной группой также оказалась незначимой ($p = 0,971$). Пациентам группы сравнения в среднем было произведено 5,6 инъекций/глаз, что не имело значимых отличий от основной группы ($p = 0,723$). У пациентов группы сравнения с макулярным отеком на фоне ППДР среднее количество инъекций «Луцентиса», также как и в основной группе, было значительно меньше, чем у пациентов с ПДР: 4,2 против 7,0 ($p = 0,005$).

При наличии ОНЭ на фоне макулярного отека у пациентов группы сравнения, также как и в основной группе, потребовалось меньшее количество инъекций «Луцентиса» в сравнении с глазами с ее отсутствием. Среди пациентов с ППДР и макулярным отеком с ОНЭ (16 глаз) в 12 глазах потребовались 3 инъекции «Луцентиса», в 4 глазах — 6 инъекций, в среднем — 3,8 инъекций/глаз. У пациентов с ПДР и макулярным отеком с ОНЭ (12 глаз) для достижения регресса отека в 4 глазах потребовались 4 инъекции, в 6 глазах — 6 инъекций, в 2 глазах — 8 инъекций, в среднем — 5,7 инъекций/глаз ($p = 0,029$). При отсутствии ОНЭ у пациентов группы сравнения в среднем было проведено 6,5 инъекций/глаз: у пациентов с ППДР — 4,6, с ПДР — 8,3. В среднем у пациентов группы сравнения с макулярным отеком и ОНЭ было произведено 4,7 инъекций/глаз, что значительно отличается от среднего количества инъекций при отсутствии ОНЭ — 6,5 инъекций/глаз ($p = 0,019$).

Через 1 месяц после завершения анти-VEGF терапии острота зрения пациентов группы сравнения повысилась

лась в среднем на $0,15 \pm 0,1$ (от 0,05 до 0,3) у пациентов с ППДР и на $0,2 \pm 0,1$ (от 0,01 до 0,3) — у пациентов с ПДР. По данным ОКТ, в группе сравнения макулярный отек регрессировал полностью в 30 глазах (75 %) — толщина сетчатки уменьшилась на 330–475 мкм, в среднем — на 398 ± 41 мкм.

В 10 глазах пациентов группы сравнения с ПДР, кистозным отеком и отсутствием ОНЭ толщина сетчатки уменьшилась до 310–360 мкм (в среднем до 338 ± 15 мкм) на 270–345 мкм (в среднем на 330 ± 16 мкм), уменьшилась высота и количество интратретинальных кист. В глазах с частичным регрессом отека впоследствии также была проведена дополнительная лазеркоагуляция сетчатки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема достижения редукции ДМО после выполненной витрэктомии при ПДР достаточно актуальна. В литературе отсутствуют четкие критерии подходов к решению данной проблемы. С данных позиций результаты проведенного исследования показали, что эндовитреальное вмешательство (авитрия) не препятствует лечебному действию «Луцентиса» при его интравитреальном введении. Так, полная редукция ДМО в авитричных глазах имела место в 74 % случаев против 75 % случаев в глазах с нативным стекловидным телом. Среднее число интравитреальных инъекций «Луцентиса» в группе авитрии составило 5,8 против 5,6 в группе с нативным стекловидным телом ($p = 0,723$). Эти данные соответствуют данным литературы.

Несмотря на то, что, по мнению ряда авторов, в авитричном глазу «Луцентис» быстро резорбируется, не оказывая должного эффекта, результаты исследований на животных моделях показывают противоположные результаты. При изучении фармакокинетики ранибизумаба в витричных и авитричных глазах кроликов отмечен схожий фармакокинетический эффект [27].

По данным авторов, изменения толщины фовеолярной сетчатки и визометрии, по сравнению с исходным уровнем, число инъекций ранибизумаба и сеансов лазеркоагуляции сетчатки вполне сопоставимы в глазах с авитрией и нативным стекловидным телом. Отмечено более медленное улучшение показателей ОКТ в авитричных глазах в течение первого года терапии [28].

Подобного мнения придерживается и ряд авторов, демонстрирующих эффективное влияние анти-VEGF терапии на благоприятные изменения морфометрического профиля макулы при ДМО. Положительными прогностическими критериями считаются наличие локальной ОНЭ, исходная большая толщина хориоидеи [13, 17, 29].

В нашем исследовании при наличии ОНЭ на фоне макулярного отека в большинстве случаев потребовалось меньшее количество инъекций «Луцентиса» в сравнении с глазами с ее отсутствием как при ППДР, так и при ПДР. У пациентов с нативным стекловидным телом с макулярным отеком и ОНЭ были произведены 4,7 инъекций/глаз в сравнении с 6,5 инъекций/глаз в глазах с отсутствием ОНЭ; в глазах с авитрией количество инъекций/глаз составило 4,8 в сравнении с 6,8 соответственно ($p = 0,012$).

Следует отметить, что при проведении анти-VEGF терапии в авитричных глазах существует риск развития гемофтальма в отдаленном периоде. Субтотальный гемофтальм произошел в 5 глазах (13 %) 4 пациентов основной группы через 12–14 месяцев после интравитреального введения «Луцентиса». В связи с отсутствием положительной динамики на фоне консервативной рассасывающей терапии гемофтальма на 3 глазах было произведено повторное эндовитреальное вмешательство с тампонадой силиконовым маслом с лечебной и социально-адаптационной целью. На 2 глазах гемофтальм регрессировал на фоне консервативного лечения. У пациентов группы сравнения в ближайшие и отдаленные сроки после завершения анти-VEGF терапии геморрагические осложнения не отмечались.

Другой особенностью оказалась более длительная послеоперационная реакция авитричных глаз после интравитреального введения «Луцентиса». Ее продолжительность составила до 10–14 дней в сравнении с 1–3 днями в глазах с нативным стекловидным телом. Купирование послеоперационной реакции у 10 пациентов (29 %) с авитрией потребовало назначения инстилляций нестероидных противовоспалительных препаратов. Подобные проявления, вероятно, были связаны с периодической травматизацией области цилиарного тела при выполнении интравитреальных инъекций на фоне длительного пролиферативного процесса в области базиса стекловидного тела, обусловленного удалением стекловидного тела при эндовитреальном вмешательстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование выявило, что интравитреальное введение «Луцентиса» при лечении ДМО в глазах с авитрией по своей клинической эффективности вполне сопоставимо с глазами с нативным стекловидным телом. Полный регресс ДМО в авитричных глазах произошел в 74 % случаев против 75 % случаев в глазах с нативным стекловидным телом. Сопоставимым оказалось и среднее число интравитреальных инъекций «Луцентиса» (5,8 против 5,6). Число интравитреальных введений «Луцентиса» у пациентов с ДМО на фоне ППДР оказалось значимо меньше, чем при ПДР. Выявлена особенность исходов интравитреального введения «Луцентиса» в авитричных глазах в виде риска геморрагических осложнений, более длительной послеоперационной воспалительной реакции глаза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кирилюк М.Л. Медикаментозное лечение и профилактика диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа. Обзор литературы и клинических исследований. Международный эндокринологический журнал. 2012;8(5):70–5. [Kirilyuk M.L. Medication and prevention of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus. Review of the literature and clinical trials. International Endocrinological Journal. 2012; 8(5):70–5. (In Russ.)]
2. Antcliff RJ., Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semin. Ophthalmol. 1999; 14(4): 223–32. doi: 10.3109/08820539909069541

3. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1801–15. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91020-X
4. White N.H., Sun W., Cleary P.A., et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010;59(5):1244–53. doi: 10.2337/db09-1216
5. Klein R., Lee K.E., Gangnon R.E., Klein B.E. The 25-Year incidence of visual impairment in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2010;117(1):63–70. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.051
6. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнулин Р.М. и др. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. Сахарный диабет. 2017;20(4):263–9. [Bikbov M.M., Fayzrahmanov R.R., Zainullin R.M. et al. Macular edema as manifestation of diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4): 263–9. (In Russ.)] doi: 10.14341/dm8328
7. Bhagat N., Grigorian R., Tutela A., Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology*. 2009;54(1):1–32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001
8. Злобин И.В., Алпатов С.А. Эффективность интравитреального введения ранибизумаба в лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;(3-1): 38–43. [Zlobin I.V., Alpatov S.A. Efficacy of intravitreal ranibizumab in treatment of diabetic macular edema. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;(3-1):38–43. (In Russ.)]
9. Нероев В.В. Современные аспекты лечения диабетического макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2012;5(1):4–7. [Neroev V.V. Current issues in the treatment of diabetic macular edema. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;5(1):4–7. (In Russ.)]
10. Muether P.S., Droege K.M., Fauser S. Vascular endothelial growth factor suppression times in patients with diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(2):179–81. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303954
11. Фокин В.П., Борискина Л.Н., Потапова В.Н., Полякова В.Р. Анализ эффективности комбинированного метода лечения при диабетическом макулярном отеке. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011;9(4):43–7. [Fokin V.P., Boriskina L.N., Potapova V.N., Polyakova V.R. Efficiency analysis of the combined approach in treatment of diabetic macular edema. *Novosibirsk State University Bulletin. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2011;9(4):43–7. (In Russ.)]
12. Nakamura S., Iwasaki N., Funatsu H., et al. of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2009;247(1):21–6. doi: 10.1007/s00417-008-0915-3
13. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes care*. 2010;33(11):2484–5. doi: 10.2337/dc10-1580
14. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С. и др. Закономерности макулярного кровотока у беременных с преэклампсией в III триместре и после родов, факторы риска развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019;(2):25–7. [Kolenko O.V., Sorokin E.L., Khodzhaev N.S. et al. Regularities of macular blood flow in pregnant women with preeclampsia in the iii trimester and after delivery, risk factors for development of vascular pathology of posterior segment of the eye. *Pacific Medical Journal*. 2019;(2):25–7. (In Russ.)] doi: 10.17238/PmJ1609-1175. 2019.2.25-28
15. Chune D.W., Heier J.S., Topping T.M., et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1706–12. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.03
16. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2011;4(1):83–93. [Shadrichev F.E., Shklyarov E.B., Grigorieva N.N. The anti-VEGF therapy use in diabetic macular edema treatment. *Ophthalmology Journal*. 2011; 4(1):83–93. (In Russ.)]
17. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222. doi: 10.1159/000458539
18. Massin P., Bandello F., Garweg J.G. et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study). A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes care*. 2010;33(11):2399–405. doi: 10.2337/dc10-0493
19. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615–25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031
20. Prünfte C., Fajnkuchen F., Mahmood S., et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(6):787–95. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307249
21. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Глазные проявления диабета. СПб.: СПб МАПО; 2004. [Balashevich L.I., Izmaylov A.S. *Glaznye proyavleniya diabeta*. SPb.: Spb MAPO; 2004. (In Russ.)]
22. Борискина Л.Н., Потапова В.Н. Современные методы лечения рецидивирующего гемофтальма и диабетического макулярного отека при пролиферативной диабетической ретинопатии на примере клинического случая. Практическая медицина. 2012;(4-2):88–91. [Boriskina L.N., Potapova V.N. Modern methods of treatment of recurrent haemophthalmos and diabetic macular edema in eyes with proliferative diabetic retinopathy: a case report. *Practical Medicine*. 2012;(4-2):88–91. (In Russ.)]
23. Шишкин М.М., Бабаева Д.Б., Шиковная Е.Ю. Проллиферативная диабетическая ретинопатия с витреопапиллярным тракционным компонентом: особенности клиники и результаты лечения. Современные технологии в офтальмологии. 2015;(1):133. [Shishkin M.M., Babaeva D.B., Shikovnaya E.Yu. Proliferative diabetic retinopathy with vitreopapillary traction components: clinical features and treatment results. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2015;1:133. (In Russ.)]
24. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М., Шиковная Е.Ю. Особенности двухэтапной хирургии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и катарактой. Практическая медицина. 2012;(4-2):149–50. [Shishkin M.M., Yuldasheva N.M., Shikovnaia E.Y. Peculiarities of two-step surgery in patients with proliferative diabetic retinopathy and cataract. *Practical Medicine*. 2012; (4-2):149–50. (In Russ.)]
25. Сорокин Е.Л., Коленко О.В., Московченко А.А., Пшеничников М.В. Доля диффузных макулярных отеков у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при первичном обращении в отдел лазерной хирургии. Современные технологии в офтальмологии. 2014;(2):81–3. [Sorokin E.L., Kolenko O.V., Moskovchenko A.A., Pshenichnov M.V. The proportion of diffuse macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus during the initial call to the department of laser surgery. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2014; (2):81–3. (In Russ.)]
26. Сорокин Е.Л., Пшеничников М.В. Значение морфометрических параметров сетчатки в прогнозировании диабетического макулярного отека у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2008;(3):18–9. [Sorokin E.L., Pshenichnov M.V. The value of morphometric parameters of the retina in predicting the debut of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2008;(3):18–9. (In Russ.)]
27. Ahn S.J., Ahn J., Park S., et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014;55(1):567–73. doi: 10.1167/iovs.13-13054
28. Bressler S.B., Melia M., Glassman A.R. et al. Ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema in eyes with vitrectomy before anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2015;35(12):2516–28. doi: 10.1097/IAE.0000000000000617
29. Rayess N., Rahimy E., Ying G.S., et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;159(1):85–91. doi: 10.1016/j.ajo.2014.09.033

Информация об авторах

Помыткина Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, ассистент кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, naukakhvmtk@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3757-8351;

Лебедев Ян Борисович — врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, orcid.org/0000-0001-7563-6757;

Сорокин Евгений Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, профессор кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, orcid.org/0000-0002-2028-1140;

Пшеничников Максим Валерьевич — кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, orcid.org/0000-0002-4879-1900.

Пашенцев Ярослав Евгеньевич — младший научный сотрудник Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, orcid.org/0000-0001-5446-0633.

About authors

Pomytkina Natalia Victorovna — Ph.D., Ophthalmologist of the Laser Surgery Department of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Assistant of the General and Clinical Surgery Department of the Far Eastern State Medical University, naukakhvmtk@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3757-8351;

Lebedev Yan Borisovich — Ophthalmologist of the Vitreoretinal Surgery Department of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, orcid.org/0000-0001-7563-6757;

Sorokin Evgenii Leonidovich — Med.Sc.D., Prof., Deputy Head for Scientific Work of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Prof. of the General and Clinical Surgery Department of the Far Eastern State Medical University, orcid.org/0000-0002-2028-1140;

Pshenichnov Maxim Valerievich — Ph.D., Deputy Head for Medical Part of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, orcid.org/0000-0002-4879-1900;

Pashentcev Iaroslav Evgen'evich — Junior Researcher of the Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, orcid.org/0000-0001-5446-0633.

Вклад авторов:

Н.В. Помыткина — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

Я.Б. Лебедев — сбор, анализ и обработка материала, написание текста; **Е.Л. Сорокин** — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

М.В. Пшеничников — редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

Я.Е. Пашенцев — сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных.

Authors' contribution:

N.V. Pomytkina — significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing the text, final approval of the version to be published;

Y.B. Lebedev — collection, analysis and processing of the material, writing the text;

E.L. Sorokin — significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version, to be published;

M.V. Pshenichnov — editing, final approval of the version to be published;

Y.E. Pashentsev — collection, analysis and processing of the material, statistical data processing.

Финансирование: авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

*Поступила: 14.11.2022
Переработана: 12.12.2022
Принята к печати: 15.12.2022*

*Originally received: 14.11.2022
Final revision: 12.12.2022
Accepted: 15.12.2022*



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК: 577.3

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-26-30>

Фотодинамическая терапия в офтальмологии

А.Р. Халимов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

В статье представлены исторические аспекты и сведения о лечении дегенеративных заболеваний роговицы с использованием методов фотодинамической терапии, включая современную технологию ультрафиолетового кросслинга роговичного коллагена. Представлены достижения научной школы Уфимского НИИ глазных болезней в области разработки и внедрения новых способов лечения кератэктазий, медицинских аппаратов и изделий для УФ кросслинга роговицы.

Ключевые слова: роговица, фотодинамическая терапия, ультрафиолетовое облучение роговицы, УФ-кросслинг роговицы

Для цитирования: А.Р. Халимов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов. Фотодинамическая терапия в офтальмологии. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 26–30. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-26-30>

Автор, ответственный за переписку: Азат Рашидович Халимов, azrakhal@yandex.ru

Original article

Photodynamic therapy in ophthalmology

A.R. Khalimov, V.K. Surkova, E.L. Usubov

Ufa Eye Research Institute, Ufa

ABSTRACT

The article presents historical aspects and information about the treatment of degenerative diseases of the cornea using methods of photodynamic therapy, including modern technology of ultraviolet (UV) crosslinking of corneal collagen. The achievements of the scientific school of the Ufa Research Institute of Eye Diseases in the field of development and implementation of new methods for the treatment of keratectasia, medical devices and products for UV corneal crosslinking are presented.

Keywords: cornea, photodynamic therapy, corneal ultraviolet irradiation, UV corneal crosslinking

For quoting: A.R. Khalimov, V.K. Surkova, E.L. Usubov. Photodynamic therapy in ophthalmology. Point of view. East – West. 2023;1: 26–30. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-26-30>

Corresponding author: Azat R. Khalimov, azrakhal@yandex.ru

Вопросы изучения механизмов развития патологических процессов дистрофического характера роговицы глаза, разработки и внедрения новых эффективных и безопасных способов их лечения остаются важной медико-биологической проблемой. Деструктивные поражения роговицы (передняя фиброзная оболочка) являются основными причинами истончения роговицы и снижения ее биомеханической резистентности, что сопровождается прогрессирующим ухудшением зрительных функций вплоть до слепоты [1, 3]. Как правило, данный процесс происходит у лиц молодого трудоспособного возраста, при этом часто наблюдается двустороннее поражение глаз. К числу дистрофических заболеваний относят различные формы эктазий роговицы: кератоконус, кератоглобус, пеллюцидную краевую дегенерацию и эпителиально-эндотелиальную дистрофию роговицы. Среди первичных ке-

ратэктазий в подавляющем большинстве случаев (98 %) встречается кератоконус.

В настоящее время отмечается значимый рост кератопатологии, сопровождающейся деструктивными изменениями в структуре коллагена роговицы, что связывают с ухудшением экологии, влиянием на человека разнообразных техногенных факторов, ростом травм и воспалительных поражений глаза, растущей популярностью эксимерлазерных рефракционных операций, интенсификацией глазной хирургии и развитием отсроченных вторичных послеоперационных осложнений, а также совершенствованием методов диагностики и выявления заболевания, в том числе на субклинической стадии. По данным разных авторов, распространенность дистрофических заболеваний роговицы, в частности, кератоконуса, варьирует в широких пределах в зависимости от региона земного шара и этниче-

ской принадлежности популяции от 0,3 до 2300 человек на 100 тыс. населения [1, 2].

Важно отметить, что рогавица человека представляет собой уникальную тканевую структуру, состоящую преимущественно из специфичного коллагена, исключительной особенностью которого является прозрачность. Это обстоятельство, в свою очередь, обеспечивает физиологическое светопроведение и светопреломление за счет стабильных опорных свойств оптической оболочки. Поэтому различные способы лечения заболеваний рогавицы и коррекции рефракционных аномалий требуют деликатного подхода. В 2000-х гг. были предложены разные способы лечения кератэктазий в зависимости от стадии заболевания: на ранней стадии — коррекция жесткими газопроницаемыми контактными линзами, на более поздних — проведение хирургических вмешательств (имплантация факичных интраокулярных линз, интрастромальных колец и сегментов, ламеллярная и сквозная кератопластика). Следует отметить, что любое оперативное лечение всегда травматично, возможны осложнения, а главное, не останавливают развитие кератэктазии, способствуя лишь некоторому замедлению ее прогрессирования и, как правило, незначительному улучшению зрения [3].

По этой причине уже более трех десятилетий наиболее авторитетные специалисты по всему миру сосредоточены на поиске новых оригинальных методик лечения заболеваний роговой и склеральной оболочки. Научные исследования ученых Уфимского НИИ глазных болезней (Уф НИИ ГБ) во главе с проф. М.М. Бикбовым в данном направлении имеют успешное развитие и значимые результаты.

Стремительный прогресс медицины и биологии в современных условиях обусловлен, в частности, крупными достижениями в области изучения фотодинамических эффектов и их влияния на живые биологические объекты. Целенаправленное воздействие на организм человека света и фотосенсибилизирующего вещества в сочетании с молекулярным кислородом привело к формированию целой медицинской отрасли — фотодинамической терапии.

Один из терминов, описывающих контакт живого организма с источниками естественного или искусственного освещения — фотосенсибилизация. Это явление повышения чувствительности организма к воздействию ультрафиолетового (УФ) или видимого излучений стало основополагающим аспектом в фотобиологии. Важным фактором фотохимической реакции являются фотосенсибилизаторы — вещества, способствующие росту чувствительности тканей организма к действию света заданной длины волны. Еще один компонент фотохимического взаимодействия — кислород, всегда присутствующий в живых организмах. В результате фотосенсибилизатор переносит энергию света на кислород, благодаря чему последний переходит в «возбужденное» синглетное состояние, опосредуя взаимодействия с субстратом.

Принято считать, что современный научный и экспериментальный подход к изучению фотосенсибилизации был заложен с момента опубликования работы Oskar Raab в стенах Мюнхенского университета в 1900 году [4].

Позже, в 1904 году профессором Herman von Tarpeiner введен термин «фотодинамическое действие» для описания специфической фотохимической реакции, которая приводила к гибели биологических объектов в присутствии света, кислорода и красителя (фотосенсибилизатора), поглощающего световое излучение [5]. Фототерапия получила признание благодаря трудам датского ученого и физиотерапевта Niels Finsen, которые в 1903 году были отмечены Нобелевской премией в области физиологии и медицины. Он применял УФ излучение солнца и искусственных источников (дуговых ламп Финсена) для лечения туберкулезной волчанки, а красный свет — при рубцовых поражениях кожных покровов и для ускорения заживления ран. N. Finsen основал и возглавил «Medical Light Institute» в Копенгагене, который проводил исследования в области фотобиологии и фотомедицины [6]. В 1968 году Christopher Foote опубликовал свои первые работы о механизмах фотосенсибилизированного окисления, играющих важное значение в биологических системах [7].

В настоящее время фотодинамическая терапия, базирующаяся на эффекте фотосенсибилизации, используется для ослабления синдромов некоторых кожных заболеваний в дерматологии, стоматологии, лечении широкого спектра злокачественных новообразований в онкологической практике. В офтальмологии фототерапия применяется в лечении экссудативных форм возрастной дегенерации макулы.

Воздействие света или УФ излучения на организм человека может быть связано с эффектом фотополимеризации. Ультрафиолетовые лучи, обладающие наибольшим запасом энергии по сравнению с видимыми и инфракрасными лучами, способны инициировать в присутствии фотосенсибилизатора (ФС) межмолекулярные взаимодействия и сшивки посредством образования активных форм кислорода (АФК). Образующиеся при этом радикалы кислорода становятся инициаторами полимеризации. Для повышения эффективности этого процесса используют различные ФС, к числу которых относятся и рибофлавин (витамин В2). Рибофлавин и его производные флавинмононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД) входят в качестве коферментов в состав большого числа основных окислительно-восстановительных ферментов, участвующих в многочисленных биологических процессах и играющих, таким образом, важную роль в поддержании здоровья человека. Поэтому рибофлавин, имеющий физиологическое средство с человеческим организмом, более всего подходит для безопасной фотосенсибилизации тканей, в частности, при проведении УФ кросслинкинга рогавицы.

Первые работы, посвященные УФ кросслинкингу (сшиванию) в офтальмологии, появились в конце 80-х годов XX столетия. В 1988 году S. Zigman вместе со своими коллегами обнаружил сшивание растворимых белков хрусталика при облучении УФ светом длиной волны 365 нм [8]. При этом хромофоры с низкой молекулярной массой, присутствующие в хрусталике, играли роль фотосенсибилизаторов и усиливали сшивки между белками [9]. Примерно в это же время (1994) Yoji Kato с соавт. была описана рибофлавин-сенсibilizированная фотодинамическая модификация коллагена под воздей-



Рис. 1. Устройство офтальмологическое для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк», разработанное в Уфимском НИИ глазных болезней

Fig. 1. Ophthalmic device for ultraviolet corneal irradiation «UFalink», developed at Ufa Eye Research Institute

ствием ультрафиолета диапазона А [10]. Е. Spoerl с коллегами продемонстрировали увеличение жесткости роговицы в эксперименте при воздействии на нее различных способов облучения: УФ света длиной волны 254 нм, ультрафиолета 365 нм с рибофлавином и даже синего света (436 нм) [11, 12]. В 1999 году исследования, проводимые в Дрезденском университете, позволили определить оптимальное соотношение: УФ доза / биомеханический отклик роговицы. Так был предложен безопасный для интраокулярных тканей флюенс УФ воздействия (365 нм) — 5,4 Дж/см², который достигался за счет применения мощности 2 мВт/см² в течение 45 минут [13]. В 2003 году с момента опубликования профессором Gregor Wollensak и его коллегами — профессорами Eberhard Spoerl и Theo Seiler результатов лечения кератоконуса началось клиническое применение УФ кросслинкинга роговицы [14].

Примерно в это же время творческий коллектив ученых и врачей Уфимского НИИ глазных болезней под руководством профессора М.М. Бикбова, занимающийся изучением патологии роговицы и способов ее лечения, после многочисленных экспериментальных исследований применил метод УФ кросслинкинга в клинике, а в последующем значительно приумножил возможности уникальной технологии молекулярно-энергетического воздействия на ткани глаза [15].

Все методики УФ кросслинкинга, апробированные в Уф НИИ ГБ, были предварительно протестированы в лабораторных условиях. Этому предшествовала разработка адекватных экспериментальных моделей УФ кросслинкинга роговицы у животных (кролики, крысы, свиньи) с возможностью экстраполяции результатов офтальмопатологических наблюдений на параметры глаза человека [16].

В 2005–2006 гг. зарубежный и отечественный рынок медицинских изделий для УФ кросслинкинга роговицы был в стадии становления, поэтому для создания собственного аппарата для УФ облучения (УФО) роговицы был максимально использован научно-технический потенциал института и сделан упор на свои достижения в области лечения кератэктазий.

Группой ученых Уф НИИ ГБ была проведена тщательная детализация теоретической основы метода рекрестного кросслинкинга, выполнена серия экспериментальных исследований, разработано первое устройство для УФО роговицы и осуществлено патентование нового способа лечения кератэктазий.

В 2006 году в Уф НИИ ГБ успешно проведена первая в Российской Федерации хирургическая операция ультрафиолетового кросслинкинга коллагена роговицы по поводу кератоконуса в соответствии с параметрами стандартного клинического протокола.

В 2009 году специалистами Уф НИИ ГБ официально зарегистрирован первый отечественный аппарат для УФ облучения роговицы глаза «УФалинк», начало его серийное производство и реализация (рис. 1). К настоящему времени офтальмологическими клиниками России, ближнего и дальнего зарубежья приобретено более 150 таких приборов.

С 2006 года в Уф НИИ ГБ проведены исследования по созданию оригинальных фотосенсибилизаторов на основе рибофлавина для УФ кросслинкинга роговицы. В 2010 году получено регистрационное удостоверение Росздравнадзора на созданный в институте протектор роговицы «Декстралинк» — новый препарат для проведения УФ кросслинкинга роговицы (рис. 2). Многолетнее применение препарата в практической медицине отмечено только положительными отзывами специалистов. В настоящее время «Декстралинк» применяется более, чем в 120 офтальмологических учреждениях России, востребован в глазных клиниках многих стран.

На протяжении более чем 15-летнего периода в институте проводился комплекс научных исследований фундаментального и прикладного характера, посвященных изучению заболеваний роговой оболочки глаза, внедрению новых способов коррекции патологических процессов органа зрения на основе применения технологии УФ кросслинкинга роговицы. Предложены и внедрены в офтальмологическую практику оригинальные клинические протоколы кросслинкинга роговичного коллагена (стандартный, трансэпителиальный, акселерированный, импульсный, форсированный, кросслиндинг экстремально тонких роговиц, кросслиндинг у детей) для лечения кератэктазий, эндотелиально-эпителиальной дистрофии, а также в сочетании с имплантацией интрастромальных колец или сегментов, кератопластикой. Разработаны новые медицинские изде-



Рис. 2. Протектор роговицы «ДЕКСТРАЛИНК» производства Уфимского НИИ глазных болезней

Fig. 2. Corneal protector «DEXTRALINK» produced by Ufa Eye Research Institute

лия для УФ кросслинкинга роговицы («УФалинк», «УФалинк импульс» и «УФалинк Квант», устройство для ионофореза роговицы «ИОН», измеритель мощности УФ излучения «УФ-тестер», фотосенсибилизатор «Декстралинк») (рис. 3) [17]. Были значительно преумножены возможности технологии УФ кросслинкинга, позволяющие выполнять молекулярно-энергетическое воздействие не только на ткани роговицы, но и склеры, изолированные алло-, ксенотрансплантаты.

Протектор роговицы «Декстралинк», Устройство офтальмологическое «УФалинк» удостоены званий «Лучшие товары Башкортостана», «100 лучших товаров России» и многочисленных наград на международных российских и зарубежных выставках и конкурсах (2010, 2011, 2022).

На основании многолетних исследований научным коллективом Уф НИИ ГБУ, успешно работающим в области диагностики и лечения заболеваний роговицы, была сформулирована концепция патогенетического воздействия ультрафиолетового кросслинкинга роговицы на структуры глаза [18].

В 2022 году за создание и внедрение нового направления в науке и медицине «Технологии молекулярно-энергетической хирургии и медицинских изделий для ультрафиолетового кросслинкинга тканей глаза» достижения научной школы под руководством проф. М.М. Бикбова были отмечены Государственной премией Республики Башкортостан в области науки и техники.

УФ кросслинкинг роговицы позволяет результативно воздействовать на патогенетические механизмы развития болезни, стабилизировать прогрессирующий патологический процесс, сохранить зрительные функции. Наряду с совершенствованием технологических возможностей УФ кросслинкинга расширяются сферы применения и спектр показаний к проведению данной процедуры, что связано с ее очевидной простотой, низкой себестоимостью, малой инвазивностью, сочетающейся с высокой эффективностью. В Уфимском НИИ глазных болезней продолжаются активные поиски новых потенциальных возможностей использования этой методики, открываются дополнительные перспективы



Рис. 3. Устройство офтальмологическое для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк Квант», разработанное в Уфимском НИИ глазных болезней

Fig. 3. Ophthalmic device for ultraviolet corneal irradiation «UFalink Kvant», developed at Ufa Eye Research Institute

приложения принципов УФ кросслинкинга биологических тканей в различных сферах медицины, молекулярной биологии и биотехнологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления. *Вестн. офтальмологии.* 2014;4:110-116. [Avetisov S.E., Novikov I.A., Pateyuk L.S. Keratoconus: etiological factors and concomitant manifestations. *Vestn. ophthalmology.* 2014;4:110-116. (In Russ.)]
2. Hashemi H., Heydarian S., Hooshmand E., et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2020;39(2):263-270. doi: 10.1097/ICO.0000000000002150
3. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазия роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). М., 2011; 168. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Corneal ectasia (pathogenesis, pathomorphology, clinic, diagnosis, treatment). М., 2011. 168. (In Russ.)]

4. Raab O. Uber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien. *Biol.* 1900;39:524-529.
5. Tappeiner H., Jesionek A. Therapeutische Versuche mit fluoreszierender Stoffen. *Munch. Med. Wochenschr.* 1903;50:2042.
6. Tsarlev Yu.V. Фотодинамическое действие и фотодинамическая терапия. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.24263.44966
7. Foote C.S. Mechanisms of Photosensitized Oxidation. *Science.* 1968;162(3857):963-970. doi: 10.1126/science.162.3857.963
8. Zigman S., Paxhia T., Waldron W. Effects of near-UV radiation on the protein of the grey squirrel lens. *Curr. Eye Res.* 1988;7(6):531-537. doi: 10.3109/02713688809031808
9. Ortwerth B.J., Olesen P.R. UVA Photolysis Using the Protein-Bound Sensitizers Present in Human Lens. *Photochem Photobiol.* 1994;60(1):53-60. doi: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb03942.x
10. Kato Y., Uchida K., Kawakishi S. Aggregation of Collagen Exposed to UVA in the Presence of Riboflavin: A Plausible Role of Tyrosine Modification. *Photochem Photobiol.* 1994;59(3):343-349. doi: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05045.x
11. Spoerl E., Huhle M., Kasper M., Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologie.* 1997;94(12):902-906. doi: 10.1007/s003470050219
12. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* 1998;66(1):97-103. doi: 10.1006/exer.1997.0410
13. Spoerl E., Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J. Refract. Surg.* 1999;15(6):711-713. doi: 10.3928/1081-597X-19991101-21
14. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;135(5):620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
15. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. *Вестн. РАМН.* 2016;71(3):224-232. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Usubov E.L. Ultraviolet crosslinking of the cornea. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(3):224-232. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn562
16. Бикбов М.М., Халимов А.Р. Молекулярно-клеточные механизмы ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. *Точка зрения. Восток – Запад.* 2021;4:48-54. [Bikbov M.M., Khalimov A.R. Molecular and cellular mechanisms of ultraviolet crosslinking of the cornea. *Point of view. East – West.* 2021; 4: 48-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-4-48-54>
17. Халимов А.Р., Шевчук Н.Е., Суркова В.К. и др. Результаты экспериментального исследования устройства для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы «УФалинк Квант». *Точка зрения. Восток – Запад.* 2020;(1):14-17. [Khalimov A.R., Shevchuk N.E., Surkova V.K. et al. The results of an experimental study of the device for ultraviolet crosslinking of the cornea «UFalink Kvant». *Point of view. East – West.* 2020;(1):14-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-1-14-17>
18. Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М. Строение и функции роговицы. *Обзор литературы. Точка зрения. Восток – Запад.* 2022;1:45-50. [Khalimov A.R., Surkova V.K., Kazakbaeva G.M. The structure and functions of the cornea. *Literature review. Point of view. East – West.* 2022;1: 45-50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-1-45-50>

Информация об авторах:

Азат Рашидович Халимов — д.б.н., заведующий научно-инновационным отделением Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, azrakhal@yandex.ru, <https://orcid/0000-0001-7470-73330>;

Валентина Константиновна Суркова — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ufaeyenauka@mail.ru, <https://orcid/0000-0003-4964-263X>;

Усубов Эмин Логман оглы — к.м.н., заведующий отделением хирургии роговицы и хрусталика Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, emines.us@inbox.ru, <https://orcid/0000-0002-1008-1516>.

Information about the authors

Azat R. Khalimov — Doctor of biological Sciences, Head of Scientific and innovation department, Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, azrakhal@yandex.ru, <https://orcid/0000-0001-7470-73330>;

Valentina K. Surkova — PhD, professor. Senior Researcher, corneal and lens surgery department, Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, ufaeyenauka@mail.ru, <https://orcid/0000-0003-4964-263X>;

Emin L. Usubov — Candidate of medical Sciences, Head of corneal and lens surgery department, Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, emines.us@inbox.ru, <https://orcid/0000-0002-1008-1516>.

Вклад авторов в работу:

А.Р. Халимов — вклад в концепцию и дизайн работы, написание, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

В.К. Суркова — вклад в концепцию работы, написание, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

Э.Л. Усубов — вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование.

Authors' contribution:

A.R. Khalimov — contribution to the concept and design of the work, writing, editing, final approval of the version to be published;

V.K. Surkova — contribution to the concept of the work, writing, editing, final approval of the version to be published;

E.L. Usubov — contribution to the concept and design of the work, editing.

Финансирование: авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

Поступила: 22.11.2022

Переработана: 01.12.2022

Принята к печати: 05.12.2022

Originally received: 22.11.2022

Final revision: 01.12.2022

Accepted: 05.12.2022



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК: 617.7

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-31-37>

К вопросу о совершенствовании отдельных этапов факоэмульсификации катаракты

М.М. Бикбов¹, О.И. Оренбуркина², А.Э. Бабушкин¹, Г.Ф. Ханова¹

¹Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

РЕФЕРАТ

Цель. Усовершенствовать технику разлома ядра хрусталика при факоэмульсификации катаракты (ФЭК) для уменьшения энергетической нагрузки ультразвука (УЗ) и осложнений. **Материал и методы.** Исследование предложенного способа осуществлено на 114 пациентах: основная группа – 58 пациентов, которым ФЭК выполнена по предложенной усовершенствованной методике (уФЭК), контрольная группа со стандартной ФЭК (phaco chop) – 56. Всем пациентам проводилось общепринятое комплексное офтальмологическое обследование. **Результаты.** Ультразвуковые и гидродинамические интраоперационные параметры уФЭК были ниже и статистически значимо ($p < 0.05$) отличались от данных в сравнении со стандартной методикой ФЭК. Отмечено сокращение общего и торсионного времени УЗ, времени аспирации, а также числа интра- и послеоперационных осложнений с 6,1 до 9,2 % по сравнению со стандартной ФЭК. Ниже оказались и показатели плотности эндотелиальных клеток: через 1 месяц – на 136,42 и 154,49 кл/мм², через 1 год – на 174,14 против 206,64 соответственно. **Заключение.** Предложенная техника разлома ядра хрусталика при ФЭК способствует уменьшению общего времени энергетической нагрузки УЗ на ткани глаза в среднем на 39,0 %, времени торсионного УЗ – на 33,3 %, времени аспирации – на 26,1 %, снижению интра- и послеоперационных осложнений в 1,5 раза по сравнению со стандартной методикой.

Ключевые слова: факоэмульсификации катаракты, модифицированная техника разлома ядра хрусталика, уменьшение энергетической нагрузки на ткани глаза, уменьшение осложнений

Для цитирования: М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин, Г.Ф. Ханова. К вопросу о совершенствовании отдельных этапов факоэмульсификации катаракты. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 31–37.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-31-37>

Автор, ответственный за переписку: Ольга Ивановна Оренбуркина, linza7@yandex.ru

Original article

On the issue of improving certain stages of cataract phacoemulsification

M.M. Bikbov¹, O.I. Orenburkina², A.E. Babushkin¹, G.F. Khanova¹

¹Ufa Eye Research Institute

²All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa

ABSTRACT

Purpose. To improve the technique of nucleus fracture in cataract phacoemulsification (FE) in order to reduce the ultrasound (US) energy load and complications. **Material and methods.** The study of the proposed method was carried out on 114 patients: 58 of the main group, who underwent FE according to the proposed advanced technique (aFE), and 56 patients of the control group had the standard FE (phaco chop). All the patients underwent a conventional comprehensive ophthalmological examination. **Results.** Ultrasound and hydrodynamic intraoperative parameters of the proposed FE variant were lower and statistically significantly ($p < 0.05$) differed from the data at the standard FE. There was a reduction in the total and torsion time of ultrasound, aspiration time, as well as in the number of intra- and postoperative complications from 6.1 to 9.2 % compared with the standard FE. The indicators of endothelial cell density were also lower: after 1 month – by 136.42 and 154.49 c/mm², after 1 year – by 174.14 versus 206.64, respectively. **Conclusion.** The proposed technique of nucleus fracture in FE helps to reduce the total time of the ultrasound energy load by an average of 39.0 %, the time of torsion ultrasound by 33.3 %, the aspiration time by 26.1 %, and the rate of intra- and postoperative complications is 1.5-fold lower compared to the standard technique.

Keywords: cataract phacoemulsification, modified lens core fracture technique, reduction of energy load on eye tissue, reduction of complications

For quoting: M.M. Bikbov, O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin, G.F. Khanova. On the issue of improving certain stages of cataract phacoemulsification. Point of view. East – West. 2023;1: 31–37.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-31-37>

Corresponding author: Olga I. Orenburkina, linza7@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Как известно, все существующие техники факэмульсификации катаракты (ФЭК) основываются на принципе разлома ядра хрусталика на фрагментами легче манипулировать в области зрачка, на безопасном расстоянии от радужки, эндотелия роговицы и задней капсулы хрусталика. Сам принцип разделения ядра отражается в 2 наиболее известных и распространенных техниках — «Divide and Conquer» (разделяй и властвуй) и «Phaco Chop» (раскол ядра хрусталика). В первом случае делается глубокая борозда в центральной части ядра хрусталика, иногда необходимо несколько подходов для ее формирования. Вторая методика осуществляется путем горизонтального или вертикального чопа. Оба варианта предполагают мануальное разделение ядра при помощи чоппера. Классическая техника, предложенная Нагахарой, основывается на горизонтальном чопе [1], при котором наконечники инструментов двигаются навстречу друг другу в горизонтальной плоскости. Преимущества и недостатки данных методик представлены в *таблице 1*.

Правильный раскол ядра имеет множество преимуществ: уменьшение количества ультразвуковой энергии, снижение риска разрыва задней капсулы и повреждения радужки и т.д. Одной из главных задач ультразвуковой факэмульсификации катаракты является сохранение клеток эндотелия роговицы, который обладает сниженной способностью к восстановлению утраченных клеточных элементов. Основные факторы, которые приводят к потере эндотелиальных клеток: длительность воздействия и вид ультразвука (УЗ), соприкосновение хрусталиковых масс с эндотелием роговицы, турбулентность и интенсивность потока ирригационной жидкости, возникновение свободных радикалов, нагрев и ожог роговичного тоннеля [2–10].

Таким образом, усовершенствование имеющихся техник ФЭК представляет интерес и остается актуальной задачей офтальмохирургии.

ЦЕЛЬ

Усовершенствовать технику разлома ядра хрусталика при факэмульсификации катаракты для уменьшения энергетической нагрузки ультразвука и осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование предложенного способа осуществлено на 114 пациентах: 58 пациентов, которым выполнена усовершенствованная ФЭК (уФЭК), вошли в основную группу и 56 — в контрольную со стандартной ФЭК (phaco chop). Характеристика пациентов обеих групп представлена в *таблице 2*.

Обе группы были сопоставимы по исходным данным, характеру и частоте сопутствующей патологии. В частности, 8 пациентов (13,8 %) основной группы и 7 (12,5 %) контрольной, имели в анамнезе антиглаукомные операции (проникающего и непроникающего характера). У данных пациентов глаукома была в стадии компенсации.

В основной группе, по данным ультразвукового сканирования, в 21 случае (36,2 %) наблюдалась умеренная деструкция стекловидного тела, в 37 случаях (63,8 %) — незначительные помутнения или норма. В группе сравнения умеренная деструкция стекловидного тела наблюдалась в 20 случаях (35,7 %), незначительная или норма — в 36 случаях (64,3 %).

У 5 пациентов в каждой группе (8,6 и 8,9 %) в анамнезе имелась ограничительная лазерная коагуляция сетчатки в связи с диабетической ретинопатией. Операция по удалению катаракты у всех пациентов была проведена не ранее, чем через 6 месяцев после других операций. Подвывих хрусталика 1–2-й степени по Н.П. Пашта-

Таблица 1

Преимущества и недостатки техник факофрагментации Divide& Conquer и Chop

Table 1

Advantages and disadvantages of Divide& Conquer and Chop facofragmentation techniques

Divide&conquer		Phaco Chop	
Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Относительная легкость исполнения; не требует специальных хирургических инструментов relative ease of execution; does not require special surgical instruments	большая затрата в энергии ультразвука; большая длительность по времени a large expenditure in ultrasound energy; long duration in time	экономия энергии ультразвука; сокращает время хирургии ultrasound energy saving; reduces surgery time	имеются сложности в технике исполнения; потребность в дополнительных хирургических инструментах difficulties in the technique of execution; the need for additional surgical instruments

Таблица 2

Характеристика пациентов сравниваемых групп

Table 2

Characteristics of patients of the compared groups

Параметр Parameter	1-я группа (уФЭК) Group 1 (advanced phacoemulsification)	2-я группа (ФЭК) Group 2 (standart phacoemulsification)
Количество пациентов/ глаз Number of patients/ eyes	58/58	56/56
Возраст (лет, диапазон) Age (years, range)	69.92 ± 6.21 (47,1–88,6)	70.22 ± 7.08 (46,4–87,2)
Пол (м/ж) Gender (man/woman)	27/31	24/32

еву (2006) был диагностирован у 10 пациентов основной группы (17,2 %) и у 9 пациентов — контрольной группы (16,1 %). Плотность катаракты (по L. Buratto) II–III степени в первой группе наблюдалась в 27 случаях (45,55 %), IV степени — в 31 случае (53,45 %); во второй группе II–III степень диагностирована в 26 случаях (46,43 %), IV степень — в 30 случаях (53,57 %).

Усовершенствованная ФЭК проводилась по предложенной нами методике (Патент РФ № 2331398), которая заключалась в следующем. Формировали туннельный разрез, вводили вискоэластик, выполняли капсулорексис. Факоигла погружалась до переднего полюса хрусталика и создавалась окклюзия. Затем наружные слои хрусталика отодвигали шпателем, выделяли центральную часть ядра размером 3–4 мм. Ее отламывали и эмульгировали, затем наконечник подводили к краю оставшейся части хрусталика, создавали окклюзию и, потянув его в центр, отделяли фрагмент шпателем и эмульгировали его. Для удаления следующего сектора по необходимости производили вращение хрусталика.

В работе использовали факоэмульсификационную систему Infiniti (Alcon), используя торсионный ультразвук, который производил разрез вещества хрусталика путем колебаний иглы поперек тела (из стороны в сторону). Одним из его преимуществ являлось значительное снижение отталкивания материала ядра и тем самым — снижение зависимости от высокого вакуума и настроек ирригационного потока для сохранения контакта материала ядра с режущей плоскостью наконечника. Функция IP (Intelligent Phaco) позволяла задавать короткий продольный импульс при наборе определенного уровня вакуума и активацию торсионного ультразвука. Генерация короткого продольного импульса в нужный момент облегчала аспирацию через ультразвуковую иглу и располагала материал на плоскости среза наконечника факоиглы. Хирург может выбрать продолжительность и интенсивность продольных ультразвуковых импульсов IP.

Были изучены следующие параметры ФЭК: общее время ультразвука (с), продольный и торсионный ультразвук (с), эквивалентная мощность (%), кумулятивная энергия (кДж), время аспирационного воздействия (с),

общее затраченное количество жидкости (мл) и время операции (с).

Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включавшее в себя определение остроты зрения по таблицам Сивцева – Головина, оценку поля зрения методом кинетической периметрии (тест-объект 4/II) на полусферическом периметре фирмы «Zeiss» (Германия), измерение ВГД при помощи бесконтактной тонометрии (Kowa КТ-800, Япония), биомикроскопию переднего отрезка глаза и офтальмоскопию глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) (RetinaScan – 3000, Япония).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «STATISTICA» 6.1. Рассчитывали групповые показатели суммарной статистики — среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Равенство генеральных дисперсий оценивалось с помощью F – критерия Фишера. В случае нормальности распределения выборок и равенстве генеральных дисперсий статистическая значимость различий групп определялась по t-критерию Стьюдента для связанных и не связанных выборок. В противном случае использовались U-критерии Манна – Уитни (для не связанных выборок) и критерий Уилкоксона (для связанных выборок). Попарное сравнение частотных данных проводилось с помощью критерия χ^2 для долей, с включением поправки Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все операции прошли без осложнений, а пациентам были имплантированы запланированные модели ИОЛ. Технические параметры факоэмульсификации были выбраны в зависимости от плотности катаракты. Ультразвуковые и гидродинамические характеристики ФЭК в исследуемых группах представлены в *таблице 3*.

Таблица 3

Технические характеристики параметров факоэмульсификации в сравниваемых группах (M ± m)

Table 3

Technical characteristics of phacoemulsification parameters in the compared groups (M ± m)

Показатель Parameter	1-я группа Group 1 n = 58	2-я группа Group 2 n = 56
Общее время ультразвука (с) Total ultrasound time (s)	79,84 ± 13,94*	130,89 ± 16,91*
Продольный ультразвук (с) Longitudinal ultrasound (s)	11,13 ± 3,55	12,56 ± 4,82
Торсионный ультразвук (с) Torsion ultrasound (s)	86,12 ± 13,14*	129,07 ± 15,38*
Аспирационное время (с) Aspiration time (s)	195,51 ± 22,18*	264,21 ± 26,87*
Потраченная кумулятивная энергия (кДж) Cumulative energy (kJ)	21,44 ± 4,48	29,78 ± 4,96
Эквивалентная мощность (%) Equivalent power (%)	18,76 ± 2,75	20,25 ± 3,03
Общее количество потраченной жидкости (мл) Total amount of liquid (ml)	59,73 ± 7,07	67,71 ± 8,32
Время факоэмульсификации (с) Phacoemulsification time (s)	1098,73 ± 115,34	1203,42 ± 123,36

Примечание: * – разница между группами статистически значима, $p \leq 0,05$.

Note: * – the difference between the groups is statistically significant, $p \leq 0.05$.

Таким образом, ультразвуковые и гидродинамические интраоперационные параметры в 1-й группе были ниже и статистически значимо отличались от данных 2-й группы: время общего УЗ в группе уФЭК сократилось в среднем на 39,0 % по сравнению со стандартной ФЭК, время торсионного УЗ — на 33,3 %, время аспирации — на 26,1 %. Также в 1-й группе наблюдалась тенденция к снижению значений совокупной энергии на 28,0 %. По другим параметрам этапа факоэмульсификации существенных различий между группами отмечено не было.

Анализ осложнений (отек роговицы, дефект задней капсулы, дислокация ИОЛ и пр.), выявленных у пациентов во время и после операции, показал, что они отмечались в 1,5 раза реже по сравнению со стандартной техникой (в 6,1 и 9,2 % случаев соответственно).

Данные рефрактометрии и офтальмометрии в сравниваемых группах в разное время после операции свидетельствуют, что в 1-й (основной) группе сферический компонент рефракции статистически значимо отличался от исходных данных на 2-й день после операции ($-0,38 \pm 0,09$ против $-0,65 \pm 0,1$) и 3 месяца спустя ($-0,12 \pm 0,06$ против $-0,32 \pm 0,07$) ($p \leq 0,05$). Сферический компонент рефракции в 1-й (основной) группе статистически значимо не изменился через 6 месяцев и 1 год по отношению к данным через 3 месяца после операции. В основной группе цилиндрический компонент рефракции существенно не изменился после операции по отношению к исходным

данным, в то же время наблюдалась тенденция к изменению цилиндрического компонента рефракции через 3 месяца по отношению к послеоперационным данным на 2-й день. Однако статистически значимых изменений в цилиндрическом компоненте в группе 1 обнаружено не было. Различий в данных сферического и цилиндрического компонентов за период 6 – 12 месяцев не найдено.

В обеих группах на 2-й день показатели некорректируемой остроты зрения (НКОЗ) и максимально корректируемой остроты зрения (МКОЗ) статистически значимо и ожидаемо повысились и отличались от исходных, дооперационных, значений ($p \leq 0,05$). Затем в обеих группах показатели НКОЗ и МКОЗ в период от 3 до 6 месяцев постепенно улучшались и оставались стабильными до года. НКОЗ на 2-й день после операции статистически значимо ($p \leq 0,05$) была выше в основной группе в среднем на $0,14 \pm 0,06$, МКОЗ — на $0,12 \pm 0,09$ по сравнению с данными контрольной группы.

Статистическая разница ($p \leq 0,05$) между средними значениями ВГД в группах отмечена лишь на 2-й день после операции ($16,32 \pm 2,18$ против $23,1 \pm 1,98$). Мы связываем это с транзиторной офтальмогипертензией после факоэмульсификации плотных ядер, которая купировалась назначением инстилляций гипотензивных препаратов. В течение остального периода наблюдения не отмечено статистической разницы между средними значениями ВГД в группах и между группами.

Таблица 4

Сравнительные данные ОСТ роговицы до и после операции в сравниваемых группах, мкм ($M \pm m$)

Table 4

Comparative data of corneal OST before and after surgery in the compared groups, microns ($M \pm m$)

Срок Period	1-я группа Group 1 n = 58	2-я группа Group 2 n = 56
До операции Before the operation	537,64 ± 24,18	540,71 ± 22,92
2-й день после операции 2 days after operation	577,26 ± 28,31*	658,85 ± 29,11*
1 мес. после операции 1 month after operation	534,15 ± 25,83	532,24 ± 23,38

Примечание: * – различие в данных между группами и в группе статистически значимо ($p < 0,05$).

Note: * – the difference in data between the groups and in the group is statistically significant ($p < 0,05$).

Анализ данных плотности клеток заднего эпителия роговицы (ЗЭР) в исследуемых группах показал следующее.

Показатели плотности эндотелиальных клеток изменились в обеих группах после операции: плотность клеток у пациентов группы снизилась через 1 месяц на $136,42 \pm 23,65$ (5,8 %) кл/мм² и через 3 месяца – на $154,49 \pm 25,31$ кл/мм²; 6,6 %), во 2-й группе – на $188,5 \pm 31,22$ кл/мм² (7,8 %) и на $172,22 \pm 34,88$ кл/мм² (7,1 %), соответственно, по отношению к дооперационным показателям, но разница была статистически не значимой.

Через 1 год данные изменения плотности клеток заднего эпителия в 1-й группе были снижены на $177,14 \pm 24,51$ (7,51 %) кл/мм², во 2-й группе – на $206,64 \pm 30,83$ (8,6 %) кл/мм² по отношению к исходным значениям. При сравнительном анализе было выявлено, что плотность ЗЭР через 1 месяц после операций во 2-й группе была ниже на 2,0 % по сравнению с 1-й группой, разница не являлась достоверной. Следует отметить, что в течение последующего периода наблюдения статистически значимой разницы в данных ЗЭР между исследуемыми группами также не обнаружено.

В обеих группах на 2-й день после операций, по данным оптической когерентной томографии (ОСТ), толщина роговицы в центре статистически значимо отличалась от исходной, однако более существенно этот параметр увеличился после стандартной ФЭК ($p < 0,05$), что было связано с наличием отека роговицы (табл. 4).

Клинический пример. Пациент М., 72 года. Диагноз при поступлении: правый глаз – зрелая возрастная катаракта. Объективно: передний отрезок без особенностей, диаметр зрачка 7 мм, хрусталик бурый, рефлекс с глазного дна серый. Острота зрения перед операцией – светоощущение с правильной проекцией. Операция была выполнена предложенным способом: сформирован тоннельный разрез, введен вискоэластик в переднюю камеру, выполнены капсулорексис и гидродиссекция, фако-

игла срезом вниз погружена в хрусталик, создана окклюзия, придерживая факоиглой хрусталик на окклюзии, шпателем осторожно отодвинуты наружные слои хрусталика (рис. 1а), выделена центральная часть ядра размером 4 мм, произведен его разлом и эмульсификация (рис. 1б). Оставшаяся часть хрусталика эмульсифицировалась посекторально, на окклюзии выводя каждый фрагмент в освобожденный от центральной части ядра участок (рис. 1в). Хрусталиковые массы аспирированы, в капсульный мешок имплантировали ИОЛ (рис. 1г). На следующий день после операции глаз умеренно раздражен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок диаметром 4 мм, ИОЛ по центру, рефлекс с глазного дна розовый, острота зрения – 0,8, не корригирует, ВГД при пальпации – норма. Операция проведена на аппарате Infiniti (Alcon).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная техника разлома ядра хрусталика при ФЭК способствует уменьшению общего времени энергетической нагрузки ультразвука на ткани глаза в среднем на 39,0 %, времени торсионного ультразвука – на 33,3 %, времени аспирации – на 26,1 %, снижению интра- и послеоперационных осложнений в 1,5 раза по сравнению со стандартной техникой (6,1 и 9,2 % соответственно).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Чанг Д.Ф. Фако-чоп и другие современные техники хирургии катаракты. Варианты стратегий хирургии осложненных катаракт: руководство / Под ред. Б.Э. Малогина. Офтальмология. М., 2019. 412 с. [Chang D.F. Phaco Chop and Advanced Phaco Techniques. Strategies for Complicated Cataracts / edited by B.E. Malugin Ophthalmology. Moscow, 2019. 412 p. (in Rus.).]
- Копяев С.Ю., Борзенко С.А., Копяева В.Г., Алборова В.У. Состояние заднего эпителия роговицы после лазерной и ульт-

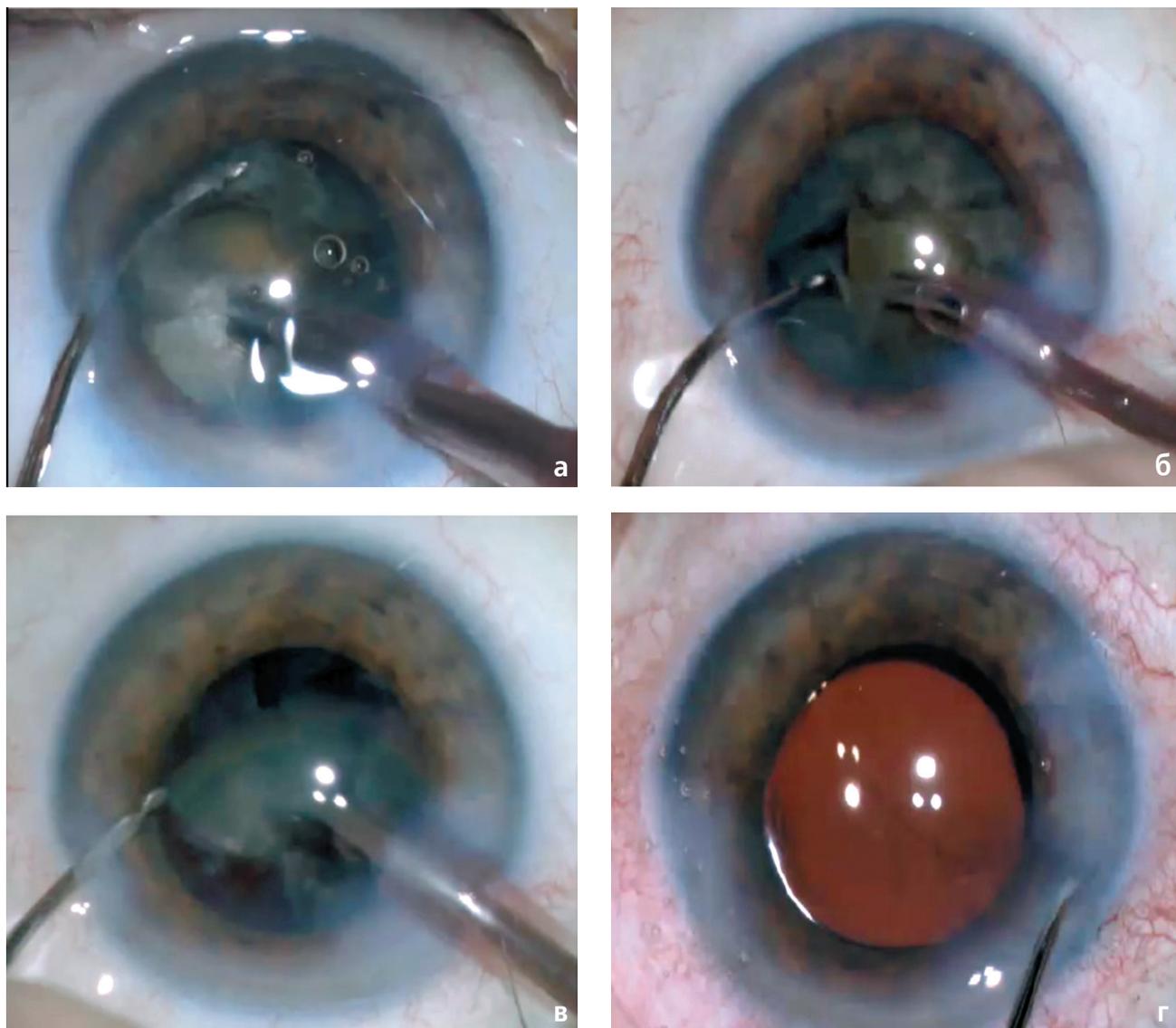


Рис. Этапы (а-г) усовершенствованной факоемульсификации катаракты (объяснения в тексте)

Fig. Stages (a-d) of advanced cataract phacoemulsification

развукковой факофрагментации электронно-микроскопическое исследование в эксперименте. Сообщение 3. Офтальмохирургия. 2014;2:6–9. [Korayev S.Yu., Borzenok S.A., Korayeva V.G., Alborova B.U. State of posterior corneal epithelium after laser and ultrasound phacofragmentation. Electron microscopic study in experiment. Report 3. Ophthalmosurgery=Oftal'molkhirurgiya. 2014;2:6–9. (In Russ.)].

3. Хисматуллин Р.Р. Показания, результаты и преимущества гидромониторной факоемульсификации катаракты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2012. [Khismatullin R.R. Indications, results and advantages of hydromonitoring phacoemulsification : Extended abstract of candidate's thesis. Krasnoyarsk, 2012(In Russ.)].
4. Шушаев С.В., Бойко Э.В. Сравнение плотности эндотелиальных клеток роговицы после факоемульсификации плотной катаракты с использованием комбинированного ультразвука и торсионного ультразвука с Intelligent Phaco Оф-

тальмология. 2018;15(2):145–152. doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-145-152. [Shukhaev S.V., Boiko E.V. Comparison of Cornea Endothelial Cells Density the After Aspiration of Dense Cataracts using Two Variants of Phacoemulsification Parameters Ophthalmology in Russia. 2018; 15(2): 145–152. doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-145-152. (In Russ.)].

5. Cameron M.D., Poyer I.F., Aust S.D.J. Identification of free radicals produced during phacoemulsification. *Cataract Refract. Surg.* 2001;27(3):463-470. DOI: 10.1016/s0886-3350(00)00643-x
6. Kuo P.C., Hung J.H., Su Y.C., et al. Comparative anatomical outcomes of high-flow vs low-flow phacoemulsification cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9: doi.org/10.3389/fmed.2022.1021941
7. Jun B., Berdahl J.P., Kim T.J. Thermal study of longitudinal and torsional ultrasound phacoemulsification: tracking the temperature of the corneal surface, incision, and handpiece. *Cataract Refract. Surg.* 2010;36(5):832–837. doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.11.015

8. Nair S., Nair R.U. Wound and surface temperatures in vivo in torsional and longitudinal modalities of ultrasound in coaxial microincisional cataract surgery Clin. Ophthalmol. 2017;11:249-255. doi.org/10.2147/OPTH.S123222
9. Sabur H., Eroglu S.A., Azarsiz S.S. Efficacy of balanced torsional phacoemulsification tip for cataract surgery. J. Curr. Ophthalmol. 2022;34(1):74-79. doi.org/10.4103/joco.joco_105_21
10. Caprioli J., Kim J.H., Friedman D.S., et al. Special commentary: Supporting innovation for safe and effective minimally invasive glaucoma surgery. Ophthalmology. 2015; 9: 1795–1801. doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.029

Информация об авторах

Бикбов Мухаррам Мухтарамович — доктор медицинских наук, профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>;

Оренбургкина Ольга Ивановна — кандидат медицинских наук, и.о. директора Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>;

Бабушкин Александр Эдуардович — доктор медицинских наук, заведующий отделом научных исследований Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>;

Ханова Гульзида Факиловна — врач-офтальмохирург 1-го микрохирургического отделения Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, gulziday@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6448-1603>.

About authors

Bikbov Mukharram Mukhtaramovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Ufa Eye Research Institute, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>;

Orenburkina Olga Ivanovna — Candidate of Medical Sciences, Acting Director of the All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>;

Babushkin Alexander Eduardovich — Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Research Department of the Ufa Eye Research Institute, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>;

Khanova Gulzida Fakilovna — ophthalmic surgeon of the 1st Microsurgical Department of the Ufa Eye Research Institute, gulziday@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6448-1603>.

Вклад авторов:

М.М. Бикбов — концепция и дизайн исследования;
О.И. Оренбургкина — обработка материала, написание текста;
А.Э. Бабушкин — консультирование, редактирование;
Г.Ф. Ханова — сбор материала.

Authors' contribution:

M.M. Bikbov — the concept and design of the study;
O.I. Orenburkin — processing of the data, writing the text;
A.E. Babushkin — consulting, editing;
G.F. Khanov — collecting the data.

Финансирование: авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

Поступила: 06.02.2023
Переработана: 12.02.2023
Принята к печати: 15.02.2023

Originally received: 06.02.2023
Final revision: 12.02.2023
Accepted: 15.02.2023



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК: 617.76

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-38-42>

Диагностическая ценность трехмерной компьютерной реконструкции слезоотводящих путей и моделирования слезоотведения у пациентов с эпифорой

Р.Э. Примов¹, Д.А. Щербаков¹, Ш.Р. Кузбеков²

¹Всероссийский центр глазной и пластической медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

²Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

РЕФЕРАТ

Цель. Продемонстрировать диагностическую ценность трехмерной реконструкции слезоотводящих путей и компьютерного моделирования слезоотведения. **Материал и методы.** В исследовании участвовало 10 пациентов со слезотечением, которым было проведено измерение параметров слезного мешка, носослезного канала, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в т.ч. с контрастированием, трехмерное моделирование прохождения слезы и канальцевые пробы. **Результаты.** У пациентов с расширением слезного мешка и незначительным сужением проксимальной части носослезного канала не выявляются изменения по данным МСКТ с контрастом, тогда как при компьютерном моделировании регистрируется ретроградный ток. **Заключение.** Трехмерная реконструкция слезоотводящих путей и компьютерное моделирование слезоотведения является полезной опцией при отрицательной канальцевой пробе у пациентов с эпифорой и отсутствием изменений по данным МСКТ с контрастированием.

Ключевые слова: эпифора, стеноз слезоотводящих путей, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, трехмерное моделирование слезоотведения

Для цитирования: Р.Э. Примов, Д.А. Щербаков, Ш.Р. Кузбеков. Диагностическая ценность трехмерной компьютерной реконструкции слезоотводящих путей и моделирования слезоотведения у пациентов с эпифорой.

Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 38–42. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-38-42>

Автор, ответственный за переписку: Щербаков Дмитрий Александрович, dmst@bk.ru.

Original article

Diagnostic value of three-dimensional computational reconstruction of the lacrimal ducts and modeling of lacrimal drainage for patients with epiphora

R.E. Primov¹, D.A. Shcherbakov¹, S.R. Kuzbekov²

¹All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa

²Ufa Eye Research Institute, Ufa

ABSTRACT

Purpose. To demonstrate diagnostic value of three-dimensional computational reconstruction of the lacrimal ducts and modeling of lacrimal drainage for patients with epiphora. **Material and methods.** The study involved 10 patients with epiphora, parameters of lacrimal sac and nasolacrimal canal were measured, a multislice computed tomography (MSCT), MSCT with contrast and three-dimensional modeling of the passage of tears and canaliculi tests were performed. **Results.** Patients with lacrimal sac dilation and a slight narrowing of the proximal part of the nasolacrimal canal have no changes according to CT with contrast, but have a retrograde flow from lacrimal sac, registered by means of three-dimensional computational reconstruction. **Conclusion.** Three-dimensional reconstruction of the lacrimal ducts and computer simulation of lacrimal passage is a useful tools for a negative canaliculi test in patients with epiphora and no changes according to contrast-enhanced CT. **Keywords:** epiphora, stenosis of lacrimal paths, multiplanar computer tomography with contrast, three-dimensional computational of lacrimal drainage

For quoting: R.E. Primov, D.A. Shcherbakov, S.R. Kuzbekov. Diagnostic value of three-dimensional computational reconstruction of the lacrimal ducts and modeling of lacrimal drainage for patients with epiphora. Point of view. East – West. 2023;1: 38–42. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-38-42>

Corresponding author: Dmitrii A. Shcherbakov, dmst@bk.ru.

Патология слезоотведения на уровне вертикального сегмента является актуальной офтальмо-рино-логической проблемой, составляя до 8 % от всех заболеваний глазного аппарата [1, 2]. Основным клиническим симптомом — эпифора, причиной которой являются анатомические или функциональные нарушения слезоотведения. Наиболее часто в структуре патологии встречается анатомическое препятствие оттоку слезы, классифицируемое по уровню обструкции, а также ее степени: полная или частичная [2, 3].

Традиционно для диагностики используются функциональные пробы и визуализирующие методики. Стандартом исследования является компьютерная томография с контрастированием, позволяющая диагностировать уровень обструкции вертикального сегмента слезоотводящих путей, а также состояние смежных структур [4]. Недостатком данного метода является недостаточная чувствительность при частичной обструкции слезоотводящих путей и функциональных нарушениях слезоотведения [5]. Перспективным методом диагностики в таких случаях может быть трехмерная реконструкция слезоотводящих путей и компьютерное моделирование течения слезы, позволяющее выявить анатомические и функциональные нарушения.

ЦЕЛЬ

Продемонстрировать диагностическую ценность трехмерной реконструкции слезоотводящих путей и компьютерного моделирования слезоотведения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения хирургии головы и шеи ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ в период с 2021 по 2022 гг., в котором приняло участие 10 пациентов (4 мужчины и 6 женщин) в возрасте от 38 до 57 лет (средний возраст — 42,5 года) с жалобами на слезотечение. Критерии включения в группу были следующими: одностороннее слезотечение, отсутствие в анамнезе травм и оперативных вмешательств на слезоотводящем аппарате и структурах носовой полости, аномалий развития черепа, проходимые слезные точки и слезные каналы по результатам зондирования.

Дизайн исследования и проведение диагностических тестов было одобрено этическим комитетом научного центра, у всех участников было взято письменное согласие. Всем пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в т.ч. с контрастированием. На основе нативных снимков была произведена компьютерная трехмерная реконструкция слезоотводящих путей с моделированием оттока слезы.

Рентгенологические исследования проводились на аппарате Planmeca Promax. МСКТ с контрастированием проводилась неинвазивным методом по методике P. Udhay, согласно которой в конъюнктивальную полость инстиллировался раствор (омнипак/дистиллированная вода в соотношении 1:1). По результатам исследования изображения были представлены в трех плоскостях. На

полученных снимках определяли следующие морфометрические показатели: максимальную длину и ширину слезного мешка и носослезного канала в проксимальном и дистальном сегментах.

Трехмерное моделирование выполнялось на основании серии файлов формата dicom, полученных после прохождения пациентами МСКТ. Объемная реконструкция слезоотводящих путей подвергалась математическому анализу в программном комплексе Ansys Fluent, при этом согласно алгоритму моделирования для жидкостных сред, выставлены одинаковые для всего слезоотводящего аппарата значения shear-wall-stress. Мы пренебрегли возможностью растяжения стенок слезного мешка и носослезного канала под давлением жидкости; полученные параметры принимались за константу.

С целью упрощения моделирования слеза условно была принята за идеальную жидкость. Скорость, с которой жидкость проходила по слезоотводящим путям, смоделирована как константа без учета действия клапанов; временной отрезок был равен 7 минутам.

Моделирование произведено в двух вариантах: равномерное поступление слезной жидкости в слезоотводящие пути (в объеме 0,1 мл) и болюсное поступление слезы в слезный мешок (0,2 мл). За норму было принято ламинарное течение слезы с постоянной скоростью. Снижение скоростных показателей, наличие воронкообразного или ретроградного движения расценивались как патология.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты измерений слезоотводящих путей у пациентов представлены в *таблице 1*.

У 4 пациентов были выявлены значимые уменьшения размеров слезоотводящих путей: 1 — на уровне слезного мешка, остальные — на уровне носослезного канала. У 7 из 10 пациентов регистрировалась отрицательная канальцевая проба. По результатам МСКТ с контрастированием у одного пациента была выявлена обструкция на уровне слезного мешка, у 2 пациентов — носослезного канала в проксимальной части и у 1 — дистальной части; у остальных патологии не было зафиксировано.

Всего было создано 10 моделей. Общее время моделирования составило 34 часа и 50 минут. По данным исследования были получены следующие результаты: у 2 пациентов патологии выявлено не было. Течение слезы было ламинарным по ходу всего слезного мешка и носослезного канала с одинаковой скоростью при стандартном и болюсном введении. У 7 исследуемых лиц изменения регистрировались при стандартном режиме, у 1 пациента турбулентный ток в области соединения слезного мешка и носослезного канала возникал только при болюсном введении. Результаты диагностических исследований приведены в *таблице 2*.

Согласно полученным данным, исследуемые пациенты были разделены на несколько подгрупп: наличие стеноза + отрицательная канальцевая проба (пациенты 1, 2, 8, 10), отсутствие стеноза + отрицательная канальцевая проба + наличие изменений по данным моделирования (пациенты 4, 7, 9), отсутствие стеноза + поло-

Таблица 1

Результаты измерений слезоотводящих путей

Table 1

Results of dimensions of nasolacrimal paths

Пациент Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Длина слезного мешка, мм Length of lacrimal sac, mm	11,6	11,7	11,6	11,5	11,0	11,3	11,1	11,5	10,9	11,2
Ширина слезного мешка, мм Width of lacrimal sac, mm	2,0	1,9	2,1	2,6	1,0	2,3	2,7	2,1	2,6	1,0
Длина носослезного канала, мм Length of nasolacrimal duct, mm	21,1	21,0	20,7	21,0	20,5	20,8	21,2	20,9	21,1	21,0
Ширина носослезного канала в проксимальной части, мм Width of proximal part nasolacrimal duct, mm	0,7	1,4	1,3	1,3	1,5	1,3	1,4	1,6	1,5	1,6
Ширина носослезного канала в дистальной части, мм Width of distal part nasolacrimal duct, mm	1,6	1,2	1,8	1,9	1,7	1,9	1,5	1,0	1,7	1,9

Таблица 2

Результаты диагностических исследований

Table 2

Results of diagnostic studies

Пациент Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Результат канальцевой пробы Result of canaliculi test	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-
Данные МСКТ с контрастом: стеноза нет - 0; стеноз на уровне слезного мешка - 1, проксимальной части носослезного канала - 2, дистальной части носослезного канала - 3 Result of CT with contrast: no stenosis - 0; stenosis of lacrimal sac - 1, stenosis of proximal part of nasolacrimal duct - 2, stenosis of distal part of nasolacrimal duct - 3	2	3	0	0	0	0	0	3	0	1
При стандартном режиме моделирования: «+» - есть изменения, «-» - отсутствуют Normal flow regime of modeling: «+» - changes, «-» - no changes	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
При болюсном режиме моделирования: «+» - есть изменения, «-» - отсутствуют Fast flow regime: «+» - changes, «-» - no changes	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+

жительная канальцевая проба + изменения тока при болюсном режиме (пациент № 5), положительная проба + отсутствие изменений по данным МСКТ и моделирования (пациенты 3, 6).

У пациентов первой подгруппы были выявлены стенозы. У 1 пациента регистрировался стеноз на уровне слезного мешка, который в модели проявлялся как ретроградный ток жидкости и усиливался при болюсном

течении слезы. У 2 пациентов стеноз выявлен на уровне проксимальной части носослезного канала, при этом в области сужения скорость жидкости увеличивалась, формировался турбулентный ток. Аналогичные изменения были зарегистрированы на уровне стеноза дистальной части носослезного канала.

У пациентов второй подгруппы канальцевая проба отрицательная, при этом стеноз не был выявлен. У всех исследуемых согласно математической модели в области соединения слезного мешка и носослезного канала формировалось воронкообразное движение, скорость прохождения слезы в носослезный канал снижалась в 2 раза. При моделировании болюсного введения жидкости, были зарегистрированы ретроградные токи.

У исследуемого 3-й подгруппы изменения выявлены при режиме форсированного введения жидкости, при этом канальцевая проба была положительная.

При анализе полученных результатов и сопоставлении их с морфометрическими измерениями сделано следующее заключение. Данные МСКТ с контрастом и компьютерное моделирование помогают выявить наличие изменений даже при сужении слезного мешка и носослезного канала в 2 раза от нормальных параметров. Наличие стеноза у таких пациентов подтверждается отрицательной канальцевой пробой. У 3 пациентов имелось незначительное сужение проксимальной части носослезного канала при наличии расширенного слезного мешка, отрицательная канальцевая проба подтверждалась компьютерным моделированием. У 1 пациента с положительной канальцевой пробой при компьютерном моделировании регистрировался ретроградный ток при болюсном введении, размеры слезного мешка были значительно снижены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патология вертикального сегмента слезоотведения является общей проблемой офтальмологов и оториноларингологов. Все больше исследователей говорят о сочетании анатомической и функциональной причин, составляющих эпифоры [6]. Так, клиническая картина слезотечения зависит от баланса между продукцией слезы и ее отведением [7]. Наиболее сложной для причинной диагностики является периодическая эпифора без явных изменений по данным компьютерной томографии с контрастированием [8]. Воспалительные изменения слезного мешка и носослезного протока могут быть причиной частичной обструкции слабой степени, но при этом сопровождаться клинически рецидивирующими гнойно-воспалительными изменениями глазного аппарата и слезотечением [9, 10].

Согласно полученным данным, отсутствие стеноза слезоотводящих путей по данным МСКТ с контрастированием при наличии отрицательной пробы не всегда свидетельствует об отсутствии патологии со стороны слезоотводящего канала. Так, у пациентов с незначительным сужением проксимальной части носослезного канала и расширенным слезным мешком возможен застой слезы в слезном мешке, а при избыточном ее поступлении и ретроградным токе это будет клинически проявляться слезотечением.

Стоит отметить, что данное исследование имеет свои ограничения. Так, остаются неизученными изменения скорости движения слезы по различным отделам слезоотводящих путей, зависимость от объема и состава слезы, насосной функции. Тем не менее, применение данного метода может дать необходимую информацию по взаимоотношениям между анатомическими и функциональными нарушениями слезоотведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трехмерная реконструкция слезоотводящих путей и компьютерная симуляция является методом, позволяющим смоделировать течение слезы по законам жидкости. Диагностическая ценность исследования состоит в возможности выявить неясные анатомические сужения слезного мешка и носослезного канала при отсутствии изменений по данным МСКТ с контрастированием у пациентов с эпифорой. Это, в свою очередь, позволяет провести последующее хирургическое вмешательство с оптимальным результатом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Любавская В., Белдовская Н.Ю., Новиков С.А. и др. Лучевые методы диагностики патологии слезоотводящих путей. Офтальмологические ведомости. 2017;3:35-45. [Lyubavskaya V., Beldovskaya N.Yu., Novikov S.A. et al. Radiation methods for diagnosing the pathology of the lacrimal ducts. Ophthalmologicheskiye vedomosti. 2017; 3. (In Russ.)] doi: 10.17816/OV10335-45
2. Lee J.M., Baek J.S. Etiology of Epiphora. Korean J. Ophthalmol. 2021;35(5):349-354. doi: 10.3341/kjo.2021.0069
3. Avdagic E., Phelps P.O. Nasolacrimal duct obstruction as an important cause of epiphora. Dis Mon. 2020;66(10):101043. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101043
4. Papathanassiou S., Koch T., Suhling M.C., et al. Computed Tomography Versus Dacryocystography for the Evaluation of the Nasolacrimal Duct-A Study With 72 Patients. Laryngoscope Investig. Otolaryngol. 2019;4(4):393-398. doi: 10.1002/liv.2.293
5. Barna S., Garai I., Kukuts K., et al. Clinical utility of SPECT/CT and CT-dacryocystography-enhanced dacryoscintigraphy in the imaging of lacrimal drainage system obstruction. Ann. Nucl. Med. 2019;33(10):746-754. doi: 10.1007/s12149-019-01385-2
6. Raghuvanshi S., Yadav N., Raghuvanshi S., Raghuvanshi S. Multi-Detector CT Instillation Dacryocystography and Its Role in the Diagnosis of Lacrimal Drainage System Blocks. Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2021;73(4):474-479. doi: 10.1007/s12070-021-02447-6
7. Singh S., Ali M. J., Paulsen F. Dacryocystography: From theory to current practice. Ann Anat. 2019;224:33-40. doi: 10.1016/j.aanat.2019.03.009
8. Исаев Э.В., Свистушкин В.М., Егоров В.И. и др. Эндоскопическая эндоназальная дакриоцисторинотомия с применением радиочастотной хирургии. Российская оториноларингология. 2016;4:83. [Isaev E.V., Svistushkin V.M., Egorov V.I. et al. Radiofrequency surgery-aided endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy. Russian otorhinolaryngology. 2016; 4:83. (In Russ.)] doi: 10.18692/1810-4800-2016-4-14-2
9. Ali M.J., Naik M.N. Efficacy of endoscopic guided antegrade 3 mm balloon dacryoplasty with silicone intubation in treatment of acquired partial nasolacrimal duct obstruction in adults. Saudi J Ophthalmol. 2014;28(1):40-43. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.12.004
10. Poignet B., Sultanik P., Beaujeux P. et al. Primary balloon dacryoplasty for nasolacrimal duct obstruction in adults: a systematic review. Orbit. 2021;40(6):455-460. doi: 10.1080/01676830.2020.1818264

Информация об авторах

Примов Равшан Эркинович – врач-офтальмолог детского отделения ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, доцент, azaallo@mail.ru, orcid.org/ /0000-0002-1552-3440;

Щербаков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, врач-оториноларинголог, заведующий отделением ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, dmst@bk.ru, orcid.org/ /0000-0002-4334-3789;

Кузбеков Шамиль Ришатов – кандидат медицинских наук, главный врач Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, eye@bashgmu.ru, orcid.org/ 0000-0001-8772-8640.

About authors

Ravshan Erkinovich Primov – pediatric ophthalmologist All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, azaallo@mail.ru, orcid.org/ /0000-0002-1552-3440;

Dmitrii Alexandrovich Shcherbakov – doctor of medical science, otorhinolaryngologist, department head, All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, dmst@bk.ru orcid.org/ /0000-0002-4334-3789;

Shamil Rishatovich Kuzbekov – candidate of medical sciences, chief physician, Ufa Eye Research Institute, eye@bashgmu.ru, orcid.org/ 0000-0001-8772-8640.

Вклад авторов:

Р.Э. Примов – анализ и обработка материала;

Д.А. Щербаков – написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

Ш.Р. Кузбеков – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование.

Authors' contribution:

R.E. Primov – Data curation;

D.A. Shcherbakov – Writing, review and editing;

S.R. Kuzbekov – Study conception and design, review and editing.

Финансирование: авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

Поступила: 19.02.2023

Переработана: 21.02.2023

Принята к печати: 27.02.2023

Originally received: 19.02.2023

Final revision: 21.02.2023

Accepted: 27.02.2023



1-2 ИЮНЯ
2023 ГОДА

ВОСТОК • ЗАПАД



МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Вся информация на сайте:
www.ufaeyeinstitute.ru
www.eastwestufa.ru



ОБОЗРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК: 617.713

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-43-48>

Применение блокаторов ангиогенеза в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы

А.Э. Бабушкин¹, О.И. Оренбуркина²

¹Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, г. Уфа

РЕФЕРАТ

Неоваскуляризация является результатом дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами. Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) является одним из наиболее важных проангиогенных факторов, и его экспрессия усиливается в ишемизированной сетчатке. Изучение и внедрение ингибиторов VEGF в комбинированную хирургию неоваскулярной глаукомы (НВГ) в последние годы вызывает все больший интерес офтальмологов. В обзорной статье представлен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по проблеме применения анти-VEGF препаратов (бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта и конберцепта) в хирургии НВГ, которые при данном заболевании применяются «off-label». Дается оценка эффективности и представлены различные способы их введения, а также возможные осложнения. Авторы делают вывод о том, что использование антиангиогенных препаратов в комбинированных методиках лечения НВГ является наиболее успешным, так как в подавляющем большинстве случаев позволяет добиться быстрого исчезновения или, по крайней мере, существенного регресса рубцеоза радужки и уменьшения геморрагических осложнений, что значительно повышает эффективность последующего хирургического лечения НВГ.

Ключевые слова: неоваскуляризация, анти-VEGF препараты, хирургия неоваскулярной глаукомы, профилактика геморрагических осложнений, повышение эффективности хирургического лечения

Для цитирования: А.Э. Бабушкин, О.И. Оренбуркина. Применение блокаторов ангиогенеза в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы (обзор литературы). Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 43–48. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-43-48>

Автор, ответственный за переписку: Александр Эдуардович Бабушкин, virologicdep@mail.ru

Review

The use of angiogenesis blockers in the combined treatment of neovascular glaucoma

A.E. Babushkin¹, O.I. Orenburkina²

¹Ufa Eye Research Institute of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

²All-Russian Eye and Plastic Surgery Center of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Neovascularization is the result of an imbalance between pro- and anti-angiogenic factors. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most important proangiogenic factors and its expression is enhanced in the ischemic retina. The study and introduction of VEGF inhibitors into the combined surgical treatment of neovascular glaucoma (NVG) in recent years have been of increasing interest to ophthalmologists. The review article presents an analysis of Russian and foreign literature on the use of anti-VEGF drugs (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and conbercept) in surgery of NVG, which are used «off-label» for this disease. The efficacy is evaluated and various methods of their administration are presented, as well as possible complications. The authors conclude that the most successful strategy in combined treatment of NVG is the use of antiangiogenic drugs, since in the vast majority of cases it allows to achieve the rapid disappearance or, at least, a significant regression of the iris rubeosis and reduction of hemorrhagic complications, which significantly improves the efficacy of subsequent surgical treatment of NVG.

Keywords: neovascularization, anti-VEGF drugs, surgical treatment of neovascular glaucoma, prevention of hemorrhagic complications, improving the efficacy of surgical treatment

For quoting: A.E. Babushkin, O.I. Orenburkina. The use of angiogenesis blockers in the combined treatment of neovascular glaucoma. Point of view. East – West. 2023;1: 43–48. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-43-48>

Corresponding author: Alexander E. Babushkin, virologicdep@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема лечения неоваскулярной глаукомы (НВГ), обычно являющейся следствием пролиферативной диабетической ретинопатии и окклюзии вен сетчатки, и, пожалуй, самой тяжелой из разных форм вторичной глаукомы, остается весьма актуальной. Причины этого кроются в рефрактерности ее течения, часто с неблагоприятным прогнозом, резистентности к медикаментозному и/или лазерному методам лечения, небольшой эффективности (40–50 %) хирургического лечения при использовании изолированных фистулизирующих или циклодеструктивных операций. Это и понятно, поскольку не позволяет воздействовать на все патогенетические звенья, обуславливающие повышение внутриглазного давления (ВГД) у данной категории больных. Ведь нужно устранить не только ретенцию внутриглазной жидкости (ВГЖ) с помощью фистулизирующих антиглаукомных операций (АГО) или дренажной хирургии, но и предотвратить выработку вазопротрофирующих факторов, способствующих дальнейшему прогрессированию заболевания, путем, например, панретинальной фото- или лазеркоагуляции сетчатки либо криоциклоретинопексии. Проблема хирургического лечения НВГ при применении АГО заключается в частых геморрагических осложнениях, риск развития которых очень велик при выраженной неоваскуляризации радужки и УПК. Важно, что это нередко приводит к неудовлетворительным гипотензивным и функциональным результатам [1–3].

Этим обусловлено то обстоятельство, что при НВГ большинство авторов склоняются к применению комбинированных вмешательств, производимых в один, но чаще в 2 этапа. На первом этапе они включают мероприятия для уменьшения или ликвидации неоваскуляризации, позволяющих в значительной степени уменьшить число геморрагических осложнений и повысить эффективность последующего хирургического лечения на втором этапе.

Неоваскуляризация является результатом дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами. Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) является одним из наиболее важных проангиогенных факторов, и его экспрессия усиливается в ишемизированной сетчатке. Изучение и внедрение ингибиторов VEGF в комбинированную хирургию НВГ в последние годы вызывает все больший интерес офтальмологов. В настоящее время клинически апробируются различные подходы с участием VEGF, в частности, к хирургии НВГ, проводятся исследования нескольких препаратов, ингибирующих активность данного фактора. В настоящее время доступные анти-VEGF агенты состоят из моноклональных антител и рекомбинантных гибридных белков [4–8].

Один из таких препаратов, который приобрел широкую популярность, — бевацизумаб, являющийся моноклональным антителом к VEGF. Он был изначально лицензирован для внутривенного применения в онкологии с целью снижения васкуляризации и угнетения роста злокачественных новообразований. Препарат селектив-

но связывает все изоформы VEGF, нейтрализуя его, блокирует связывание фактора роста с его рецепторами 1 и 2-го типа (VEGFR1 и VEGFR2) на поверхности эндотелиальных клеток. С 2004 г. бевацизумаб начали применять в офтальмологии в виде интравитреальных инъекций при экссудативной или влажной форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Для лечения последней с 2006 г. стал применяться специально разработанный для лечения макулярного отека и получивший вследствие этого широкое распространение препарат ранибизумаб, который является моноклональным фрагментом антител к эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A). Он сходен с бевацизумабом по строению, но имеет меньшие размеры, обладает высокой аффинностью к VEGF и способностью проникать ко всем слоям сетчатки.

Афлиберцепт по механизму действия является «рецептором-ловушкой» и представляет собой рекомбинантный гибридный белок, специально разработанный для антиангиогенной терапии и состоящий из VEGF-связывающих доменов VEGFR1 и VEGFR2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G. Данный препарат обладает более высоким в сравнении с ранибизумабом сродством к VEGF-A, участвующим в патологическом ангиогенезе, пролонгированной биологической активностью (для достижения стабильного эффекта потенциально требуется меньшее число инъекций) и способностью связывать VEGF-B, а также ангиогенный и провоспалительный плацентарный фактор роста (PlGF).

Конберцепт является наименее изученным антипролиферативным препаратом, он структурно подобен афлиберцепту, но в отличие от него содержит 4-й связывающий домен, повышающий ассоциацию VEGF с рецепторами. Сродство данного препарата к VEGF в 30 раз выше, чем у ранибизумаба или бевацизумаба, а биохимическая функциональность конберцепта позволяет ему, как и афлиберцепту, воздействовать на VEGF-A, -B, -C и PlGF [3, 9].

К сожалению, ни один из вышеуказанных анти-VEGF препаратов официально не разрешен к применению при НВГ, хотя ранибизумаб (с 2008 г.) и афлиберцепт (с 2016 г.) все же рекомендованы к применению в офтальмологии при фовеолярном отеке и макулярной неоваскуляризации. Поэтому до настоящего времени анти-VEGF препараты в РФ при НВГ используются «off-label», т.е. вне инструкции — только с разрешения локального этического комитета того или иного научного офтальмологического учреждения. При этом доза для интраокулярного введения (чаще всего в виде инъекций в стекловидное тело через pars plana) анти-VEGF препарата бевацизумаба обычно составляет 0,05 мл или 1,25 мг, для ранибизумаба — 0,5 мг, афлиберцепта — 2,0 мг и конберцепта — чаще всего 0,5 мг.

Панретинальная фотокоагуляция (ПРФ) в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения НВГ (конечно, если позволяет прозрачность сред глаза), но она далеко не всегда приводит к быстрому регрессу неоваскуляризации. Для этого, как правило, необходимо несколько недель. Это касается и циклокриопексии. В то же время уменьшение или даже полное исчезновение руброза радужки после введения анти-VEGF препаратов на-

чинается значительно быстрее (в ряде случаев уже через 24–72 часа, но в большинстве — через 1–2 недели) и в большем проценте случаев [5, 8, 10–16]. При этом сочетание интраокулярного введения препаратов с ПРФ или лазеркоагуляция сетчатки (ПЛКС) позволяет получить более стабильный и высокий регресс неоваскуляризации за счет синергетического эффекта. Правда, часто для этого требуются повторные инъекции анти-VEGF препарата [3, 13, 17, 18].

Положительным фактом является нередкое снижение внутриглазного давления (ВГД) после внутриглазных инъекций анти-VEGF препаратов, как правило, у пациентов с 1–2 стадиями НВГ [17, 19–21]. Однако чаще всего такое снижение офтальмотонуса бывает непродолжительным [14, 22].

Очевидно, что большое значение имеет длительность антиангиогенного эффекта, который после применения бевацизумаба по одним наблюдениям сохраняется только 3–4 недели [15], по другим — 6–8 недель [23, 24]. Отдельные авторы [17, 25] отмечали и более длительное его действие — в течение 3 месяцев. Надо сказать, что однократного введения анти-VEGF препаратов при относительно обильной неоваскуляризации радужки и УПК, как правило, недостаточно для предупреждения ее полного регресса и развития рецидива [25, 26].

Применяют ингибиторы ангиогенеза обычно интравитреально, реже — в переднюю камеру и совсем редко — под конъюнктиву, причем в качестве первого этапа (иногда в сочетании) перед проведением ПРФ либо лазерциклофотокоагуляции [13, 27] или хирургического лечения [26, 28–30]. Это позволяет существенно уменьшить риск геморрагических осложнений и улучшить гипотензивные исходы хирургического лечения глаукомы за счет уменьшения избыточного послеоперационного рубцевания [10, 12, 31–35].

Takihara Y. et al. [36] провели анализ результатов комбинированного лечения НВГ путем интравитреального введения бевацизумаба и последующей трабекулэктомии с использованием митомицина С. В контрольной группе была выполнена трабекулэктомия с митомицином С без применения ингибитора VEGF. Через 8 месяцев гипотензивный результат в основной группе (79,2 %) оказался выше, чем в контрольной (71,9 %). После предварительного интравитреального введения ранибизумаба Kinatrong N. et al. [37] добились почти 90 % эффективности трабекулэктомии при контроле за пациентами через 10 месяцев. По данным Kitnarong N. et al. [38], а также Shi L. et al. [18] и Jiang Sh. et al. [26] интравитреальное введение соответственно афлиберцепта (2 мг/0,05 мл) и конберцепта (0,5 мг/0,05 мл) является эффективной дополнительной процедурой к последующей (через 2 недели) трабекулэктомии в сочетании с митомицином С, а при должной прозрачности внутриглазных сред глаза — и панретинальной фотокоагуляции сетчатки.

Другие авторы предпочитают вводить анти-VEGF препараты в переднюю камеру, считая такой путь наиболее эффективным. Так, В.Н. Кушнир с соавт. [11] сообщают о результатах фистулизирующих операций при НВГ с предварительным (за 3–4 дня) интракамерным введением бевацизумаба (0,1 мл). Гифема во время операции была отмечена в 33,3 % случаев, а ВГД после ан-

тиглаукомного вмешательства было компенсировано в 75 % случаев. По мнению Bhagat P.R. et al. [24], внутрикамерный путь введения бевацизумаба наиболее эффективен с точки зрения контроля ВГД, а Bai L. et al. [8] считают его наиболее результативным при использовании, в частности, конберцепта у пациентов с неоваскуляризацией радужки 3-й степени (по Wand et al., 1978). При этом последующую трабекулэктомию рекомендуется выполнять в течение 2 дней после инъекции конберцепта для максимального снижения риска развития послеоперационной гифемы.

Elmekawey H. и Khafagy A. также считают более эффективным введение ранибизумаба в переднюю камеру на первом этапе и выполнение трабекулэктомии с митомицином С — на втором [39]. При этом наибольшего регресса неоваскуляризации и гипотензивного эффекта в 93,3 % случаев удалось достичь после повторной инъекции данного анти-VEGF препарата. Комбинация контрапертурной фистулизирующей операции с предварительным введением ингибитора VEGF в переднюю камеру (0,05 мл) и субконъюнктивально (по 0,1 мл в 2 противоположных секторах, как правило, на 6 и 12 часах) за 7–14 дней до операции (в зависимости от степени регресса руброза радужки и УПК) рекомендуют использовать при НВГ М.М. Бикбов с соавт. [12, 40]. Предложенный способ позволил более чем в 70 % случаев добиться регресса руброза радужки, существенного уменьшения послеоперационной гифемы (с 73,7 до 26,7 %), достигнуть значительно более высокого гипотензивного эффекта в отдаленные сроки (84,6 против 42,8 %). Кроме того, в 80 % случаев удалось сохранить остаточные зрительные функции у больных с далекозашедшей стадией НВГ, а при терминальной стадии заболевания во всех случаях избежать удаления глаза и ликвидировать болевой синдром.

Некоторые авторы считают, что долгосрочный противорубцовый эффект внутрикамерного введения бевацизумаба не уступает таковому при субконъюнктивальном введении митомицина С после трабекулэктомии [41].

Как известно, одним из наиболее эффективных способов лечения НВГ является использование дренажной хирургии, к которой целесообразно переходить сразу после констатации неэффективности комбинированной ПЛКС и гипотензивной терапии с использованием фиксированных комбинаций препаратов [2]. Однако многие исследователи при использовании изолированной дренажной хирургии у пациентов с НВГ отмечают большое количество геморрагических осложнений (главным образом, гифемы в 58–63 % случаев), что в ряде случаев приводило к блокированию дренажа кровью и фибриновыми отложениями.

Учитывая, что геморрагические осложнения негативным образом влияют на результаты операции, некоторые авторы [42] предлагают сочетать имплантацию дренажа с интраоперационным введением анти-VEGF препарата. Другие, например, В.П. Еричев и А.П. Ермолаев [43] считают более целесообразным первым этапом при НВГ с потерей зрения и болевом синдроме или остаточных функциях проводить циклодеструктивные вмешательства, а при достаточно высоком зрении ис-

пользовать введение ингибитора VEGF для уменьшения или ликвидации неоваскуляризации и уменьшения риска возможных геморрагических осложнений. А уже вторым этапом выполнять операцию с дренажным устройством. Tang M. et al., однако, отмечают, что однократное введение, в частности, ранибизумаба за 3–14 дней до имплантации клапана Ahmed, не оказывает какого-либо значительного влияния на результаты хирургии НВГ [44]. Более того, некоторые авторы [45] считают, что эффективность (в т.ч. визуальная) и безопасность (число осложнений) комбинации интравитреальной инъекции ранибизумаба с трабекулэктомией выше, чем ее сочетание с дренажной хирургией, а именно с имплантацией клапана Ahmed.

По данным Э.М. Касимова и Л.А. Аскеровой, предварительное (за 5–7 дней до операции) интравитреальное введение бевацизумаба в дозе 1,25 мг способствовало снижению частоты развития гипфемы (до 8,3 %) во время проведения трабекулэктомии с имплантацией силиконового дренажа в переднюю камеру у больных с НВГ [10]. Гипотензивный успех через год получен в 95,8 % случаев, причем в 85,4 % — без дополнительной терапии, остроту зрения удалось сохранить в 77,1 % случаев. В.А. Крылов с соавт. с успехом использовали комбинированный 2-этапный метод лечения, при котором на первом этапе в переднюю камеру вводился ранибизумаб, а на втором (через 7–10 дней после регрессии сосудов в радужке и УПК) — имплантировался клапан Ahmed [46]. Данный метод показал не только высокий уровень нормализации ВГД, но и высокую сохранность зрительных функций.

Наблюдения чаще, однако, свидетельствуют, что однократной предварительной инъекции ранибизумаба (за 7–9 дней до имплантации дренажа Ahmed) часто является недостаточным для эффективного подавления неоваскуляризации. Для этого необходимы, по крайней мере, 2–3 инъекции, в т.ч. в течение первых двух послеоперационных месяцев. В частности, Х.П. Тахчиди с соавт. [31] провели анализ эффективности интравитреального использования ранибизумаба у больных с НВГ при хирургии дренажом Molteno 3. Причем указанный анти-VEGF препарат в дозе 0,05 мл вводился за неделю до операции и 2-кратно через месяц после нее с интервалом в 4 недели. Гипотензивный эффект такого сочетания через полгода составил 100 %. Применение указанной анти-VEGF терапии способствовало значительно (более, чем в 2 раза) уменьшению числа геморрагических осложнений — с 35 % (при использовании дренажной хирургии без анти-VEGF препарата) до 16,7 %.

Некоторые авторы [47] на глазах с высокими зрительными функциями предпочитают применять интравитреальное введение ранибизумаба за 5–7 дней перед проведением непроникающей операции с митомидином С и имплантацией коллагенового дренажа и последующим (через 1–2 дня) выполнением лазерной десцеметопунктуры. А вот эффект интраокулярного применения ранибизумаба (0,5 мг) на этапе перед лазерным вмешательством — трансклиарным дренированием задней камеры, оказался недостаточно успешным — через 3 месяца повышение ВГД было отмечено в 40 % случаев, которые потребовали дополнительного медикаментозного лечения [48].

Наряду с несомненными достоинствами анти-VEGF терапии, у нее есть и определенные недостатки. К ним относятся недостаточная экономическая доступность антиангиогенных препаратов, непродолжительный эффект и, конечно же, нельзя исключать развитие возможных осложнений при их применении. Самыми частыми побочными эффектами их введения являются транзитория инъекция сосудов конъюнктивы и локальное подконъюнктивальное кровоизлияние в зоне инъекции, кратковременное повышение ВГД, хотя в единичных работах сообщалось о развитии у больных симптомов затуманивания зрения, гипертонии, боли в глазу, крайне редко — частичного гемофтальма, образования хлопьевидных помутнений в стекловидном теле, воспалительных осложнений, помутнении хрусталика вследствие его повреждения и прогрессирования катаракты, а также отслойки сетчатки и даже развития эндофтальмита после инъекции в стекловидное тело [3, 49, 50].

Таким образом, при НВГ представляется целесообразным и весьма перспективным применение комбинации АГО или дренажной хирургии с предварительным использованием ингибиторов VEGF. Использование антиангиогенных препаратов в комбинированных методиках лечения НВГ является наиболее успешным, так как в подавляющем большинстве случаев позволяет добиться быстрого исчезновения или существенного уменьшения неоваскуляризации, а также числа геморрагических осложнений, что значительно повышает эффективность последующего хирургического лечения НВГ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ангелов Б.Д., Даков Н.С. Хирургия неоваскулярной глаукомы. Глаукома: теории, тенденции, технологии. Сб. науч. статей X Международного конгресса. М.;2012:36-42. [Angelov B.D., Dakov N.S. Hirurgija neovaskularnoj glaukomy: Sbornik nauchnyh statej X Mezhdunarodnogo kongressa «Glaukoma: teorii, tendencii, tehnologii». М.;2012:36-42 (In Russ.).]
2. Липатов Д.В., Чистяков Т.А. Медикаментозное, лазерное и хирургическое лечение вторичной неоваскулярной глаукомы. Глаукома. 2013;2:62–69. [Lipatov D.V., Chistyakov T.A. Medical, laser and surgical treatment of secondary neovascular glaucoma in patients with diabetes. Glaucoma. 2013;2:62–69].
3. Карпилова М.А., Дуржинская М.Х. Anti-VEGF – препараты в лечении неоваскулярной глаукомы. Вестн. офтальмол. 2019;135(5):299-304. DOI 10.17116/oftalma2019135052299. [Karpilova M.A., Duzhinskaya M.H. Anti-VEGF drugs in the treatment of neovascular glaucoma. Russian Annals of Ophthalmology. Vestnik Oftalmologii. 2019;135(5):299-304. (In Russ.) DOI 10.17116/oftalma2019135052299].
4. Робустова О.В., Бессмертный А.М. Современные представления об этиологии и патогенезе неоваскулярной глаукомы. Глаукома. 2003;4:58-63. [Robustova O.V., Bessmertni A.M. Modern views about etiology and pathogenesis of neovascular glaucoma. Journal of Glaucoma. 2003;4:8-63. (In Russ.).]
5. Сургуч В.К., Еричев В.П. Антиангиогенная терапия при неоваскулярной глаукоме. Глаукома. 2010;2:55-58. [Surguch V.K., Erichev V.P. Antiangiogenic therapy in the treatment of neovascular glaucoma. Glaucoma. 2010;2:55-58. (In Russ.).]
6. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Применение анти- VEGF –препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы (обзор литературы). Вестн. офтальмол. 2012;5:50-53. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Orenburkina O.I. Anti-VEGF-agents in treatment of neovascular glaucoma. Russian Annals of Ophthalmology. Vestnik Oftalmologii. 2012;5:50-53. (In Russ.).]

7. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Ингибиторы VEGF в глаукомной хирургии. Офтальмологические ведомости. 2016; 9(1):47–55. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV9147-55>. [Mamikonyan V.R., Petrov S.Y., Safonova D.M. VEGF inhibitors in glaucoma surgery. *Ophthalmology Journal*. 2016;9(1):47–55. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17816/OV9147-55>].
8. Bai L., Wang Y., Liu X., et al. The optimization of an fnti-VEGF therapeutic regimen for neovascular glaucoma. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;8:766032. DOI: 10.3389/fmed.2021.766032
9. Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний. Клинич. офтальмол. 2015;15(4):196-200. [Alpatov S.A. Angiogenesis inhibitors in treatment of eye diseases. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2015;15(4):196-200. (In Russ.)].
10. Касимов Э.М., Аскерова Л.А. Отдаленные результаты нового комбинированного метода лечения неоваскулярной глаукомы: синустрабекулэктомия с имплантацией силиконового дренажа после интравитреального введения бевацизумаба (авастин). Офтальмол. ведомости. 2009;2(3):23-29. [Kasimov E.M., Askerova L.A. Remote results of the new neovascular glaucoma combination treatment method: sinustrabeculectomy with silicone drainage implantation after intravitreal bevacizumab (avastin) injection. *Ophthalmology Journal*. 2009;2(3):23-29. (In Russ.)].
11. Кушнир В.Н., Русу А.А., Кушнир В.В. Применение авастина для профилактики осложнений при хирургическом лечении неоваскулярной глаукомы. Федоровские чтения – 2009. VIII Всеросс. науч. – практ. конф. с междунар. участием. М.; 2009:247-248. [Kushnir V.N., Rusu A.A., Kushnir V.V. Primenenie avastina dlya profilaktiki oslozhnenii pri khirurgicheskom lechenii neovaskulyarnoi glaukomyi. Fedorovskiye chteniya – 2009. VIII Vserossiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnyim uchastiem. M.; 2009:247-248. (In Russ.)].
12. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы с использованием блокаторов VEGF. Клинич. офтальмол. 2011;12(1):21-22. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Orenburkina O.I. Results of surgical treatment of neovascular glaucoma with using of VEGF blockers. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2011;12(1):21-22].
13. Ehlers J.P., Spirn M.J., Lam A., et al. Combination intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma. *Retina*. 2008;28(5):696-702. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181679c0b
14. Chalam K.V., Gupta S.K., Grover S. Intracameral avastin dramatically resolves iris neovascularization and reverses neovascular glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2008;18(2):255-262. DOI: 10.1177/112067210801800214
15. Wolf A., Von Jagow B., Ulbig M., et al. Intracameral injection of bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmologica*. 2011;226(2):51-56. DOI: 10.1159/000327364. Epub 2011 May 5
16. Jiang Sh., Xue Sh., Jia Y., Gao Z. The efficacy and safety of intravitreal conbercept combined with mitomycin C augmented trabeculectomy for treating neovascular glaucoma *Discov. Med.* 2020;29(157):113-118.
17. Canut M.I., Alvarez A., Nadal J., et al. Anterior segment changes following intravitreal bevacizumab injection for treatment of neovascular glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2011;5:715-719. DOI: 10.2147/OPHTH.S17350
18. Shi L., Yang J., Lin J. What is the impact of intravitreal injection of conbercept on neovascular glaucoma patients: a prospective, interventional case series study. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):128. DOI: 10.1186/s12886-019-1138-6
19. Chilov M.N., Grigg J.R., Playfair T.J. Bevacizumab (avastin) for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin. Exp. Ophthalmology*. 2007; 35:494-496.
20. Cheng J., Wong D., Chong L. Intraocular Avastin (Bevacizumab) for Neovascularisation of the Iris and Neovascular Glaucoma. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2008;37:72-74.
21. Yuzbasioglu E., Artunay O., Rasier R. et al. Simultaneous Intravitreal and Intracameral Injection of Bevacizumab (Avastin) in Neovascular Glaucoma. *Ocular Pharmacol. and Therap.* 2009; 25(3): 259-264. DOI: 10.1089/jop.2008.0088
22. Vatauvuk Z., Bencic G., Mandic Z. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma following central retinal artery occlusion. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007;17:269-271. DOI: 10.1177/112067210701700220
23. Wakabayashi T., Oshima Y., Sakaguchi H., et al. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2008;115:1571-1580. DOI: 10.1016/j.opthta.2008.02.026
24. Bhagat P.R. et al. Study of the effect of injection bevacizumab through routes in neovascular glaucoma. *J.Curr.glaucoma Pract.*2016;10:39-48. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1200
25. Beutel J., Peters S., Lyeke M. et al. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008; 20. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01355.x
26. Saito Y. et al. Beneficial effects of preoperative intravitreal bevacizumab on trabeculectomy outcomes in neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(1):96-102. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01648.x
27. Ghosh S., Singh D., Ruddle J.B. et al. Combined diode laser cyclophotocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2010;38(4):353-357. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02285.x
28. Kitnarong N., Chindasub P., Methetrairut A. Surgical outcome of intravitreal bevacizumab and filtration surgery in neovascular glaucoma. *Adv. Ther.* 2008;25:438-443. DOI: 10.1007/s12325-008-0047-5
29. Duch S., Buchacra O., Milla E., et al. Intracameral bevacizumab (Avastin) for neovascular glaucoma: a pilot study in 6 patients. *Glaucoma*. 2009;18(2):140-143. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318170a747
30. Gupta V., Jha R., Rao A., Kong G. The effect of different doses of intracameral bevacizumab on surgical outcomes of trabeculectomy for neovascular glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2009;19(3):435-441. DOI: 10.1177/112067211002000144
31. Тахчиди Х.П., Мегаев С.А., Чеглаков П.Ю., Тилляходжаев С.С. Применение блокаторов VEGF в хирургии неоваскулярной глаукомы. Матер. V Евро-Азиатской конф. по офтальмохирургии. Екатеринбург; 2009: 154-155. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.029. [Takhchidi H.P., Metaev S.A., Cheglaakov P.Yu., Tillyakhodzhaev S.S. Primenenie blokatorov VEGF v khirurgii neovaskulyarnoi glaukomyi. Materialy V Evro-Aziatskoi konferentsii po oftalmokhirurgii. Ekarnburg; 2009: 154-155. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.029 (In Russ.)].
32. Jonas J.B., Spandau U.H., Schlichtenbrede F. Intravitreal bevacizumab for filtering surgery. *Ophthalmic. Res.* 2007;39:121-122. DOI: 10.1159/000099248
33. Greval D.S., Jain R., Kumar H., et al. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2141-2145. DOI: 10.1016/j.opthta.2008.06.009
34. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., et al. Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2011;11(1):1. DOI: 10.1186/1471-2415-11-1
35. Sun Y., Liang Y., Zhou P., et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC. Ophthalmol.* 2016;16:150. DOI: 10.1186/s12886-016-0327-9
36. Takihara Y., Inatani M., Kawaji T., et al. Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma. *Glaucoma*. 2011;20(3):196-201. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181d9ce12
37. Kitnarong N. et al. A prospective study to evaluate intravitreal ranibizumab as adjunctive treatment for trabeculectomy in neovascular glaucoma. *Ophthalmology and Therapy*. 2015;4(1):33-41. DOI: 10.1007/s40123-015-0033-3
38. Kitnarong N., Kittipriyakul J., Jiravarnsirikul A. Aflibercept as adjunctive treatment for filtration surgery in neovascular glaucoma. *Sirij Medical J.* 2022;74(1):27-33.
39. Elmekawey H., Khafagy A. Intracameral ranibizumab and subsequent mitomycin C augmented trabeculectomy in neovascular glaucoma. *Glaucoma*. 2013;23(7):437-440. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3182946398

40. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Абсальмов М.Ш. К вопросу о хирургическом лечении вторичной неоваскулярной глаукомы. Офтальмология. Восточная Европа. 2016;3(30):318-329. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Orenburkina O.I., Absalyamov M.Sh. Revisiting surgical treatment of secondary neovascular glaucoma. Ophthalmology. Eastern Europe. 2016;3(30):318-329. (In Russ.)].
41. Kopsinis G. et al. Intracamtral bevacizumab versus sub-nenons mitomicin C as adjuncts to trabeculectomy: 3-year results of a prospective randomized study. J. Clin. Med. 2021 10(10):2054. DOI: 10.3390/jcm10102054
42. Ma K.T., Yang J.Y., Kim N.R., et al. Sarginai results of Ahmed valve implantation with intraoperative bevacizumab injection in patients with neovascular glaucoma. Glaucoma. 2012;21(5):331 – 336. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31820e2fd0
43. Еричев В.П., Ермолаев А.П. Эффективность и безопасность дренажной хирургии при неоваскулярной глаукоме. Глаукома: реальность и перспективы: Сб. науч. статей. М., 2008;30-32. [Erichov V.P., Ermolaev A.P. Effektivnost i bezopasnost drenazhnoi khirurgii pri neovaskulyarnoi glaukome. Glaukoma: realnost i perspektivy: Sbornik nauchnyikh statey. M., 2008;30-32].
44. Tang M., Fu Y., Wang Y. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. BMC. Ophthalmol. 2016;16:7. DOI: 10.1186/s12886-016-0183-7
45. Liu L., Xu Y., Huang Z., Wang X. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma^ assessment of efficacy and complication. BMC. Ophthalmol. 2016;16:65. DOI: 10.1186/s12886-016-0248-7
46. Крылов В.А., Розенкранц М.К., Афонина Е.В. Результаты комбинированного применения анти-VEGF-терапии с имплантацией клапана Ахмеда при неоваскулярной глаукоме у пациентов с сахарным диабетом. Федоровские чтения-2011. Сб. тезисов IX Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием. М.; 2011:317-317. [Krylov V.A., Rozenkrants M.K., Aforina E.V. Resultaty kombinirovannogo primeneniya anti-VEGF-terapii s implantatsiey klapana Akhmeda pri neovaskulyarnoi glaukome u patsientov s sakharным диабетом. Fedorovskiy chteniya – 2011. Sbornik tezisev IX Vserossiyskoi nauchno- prakticheskoi konferentsiyi s mezhdunarodnyim uchastiem. M.; 2011:317-317 (In Russ.)].
47. Васильев Р.А., Карлова Е.В., Золотарев А.В., Малышев А.С. Хирургическое лечение неоваскулярной глаукомы на глазах с высокими зрительными функциями. Сб. тезисов IX Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Федоровские чтения-2011». М.;2011:293-293. [Vasiljev R.A., Karlova E.V., Zolotarev A.V., Malyshev A.S. Hirurgicheskoe lecenie neovaskulyarnoi glaukomy na glazah s vysokimi zritelnyimi funktsiyami. Sbornik tezisev IX Vserossiyskoi nauchno- prakticheskoi konferentsiyi s mezhdunarodnyim uchastiem. M.;2011:293-293 (In Russ.)].
48. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Молоткова И.А. Применение анти-VEGF препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы. Восток-Запад. Сб. науч. тр. науч.-практ. конф. по офтальмохирургии с международным участием. Уфа; 2011:171-173. [Belyi Yu. A., Tereshchenko A.V., Molotkova I.A. Primenenie anti-VEGF preparatov v lecheniy neovaskulyarnoy glaukomy. Vostok-Zapad.

- Sbornik nauchnyh trudov nauchno-prakticheskoi konferentsiyi po oftalmologii s mezhdunarodnyim uchastiem. Ufa; 2011:171-173. (In Russ.)].
49. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Малышев В.В. Эндодетальмиты как осложнение анти-VEGF-терапии. Клинич. офтальмол. 2014;1:228-231. [Alpatov S.A., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Endophthalmitis as a complication of an anti-VEGF treatment. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2014;1:228-231 (In Russ.)].
50. Xu Y., Tan C.S. Safety and complication of intravitreal injections performed in an Asian population in Singapore. Int. Ophthalmol. 2017;37(2):325-332.

Информация об авторах

Бабушкин Александр Эдуардович — доктор медицинских наук, заведующий отделом научных исследований Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>;

Оренбуркина Ольга Ивановна — кандидат медицинских наук, и.о. директора ВЦПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>.

About authors:

Babushkin Alexander Eduardovich — Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Research Department of the Ufa Eye Research Institute of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>;

Orenburkina Olga Ivanovna — Candidate of Medical Sciences, Acting Director of the All-Russian Eye and Plastic Surgery Center of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>.

Вклад авторов:

А.Э. Бабушкин — сбор и обработка материала, написание текста, концепция и дизайн исследования;

О.И. Оренбуркина — написание текста, редактирование.

Authors' contribution:

Babushkin A. E. — collection and processing of data, concept and design of research, writing the text;

Orenburkina O. I. — writing and editing the text.

Финансирование: авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

Поступила: 15.09.2022

Переработана: 10.10.2022

Принята к печати: 27.10.2022

Originally received: 15.09.2022

Final revision: 10.10.2022

Accepted: 27.10.2022



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК: 617.713

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-49-55>

Анти-VEGF терапия макулярного отека

Л.И. Исламова, С.Х. Аминев

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Развитие макулярного отека при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки и при ряде других заболеваний часто становится причиной существенного снижения зрения и слепоты, причем нередко у людей трудоспособного возраста. Одним из методов лечения данных заболеваний является интравитреальное введение анти-VEGF препаратов, включающих ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб и др. Новым препаратом, воздействующим как на фактор роста эндотелия сосудов, так и на ангиопоэтины, является фаримцимаб. С целью уменьшения частоты интравитреальных инъекций и продления времени действия препарата разработаны устройства пролонгированного действия: портовые системы доставки лекарств и биоразлагаемые препараты.

Ключевые слова: заболевания сетчатки, макулярный отек, фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтины, анти-VEGF препараты

Для цитирования: Л.И. Исламова, С.Х. Аминев. Анти-VEGF терапия макулярного отека: обзор литературы.

Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 49–55. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-49-55>

Автор, ответственный за переписку: Ляйсан Ильдаровна Исламова, ili0805@mail.ru

Review

Anti-VEGF therapy of macular edema

L.I. Islamova, S.H. Aminev

Ufa Eye Research Institute, Ufa

ABSTRACT

The development of macular edema in neovascular age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal vein occlusion and in many other diseases, often causes significant visual deterioration and blindness, including in people of working age. One of the methods used of treating these diseases is the intravitreal administration of anti-VEGF drugs, including ranibizumab, aflibercept, brolucizumab, etc. Faricimab is a new drug that affects both vascular endothelial growth factor and angiopoietins. In order to reduce the frequency of intravitreal injections and prolong the time of the drug effect, sustained-release devices have been developed: Port Delivery System and biodegradable drugs.

Keywords: diseases of the retina, macular edema, vascular endothelial growth factor, angiopoietins, anti-VEGF drugs

For quoting: L.I. Islamova, S.H. Aminev. Anti-VEGF therapy of macular edema: literature review. Point of view. East – West.

2023;1: 49–55. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-49-55>

Corresponding author: Liaisan I. Islamova, ili0805@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из серьезнейших медико-социальных проблем в современной офтальмологии являются заболевания сетчатки. Развитие макулярного отека (МО) при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД), диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки (ОВС), а также миопической хориоидальной неоваскуляризации (МХНВ) и при ряде других заболеваний часто становится причиной существенного снижения зрения и слепоты, в том числе у людей трудоспособного возраста [1].

В патогенезе данных заболеваний важнейшую роль играют вазопрлиферативные факторы. К ним относятся фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), плацентарный фактор роста (placental growth factor — PlGF), ангиопоэтины (angiopoietins — ANG) и др. Семейство VEGF включает VEGF-A, -B, -C, -D, PlGF. Синтез VEGF в сетчатке осуществляется перицитами, эндотелием сосудов, ганглиозными и мюллеровскими клетками. Представители семейства VEGF взаимодействуют с клеткой через три основных тирозинкиназных рецептора: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. В настоящее время наиболее изучен VEGF-A, который играет ведущую роль в регуляции ангиогенеза.

Существует несколько основных форм VEGF-A, наиболее значимым из которых является VEGF 165. VEGF-A способствует повреждению гематоретинального барьера, повышению проницаемости ретинальных сосудов, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток с развитием ретинальной и хориоидальной неоваскуляризации. VEGF-B, в отличие от VEGF-A, менее изучен, однако известно, что он оказывает мощный нейропротекторный эффект и блокирует апоптоз ганглиозных клеток сетчатки и головного мозга. VEGF-C и VEGF-D, воздействуя на VEGFR-3, в основном регулируют лимфангиогенез. PlGF в виде двух изоформ, PlGF-1 и PlGF-2, связываясь с VEGFR-1, также способствует увеличению проницаемости сосудов и ангиогенезу [2–4].

Ангиопоэтины представляют собой белковые факторы роста, участвующие в механизмах ангиогенеза. Выделяют несколько изоформ ангиопоэтинов: ANG-1, ANG-2, ANG-3 и ANG-4. ANG-1 и ANG-2, которые связываются с рецептором TIE-2 (тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобным и EGF-подобным доменом 2), расположенным на поверхности эндотелиальных клеток. ANG-1, являясь агонистом TIE-2, снижает проницаемость сосудов и ингибирует неоваскуляризацию. ANG-2, наоборот, является антагонистом TIE-2 и синергистом VEGF, его действие приводит к дестабилизации эндотелия [5].

Также в ангиогенезе принимают участие фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), трансформирующий фактор роста (transforming growth factor, TGF), фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF), интерлейкины (interleukins, ILs), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF).

Одним из методов лечения сосудистых заболеваний сетчатки является анти-VEGF терапия, предполагающая введение анти-VEGF препаратов непосредственно в стекловидное тело в виде интравитреальных инъекций (ИВИ). Эффективность и безопасность такого лечения продемонстрирована крупными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). Наиболее значимыми стали исследования MARINA, ANCHOR, RISE, RIDE, VIEW1, VIEW2, VIVID, VISTA, HAWK, HARRIER, TENAYA, LUCERNE и др.

Первым препаратом, получившим одобрение Американского управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (The United States Food and Drug Administration, FDA) в 2004 году для интравитреального введения в терапии влажной формы ВМД, был пегаптаниб (Eyeteq Pharmaceuticals, США). Одобрение FDA было получено на основании результатов исследования VISION (Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition Study in Ocular Neovascularization). Препарат представляет собой пегилированный (связанный с полиэтиленгликолем) модифицированный олигонуклеотид молекулярной массой 50 кДа. Пегаптаниб селективно блокирует VEGF 165. Однако из-за низкой клинической эффективности, по сравнению с другими анти-VEGF препаратами, в клинической практике он практически не используется (не разрешен в РФ) [6, 7].

Бевацизумаб (Genentech Inc., США) представляет собой гуманизированное (приближенное к человеческому) моноклональное антитело молекулярной массой 148 кДа с активностью против всех изоформ VEGF-A

[8]. Данный анти-VEGF препарат первоначально разрабатывался для лечения метастатического колоректального рака. В офтальмологии бевацизумаб используется off-label с 2005 года. Анализ результатов многоцентрового РКИ CATТ (Comparison of AMD Treatments Trials) показал сопоставимость лечения бевацизумабом с ранибизумабом по показателям динамики максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) и центральной толщины сетчатки в терапии неоваскулярной ВМД. Однако ввиду более высокой частоты развития инфекционных осложнений (эндофталмит развился в 0,7 % случаев у пациентов, получавших ранибизумаб, и в 1,2 % — бевацизумаб) этот препарат не был одобрен для интравитреальной терапии [9].

Препарат ранибизумаб (Novartis, Швейцария) — это рекомбинантный гуманизированный Fab-фрагмент моноклонального антитела [10] с молекулярной массой 48 кДа. Ранибизумаб связывается как с VEGFR-1, так и с VEGFR-2, предотвращая взаимодействие VEGF-A с этими рецепторами [11]. Препарат одобрен для терапии различных типов ХНВ при ВМД в США в 2006 году, в РФ — в 2008 году. Исследования MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the anti-VEGF — Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) и ANCHOR (Anti-VEGF — antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration) представили убедительные доказательства эффективности ранибизумаба. Пациентам в группах лечения ежемесячно вводили интравитреально ранибизумаб (0,3 или 0,5 мг), а группа контроля получала фотодинамическую терапию (ФДТ) вертепорфином (ANCHOR) или имитацию инъекций (MARINA) [12, 13]. RISE и RIDE (Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus) представляют собой два идентичных многоцентровых РКИ, в которых оценивали эффективность ежемесячных ИВИ ранибизумаба для лечения ДМО. Через 2 года пациенты в исследуемых группах значительно чаще имели увеличение МКОЗ более 15 букв ETDRS по сравнению с контролем: в RISE — 44,8 и 39,2 % против 18,1 %, в RIDE — 33,6 и 45,7 % против 12,3 % (для групп 0,3 мг и 0,5 мг ранибизумаба и имитации лечения соответственно) [14].

Результаты исследований RISE и RIDE способствовали тому, что в 2012 году ранибизумаб получил одобрение FDA для лечения ДМО [15]. Эффективность и безопасность ранибизумаба при лечении МО вследствие ОВС оценивались в двух рандомизированных клинических исследованиях: BRAVO (A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion) и CRUISE (A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion). Оба испытания показали, что пациенты, получавшие ранибизумаб, имели статистически значимое улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки по сравнению с пациентами в группе с имитацией лечения [16, 17].

Основанием для одобрения FDA применения ранибизумаба при мХНВ стало многоцентровое РКИ RADIANCE (Randomized controlled study of ranibizumab in

patients with CNV secondary to pathologic myopia), сравнивающее интравитреальное применение ранибизумаба 0,5 мг с ФДТ с вертепорфином [18, 19].

Ранибизумаб является первым одобренным анти-VEGF препаратом для лечения ретинопатии недоношенных (РН). В 2019 году препарат одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), с 2020 года разрешен в РФ. Для оценки эффективности и безопасности ранибизумаба по сравнению с лазерной терапией для лечения недоношенных детей с РН проведено исследование RAINBOW (Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity), по результатам которого показано, что РН регрессировала значительно быстрее после ИВИ ранибизумаба, чем после лазерной терапии [20].

Афлиберцепт (Bayer, Германия) является рекомбинантным гибридным белком, молекулярной массой 115 кДа, состоящим из внеклеточных доменов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. Афлиберцепт, в отличие от других анти-VEGF препаратов, связывает не только все изоформы VEGF-A, но и VEGF-B, PlGF [4]. В 2011 году препарат был одобрен FDA, в 2016 году зарегистрирован в РФ для лечения экссудативной формы ВМД на основании исследований VIEW1 и VIEW2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD). VIEW1 (Северная Америка) и VIEW2 (остальной мир) — два параллельных, многоцентровых, рандомизированных РКИ, в которых сравнивались афлиберцепт (три схемы введения: 0,5 мг ежемесячно, 2 мг ежемесячно и 2 мг каждые 2 месяца после 3 начальных ежемесячных доз) и ранибизумаб (0,5 мг в фиксированном ежемесячном режиме) [21]. Исследования доказали, что интравитреальное введение афлиберцепта в разных дозах демонстрирует такую же эффективность и безопасность, как и ежемесячное лечение ранибизумабом [22]. В 2014 году афлиберцепт был одобрен FDA для лечения ДМО на основании результатов исследований VIVID и VISTA (Intravitreal Afibercept Injection in Vision Impairment Due to DME, Study of Intravitreal Afibercept Injection in Patients with DME) [15, 23]. В этих исследованиях было отмечено статистически значимое улучшение остроты зрения при обеих схемах лечения афлиберцептом (2 мг каждые 8 недель и 2 мг каждые 4 недели) по сравнению с контрольной группой, в которой проводилась лазерная фотокоагуляция сетчатки [24]. Положительный эффект терапии афлиберцептом у пациентов с макулярным отеком вследствие ОВС продемонстрировали 2 международных клинических исследования 3 фазы — GALILEO и COPERNICUS (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion), на основании которых препарат одобрен FDA [25, 26]. По результатам исследования MYRROR (Intravitreal Afibercept Injection in Patients with Myopic CNV) афлиберцепт зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения мХНВ [27].

Бролуцизумаб (Novartis, Швейцария) получил одобрение FDA в 2019 году, прошел регистрацию в Министерстве здравоохранения РФ в 2020 году для терапии влажной формы ВМД [28]. Бролуцизумаб представляет собой фрагмент одноцепочечного антитела с молекулярной

массой 26 кДа, характеризующийся отсутствием Fc-фрагмента и специально разработанный для минимизации размера его молекулы и повышения его сродства к изоформам VEGF-A по сравнению с другими молекулами [29]. Меньший размер молекулы бролуцизумаба обеспечивает возможность эффективного проникновения через слои сетчатки и сосудистой оболочки [28]. HAWK и HARRIER (Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept — Study 1 & 2) — два аналогично спроектированных многоцентровых РКИ, сравнивавших бролуцизумаб с афлиберцептом для лечения влажной формы ВМД. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие ИВИ бролуцизумаба (3,0 и 6,0 мг — в HAWK; 6,0 мг — в HARRIER) или афлиберцепта (2,0 мг). По результатам исследований интравитреальный бролуцизумаб сопоставим по эффективности с афлиберцептом в сроки наблюдения до 96 недель с возможными преимуществами в отношении улучшения анатомических параметров и потенциала применения в режиме 1 раз в 12 недель [30]. В настоящее время препарат проходит двухлетнее рандомизированное многоцентровое исследование KITE и KESTREL 3 фазы в 2 группах с двойной маскировкой для сравнения бролуцизумаба с афлиберцептом у взрослых пациентов с нарушениями зрения вследствие ДМО [31, 32].

В январе 2022 года FDA одобрило фарицимаб (Genentech Inc., США) для лечения неоваскулярной ВМД и ДМО. С января 2023 года препарат разрешен для применения в РФ. Фарицимаб представляет собой антитело, которое состоит из антигенсвязывающих Fab-фрагментов против VEGF-A и ANG-2, связанных кристаллизирующимся модифицированным Fc-фрагментом с общим размером 150 кДа [33]. Воздействуя как на VEGF-A, так и на ANG-2, фарицимаб уменьшает проницаемость сосудов и неоваскуляризацию в большей степени, чем препараты, ингибирующие только VEGF-A. Пролонгированное действие препарата позволяет увеличить интервал между ИВИ, что снижает инъекционную нагрузку на пациента. Исследования TENAYA (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration) и LUCERNE (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration) оценивали эффективность, безопасность, продолжительность действия и фармакокинетику фарицимаба по сравнению с афлиберцептом у пациентов с неоваскулярной ВМД [34]. Аналогичным образом в двух многоцентровых рандомизированных и контролируемых исследованиях YOSEMITE (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema) и RHINE (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema) изучалось действие фарицимаба 6,0 мг в сравнении с афлиберцептом 2,0 мг у пациентов с ДМО [35].

В Китае для лечения сосудистых заболеваний сетчатки используется препарат конберцепт (Chengdu Kang Hong Biotech Co, Ltd). Препарат представляет собой белковую молекулу, состоящую из второго домена VEGFR-1 и третьего и четвертого доменов VEGFR-2 в комбинации с Fc-фрагментом человеческого IgG1. Биохимическая функциональность конберцепта позволя-

ет ему воздействовать на VEGF-A, -B и -C, а также PlGF. Препарат одобрен в 2013 году Китайским управлением по контролю за продуктами и лекарствами (China Food and Drug Administration, CFDA) на основании исследований AURORA (A Randomized, Double-masked, Multicenter, Controlled Study of Intravitreal KN902 in Patients With Neovascular AMD) и PHOENIX (A Randomized, Double-masked, Multicenter, Sham-controlled, Safety and Efficacy Study of KN902 in Patients With Wet AMD) [36].

Некоторые из созданных препаратов (например, не-свакумаб, скваламина лактат, пазопаниб, регорафениб) не продемонстрировали в ходе исследований достаточный уровень эффективности и безопасности, и их изучение было прекращено. В настоящее время продолжается поиск и разработка новых средств, обладающих большей эффективностью и меньшим числом осложнений. В фазе клинических испытаний находятся такие препараты как абиципар-пегол, KSI-301, OPT-302.

Абиципар-пегол (Allergan, Ирландия) представляет собой рекомбинантный белок с молекулярной массой 34 кДа, связанный с фракцией полиэтиленгликоля, связывающий все изоформы VEGF-A. Клинические испытания SEQUOIA и CEDAR (A Safety and Efficacy Study of Abicipar Pegol in Participants With Neovascular Age-related Macular Degeneration) продемонстрировали высокую эффективность препарата в терапии неоваскулярной ВМД [37]. Он имеет более высокое сродство и более длительный период полувыведения из глаза, чем ранибизумаб (>13 дней по сравнению с 7,2), что делает его препаратом с потенциально более длительным сроком действия и необходимостью менее частых инъекций [28]. Однако в группах пациентов с использованием абиципара, по результатам двух исследований, значительно чаще были зафиксированы случаи интраокулярного воспаления. По этой причине абиципар-пегол был отклонен FDA [36]. На основании полученных результатов исследования компания усовершенствовала технологический процесс изготовления абиципара, что позволило, согласно результатам исследования MAPLE, снизить частоту случаев интраокулярного воспаления до 8,9 % [38].

KSI-301 (Kodiak Sciences Inc, Калифорния) — новый экспериментальный интравитреальный анти-VEGF препарат. KSI-301 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против VEGF, конъюгированное с высокомолекулярным биополимером на основе фосфорилхолина. Молекулярная масса KSI-301 составляет 950 кДа, а биополимера — 800 кДа. Препарат исследуется для лечения влажной формы ВМД, ДМО и макулярного отека вследствие ОВС [39]. В апреле 2022 года завершено клиническое исследование DAZZLE (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KSI-301, an Anti-VEGF Antibody Biopolymer Conjugate, Versus Aflibercept in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration). В этом исследовании у участников с неоваскулярной ВМД оценивались эффективность, безопасность, продолжительность действия и фармакокинетика KSI-301, вводимого с интервалами 12, 16 и 20 недель, по сравнению с афлиберцептом — один раз каждые 8 недель (Q8W) [40]. Продолжающиеся на данный момент исследования GLEAM (A Trial to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in

Participants With Diabetic Macular Edema) и GLIMMER (A Study to Evaluate the Efficacy, Durability and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants With Diabetic Macular Edema) направлены на изучение применения препарата у пациентов с ДМО. Завершение исследований планируется в 2024 году [41, 42]. BEACON (A Study to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Patients With Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion) представляет собой многоцентровое РКИ, целью которого является изучение эффективности и безопасности ИВИ KSI-301 у пациентов с макулярным отеком вследствие ОВС. Завершение исследования запланировано на 2023 год [43].

OPT-302 (Opthea, Австралия) ингибирует как VEGF-C, так и VEGF-D, которые играют дополнительную роль по отношению к VEGF-A в патогенезе неоваскулярной ВМД [44]. Это растворимая форма VEGFR-3 (трансмембранный рецептор для VEGF-C и VEGF-D), включающая 1–3 внеклеточных домена VEGFR-3 и Fc-фрагмент человеческого IgG1 [6]. С 2021 года OPT-302 изучается для терапии неоваскулярной ВМД в испытаниях фазы 3 ShORe (OPT-302 With Ranibizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration) и COAST (OPT-302 With Aflibercept in Neovascular Age-related Macular Degeneration). В исследованиях сравниваются применение 2 мг OPT-302 в сочетании с терапией против VEGF-A и монотерапия против VEGF-A (лечение ранибизумабом для ShORe и афлиберцептом — для COAST) [45, 46].

Существующая анти-VEGF терапия существенно расширила возможности в лечении сосудистых заболеваний сетчатки, однако имеет противопоказания, включающие повышенную чувствительность к компонентам препарата. К ним относятся активные подтвержденные или предполагаемые инфекционные процессы в глазу или периокулярной области, беременность и период грудного вскармливания [47]. С осторожностью ее также необходимо применять у пациентов с неконтролируемой глаукомой при наличии у них в анамнезе инсульта или преходящей ишемии головного мозга, инфаркта миокарда.

Интравитреальная терапия анти-VEGF препаратами требует многократных инъекций, что увеличивает риск развития таких осложнений, как тракционная отслойка сетчатки, инфекционный эндофтальмит, повышение внутриглазного давления, кровоизлияние в стекловидное тело и др. [10]. В связи с этим продолжается оптимизация подходов к проведению анти-VEGF терапии. Персонализированные режимы, такие как «лечить и увеличивать интервал» (Treat and Extend) и «по необходимости» (Pro Re Nata, PRN), предполагают назначение инъекций в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов, что позволяет сократить кратность инъекций и мониторинга, а также уменьшить риск избыточного лечения, характерного для фиксированных режимов [48].

Кроме того, с целью уменьшения частоты ИВИ и продления времени действия препарата разработаны устройства пролонгированного действия: портовые системы доставки лекарств и биоразлагаемые препараты. В 2021 году FDA одобрило хирургически фиксируемый постоянный многократный имплантат SUSVIMO

(Genentech Inc., США) для непрерывного высвобождения ранибизумаба для лечения экссудативной формы ВМД. Устройство обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарства в течение 6 месяцев, заменяя ежемесячные ИВИ. Исследование ARCHWAY продемонстрировало положительную динамику в МКОЗ и изменении центральной толщины сетчатки имплантата с ранибизумабом [49]. В настоящее время проводится клиническое исследование PAVILION (A Multicenter, Randomized Study in Participants With Diabetic Retinopathy Without Center-involved Diabetic Macular Edema To Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Ranibizumab Delivered Via the Port Delivery System Relative to the Comparator Arm). Оно проводится для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики имплантата SUSVIMO по сравнению с интравитреальным введением ранибизумаба в дозе 0,5 мг каждые 4 недели в терапии ДМО. Предполагаемая дата завершения этого испытания — 2024 год [50].

Портовые системы доставки лекарств уменьшают число интравитреальных инъекций, однако имеют риск возникновения осложнений, связанных с имплантацией и удалением таких устройств. В связи с этим исследование направлено на создание биоразлагаемых препаратов с медленным высвобождением. После высвобождения анти-VEGF препарата материал-носитель постепенно разрушается в глазу без необходимости вторичной хирургии [51]. В США разработан интравитреальный имплант ОТХ-ТКИ (Axitinib Intravitreal Implant), который представляет собой экспериментальный биорезорбируемый гидрогелевый имплант из полиэтиленгликоля, содержащий акситиниб — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы с антиангиогенными свойствами. Он был одобрен FDA в 2012 году для лечения онкологических заболеваний. Препарат изучался для интравитреального применения у 21 пациента с неоваскулярной ВМД. В исследуемой группе пациенты получили одно интравитреальное введение ОТХ-ТКИ, а в контрольной группе — афлиберцепт каждые 8 недель. Завершение исследования планируется в 2023 г. [52].

Препарат GB-102, разработанный в США, представляет собой форму запатентованных микрочастиц, создающих интравитреальное депо сунитиниба малата. Микрочастицы изготовлены из сополимера молочной и гликолевой кислот, которые постепенно высвобождают сунитиниба малат и биоразлагаются на молочную и гликолевую кислоты, которые естественным образом выводятся из организма. Механизм действия сунитиниба заключается в ингибировании VEGFR-1, -2 и -3. Препарат предназначен для введения каждые 6 месяцев. Безопасность и эффективность депо-форм сунитиниба малата (GB-102) в дозах 1 мг и 2 мг, вводимых каждые 6 месяцев, продемонстрирована в многоцентровом исследовании фазы 2b ALTISSIMO (A Depot Formulation of Sunitinib Malate (GB-102) Compared to Aflibercept in Subjects With Wet AMD) [53].

при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки, миопической хориоидальной неоваскуляризации и при ряде других заболеваний. Несмотря на достигнутые успехи, поиск новых средств, обладающих более выраженной клинической эффективностью и имеющих более предпочтительный профиль использования, остается актуальной задачей современной офтальмологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Охочимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт для терапии заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2017;10(2):103-111. [Okhotsimskaya T.D., Zaitseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal. 2017;10(2):103-111. (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004;25:581-611. doi:10.1210/er.2003-0027
- Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(4):98-103. [Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V. Vascular endothelial growth factors (VEGF): role in pathological processes. *Vestnik Oftalmologii.* 2016;132(4):98-103. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2016132498-103
- Исхакова А.Г., Золотарев А.В., Викторов Д.А. и др. Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(2):62-9. [Iskhakova AG, Zolotarev AV, Viktorov DA et al. The role of vascular growth factors in diabetic retinopathy and macular edema development. *Russian ophthalmological journal.* 2018;11(2):62-69. (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-62-69
- Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V et al. Tie2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2019;28(10):861-869. doi: 10.1080/13543784.2019.1667333
- Fabre M, Mateo L, Lamaa D, et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules.* 2022;10;27(16):5089. doi: 10.3390/molecules27165089
- Kiire CA, Morjaria R, Rudenko A, et al. Intravitreal pegaptanib for the treatment of ischemic diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology.* 2015;20152305. doi:10.2147/oph.s90322
- Furino C, Boscia F, Reibaldi M, Alessio G. Intravitreal Therapy for Diabetic Macular Edema: An Update. *J. Ophthalmol.* 2021;23. doi: 10.1155/2021/6654168
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388-1398. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053
- Евграфов В.Ю., Кудашева Г.Р. Применение ингибиторов ангиогенеза у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. *Офтальмология.* 2022;19(2):405-412. [Evgrafov VYu, Kudashева GR. The Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(2):405-412. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-405-412
- Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26(8):859-870. doi: 10.1097/01.iae.0000242842.14624.e7
- Rosenfeld P, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(14):1419-1431. doi: 10.1056/NEJMoa054481
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая анти-VEGF терапия существенно расширила возможности в лечении макулярного отека

- related macular degeneration: Twoyear results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57–65.e55. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789–801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039
 15. Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Береснева Н.С. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14 (4):137–48. [Bobykin EV, Morozova OV, Beresneva NS. Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials. *Russian ophthalmological journal*. 2021;14(4):137–148 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148
 16. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594–1602. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.022
 17. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124–1133.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.022
 18. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682–692.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.023
 19. Tan NW, Ohno-Matsui K, Koh HJ, et al. Long-term outcomes of ranibizumab treatment of myopic choroidal neovascularization in east-asian patients from the radiance study. *Retina*. 2018;38(11):2228–2238. doi: 10.1097/IAE.0000000000001858
 20. Fleck BW, Reynolds JD, Zhu Q, et al. RAINBOW Investigator Group. Time Course of Retinopathy of Prematurity Regression and Reactivation After Treatment with Ranibizumab or Laser in the RAINBOW Trial. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(7):628–637. doi: 10.1016/j.oret.2022.02.006
 21. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trapezoid) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537–2548. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
 22. Fabre M, Mateo L, Lamaa D, et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules*. 2022;10;27(16):5089. doi: 10.3390/molecules27165089
 23. Moradi A, Sepah YJ, Sadiq MA, et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye (Aflibercept) for the management of diabetic macular edema. *World J. Diabetes*. 2013; 4:303–309. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.303
 24. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123:2376–2385. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032
 25. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, et al. GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology J*. 2014;121(1):202–208. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012
 26. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1414–1420.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.027
 27. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. MYRROR Investigators. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1220–1227. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.025
 28. Будзинская М.В., Плюхова А.А. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки. *Офтальмология*. 2021;18(3S):638–645. [Budzinskaya MV, Plyukhova AA. Future Perspectives for Antiangiogenic Therapy in Retinal Diseases. *Ophthalmology*. 2021;18(3S):638–645. (In Russ.)]. doi:10.18008/1816-5095-2021-3S-638-645
 29. Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin. Ophthalmol*. 2019;13:1323–1329. doi: 10.2147/opth.s184706
 30. Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028
 31. A Study of the Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481660> [Accessed on 2d March 2022]
 32. Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481634> [Accessed on 28th October 2022]
 33. Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2019;20(15):1879–1891. doi: 10.1080/14656566.2019.1636031
 34. Heier JS, Khanani AM, Quezada RC, et al. TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):729–740. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1
 35. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;19;399(10326):741–755. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6
 36. Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Тищенко О.Е., Зиновьева А.В. Анализ результатов проведения клинических исследований при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации за 2005–2020 гг. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2022;19(1):22–32. [GavriloVA NA, Gadzhieva NS, Tishchenko OE, Zinoveva AV. Analysis of Clinical Study Results Obtained in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2005–2020. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):22–32.] doi:10.18008/1816-5095-2022-1-22-32
 37. Khurana RN, Kunimoto D, Yoon YH, et al. CEDAR and SEQUOIA Study Groups. Two-Year Results of the Phase 3 Randomized Controlled Study of Abicipar in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(7):1027–1038. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.11.017
 38. Dugel PU. Clinical trial download: Data on Abicipar From the MAPLE Study. A new formulation showed reduced inflammation rates. *Retinal Physician*. 2019;18,42. Available from: <https://www.retinalphysician.com/issues/2019/june-2019/clinical-trial-download-safety-and-efficacy-data> [Accessed 30th November 2022]
 39. Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG. KSI-301: antibody biopolymer conjugate in retinal disorders. *Ther. Adv. Ophthalmol*. 2021;12;13:25158414211027708. doi: 10.1177/25158414211027708
 40. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KSI-301, an Anti-VEGF Antibody Biopolymer Conjugate, Versus Aflibercept in Patients With Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04049266> [Accessed on 6th June 2022]
 41. A Trial to Evaluate the Efficacy Durability and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants With Diabetic Macular Edema (DME). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611152> [Accessed on 6th June 2022]
 42. A Study to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants With Diabetic Macular Edema (DME). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603937> [Accessed on 6th June 2022]
 43. A Study to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Patients With Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion (RVO). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592419> [Accessed on 22th July 2022]
 44. Hussain RM, Shaukat BA, Ciulla LM, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drug. Des.*

- Devel. Ther. 2021;21;15:2653–2665. doi: 10.2147/DDDT.S295223
45. OPT-302 With Ranibizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04757610> [Accessed on 8th September 2022]
46. OPT-302 With Aflibercept in Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04757636> [Accessed on 8th September 2022]
47. Клинические рекомендации: Возрастная макулярная дегенерация. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2021. Доступно онлайн: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya> Clinical guidelines: Age-related macular degeneration. All-Russian public organization «Association of ophthalmologists». 2021 (in Russ.). Available online: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya>
48. Иошин И.Э., Аноприева Т.А. Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2019;12(3):102–112. [Ioshin IE, Anoprieva TA. Principles of anti-VEGF dosing in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2019;12(3):102–112 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-102-112
49. Holekamp NM, Campochiaro PA, Chang MA et al. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2022;129(3):295–307. doi: 10.1016/j.optha.2021.09.016
50. A Multicenter, Randomized Study in Participants With Diabetic Retinopathy Without Center-involved Diabetic Macular Edema To Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Ranibizumab Delivered Via the Port Delivery System Relative to the Comparator Arm. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04503551> [Accessed on 5th August 2022]
51. Xu M, Fan R, Fan X, et al. Progress and Challenges of Anti-VEGF Agents and Their Sustained-Release Strategies for Retinal Angiogenesis. Drug. Des. Devel. Ther. 2022;22;16:3241–3262. doi: 10.2147/DDDT.S383101
52. Study Evaluating the Treatment of OTX-TKI for Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989699> [Accessed on 6th September 2022]
53. A Depot Formulation of Sunitinib Malate (GB-102) Compared to Aflibercept in Subjects With Wet AMD. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03953079> [Accessed on 19th January 2022]

Информация об авторах

Исламова Ляйсан Ильдаровна — научный сотрудник отделения витреоретинальной и лазерной хирургии Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ili0805@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8984-2815>;

Аминев Саид Хуснутдинович — врач-офтальмолог лазерного отделения Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, aminev.said@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0926-6860>.

About the authors:

Islamova Laysan Ildarovna — researcher of the Department of Vitreoretinal and Laser Surgery, Ufa Eye research Institute, ili0805@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8984-2815>;

Aminev Said Husnutdinovich — ophthalmologist of the Laser Department, Ufa Eye research Institute, aminev.said@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0926-6860>

Вклад авторов:

Л.И. Исламова — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, написание текста;

С.Х. Аминев — сбор и обработка материала.

Authors' contribution:

L.I. Islamova — concept and design of research, editing the text, writing the text;

S.H. Aminev — collection and processing of material.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Financial transparency: Authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

Поступила: 09.12.2022

Переработана: 07.02.2023

Принята к печати: 15.02.2023

Originally received: 09.12.2022

Final revision: 07.02.2023

Accepted: 15.02.2023



СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORT

Случай из практики
УДК: 617.753.2

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-56-61>

Лентикулярная хирургия SMILE после передней послойной кератопластики

Э.Л. Усубов¹, Р.М. Бикбулатов², Л.А. Минязева¹

¹Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

²Клиника глазных болезней, г. Уфа

РЕФЕРАТ

Технология Relex Smile – инновационный метод лазерной коррекции миопии и миопического астигматизма, минимально влияющий на биомеханические свойства роговицы. Данная методика не требует выкраивания роговичного лоскута и позволяет удалять сформированную лазером роговичную лентикулу через маленький разрез. Аметропии, особенно высокой простой или сложный миопический астигматизм – наиболее частые рефракционные осложнения после различных видов кератопластик (КП), которые существенно снижают остроту зрения и качество жизни пациента, особенно в тех случаях, когда рефракционные нарушения не могут быть коррегированы очками или контактными линзами в виду их непереносимости или же из-за анизометропии. **Цель** – оценить эффективность коррекции остаточной аметропии методом SMILE после передней послойной кератопластики (ППК) у пациента с вторичной кератэктазией. **Материал и методы.** Пациент в возрасте 30 лет с жалобами на низкое зрение левого глаза. Снижение зрения отмечает с 18 лет, страдает близорукостью. Из анамнеза: фоторефракционная кератэктомия и акселерированный кросслинкинг роговицы обоих глаз. На левом глазу выполнена ППК. Пациенту проведена микроинвазивная фемтолазерная экстракция роговичной лентикулы методом Relex Smile. Данные НКОЗ и авторефракции оценивались через 1 неделю, 1 и 3 месяца после операции. Результаты. В первый день после процедуры Relex Smile некорригированная острота зрения (НКОЗ) – 0,3. Спустя 3 месяца после операции НКОЗ левого глаза – 0,9. Послеоперационный сферический эквивалент и острота зрения были стабильны в течение 12 месяцев наблюдения: НКОЗ составила 0,9, показатели рефракции – sph –0,5D cyl –0,75D ax 82°, остаточная толщина роговицы – 580 мкм. **Заключение.** Технология интрастромальной экстракции роговичной лентикулы Relex Smile представляет альтернативный путь коррекции индуцированной аметропии после передней глубокой послойной кератопластики, являясь эффективной, безопасной и стабильной.

Ключевые слова: Relex Smile, передняя послойная кератопластика, индуцированная аметропия, кератэктазия

Для цитирования: Э.Л. Усубов, Р.М. Бикбулатов, Л.А. Минязева. Лентикулярная хирургия SMILE после передней послойной кератопластики. Клинический случай. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 56–61.
DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-56-61>

Автор, ответственный за переписку: Эмин Логманович Усубов, emines.us@inbox.ru

Case report

Lenticular surgery – SMILE after anterior lamellar keratoplasty

E.L. Usubov¹, R.M. Bikbulatov², L.A. Miniyazeva¹

¹Ufa Eye Research Institute

²Clinic of eye diseases, Ufa

ABSTRACT

Relex Smile technology is an innovative method of laser correction of myopia and myopic astigmatism, minimally affecting the biomechanical properties of the cornea. This technique does not require cutting out a corneal flap and allows to remove the laser-formed corneal lenticule through a small incision. Ametropias, and especially high simple or complex myopic astigmatism, are the most frequent refractive complications after various types of keratoplasty (KP), which significantly reduce the visual acuity and the quality of life in patients, especially when refractive errors cannot be corrected by glasses or contact lenses due to their intolerance or due to anisometropia. Purpose. To evaluate the effectiveness of the residual ametropia correction with SMILE after anterior lamellar keratoplasty (ALK) in a patient with secondary keratectasia. Material and methods. A patient, 30, with complaints of low vision in the left eye. The patient has been noticing a decrease in vision since the age of 18, suffers from myopia. Anamnesis: photorefractive keratectomy and accelerated corneal crosslinking in both eyes. ALK was performed in the left eye. The patient underwent microinvasive femtolasers-assisted extraction of the corneal lenticula using the Relex Smile technique. UCVA and autorefraction data were evaluated 1 week, 1 month and 3 months after surgery. Results. On the first day after the Relex Smile procedure, uncorrected visual acuity (UCVA) was 0.3. 3 months after the operation, UCVA was 0.9 in the left eye. The postoperative spherical equivalent and visual acuity were stable during the 12-month dynamic follow-up, UCVA was 0.9, refractive indices sph –0.5D cyl –0.75D ax 82°, residual corneal thickness

580 microns. Conclusion. Intrastromal extraction of corneal lenticula – Relex Smile -is an alternative, effective, safe and stable technique of induced ametropia correction after deep anterior lamellar keratoplasty.

Keywords: Relex Smile, anterior lamellar keratoplasty, induced ametropia, keratectasia

For quoting: E.L. Usubov, R.M. Bikbulatov, L.A. Miniازهva. Lenticular surgery – SMILE after anterior lamellar keratoplasty. Clinical case. Point of view. East – West. 2023;1: 56–61. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-56-61>

Corresponding author: Emin L. Usubov, emines.us@inbox.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Достижение эметропии в глазах после кератопластики является целью, преследуемой уже на протяжении многих лет. Успешно проведенная кератопластика оценивается с точки зрения сохранения прозрачного трансплантата в качестве конечного результата. Однако индуцированная аметропия после проведенных пересадок роговицы не дает высокой остроты зрения. Астигматизм — основная аномалия рефракции после КП, которая связана с различными факторами до и после операции, а также с послеоперационными манипуляциями, в частности, наложением швов.

Процент пациентов с кератоконусом, нуждающихся в кератопластике, широко варьирует в разных отчетах. Остаточная аномалия рефракции и роговицы после КП может быть устранена с помощью очков или контактных линз. Несмотря на то, что внедрение фемтосекундных лазеров значительно улучшило результаты послойной кератопластики, высокие аномалии рефракции (высокий астигматизм) могут наблюдаться в послеоперационном периоде, несмотря на отсутствие интра- и послеоперационных осложнений [1–4].

Для коррекции таких аномалий рефракции используется широкий спектр терапевтических методик: назначение очковой коррекции, мягких контактных и газопроницаемых ночных линз. Однако они не зарекомендовали себя как оптимальное решение для лечения аметропии после КП, а многие из них связаны с выживаемостью трансплантата и даже с осложнениями, угрожающими зрению [1, 2, 5]. Коррекция зрения с помощью очковых линз представляет собой хороший выбор, однако их использование ограничено значительной анизометропией, особенно при астигматизме более 3D или наличии неправильного астигматизма. Контактная коррекция является еще одним консервативным вариантом лечения, но синдром сухого глаза и неудобства, связанные с примеркой линз, могут повлиять на переносимость их. Они также могут вызывать периферическую неоваскуляризацию роговицы, что увеличивает риск отторжения трансплантата [1, 2, 6–9].

Начальные варианты хирургического лечения варьируют от простых процедур, таких как выборочное удаление швов [4] или наложение дополнительных [4, 10, 11], к более сложным методам астигматической кератомии [12], расслабляющим разрезам с компрессионными швами или без них [13–15]. Однако они не получили высокую распространенность, так как могут привести к большому количеству осложнений: риску гиперкоррекции, перфорации и отторжению трансплантата [1, 2].

Одним из вариантов хирургического достижения аметропии в ранее оперированных глазах является эк-

симерлазерная фоторефрактивная кератэктомия. При этом важными недостатками данного метода являются ограниченная коррекция астигматизма, значительная регрессия, помутнение роговицы и вызванное фотоабляцией отторжение трансплантата [16, 17].

Использование лазерного кератомилеза LASIK позволило снизить риск развития вышеуказанных осложнений, однако данный метод приводит к истончению интерфейса трансплантат – хозяин, к снижению адгезии лоскута, а также развитию кератэктазии или нейротрофической эпителиопатии с признаками нарушения слезообразования. В таких случаях сообщалось о декомпенсации роговицы и отторжении материала [17–23].

Имплантиция торической интраокулярной линзы (ИОЛ) позволяет корригировать астигматизм, миопию, однако к недостаткам данного лечения стоит отнести смещение ИОЛ, вторичную эндотелиальную дистрофию роговицы, отторжение трансплантата и вторичную глаукому [24–29].

Коррекция аметропии малым разрезом (Relex Smile) — это новая лазерная рефракционная хирургия роговицы, при которой линзообразная стромальная ткань запланированной толщины и диаметра изолируется между двумя внутрироговичными плоскостями, созданными с помощью фемтосекундной лазерной платформы. Для изменения кривизны роговицы сформированная лентикула удаляется через небольшой разрез. К преимуществам данной методики стоит отнести минимальную инвазивность и непродолжительный реабилитационный период. Отсутствие эксимерлазерной абляции при удалении лентикулы (SMILE) способствует меньшей воспалительной реакции стромы и, следовательно, снижению риска отторжения трансплантата [30–34].

Принимая во внимание безопасность, эффективность и широкое применение этой рефракционной процедуры во всем мире, мы рассматриваем вариант SMILE для лечения миопической и/или астигматической аномалии рефракции после передней послойной кератопластики (ППК).

ЦЕЛЬ

Цель данного исследования — оценить эффективность коррекции остаточной аметропии методом SMILE после передней послойной кератопластики у пациента с вторичной кератэктазией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент в возрасте 30 лет обратился с жалобами на низкое зрение обоих глаз. Снижение зрения отмечает с 18 лет, страдает близорукостью с ювенильного воз-

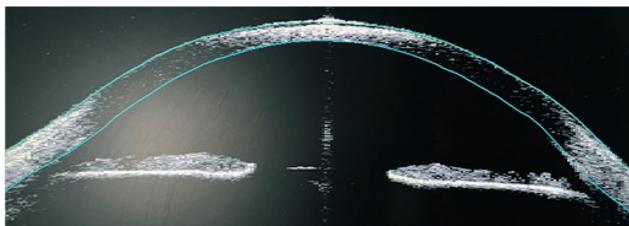


Рис. 1. OCT роговицы левого глаза до выполнения ППК

Fig. 1. OST of the cornea of the left eye before performing anterior layered keratoplasty

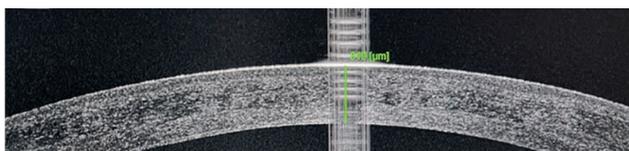


Рис. 2. OCT роговицы левого глаза через 2 года после выполнения ППК

Fig. 2. OST of the cornea of the left eye 2 years after performing anterior layered keratoplasty

раста. В 2010 году (в 19-летнем возрасте) была проведена фоторефрактивная кератэктомия (ФРК) обоих глаз. В 2012 г. на левом глазу проведена повторная ФРК на фоне ухудшения зрения с целью докоррекции аметропии. В 2015 году был проведен акселерированный кросслинкинг роговицы из-за развития вторичной кератэктазии. На фоне развития выраженного хейза, снижающего остроту зрения, в 2019 году на левом глазу выполнена ППК (рис. 1).

Через 2 года после выполнения ППК пациент отмечал незначительное улучшение зрения, а также повышение его остроты с монокулярной коррекцией. Однако отмечалась непереносимость бинокулярной очковой или контактной коррекции. Учитывая вышеизложенное и объективный статус пациента: прозрачность и сферичность трансплантата, плоский профиль и достаточную толщину роговицы, была предложена коррекция методом SMILE (рис. 2).

С целью коррекции остаточной аметропии пациенту на левом глазу была выполнена микроинвазивная фемтолазерная экстракция роговичной линтики методом Relex Smile с помощью фемтосекундной лазерной платформы VisuMax® с частотой повторения 500 кГц. Пациенту была выполнена процедура SMILE с энергией излучения 150 мДж и расстоянием 4 мкм между лазерными точками, в результате удалена линтика толщиной 110 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В дооперационном периоде данные авторефрактометрии свидетельствовали о наличии миопии высокой степени со сложным миопическим астигматизмом: sph $-6,0\text{D}$ cyl $-1,25\text{D}$ ax 50° . При этом некорректирован-

ная острота зрения (НКОЗ) левого глаза составляла 0,2, максимально скорректированная (МКОЗ) — 0,5. Результаты бесконтактной тонометрии показали незначительное повышение внутриглазного давления (ВГД) до уровня верхней границы — 19,0 мм рт. ст., что, вероятно, связано с увеличенной толщиной роговицы в самой тонкой точке (после ППК) — 650 мкм.

Показатели ультразвуковой биометрии составили: длина передне-заднего отрезка (ПЗО) — 26,47 мм, глубина передней камеры — 2,97 мм, толщина хрусталика — 3,76 мм, что свидетельствовало о наличии осевой миопии. При биомикроскопии: конъюнктив бледно-розовая, роговица — трансплантат прозрачный, швы сняты, васкуляризации нет. Внутренние структуры глаза без видимой патологии: передняя камера средней глубины, влага прозрачная, рельеф радужки слегка ступеван, зрачок круглый, реакция на свет сохранена, хрусталик и стекловидное тело прозрачные; глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы его четкие, артерии сужены, вены полнокровны, сетчатка прилежит.

На основании жалоб, анамнеза, клинических и инструментальных методов обследования был установлен диагноз: OD — Кератоконус III степени. Состояние после кросслинкинга. Состояние после ФРК. OS — Кератоконус III степени. Состояние после передней послойной кератопластики. Состояние после ФРК.

После проведения микроинвазивной фемтолазерной экстракции роговичной линтики методом Relex Smile остаточная толщина трансплантата и его диаметр составили соответственно 404 мкм и 7,90 мм (рис. 3).

Послеоперационное медикаментозное ведение включало назначение антибиотиков и стероидных противовоспалительных препаратов. В рамках обследования проводили оценку остроты зрения через 1 неделю, 1 и 3 месяца после операции. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент жаловался на незначительный дискомфорт и затуманенное зрение в оперированном глазу в течение 3 суток. Острота зрения была 0,3, не корректировала (н/к). Данные остаточной рефракции: sph $+0,25\text{D}$ cyl $+1,0\text{D}$ ax 168° . Не было выявлено сколько-нибудь выраженной воспалительной реакции, признаков помутнения в зоне оперативного вмешательства.

Через 1 неделю после операции НКОЗ левого глаза составила уже 0,6 при остаточной рефракции sph $-1,25\text{D}$ cyl $-0,5\text{D}$ ax 58° . Исследование центральной зоны роговицы с помощью конфокальной микроскопии, проведенное через 1 неделю после операции, показало небольшой отек стромы роговицы.

Через 1 месяц после операции отмечалась дальнейшая положительная динамика, в частности, НКОЗ составила 0,7, показатели рефракции: sph $-0,75\text{D}$ cyl $-0,5\text{D}$ ax 68° .

Полная зрительная реабилитация наступила через 3 месяца, когда острота зрения составила 0,9 н/к, остаточная рефракция sph $-0,5\text{D}$ cyl $-0,75\text{D}$ ax 82° . По данным кератотопографии (топограф Atlas, Carl Zeiss, Германия) отмечалось значительное уплощение роговицы и формирование плоского и ровного профиля (рис. 4), что способствовало повышению остроты зрения в по-

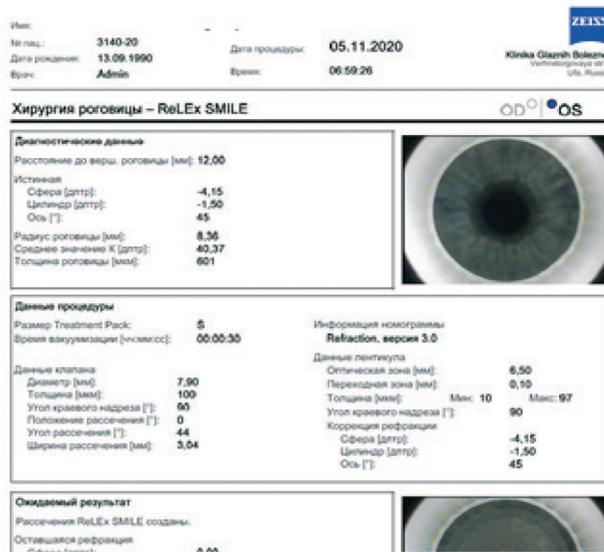


Рис. 3. Протокол операции SMILE

Fig. 3. The protocol of the SMILE operation

слеоперационном периоде. Послеоперационный сферический эквивалент и острота зрения были стабильными в течение года после операции.

При оценке динамики топографии роговицы заметно, что, несмотря на плоский профиль роговицы после двукратного ФРК и кросслинкинга, острота зрения оставалась низкой за счет развития стойкого стромального помутнения роговицы в передних слоях (рис. 5).

После выполнения ППК удалось достичь прозрачности оптических сред, безопасной толщины роговицы с сохранением плоского профиля, открывающего возможности для выполнения дальнейших кераторефракционных вмешательств, что подтверждалось данными кератотопографии (рис. 6).

Исходные показатели общей толщины роговицы — более 650 мкм, а также пересаженного трансплантата — более 400 мкм позволили выполнить иссечение лентикулы исключительно в слоях трансплантата, не затрагивая нижнюю границу трансплантата (рис. 7). Это позволило избежать технических трудностей с формированием фемтосекундного лазерного послойного реза с последующим расслоением и удалением ткани роговицы.

Следует отметить, что при наличии более поверхностных трансплантатов выполнение этой процедуры сопряжено с риском формирования некачественного реза и неполного удаления лентикулы.

После выполнения процедуры SMILE роговица сохраняла свой регулярный профиль, а резидуальная толщина роговицы оставалась стабильной (рис. 8).

Таким образом, выполнение повторных рефракционных вмешательств способствовало развитию стойкого хейза роговицы с ухудшением как остроты зрения, так и ее прозрачности. В клинической практике это может быть следствием как развития вторичной эктазии, так и мани-

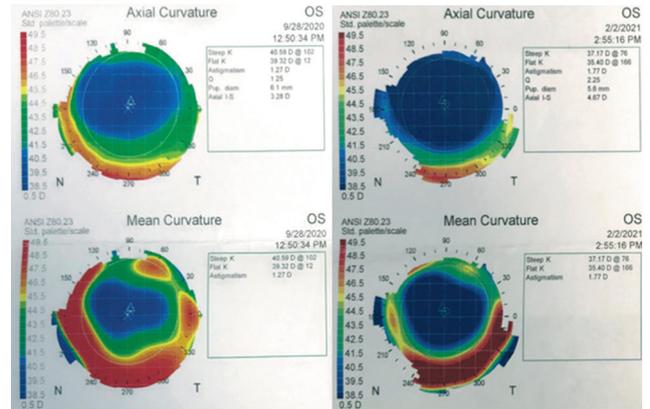


Рис. 4. Данные кератотопографа Atlas до и через 1 месяц после SMILE

Fig. 4. Atlas keratograph data before and 1 month after SMILE

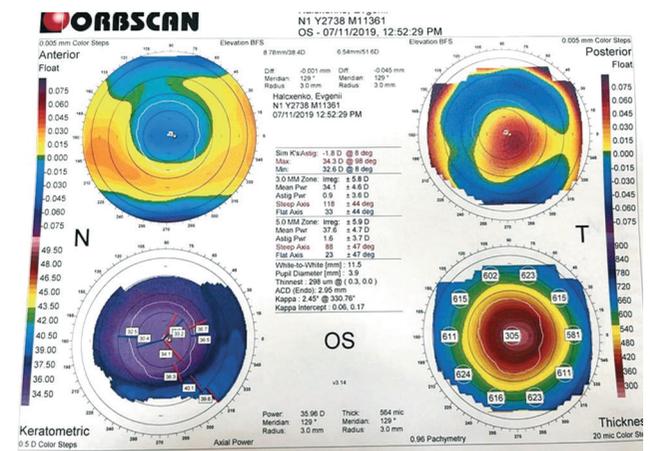


Рис. 5. Кератотопограмма до ППК: уплощение и истончение роговицы

Fig. 5. Keratotopogram before ACC: flattening and thinning of the cornea

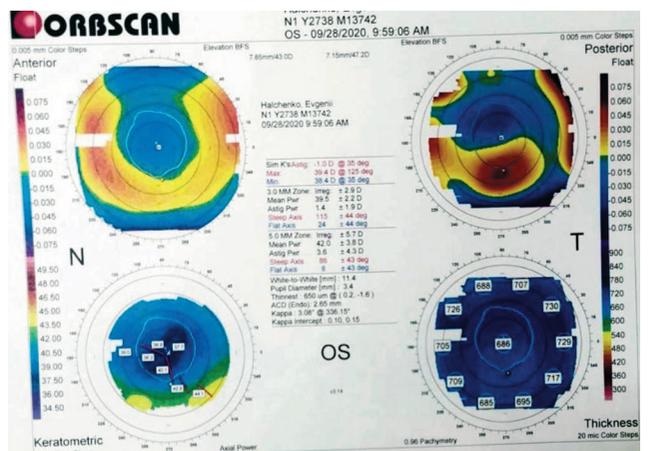


Рис. 6. Кератотопограмма после ППК: утолщение роговицы с наличием плоского ровного профиля

Fig. 6. Keratotopogram after anterior layered keratoplasty: thickening of the cornea with the presence of a flat, even profile

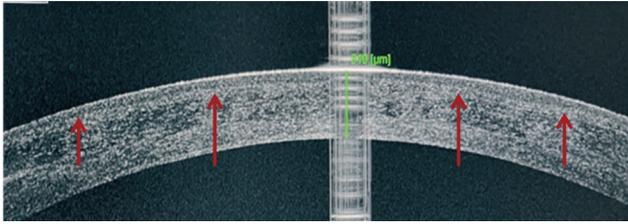


Рис. 7. ОСТ роговицы после ППК (стрелкой указана нижняя граница трансплантата)

Fig. 7. OST of the cornea after anterior layered keratoplasty (the arrow indicates the lower border of the graft)

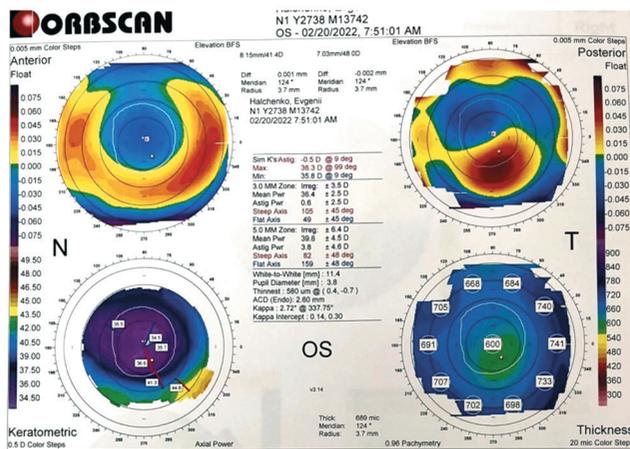


Рис. 8. Кератопогон после SMILE. Резидуальная толщина роговицы 580 мкм

Fig. 8. Keratopogon after SMILE. The residual thickness of the cornea is 580 microns

фестации ранее не диагностированного кератоконуса. Применяемая в таких случаях передняя послыонная кератопластика частично решает вопросы, обеспечивая стабилизацию процесса эктазии, незначительного повышения остроты зрения и толщины роговицы. Это открывает фронт действий для хирурга, когда может быть выполнен один из видов рефракционного вмешательства: ФПК, LASIK или фемтосекундные виды коррекции. Выполнение фемтосекундной процедуры SMILE в данном клиническом примере показало наиболее оптимальный клинический результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует альтернативный путь для докоррекции аметропии после передней послыонной кератопластики в виде выполнения операции Relex SMILE, обладающей рядом преимуществ перед более инвазивными вмешательствами. Это эффективный, безопасный и стабильный метод, обладающий умеренной точностью и предсказуемостью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feizi S, Zare M. Current approaches for management of postpenetrating keratoplasty astigmatism. *Journal of Ophthalmology*. 2011; Article ID 708736, 8 pages. doi: 10.1155/2011/708736
2. Fares U, Sarhan ARS, Dua HS. Management of post-keratoplasty astigmatism. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2012;38(11):2029–2039. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.09.002
3. Tuft SJ, Fitzke FW, Buckley RJ. Myopia following penetrating keratoplasty for keratoconus. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76(11):642–645. doi: 10.1136/bjo.76.11.642
4. Dursun D, Forster RK, Feuer WJ. Suturing technique for control of postkeratoplasty astigmatism and myopia. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2002;100:51–59.
5. Szentmáry N, Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH. Repeat keratoplasty for correction of high or irregular postkeratoplasty astigmatism in clear corneal grafts. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;139(5):826–830. doi: 10.1016/j.ajo.2004.12.008
6. Ozkurt Y, Atakan M, Gencaga T, Akkaya S. Contact lens visual rehabilitation in keratoconus and corneal keratoplasty. *Journal of Ophthalmology*. — 2012;2012, Article ID 832070, 4 pages. doi: 10.1155/2012/832070
7. Aydin Kurna S et al. Vision related quality of life in patients with keratoconus. *Journal of Ophthalmology*. — 2014; Article ID 694542, 7 pages.
8. Szczołka LB, Lindsay RG. Contact lens fitting following corneal graft surgery. *Clinical and Experimental Optometry*. 2003;86(4):244–249. doi: 10.1111/j.1444-0938.2003.tb03113.x
9. Wietharn BE, Driebe WT. Fitting contact lenses for visual rehabilitation after penetrating keratoplasty. *Eye and Contact Lens*. 2004;30(1):31–33. doi: 10.1097/01.ICL.0000101488.84455.E6
10. Nabors G, Vander Zwaag R, Van Meter WS, Wood TO. Suture adjustment for postkeratoplasty astigmatism. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1990;88:289–300.
11. Forster RK. A comparison of two selective interrupted suture removal techniques for control of post keratoplasty astigmatism. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1997;95:193–220.
12. Cleary C, Tang M, Ahmed H, Fox M, Huang D. Beveled femtosecond laser astigmatic keratotomy for the treatment of high astigmatism post-penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2013;32(1):54–62. doi: 10.1097/ICO.0b013e31825ea2e6
13. Javadi MA, Feizi S, Yazdani S, Sharifi A, Sajjadi H. Outcomes of augmented relaxing incisions for postpenetrating keratoplasty astigmatism in keratoconus. *Cornea*. 2009;28(3):280–284. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181875496
14. Chang SM, Su CY, Lin CP. Correction of astigmatism after penetrating keratoplasty by relaxing incision with compression suture: a comparison between the guiding effect of photokeratoscope and of computer-assisted videokeratography. *Cornea*. 2003;22(5):393–398. doi: 10.1097/00003226-200307000-00001
15. Claesson M, Armitage WJ. Astigmatism and the impact of relaxing incisions after penetrating keratoplasty. *Journal of Refractive Surgery*. 2007;23(3):284–289. doi: 10.3928/1081-597X-20070301-12
16. De Rosa G, Boccia R, Santamaria C, Fabozzi L, et al. Customized photorefractive keratectomy to correct high ametropia after penetrating keratoplasty: a pilot study. *Journal of Optometry*. 2015;8(3):174–179. doi: 10.1016/j.optom.2013.12.002
17. Hardten DR, Chittcharus A, Lindstrom RL, et al. Long-term analysis of LASIK for the correction of refractive errors after penetrating keratoplasty. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2002;100:143–152.
18. Webber SK, Lawless MA, Sutton GL, Rogers CM. LASIK for post penetrating keratoplasty astigmatism and myopia. *British Journal of Ophthalmology*. 1999;83(9):1013–1018. doi: 10.1136/bjo.83.9.1013
19. Park CH, Kim SY, Kim MS. Laser-assisted in situ keratomileusis for correction of astigmatism and increasing contact lens tolerance after penetrating keratoplasty. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2014;28(5):359–363. doi: 10.3341/kjo.2014.28.5.359

20. Kollias AN, Schaumberger MM, Kreutzer TC et al. Two-step LASIK after penetrating keratoplasty. *Clinical Ophthalmology*. 2009;3(1):581–586. doi: 10.2147/opth.s7332
21. Knorz MC. Flap and interface complications in LASIK. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2002;13(4):242–245. doi: 10.1097/00055735-200208000-00010
22. Lui MM, Silas MAG, Fugishima H. Complications of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Journal of Refractive Surgery*. 2003;19(2):247–249. doi: 10.3928/1081-597X-20030302-16
23. Randleman JB, Shah RD. LASIK interface complications: etiology, management, and outcomes. *Journal of Refractive Surgery*. 2012;28(8):575–586. doi: 10.3928/1081597X-20120722-01
24. Srinivasan, Ting DSJ, Lyall DAM. Implantation of a customized toric intraocular lens for correction of post-keratoplasty astigmatism. *Eye*. 2013;27(4):531–537. DOI: 10.1038/eye.2012.300
25. Srinivasan S, Lyall D, Watt J. Sulcus fixated injectable toric intraocular lens to correct astigmatism following penetrating keratoplasty in a pseudophakic eye. 2010; *BMJ Case Reports*.
26. Gupta N, Ram J, Chaudhary M. AcrySof toric intraocular lens for post-keratoplasty astigmatism. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2012;60(3):213–215. doi: 10.4103/0301-4738.95875
27. Al Dreihy MG, Louka BI, Anbari AA. Artisan iris-fixated toric phakic intraocular lens for the correction of high astigmatism after deep anterior lamellar keratoplasty. *Digital Journal of Ophthalmology*. 2013;19(2):39–41. doi: 10.5693/djo.02.2013.04.001
28. Tahzib NG, Cheng YYY, Nuijts RMMA. Three-year follow-up analysis of Artisan toric lens implantation for correction of postkeratoplasty ametropia in phakic and pseudophakic eyes. *Ophthalmology*. 2006;113(6):976–984. doi: 10.1016/j.opthta.2006.02.025
29. Nuijts RMMA, Abhilakh Missier KA, Nabar VA, Japing WJ. Artisan toric lens implantation for correction of postkeratoplasty astigmatism. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1086–1094. doi: 10.1016/j.opthta.2003.09.045
30. Sekundo W, Kunert KS, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(3):335–339. doi: 10.1136/bjo.2009.174284
31. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes. *Eye and Vision*. 2014;1:3. doi: 10.1186/s40662-014-0003-1
32. Vestergaard A, Ivarsen A, Asp S, Hjortdal J. Femtosecond (FS) laser vision correction procedure for moderate to high myopia: a prospective study of ReLEx® flex and comparison with a retrospective study of FS-laser in situ keratomileusis. *Acta Ophthalmologica*. 2013;91(4):355–362. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02406.x
33. De Rosa G, Voccia R, Fabozzi L, et al. Customized photorefractive keratectomy to correct high ametropia after penetrating keratoplasty: A pilot study. *Journal of Optometry*. 2015;8(3):174–179. doi.org/10.1016/j.optom.2013.12.002
34. Hansen RS, Lyhne N, Grauslund J, Vestergaard AH. Small-incision lenticule extraction (SMILE): outcomes of 722 eyes treated for myopia and myopic astigmatism. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016;254(2):399–405. doi: 10.1007/s00417-015-3226-5

Информация об авторах:

Усубов Эмин Логманович — канд. мед. наук, зав. отделением хирургии роговицы и хрусталика УфНИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>;
Бикбулатов Рустем Маратович — врач высшей категории, Клиника глазных болезней, rustem-tol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0800-1046>;
Миняева Лиана Альбертовна — научный сотрудник отделения офтальмологической и медицинской эпидемиологии Уф НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, doctor.garipova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4338-8271>.

About authors:

Usubov Emin Logmanovich — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of corneal and lens Surgery of the Ufa Eye Research Institute, emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>;
Bikbulatov Rustem Maratovich — doctor of the highest category, Clinic of Eye Diseases, rustem-tol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0800-1046>;
Minyazeva Liana Albertovna — researcher of the Department of Ophthalmological and Medical Epidemiology of the Ufa Eye Research Institute, doctor.garipova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4338-8271>.

Вклад авторов:

Э.Л. Усубов — концепция и дизайн исследования, консультирование, редактирование текста;
Р.М. Бикбулатов — сбор и обработка материала;
Л.А. Миняева — сбор и обработка материала, написание текста.

Authors' contribution:

E.L. Usubov — concept and design of research, consulting, editing the text;
R.M. Bikbulatov — collection and processing of data;
L.A. Minyazeva — collection and processing of data, writing the text.

Финансирование: авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

*Поступила: 02.12.2022 г.
 Переработана: 15.12.2022 г.
 Принята к печати: 21.12.2022 г.
 Originally received: 02.12.2022
 Final revision: 15.12.2022
 Accepted: 21.12.2022*



СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORT

Случай из практики
УДК: 617.77-007.21

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-62-65>

Редкий случай синдрома аблефарона макростомии

Е.П. Соловьева, Р.З. Кутушев

Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

РЕФЕРАТ

Аблефарона макростомии синдром (ablepharon macrostomia syndrome – AMS) – очень редкая генетическая патология, характеризующаяся аномальными фенотипическими проявлениями, которые в первую очередь поражают голову и лицо. Наиболее заметной аномалией является отсутствие (аблефарон) или недоразвитие век и широкий рот (рыбий рот) – макростомия. В статье приводится случай данного синдрома у полуторагодовалой девочки с аплазией век обоих глаз, потребовавший реконструктивно-пластической операции по их формированию. Для этого успешно была проведена пластика свободным кожным лоскутом, а через 4 месяца для устранения повторного лагофталма и с целью формирования хряща век и их укрепления выполнена защитно-каркасная пластика с применением биоматериала «Аллоплант». Через несколько лет было также проведено обкалывание рубцовых участков век диспергированным биоматериалом «Аллоплант» и удлинение глазной щели с оптической целью.

Ключевые слова: аблефарона макростомии синдром, генетические аномалии, аномалии век, реконструктивная операция на веках

Для цитирования: Е.П. Соловьева, Р.З. Кутушев. Редкий случай синдрома аблефарона макростомии. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 62–65. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-62-65>

Автор, ответственный за переписку: Соловьева Екатерина Павловна, dikatang@gmail.com

Case report

A rare case of syndrome ablepharon macrostomia

E.P. Solovyova, R.Z. Kutushev

Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa

ABSTRACT

Ablepharon-macrostomia syndrome (AMS) is a very rare genetic pathology characterized by abnormal phenotypic manifestations that primarily affect the head and face. The most noticeable anomaly is absent (ablepharon) or underdeveloped eyelids and a large mouth (fish-mouth syndrome) – macrostomia. The article presents a case report in a one-and-a-half-year-old girl with eyelid aplasia of both eyes, which required reconstructive plastic surgery. For this purpose, a plastic surgery with a free flap was successfully performed, and after 4 months a frame protection plastic surgery using the «Alloplant» biomaterial was done to eliminate recurrent lagophthalmos, to form the cartilage of the eyelids and to strengthen them. A few years later, the Alloplant dispersed biomaterial was used in the cicatricial parts of the eyelids and palpebral fissure was lengthened.

Keywords: Ablepharon macrostomia syndrome, genetic disorders, eyelid anomalies, eyelid reconstructive surgery

For quoting: E.P. Solovyova, R.Z. Kutushev. A rare case of syndrome ablepharon macrostomia. Point of view. East – West. 2023;1: 62–65. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-62-65>

Corresponding author: Ekaterina P. Solovyova, dikatang@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аблефарона макростомии синдром (ablepharon macrostomia syndrome – AMS) – чрезвычайно редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся аномальными фенотипическими проявлениями, которые в первую очередь поражают голову и лицо. Он принадлежит к группе заболеваний, называемых эктодермальными дисплазиями (генетические нарушения, сопровождающиеся дефек-

тами кожи, волос, ногтей, потовых желез и/или зубов). Людей с AMS – практически не изученной генетической патологией – в мире насчитывается около 20 человек, 2 из них: мальчик-подросток и девочка – в России. Наиболее заметной аномалией является отсутствие (аблефарон) или недоразвитие (микроблефарон) век и широкий рот (рыбий рот), который может быть сросшимся в уголках – макростомия. Впервые АМС был описан Маккарти и Уэстом в 1977 году [1].

Данный синдром обычно характеризуется аномальным внешним видом (инопланетянина), а также кожи,

глаз, пальцев, гениталий, головы (в т.ч. черепа — краниосинностоз) и лица. У многих детей с AMS есть постоянные проблемы со зрением, как правило, связанные с сухостью роговицы и конъюнктивы глаз. Часто наблюдаются широко посаженные глаза, широкая переносица и толстые, расширенные ноздри, маленькие рудиментарные уши, которые нетипично низко посажены на голове. Также возможно отсутствие или гипоплазия скуловой кости. Кожа тела может быть сухой и грубой, при этом чрезмерно тонкой и морщинистой со складками на лице и рыхлой в области рук, но плотной в области суставов пальцев, что приводит к ограничению их движения. Аномалии могут наблюдаться в кистях и пальцах, поскольку у младенцев с AMS нередко отмечаются перепончатые пальцы с ограниченной способностью их сгибания и разгибания [2–4].

Дефекты половых органов могут включать: незначительные гениталии, смещенный и/или нетипично маленький пенис (микропенис), отсутствие мошонки вокруг яичек и их неопущение. Часто наблюдаются тонкие редкие волосы, а иногда их отсутствие, также как и бровей и ресниц. Нередки пороки развития брюшной стенки и сосков, проблемы, связанные с потерей слуха и задержкой роста. Дети с AMS испытывают проблемы с развитием обучения, у них возникают языковые трудности и интеллектуальные нарушения (поэтому настоятельно рекомендуется, чтобы пациенты могли обращаться за помощью к детским психологам на протяжении всего процесса лечения). Следует отметить, что нарушения развития присутствуют примерно у 2/3 пациентов, но обычно бывают умеренно выраженными. Качество жизни таких пациентов страдает, в т.ч. из-за внешнего вида, который, к сожалению, не может быть скорректирован до «нормы», но продолжительность их жизни в целом является достаточно долгой.

Синдром тесно связан с синдромом Барбера – Сэя с точки зрения фенотипических аномалий, в частности, также связан с доминантными мутациями в TWIST2 (доминирующая мутация в TWIST2 предотвращает преждевременное созревание хондрогенных клеток и остеобластов, клеток, которые будут формировать хрящ и кость, а это приводит к первичным черепно-лицевым деформациям) [5–8]. Здесь уместно указать, что синдром Барбера – Сэя также представляет собой очень редкое врожденное заболевание, связанное с чрезмерным ростом волос (гипертрихоз), хрупкой (атрофической) кожей, деформацией век (эктропион) и чрезмерно широким ртом (макростомия).

Основное лечение синдрома AMS со стороны глаз направлено на облегчение таких симптомов, как боли и сухости посредством назначения лубрикантов, мазей и гелей для увлажнения и защиты глазной поверхности и кожи век, а также с репаративной целью. Также могут быть назначены антибиотики или антисептики для предотвращения инфекции и воспаления. Из реабилитирующих оперативных мероприятий такие больные чаще всего нуждаются в пластических операциях по формированию век с помощью реконструктивной хирургии. Неудивительно, что значительная часть клинических исследований сосредоточена на различных хирургических методах, используемых для лечения тако-

го аспекта AMS, как аблефарон. В частности было показано, что кожные трансплантаты полной толщины эффективно лечат микроблефарон у пациентов с AMS без необходимости сложных операций. Хирургические вмешательства по исправлению пороков развития рта, ушей, гениталий, пальцев и кожи выполняются по мере необходимости [9, 10].

Учитывая чрезвычайную редкость синдрома аблефарона-макростомии, представилось целесообразным сообщить о ребенке с данным заболеванием, которое обусловило необходимость проведения реконструктивно-пластической операции по формированию век.

Пациентка Ч. в полуторогодовалом возрасте поступила на лечение в центр глазной и пластической хирургии г. Уфы с отсутствием кожи, хрящей и ресничного края век обоих глаз и выворотом конъюнктивы век. С рождения ребенку выставлен синдром AMS.

Из биологического анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза, носительства хронических инфекций (цитомегаловируса и краснухи), от вторых срочных оперативных родов, в сроке 38–39 недель. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вес при рождении составлял 3450 г, рост 54 см. Самочувствие с рождения удовлетворительное, состояние по заболеванию тяжелое. С рождения имеются множественные стигмы дизэмбриогенеза и аномалии развития — фенотипически соответствующие синдрому аблефарона-макростомии: гидроцефальная форма черепа, отсутствие надбровных дуг, бровей, хрящей и кожи верхних и нижних век обоих глаз, уплощенный нос, широкая переносица, макростомия, недоразвитие наружных и средних ушей, аплазия сосков, отсутствие лануго, кожа сухая, складчатая, амниотический пупок, пупочная грыжа, укорочение пальцев кистей и стоп, поперечная борозда ладоней. Определяется умственная отсталость недифференцированного сложного генеза, моторная алалия. Выявлены несформированность всех средств языка, гипердинамический синдром, вторичная кардиопатия. Генетиком выявлен кариотип 46 XY — мужской. Наружные половые органы сформированы по женскому типу.

На момент осмотра офтальмологом у полуторогодовалой девочки было выявлено отсутствие хрящей, кожи и ресничного края верхних и нижних век обоих глаз. Определялось обнажение, гиперемия и гипертрофия конъюнктивы век по типу лагофтальма (рис. 1). Из-за отсутствия слезных точек наблюдалось слезотечение. Обнаружена врожденная миопия средней степени правого глаза и высокой степени левого глаза, врожденная катаракта, сходящееся косоглазие. Из-за отсутствия смыкания век в роговице было выявлено центральное помутнение в поверхностных слоях. Глазное дно не офтальмоскопировалось.

Для формирования век была проведена пластика свободным кожным лоскутом. Разрез кожи произвели вдоль вывернутого края век по всей окружности глазной щели. Для устранения выворота век провели отсепаровку тканей. Вывернутую часть конъюнктивы уложили в правильном направлении. После была проведена лечебная блефарорафия. Проведен гемостаз раны. На дефект кожи верхнего и нижнего века уложен лоскут аутокожи диаметром 30 мм, полученной с правой подвздошной области



Рис. 1. Вид пациентки Ч., 1,5 лет с синдромом аблефарона-макростомии. Состояние до операции

Fig. 1. Type of patient Ch., 1.5 years old with ablefarone-macrostomy syndrome. Before surgery



Рис. 2. Та же пациентка через несколько месяцев после реконструктивно-пластической операции по формированию век — пластики свободным кожным лоскутом и защитно-каркасной пластики с применением биоматериала «Аллоплант»

Fig. 2. The same patient a few months after reconstructive plastic surgery for the formation of eyelids — plasty with a free skin flap and protective frame plastic with the use of biomaterial «Alloplant»

после инфильтрации ее новокаином. Фиксацию аутокожи провели узловыми швами «Этилон» 5-0.

Через 4 месяца после формирования век свободным кожным лоскутом для устранения повторного лагофтальма и с целью формирования хряща века и укрепления век провели защитно-каркасную пластику век. Для этого сделали разрез кожи нижнего века по наружному краю орбиты. Острым путем провели отсепаровку тканей нижнего века до медиального угла с формированием воспринимающего ложа. В сформированный карман уложили биоматериал «Аллоплант» для каркасной пластики век и фиксирован узловыми швами «Викрил» 5-0 к окружающим тканям. На кожу были наложены узловые швы «Этилон» 5-0. Сформированные веки полностью не ушили с медиальной стороны для отхождения слезы и инстилляций глазных капель (рис. 2).

Позднее через 3 и 4 года было проведено обкалывание рубцовых участков век диспергированным биоматериалом «Аллоплант» и удлинение глазной щели с оптической целью (рис. 3). При обследовании сформированные веки были спокойны, наблюдалось выделения из глазной щели в виде слезы. Благодаря сохранности круговой мышцы глаза ребенок выполнял команды на замуривание век.

Расширение глазной щели в последующие сроки не проводили из-за опасности развития лагофтальма. Дальнейшее хирургическое коррекцию век у пациентки отложили на время формирования лицевого скелета.

Как уже упоминалось выше, в лечении AMS нужно делать акцент на устранение проявляющихся специфических симптомов. Главной целью при хирургическом вмешательстве у пациентов с аблефароном является уменьшение площади глазной щели и таким образом обеспечение адекватной защиты роговицы, которая основывается на применении пластической и реконструктив-

ной хирургии век. Хотя последние у пациентов с AMS часто ненормальны, а нередко, по существу, они вообще отсутствуют, все же в большинстве случаев остаются ключевые анатомические структуры, включая кожу, круговую мышцу глаза, перегородку, преапоневротическую клетчатку, апоневроз леватора, мышцу Мюллера и конъюнктиву.

Формирование век нужно проводить по возможности в короткие сроки после рождения для предотвращения помутнения роговицы и устранения косметического дефекта. При этом хирургическую коррекцию нужно проводить поэтапно, учитывая рост лицевого скелета. В литературе описанные отдаленные результаты хирургической реконструкции век весьма разнообразны и включают использование как местных кожных лоскутов, методов разделения век, так и маскирующий лоскут [3, 10]. В некоторых случаях хирургическое вмешательство может быть также выполнено для коррекции не только глазных аномалий, но и пороков развития пальцев, некоторых кожных аномалий, пороков развития наружных половых органов и вентральных грыж. Следует обращать внимание на необходимость генетического консультирования страдающих этим синдромом людей и их семей.

Таким образом, амблефарона-макростомии синдром — редчайшая генетическая патология, характеризующаяся такими наиболее заметными аномалиями, как отсутствие век — аблефарон и широкий рот — макростомия. Приведенный случай демонстрирует выраженность поражения органа зрения, требующего длительного мониторинга, симптоматической терапии и, как правило, многократного хирургического реабили-

рующего лечения. Для проведения максимального полного лечения пациентов с данным синдромом, помимо консультации и лечения у офтальмолога, необходима работа многих специалистов: педиатра, стоматолога, челюстно-лицевого и пластического хирурга, лор-хирурга, дерматолога, психолога и др. Знакомство с такими случаями расширяет кругозор врача и обогащает его лечебную практику, позволяя выходить за пределы своей специальности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McCarthy G.T., West C.M. Ablepharon macrostomia syndrome. Dev. Med. Child. Neurol. 1977;19:659–672.
2. Larumbe J., Villalta P., Velez I. Clinical variant of ablepharon macrostomia syndrome. Case Reports in Dermatological Medicine. 2011; 593045. doi: 10.1155/2011/593045
3. Hollanders K., Casteels I., Vandelanotte S., et al. Use of the Masquerade Flap in Ablepharon-Macrostromia Syndrome: A Case Report. Cornea. 2018; 37(7) 929-932. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001563
4. De Maria B., Mazzanti L., Roche N., Hennekam R.C. Barber-Say syndrome and Ablepharon-Macrostromia syndrome: An overview. American Journal of Medical Genetics. Part A. 2016;170 (8):1989–2001. doi: 10.1002/ajmg.a.37757
5. Rohena L., Kuehn D., Marchegiani S., Higginson J.D. Evidence for autosomal dominant inheritance of ablepharon-macrostromia syndrome. American Journal of Medical Genetics. Part A. 2011;155(4):850–854. doi: 10.1002/ajmg.a.33900
6. Kallish S., McDonald-McGinn, van Haest M.M., et al. Ablepharon-Macrostromia syndrome – Extension of the phenotype. Am. J. Med. Genet. 2011;155:3060–3062. DOI: 10.1002/ajmg.a.34287
7. Marchegiani S., Davis T., Tessadori F., et al. Recurrent Mutations in the Basic Domain of TWIST2 Cause Ablepharon Macrostromia and Barber-Say Syndromes. American Journal of Human Genetics. 2015;97(1):99–110. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.05.017
8. Takenouchi T., Sakamoto Y., Sato H., et al. Ablepharon and craniosynostosis in a patient with a localized TWIST1 basic domain substitution. American Journal of Medical Genetics. 2018;176(12):2777–2780. doi: 10.1002/ajmg.a.40525
9. Feinstein E., Traish A., Aakalu V., Kassem I., et al. Case Report of Ablepharon-Macrostromia Syndrome with Amniotic Membrane Grafting. A Case Rep. Ophthalmol. 2015;30(6):366-372. DOI: 10.1159/000441615
10. Cruz A.A., Quiroz D., Boza T., et al. Long-Term Results of the Surgical Management of the Upper Eyelids in Ablepharon-Macrostromia Syndrome. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. 2020;36(1):21–25. doi: 10.1097/IOP.0000000000001442

Информация об авторах:

Соловьева Екатерина Павловна — врач-патологоанатом отдела морфологии, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, dikatang@gmail, <https://orcid.org/0000-0002-6599-3651>;

Кутушев Ринат Закиевич — заведующий лабораторией индивидуального глазного протезирования, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, rinat-dok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2564-1838>.

About the authors:

Ekaterina P. Solovyova — pathologist, department of morphology, Russian Center for Eye and Plastic Surgery, candidate of medical science, dikatang@gmail, <https://orcid.org/0000-0002-6599-3651>;

Rinat Z. Kutushev — head of the laboratory of individual ocular prosthetics, Russian Center for Eye and Plastic Surgery, rinat-dok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2564-1838>.



Рис. 3. Та же пациентка через 3,5 года после обкалывания рубцовых участков век диспергированным биоматериалом «Аллоплант» и удлинения глазной щели с оптической целью

Fig. 3. The same patient 3.5 years after piercing the scarred areas of the eyelids with dispersed biomaterial «Alloplant» and lengthening the eye slit for optical purposes

Вклад авторов:

Е.П. Соловьева — написание текста, редактирование, концепция и дизайн исследования;

Р.З. Кутушев — сбор и обработка материала, написание текста.

Authors' contribution:

E.P. Solovyova — writing and editing the text, concept and design of research;

R.Z. Kutushev — collection and processing of data, writing the text.

Финансирование: авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-for-profit sectors.

Conflict of interest: none.

Поступила: 03.02.2023

Переработана: 10.02.2023

Принята к печати: 15.02.2023

Originally received: 03.02.2023

Final revision: 10.02.2023

Accepted: 15.02.2023

КОНФЕРЕНЦИИ 2023

Башкирское региональное отделение
Общества офтальмологов России
Региональное отделение по Республике Башкортостан
Общероссийской общественной организации
«Ассоциация врачей – офтальмологов»



Конференции включены в План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Республики Башкортостан на 2023 год

Для заметок

Для заметок