
ISSN 2410-1257

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

Научно-практический журнал
Scientific Journal

Том 11
№3'2024

ТОЧКА ЗРЕНИЯ. ВОСТОК – ЗАПАД

Научно-практический журнал
Том 11, № 3, 2024 год

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

М.М. Бикбов

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Е. Шевчук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

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

БГМУ
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Россия, Республика Башкортостан,
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Адрес редакции:

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

Электронная версия журнала:
www.eyepress.ru

© «ТОЧКА ЗРЕНИЯ. ВОСТОК – ЗАПАД», 2024

Выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации по состоянию на 18.04.2023. Регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации: серия ПИ №ФС77-85126 от 17 апреля 2023 г.

POINT OF VIEW. EAST – WEST

Scientific Journal
Volume 11, No 3, 2024

Founder: Bashkir State Medical University

EDITOR-IN-CHIEF

M.M. Bikbov

ASSOCIATE EDITOR

N.E. Shevchuk

EDITORIAL BOARD

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

Bashkir State Medical University
3 Lenin 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», 2024

Extract from the register of registered mass media as of 04/18/2023. Registration number and date of the decision on registration: PI series No.FS77-85126 dated April 17, 2023.

Журнал включен в Перечень ВАК

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Точка зрения. Восток – Запад» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал представлен в базе данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.east-west-journal.ru

Журнал подготовлен к печати

ООО «Издательство «Офтальмология»
Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а
E-mail: redakzia@mntk.ru
Номер подписан в печать 21.09.2024

Отпечатано:

Типография «Роликс»
Адрес: 117105 г. Москва, Нагорный проезд, д. 7, стр. 5
Заказ 145017. Журнал распространяется бесплатно
Тираж 100 экз. Дата выхода тиража в свет: 12.10.2024





Дорогие коллеги, друзья!

Как известно, 2022–2031 гг. объявлены в России Десятилетием науки и технологий, основная задача которого направлена на усиление роли науки и технологий в решении важнейших задач развития общества и страны. Открываются новые исследовательские и научно-образовательные центры, университеты стремятся стать центрами научно-технологического и социально-экономического развития.

Интенсивно осуществляются исследования и в области нашей специальности. Об этом свидетельствует новый выпуск нашего журнала, в котором оригинальные статьи посвящены исследовательским направлениям в офтальмологии. В частности, представлены результаты экспериментальных исследований на модели щелочного ожога роговицы кроликов по оценке

местного применения раствора лактоферрина и его влияния на показатели иммунологического и оксидативного статуса. Также в эксперименте изучено влияние изотоничности растворов рибофлавина с разным составом на толщину роговицы кроликов. Представляют интерес клинические работы, посвященные изучению микробиоты стекловидного тела у пациентов с диабетическим макулярным отеком, сопутствующей патологии у пациентов с хроническим блефаритом, а также применению аппаратного лечения при коррекции адаптивного ресурса зрительной системы у студентов.

В рубрике «Обзоры литературы» рассматриваются вопросы хирургии глаукомы, вывиха глазного яблока, микробиоты глазной поверхности и иммунологических аспектов патогенеза кератоконуса. Не менее интересны и показательны представленные случаи из клинической практики, в том числе и зарубежными коллегами.

Уверен, что новый выпуск журнала будет интересен и полезен ученым и практикующим врачам, молодым специалистам и ординаторам. Желаю приятного чтения!

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Н. Лялин, А.В. Корепанов, Р.А. Гнездова, А.В. Ложкина, А.В. Агафонова, В.А. Жубанов*
Эффективность и особенности механизма действия аппарата «Визотроник мини»
при коррекции адаптивного ресурса зрительной системы у студентов 6
- Э.П. Казанцева, А.М. Фролов, М.А. Фролов, Е.Ф. Шидловская, В.А. Вихорева*
Сопутствующая патология у пациентов с хроническим блефаритом 11
- М.М. Бикбов, К.И. Кудоярова, И.А. Гимранова, Г.Р. Газизуллина, Л.Р. Хакимова, Д.З. Валияхметова*
Исследование микробиоты стекловидного тела у пациентов с диабетическим макулярным отеком
(первые результаты) 15
- И.В. Кирсанова, С.А. Мохова, А.В. Колесников, А.В. Шулькин*
Влияние местного применения раствора лактоферрина на уровень цитокинов и показатели окислительного
стресса при щелочных ожогах роговицы 20
- М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов, А.Э. Бабушкин, Г.М. Казакбаева, А.М. Низамутдинова*
Сравнительный анализ влияния растворов рибофлавина на толщину роговицы кроликов 27

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Э.Т. Ирискулов*
Хирургия глаукомы: проникающие и непроникающие операции, варианты техники, проблема
и методы профилактики избыточного рубцевания 33
- М.М. Бикбов, Н.Е. Шевчук, А.Р. Халимов, Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин*
Иммунологические аспекты патогенеза кератоконуса (обзор литературы) 40
- А.Э. Бабушкин, Оренбуркина О.И., Исрафилова Г.З.*
К вопросу о вывихе глазного яблока (обзор литературы) 46
- М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин*
Микробиота глазной поверхности: методы исследования и современные представления
о взаимосвязи дисбиоза кишечника и офтальмопатологии 50

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Мехмет Омер Киристиоглу, Гамзе Учан Гюндюз, Сонгул Сейис, Озгур Йалчынбайыр, Онерн Гелишкен*
Клиническая картина и исход кровоизлияния на диске зрительного нерва
и перипапиллярного субретинального кровоизлияния у трех пациентов 55
- Д.Х. Гуфранова*
Клинический случай травматического вывиха глазного яблока 60
- И.В. Баранчикова, Д.И. Кошелев*
Клинический случай применения RPE65 генозаместительной терапии пациенту
с врожденным амаврозом Лебера 63

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- A.N. Lyalin, A.V. Korepanov, R.A. Gnezdova, A.V. Lozhkina, A.V. Agafonova, V.A. Zhubanov*
Effectiveness and features of the mechanism of action of the device «Visotronic Mini»
in correcting the adaptive resource of the visual system in students. Point of view. 6
- E.P. Kazantceva, A.M. Frolov, M.A. Frolov, E.F. Shidlovskaia, V.A. Vikboreva*
Comorbidity in patients with chronic blepharitis 11
- M.M. Bikbov, K.I. Kudoyarova, I.A. Gimranova, G.R. Gazizullina, L.R. Kbakimova, D.Z. Valiakmetova*
Study of the vitreous microbiota in patients with diabetic macular edema (first results) 15
- I.V. Kirsanova, S.A. Mokbova, A.V. Kolesnikov, A.V. Shchul'kin*
The effect of topical application of lactoferrin solution on cytokine levels and oxidative stress indicators
in corneal alkaline burns. Point of view 20
- M.M. Bikbov, A.R. Kbalimov, E.L. Usubov, A.E. Babushkin, G.M. Kazakbaekva, A.M. Nizamutdinova*
Comparative analysis of the effect of standard ultraviolet crosslinking on corneal thickness
when using various riboflavin solutions 27

LITERATURE REVIEWS

- E.T. Iriskulov*
Glaucoma surgery: penetrating and non-penetrating surgeries, technique options, problems
and methods of preventing excessive scarring formation 33
- M.M. Bikbov, N.E. Shevchuk, A.R. Kbalimov, L.I. Gilemzyanova, I.D. Valisbin*
The nature of the immunological response of the cornea in keratoconus (literature review) 40
- A.E. Babushkin, O.I. Orenburkina, G.Z. Israfilova*
On the issue of eyeball dislocation. Point of view 46
- M.M. Bikbov, O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin*
Microbiota of the ocular surface: research methods and modern ideas about the relationship
between intestinal dysbiosis and ophthalmopathology 50

CASE REPORT

- Mehmet Omer Kiristioglu, Gamze Ucan Gunduz, Songul Seyis, Ozgur Yalcinbayir, Oner Gelisken*
Clinical Profile and Outcomes of Three Patients Intrapapillary Hemorrhage with Adjacent Peripapillary Subretinal
Hemorrhage: A Case Series 55
- D.Kb. Gufranova*
Clinical case of traumatic dislocation of the eyeball 60
- I.V. Baranchikova, D.I. Kosbelev*
A clinical case of the use of RPE65 gene replacement therapy in a patient with Leber's amaurosis 63



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК 617.753.2

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-6-10>

© Лялин А.Н., Корепанов А.В., Гнездова Р.А., Ложкина А.В., Агафонова А.В., Жубанов В.А., 2024

Эффективность и особенности механизма действия аппарата «Визотроник мини» при коррекции адаптивного ресурса зрительной системы у студентов

А.Н. Лялин¹, А.В. Корепанов¹, Р.А. Гнездова¹, А.В. Ложкина¹, А.В. Агафонова¹, В.А. Жубанов²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России, Пенза, Россия

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить эффективность и особенности механизма действия аппарата «Визотроник мини» при коррекции уровня адаптивного ресурса зрительной системы у студентов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 студентов (60 глаз) с явлениями зрительной астенопии, возраст которых составил 21,6 года. Офтальмологическое обследование включало в себя анкетирование, визометрию, определение субъективной рефракции и бинокулярной устойчивости зрительного восприятия (УЗВ) к гиперметропическому ретинальному дефокусу (ГРД). Каждому студенту проведен курс оптической кинезиотерапии на аппарате «Визотроник мини».

Результаты. После проведенного курса лечения УЗВ к ГРД, характеризующая уровень адаптивного ресурса зрительной системы, в условиях авергентного зрения увеличилась в среднем с 380,3 до 479,3%, а в условиях дивергентных напряжений возросла в среднем с 399 до 503% ($p < 0,001$). Кроме того, установлено, что по мере повышения потребности в аккомодации при увеличении ГРД в дивергирующей группе мышц отмечается регуляторное перераспределение тонуса, вплоть до смены вектора напряжений. В процессе смены вектора вергентных напряжений отмечается временное изменение геометрии глазного яблока.

Заключение. В результате применения аппарата «Визотроник мини» происходит достоверное увеличение работоспособности цилиарной и глазодвигательных мышц, повышение упруго-эластических свойств склеры и улучшение гемодинамики глазного яблока, т.е. факторов, составляющих основу адаптивного ресурса зрительной системы.

Ключевые слова: коррекция адаптивного ресурса, экстраокулярная дивергентная аккомодация, структурное ремоделирование склеры

Для цитирования: Лялин А.Н., Корепанов А.В., Гнездова Р.А., Ложкина А.В., Агафонова А.В., Жубанов В.А.

Эффективность и особенности механизма действия аппарата «Визотроник мини» при коррекции адаптивного ресурса зрительной системы у студентов. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 6–10.

doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-6-10>

Автор, ответственный за переписку: Александр Валентинович Корепанов, korep777@yandex.ru

Original articles

Effectiveness and features of the mechanism of action of the device «Visotronic Mini» in correcting the adaptive resource of the visual system in students.

A.N. Lyalin¹, A.V. Korepanov¹, R.A. Gnezdova¹, A.V. Lozhkina¹, A.V. Agafonova¹, V.A. Zhubanov²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Izhevsk State Medical Academy» Ministry of Health of Russian Federation, Izhevsk, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Penza State University» Ministry of Health of Russian Federation, Penza, Russia

ABSTRACT

Purpose. To study the effectiveness and features of the mechanism of action of the device «Visotronic Mini» in correcting the adaptive resource of the visual system in students.

Material and methods. The study involved 30 students (60 eyes) with visual asthenopia, whose average age was 21.6 years. The ophthalmological examination included a questionnaire, visometry, and determination of subjective refraction and binocular stability of visual perception (SVP) to hypermetropic retinal defocus (HRD). Each student underwent a course of optical kinesiotherapy using the device «Visotronic Mini».

Results. After the course of treatment, SVP to GRD increased on average from 380.3 to 479.3% after avergent eye movements, and increased on average from 399 to 503% after divergent eye movements ($p < 0.001$). Moreover, as the need for accommodation increases with the increase of HRD, a regulatory redistribution of muscle tone is noted in the diverging muscles, up to a change in the stress vector, that leads to a temporary change in the geometry of the eyeball.

Conclusion. The use of the device «Visotronic Mini» significantly increases the performance of the ciliary and oculomotor muscles, and also improves the elastic properties of the sclera and the hemodynamics of the eyeball, i.e. factors that form the basis of the adaptive resource of the visual system.

Key words: correction of adaptive resource, extraocular divergence accommodation, structural remodeling of the sclera

For quoting: Lyalin A.N., Korepanov A.V., Gnezdova R.A., Lozhkina A.V., Agafonova A.V., Zhubanov V.A. Effectiveness and features of the mechanism of action of the device «Visotronic Mini» in correcting the adaptive resource of the visual system in students. Point of view. East – West. 2024;11(3): 6–10. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-6-10>

Corresponding author: Alexander V. Korepanov, korep777@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Зрительная система современного человека сформировалась в течение сотен лет в результате эволюционно-адаптационного пути развития под воздействием физиологических для глаз адаптирующих стимулов, таких как динамический световой поток и двигательная мышечная активность.

В физиологии адаптация рассматривается как процесс приобретения приспособительной выносливости биологических систем к условиям среды существования. Если «цена адаптации» слишком велика и превышает возможности адаптивного ресурса, происходит расстройство компенсаторных процессов (срыв адаптации), развивается дизадаптация. В патофизиологии дизадаптация определяется как переходное состояние от здоровья к болезни и даже как сама болезнь. Адаптивный ресурс, приобретаемый ребенком при рождении в результате генотипической адаптации, становится лишь исходным пунктом индивидуальной (фенотипической) адаптации, осуществляемой в процессе ее взаимодействия с окружающей средой.

К факторам, составляющим основу адаптивного ресурса зрительной системы, относятся аккомодационно-вергентный аппарат и система бинокулярного взаимодействия, уровень развития региональной гемодинамики, биомеханические свойства оболочек глазного яблока и устойчивость нейросенсорных структур к динамическому световому потоку. При истощении адаптивного ресурса зрительной системы развивается хроническое зрительное утомление (ХЗУ). Для ХЗУ характерны снижение работоспособности и гипертонус цилиарной мышцы, ухудшение регионарной гемодинамики, а также снижение упруго-эластических свойств склеры. В условиях расстроенных компенсаторных механизмов происходит ускоренный рост и растяжение оболочек глазного яблока, ведущих к усилению рефракции у школьников и студентов. Как правило, ХЗУ предшествует и сопровождает развитие миопии. На более поздних этапах рефрактогенеза следствием ХЗУ оказываются различные формы профессиональных офтальмопатий.

При рассмотрении процесса рефрактогенеза с позиции теории адаптации, становится понятным, что без решения проблемы компенсации возникающего утомления и формирования адекватного формату существующих зрительных нагрузок уровня адаптивного ресурса остановить процесс усиления рефракции и профессиональных офтальмопатий вряд ли представляется возможным.

Напротив, регулярное воздействие на зрительную систему физиологических для нее адаптирующих зритель-

ных стимулов в виде оптимизированных оптико-рефлекторных упражнений (ОРУ) позволяет своевременно компенсировать возникающее утомление и сформировать высокий устойчивый уровень ее адаптивного ресурса [1]. Для проведения ОРУ широкое распространение получили оптические тренажеры «Зеница» и аппараты серии «Визотроник» [2– 6]. В частности, аппарат «Визотроник мини» позволяет проводить курсы оптической кинезиотерапии в небольших организованных учебных и производственных коллективах.

В основе механизма действия оптимизированных методом оптической кинезиотерапии ОРУ заложены эффекты дивергентно-циклодамической и дивергентно-торзионной аккомодации [7, 8].

Особый интерес вызывает возможность использования эффекта временного увеличения поперечного диаметра глазного яблока при дивергентных напряжениях, который может способствовать исправлению остаточного деформационного следа в склере, возникающего в процессе зрительной работы в режиме близкого зрения [7].

ЦЕЛЬ

Изучить эффективность и особенности механизма действия аппарата «Визотроник мини» при коррекции уровня адаптивного ресурса зрительной системы у студентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 студентов (60 глаз) с явлениями зрительной астенопии и приверженностью к проведению лечебно-профилактических курсов оптической кинезиотерапии с применением аппарата «Визотроник мини». Среди них было 20 девушек и 10 юношей, возраст которых составил в среднем 21,6 года. В состав группы исследования вошли 10 человек с эмметропической рефракцией, 10 студентов с миопией слабой степени (в среднем 1,4 дптр.) и с миопией средней степени (в среднем –4,4 дптр.) наблюдались 10 человек.

Офтальмологическое обследование включало в себя анкетирование, визометрию, определение субъективным способом рефракции и наличия бинокулярного зрения. Кроме того, особое значение придавалось изучению бинокулярной устойчивости зрительного восприятия (УЗВ) к гиперметропическому ретинальному дефектусу (ГРД).

Исследование УЗВ к ГРД проводилось как в условиях дальнего зрения без наличия вергентных напряжений, так и при наличии горизонтальных дивергентных напряжений. С целью создания дивергентных напряжений

дополнительно моделировалась оптическая система путем помещения в рамку универсальной оправы прismaticких линз оптической силой, равной 2,0 дптр, основания которых располагались горизонтально по направлению друг к другу.

Для определения УЗВ к ГРД после коррекции величины рефракции в рамку универсальной оправы последовательно помещали сферические отрицательные линзы, увеличивающиеся по оптической силе с шагом 1,0 дптр. С каждой из дефокусирующих линз проверялось зрительное разрешение (бинокулярная острота зрения, %). Полученные показатели зрительного разрешения (ЗР) фиксировали, усредняли и строили графики авергентных и дивергентных кривых, которые размещали в одной системе координат. Сравнительный анализ положения и хода кривых относительно друг друга позволяет выявлять локальные участки как хрусталиковой, так и экстраокулярной аккомодации.

Результаты исследования бинокулярной УЗВ к ГРД до лечения представлены на графике (рис. 1). По нему видно, что авергентная (контрольная) кривая имеет плавно нисходящий характер и умеренно выраженную вогнутую форму. Вогнутая форма кривой свидетельствует о наличии утомления цилиарной мышцы. Суммарная величина УЗВ, рассчитанная по 5 точкам ГРД с шагом 2,0 дптр, составила 380,3%.

Дивергентная кривая также имеет плавно нисходящий характер, однако по ее ходу отмечается наличие участка выпуклой формы. Суммарная величина УЗВ составила 399%. Это указывает на то, что за счет дополнительного моделирования дивергентных напряжений УЗВ повысилась на 18,7% вследствие экстраокулярной аккомодации, вызванной напряжением дивергирующей группы мышц.

Более того, в точке А₁, находящейся на уровне ГРД, равному 3,4 дптр, произошло пересечение кривых. Таким образом, на графике образовалась зона «падения» УЗВ ниже уровня хода авергентной кривой. Суммарная величина «зоны падения» УЗВ составила 9,5%. Механизмом образования зоны «падения» УЗВ является эффект временно-го увеличения поперечного диаметра глазного яблока в

результате экстраокулярной дивергентной аккомодации.

Далее, после пересечения авергентной кривой, ход дивергентной кривой продолжился, но на более высоком уровне УЗВ относительно траектории хода авергентной. В результате образовалась зона «подъема» уровня УЗВ, суммарная величина которой составила 25,5%. Образование зоны «подъема» УЗВ объясняется эффектом временного продольного удлинения передне-задней оси в результате смены вектора экстраокулярной дивергентной аккомодации по мере увеличения потребности в ней.

Курс лечения методом оптической кинезиотерапии на аппарате «Визотроник мини» состоял из 10 сеансов по 20 мин каждый. Сеансы оптической кинезиотерапии, заключающиеся в нейромышечной и сенсорной стимуляции основных структур, составляющих адаптивный ресурс зрительной системы, проводились в учебных помещениях в свободное от занятий время. Научной основой метода оптической кинезиотерапии являются теория адаптации и основные принципы построения лечебно-тренировочного процесса. Главными из них являются формирование рефлекса цели, соблюдение регулярности проведения лечебно-тренировочных занятий и принципа разнообразия выполняемых упражнений [9, 10].

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета программного обеспечения Microsoft Office Excel, Statistica 10,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведенного курса оптической кинезиотерапии отмечено существенное (в 2–4 раза) снижение числа и интенсивности астенопических жалоб. При этом бинокулярная УЗВ к ГРД в условиях авергентного зрения в среднем повысилась на 11%, а расхождение кривых графика увеличилось на 1,0 дптр (рис. 2). Форма авергентной кривой приняла умеренно выраженный выпуклый характер. Суммарная величина УЗВ повысилась на 99% и составила 479,3%. Полученные результаты свидетельствуют о повышении морфофункционального состояния адаптивного ресурса зрительной системы.

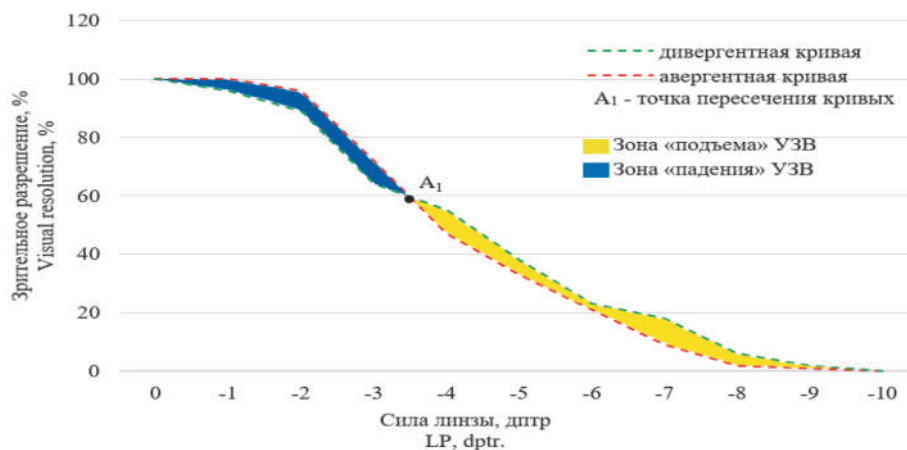


Рис. 1. Бинокулярная устойчивость зрительного восприятия (УЗВ) к гиперметропическому ретинальному дефокусу до лечения

Fig. 1. Binocular stability of visual perception to HRD before treatment

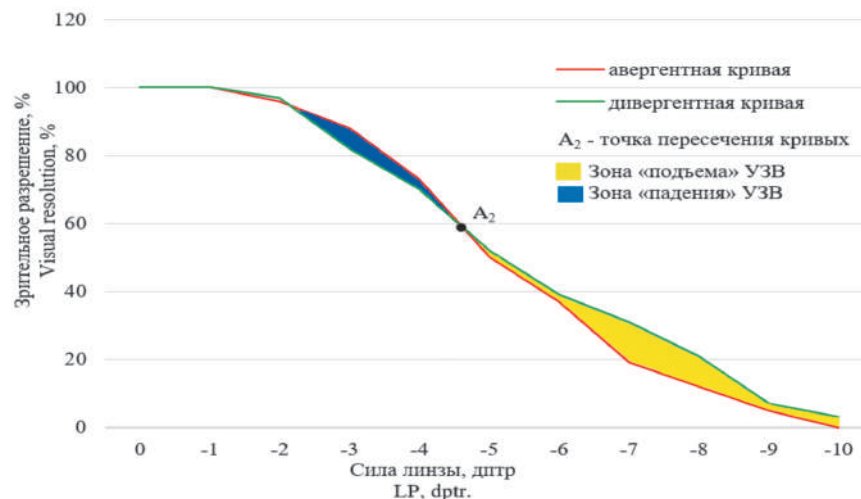


Рис. 2. Бинокулярная устойчивость зрительного восприятия (УЗВ) к гиперметропическому ретинальному дефокусу после лечения

Fig. 2. Binocular stability of visual perception to HRD after treatment

Исследование УЗВ к ГРД, проведенное в условиях горизонтальной дивергенции, показало, что уровень УЗВ повысился на 11,3%, а ширина расхождения дивергентной кривой графика увеличилась в среднем на 1,0 дптр. Суммарная величина УЗВ повысилась на 204% и составила 503%. Характер формы кривой при этом изменился незначительно.

Между представленными выше данными выявлена высокосignифицирующая корреляционная связь ($p < 0,001$). Таким образом, в результате проведенного курса оптической кинезиотерапии получено существенное повышение работоспособности аккомодационно-вергенционного аппарата и системы бинокулярного взаимодействия.

Важно отметить еще и то, что точка пересечения кривых A_2 сместилась вправо на 2,2 дптр и оказалась на уровне величины ГРД, равному 5,6 дптр. При этом отмечено уменьшение размеров локальной зоны «падения» УЗВ в 2,8 раза, которая составила 3,4%. В то же время суммарная величина зоны «подъема» УЗВ увеличилась всего на 1,7% и составила 27,2%. Произшедшие локальные изменения могут быть связаны с частичным устранением остаточного продольного деформационного следа в склере и с улучшением биомеханических свойств оболочек глазного яблока.

Кроме того, уменьшение размеров зоны «падения» УЗВ, как и смещение точки пересечения кривых A_2 вправо, в сторону увеличения оптической силы ГРД, могут указывать еще и на повышение упруго-эластических свойств оболочек глазного яблока за счет возможных эффектов структурного ремоделирования склеры и увеличения толщины хориоидеи.

Заслуживает внимания и важная закономерность, заключающаяся в том, что по мере увеличения потребности в аккомодации в дивергирующей группе мышц отмечается регуляторное перераспределение их тонуса, вплоть до смены вектора напряжений. В результате смены направления вектора напряжений происходит временное изменение геометрии глазного яблока.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование при проведении ОРУ динамического ретинального дефокуса в качестве навигатора, способного моделировать вектор и меру напряжения аккомодационно-вергенционного аппарата, позволяет производить физиологичное дозированное стимулирование улучшения морфофункционального состояния структур, составляющих адаптивный ресурс зрительной системы.

Сравнительный анализ динамики изменений авергентных и дивергентных кривых позволяет определить возможность возникновения временного увеличения поперечного диаметра глазного яблока при дивергентных напряжениях. Акцентированное использование эффекта временного дивергентного изменения геометрии глазного яблока создает предпосылки для стимулирования процесса структурного ремоделирования в склере и вероятного увеличения толщины хориоидеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате применения аппарата «Визотроник мини» происходит достоверное повышение работоспособности аккомодационно-вергенционного аппарата, улучшение системы бинокулярного взаимодействия. Кроме того, увеличиваются упруго-эластические свойства склеры и улучшается гемодинамика глазного яблока.

Физиологичная коррекция адаптивных возможностей зрительной системы в результате применения аппарата «Визотроник мини» повышает эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий, направленных на регуляцию процесса рефрактогенеза и повышение ее работоспособности. Компактный, удобный в применении аппарат «Визотроник мини» с налобной фиксацией является результативным и безопасным средством проведения оптической кинезиотерапии в небольших организованных профессиональных и учебных коллективах.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Корепанов А.В., Лялин А.Н., Захогина А.Д., Пчельникова Т.А. Приобретенная миопия в свете теории адаптации и результаты ее первичной профилактики в начальных классах методом оптической кинезиотерапии. Глаз. 2020;1: 7–12. [Korepanov AV, Lyalin AN, Zakhogina AD, Pchelnicova TA. Acquired myopia in the light of the theory of adaptation and the results of its primary prevention in primary school using optical kinesiotherapy. The Eye. Glaz. 2020;1: 7–12. (In Russ.)] doi: 10.33791/2222-4408-2020-1-7-12
2. Корепанов А.В., Лялин А.Н., Корепанова О.А., Рычкова А.В., Терехина Д.И. Результаты применения комплектов оптических тренажеров «Зеница» при лечении миопии в школьных условиях. Глаз. 2023;25(1): 19–23. [Korepanov AV, Lyalin AN, Korepanova OA, Rychkova AV, Terekhina DI. Results of using optical simulators «Zenitsa» for the treatment of myopia in school conditions. The Eye. Glaz. 2023;25(1): 19–23. (In Russ.)] doi: 10.33791/2222-4408-2023-1-19-23
3. Корепанов А.В., Киреева Н.В., Клабуков В.И., Пчельникова Т.А., Лялин А.Н. Результаты лечения прогрессирующей приобретенной миопии школьников с наследственной предрасположенностью к ней на аппарате «Визотроник». Точка зрения. Восток – Запад. 2020;1: 66–68. [Korepanov AV, Kireeva NV, Klabukov VI, Pchelnicova TA, Lyalin AN. Treatment results of progressive acquired myopia with genetic predisposition by «Vizotronik» device among students. Point of View. East – West. 2020;1: 66–68. (In Russ.)] doi: 10.25276/2410-1257-2020-1-66-68
4. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения расстройств аккомодации и приобретенной прогрессирующей близорукости. Вестник офтальмологии. 2015;131(1): 24–29. [Tarutta EP, Tarasova NA. Comparative evaluation of the effectiveness of various treatment modalities for accommodation disorders and acquired progressive myopia. Russian Annals of Ophthalmology. 2015;131(1): 24–29. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2015131124-28
5. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Максимова М.В. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. РМЖ Клиническая офтальмология. 2018: 234–236. [Tarutta EP, Iomdina EN, Tarasova NA, Maksimova MV. An integrated approach to the prevention and treatment of progressive myopia in schoolchildren. RMG. Clinical ophthalmology. 2018: 234–236. (In Russ.)]
6. Закиева А.Н., Терехина Д.И. Эффективность регулярных курсов лечения приобретенной миопии на аппарате «Визотроник мини» в школьных условиях. Современные технологии в офтальмологии. 2023;2: 18–23. [Zakiyeva AN, Terekhina DI. Effectiveness of regular courses of treatment for acquired myopia using the device «Visotronic Mini» in school conditions. Modern technologies in ophthalmology. 2023;2: 18–23. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2023-2-18-23
7. Лялин А.Н., Корепанов А.В., Телегина А.И. Некоторые особенности экстрахрусталиковой аккомодации в условиях горизонтальных конвергентных и дивергентных напряжений. Современные технологии в офтальмологии. 2022;4: 49–55. [Lyalin AN, Korepanov AV, Telegina AI. Some features of extralenticular accommodation in horizontal convergence and divergence stresses. Modern technologies in ophthalmology. 2022;4: 49–55. (In Russ.)]
8. Балобанова А.С., Матвеев А.В., Закиева А.Н. Результаты применения опытного образца аппарата «Визотроник мини» для лечения приобретенной миопии в школьных условиях. 2022;3: 17–22. [Balobanova AS, Matveev AV, Zakiyeva AN. Results of using the prototype device «Visotronic Mini» for the treatment of acquired myopia in school conditions. Modern technologies in ophthalmology. 2022;3: 17–22. (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2022-3-17-22
9. Лялин А.Н., Жаров В.В., Кузнецова Г.Е. О тактике лечения приобретенной миопии, основанной на теории адаптации. РМЖ Клиническая офтальмология. 2013;2: 14–17. [Lyalin AN, Zharov VV, Kuznetsova GE. On the tactics of treatment of acquired myopia based on the theory of adaptation. RMG. Clinical ophthalmology. 2013;2: 14–17. (In Russ.)]

10. Жаров В.В., Лялин А.Н., Егорова А.В. Оптико-рефлекторная терапия адаптационной близорукости. Ижевск: Книгоград; 2010. 80 с. [Zharov VV, Lyalin AN, Egorova AV. Optical and reflection therapy of adaptive myopia. Izhevsk: KnigoGrad; 2010. 80 s. (In Russ.)]

Информация об авторах

Лялин Анатолий Николаевич, к.м.н., врач-офтальмолог, консультант кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, annalyal1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8832-0831>

Корепанов Александр Валентинович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, korep777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9261-7064>

Гнездова Регина Андреевна, клинический ординатор, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, reginagnezdova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3901-9925>

Ложкина Анна Владимировна, клинический ординатор, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, anuta.lojkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5038-0914>

Агафонова Анастасия Владимировна, клинический ординатор, anastasiy.agafonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-7547-8417>

Жубанов Виктор Александрович, врач-офтальмолог, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии с курсом офтальмологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Viktor58.81@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2134-4005>

Information about the authors

Anatoly N. Lyalin, Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, consultant of the Department of Ophthalmology, FSBEI HE ISMA MOH Russia, annalyal1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8832-0831>,

Alexander V. Korepanov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, FSBEI HE ISMA MOH Russia, korep777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9261-7064>

Regina A. Gnezdova, a clinical resident, FSBEI HE ISMA MOH Russia, reginagnezdova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3901-9925>

Anna V. Lozhkina, a clinical resident, FSBEI HE ISMA MOH Russia, anuta.lojkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5038-0914>

Anastasiya V. Agafonova, a clinical resident, FSBEI HE ISMA MOH Russia, anastasiy.agafonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-7547-8417>

Viktor A. Zhubanov, Ophthalmologist, Assistant of the Department of Maxillofacial Surgery with a course in ophthalmology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Penza State University» Ministry of Health of Russian Federation, Viktor58.81@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2134-4005>

Вклад авторов:

Лялин А.Н. – концепция и дизайн работы, анализ и написание текста.

Корепанов А.В. – концепция и дизайн работы, финальное редактирование.

Гнездова Р.А. – сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных.

Ложкина А.В. – обработка материала, написание текста.

Агафонова А.В. – сбор и обработка материала.

Жубанов В.А. – сбор и обработка материала.

Author's contribution:

Lyalin A.N. – the concept and design of the work, analysis and writing of the text,

Korepanov A.V. – concept and design of the work, final editing,

Gnezdova R.A. – collection, analysis and processing of material, statistical data processing.

Lozhkina A.V. – processing of the material, writing the text,

Agafonova A.V. – collection and processing of the material,

Zhubanov V.A. – collection and processing of the material.

Финансирование: Авторы не получали финансирования при проведении исследований и написания статьи.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflicts of interest: None.

Поступила: 14.05.2024

Переработана: 24.05.2024

Принята к печати: 27.05.2024

Originally received: 14.05.2024

Final revision: 24.05.2024

Accepted: 27.05.2024



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК 617.77-002

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-11-14>

© Казанцева Э.П., Фролов А.М., Фролов М.А., Шидловская Е.Ф., Вихорева В.А., 2024

Сопутствующая патология у пациентов с хроническим блефаритом

Э.П. Казанцева, А.М. Фролов, М.А. Фролов, Е.Ф. Шидловская, В.А. Вихорева

Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Цель. Определить общие (в т.ч. системные) сопутствующие заболевания у пациентов с хроническим блефаритом.

Материал и методы. В исследование был включен 121 пациент в возрасте от 18 до 82 лет (70 женщин и 51 мужчин). Было проведено стандартное офтальмологическое обследование. Сопутствующая патология была выявлена по данным обследований у терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога и других специалистов.

Результаты. Из общих (в т.ч. системных) сопутствующих заболеваний у пациентов с хроническим блефаритом чаще всего прослеживалась связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ишемической болезнью сердца (57,2%), гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки (27,6%), а также остеопорозом (12,3%).

Ключевые слова: хронический блефарит, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, *Helicobacter pylori*

Для цитирования: Казанцева Э.П., Фролов А.М., Фролов М.А., Шидловская Е.Ф., Вихорева В.А. Сопутствующая патология у пациентов с хроническим блефаритом. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 11–14. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-11-14>

Автор, ответственный за переписку: Эльвира Павловна Казанцева, eli_fadeeva@inbox.ru

Original articles

Comorbidity in patients with chronic blepharitis

E.P. Kazantceva, A.M. Frolov, M.A. Frolov, E.F. Shidlovskaja, V.A. Vikhoreva

Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN), Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose. To determine common (including systemic) concomitant diseases in patients with chronic blepharitis.

Material and methods. The study included 121 patients aged 18 to 82 years (70 women and 51 men). A standard ophthalmological examination was performed. Concomitant pathology was identified based on examinations by a therapist, cardiologist, gastroenterologist and other specialists.

Results. Of the general (including systemic) concomitant diseases in patients with chronic blepharitis, the most common connection is with cardiovascular diseases and coronary heart disease (57.2%), gastroduodenitis or peptic ulcer of the stomach or duodenum (27.6%), as well as osteoporosis (12.3%).

Key words: chronic blepharitis, hypertension, gastric ulcer, *Helicobacter pylori*

For quoting: Kazantceva E.P., Frolov A.M., Frolov M.A., Shidlovskaja E.F., Vikhoreva V.A. Comorbidity in patients with chronic blepharitis. Point of view. East – West. 2024;11(3): 11–14. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-11-14>

Corresponding author: Elvira P. Kazantceva, eli_fadeeva@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хронический блефарит – офтальмопатология, для которой характерно воспаление краев век. Она является причиной дискомфорта, причем независимо от пола, возраста и национальности пациентов. В частности, хорошо известно, что провоцирующими факторами хронизации процесса являются заболевания желудочно-кишечного тракта (в т.ч. вызванные *Helicobacter pylori*), аномалии рефракции, синдром «сухого глаза», аллергия и др. В зависимости от этиологии блефариты, которые отличает сезонность (обострение, как прави-

ло, отмечается в летние месяцы), делятся на инфекционный (бактериальный, чаще всего обусловленный золотистым и эпидермальным стафилококком, демодекозным и т.д.) и неинфекционный, например, при розацеа, экземе и т.п. [1–3].

Данные научной литературы свидетельствуют, что достижение значимого терапевтического эффекта при хроническом блефарите возможно только с применением комплексного и поэтапного подхода с учетом условий для его развития (заболевания различных органов и систем и проводимая по этому поводу терапия), существования анатомических и морфологических изменений век, признаков воспаления глазной поверхности [4, 5].

Патогенез блефарита является многофакторным, включающим местные хронические инфекции краев век, паразитарные инвазии и различные сопутствующие общие (в т.ч. системные) заболевания, обуславливающие сосудистые, воспалительные и гормональные нарушения [6–8].

ЦЕЛЬ

Определить общие (в т.ч. системные) сопутствующие заболевания у пациентов с хроническим блефаритом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 121 пациент в возрасте от 18 до 82 лет (70 женщин и 51 мужчина) с хроническим блефаритом различной этиологии, обратившийся в период с 10.01.2022 по 10.01.2023 на консультацию в отделение стационара кратковременного пребывания (СКП) ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Средний возраст мужчин составил $53 \pm 2,4$ года, женщин – $61 \pm 4,3$ год. Для постановки диагноза «блефарит» всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, а также дополнительные пробы Ширмера, Норна, тест на наличие клеща *Demodex*. Острота зрения пациентов варьировала от 0,5 до 0,8 без коррекции. Среди пациентов с хроническим блефаритом чешуйчатый блефарит наблюдался у 78 (64,4%) пациентов, демодекозный – у 18 (14,8%), смешанный блефарит – у 15 (12,3%), розацеа-блефарит – у 10 (8,5%).

Сопутствующая патология была выявлена в ходе ретроспективного анализа историй болезни указанных пациентов по данным обследований у терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога и других специалистов и установленного ими диагноза.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета вычислительных систем (SPSS Descriptive Statistics version 20.0). Согласно критерию

Шапиро–Уилка распределение фактических данных было нормальным, поэтому различия для параметрических показателей определялись с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как свидетельствуют данные *рисунка 1*, в целом количество пациентов с хроническим блефаритом увеличилось с возрастом, что было особенно заметно у пациентов в возрастной период с 31 года до 69 лет (74 пациента, 61,2%). Исключением явилась группа пациентов в возрасте 70 лет старше, где было зафиксировано наименьшее число пациентов с хроническим блефаритом. По нашим данным, только в группе от 18–30 лет преобладал мужской пол, во всех остальных группах превалировал женский.

Всего нами было исследовано около 50 сопутствующих заболеваний, среди которых только 8 были достоверно связаны с хроническим блефаритом. При этом доля наличия гипертонической болезни и ишемической болезни сердца (ИБС) явилась преобладающей среди всей системной патологии и составила 57,2% (*рис. 2*). Как показывают данные научной литературы [7–9], развитие хронического блефарита может быть связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как гипертония и ИБС. Можно предположить, что веки, включая и мейбомиевы железы, имеют обширное артериальное кровоснабжение. Это подразумевает, что ССЗ, способствующие снижению кровоснабжения век, могут привести к дисфункции этих желез и развитию блефарита, хотя на сегодняшний момент времени такая связь полностью еще не доказана.

С другой стороны, результаты исследований показали, что пациенты с дисфункцией мейбомиевых желез имеют повышенный уровень холестерина в крови. Это может быть использовано для раннего скрининга дислипидемии, что является важным фактором риска для ССЗ [10, 11].

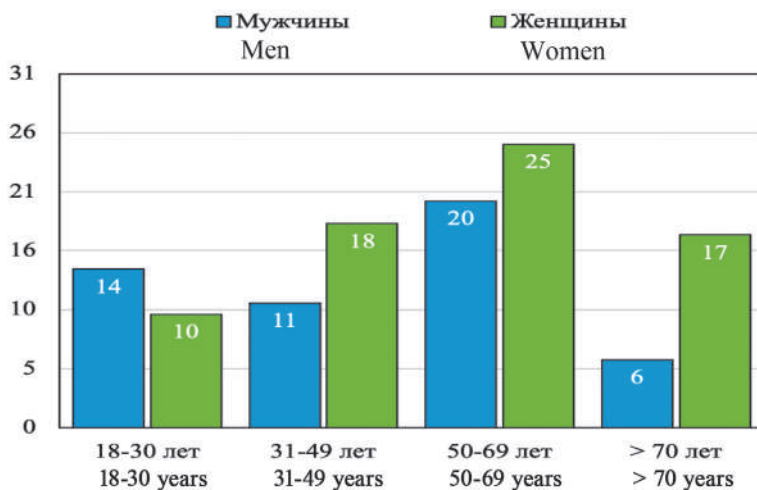


Рис. 1. Распределение пациентов с хроническим блефаритом по полу и возрасту

Fig. 1. Distribution of patients with chronic blepharitis by gender and age

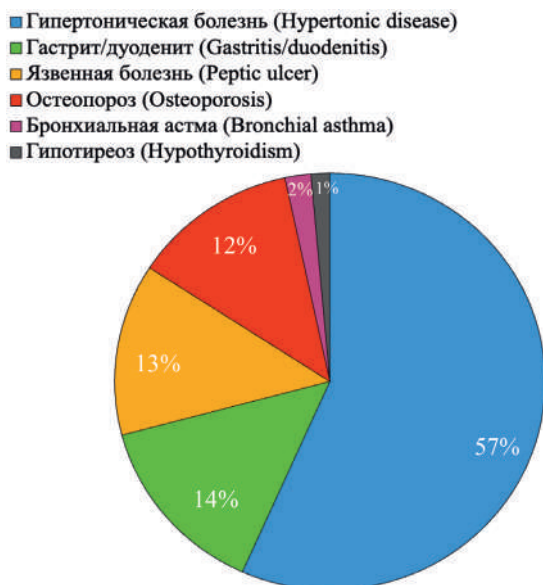


Рис. 2. Распространенность сопутствующих общих (в т.ч. системных) заболеваний у пациентов с хроническим блефаритом

Fig. 2. Prevalence of concomitant general (including systemic) diseases in patients with chronic blepharitis

На фоне известных инфекционных причин хронического блефарита [12], на наш взгляд, существует определенная связь и между гастроэнтерологическими проблемами в виде гастрита и/или дуоденита, а также язвенной болезни желудка (двенадцатиперстной кишки) и развитием хронического блефарита, которая может обусловлена также наличием бактерии *H. pylori* [13]. По нашим данным, гастродуоденитом (14,2%) или язвенной болезнью желудка (13,4%) в целом страдали 27,6% пациентов с хроническим блефаритом. Вышеуказанные заболевания оказывают вредное воздействие на течение хронического блефарита через разнообразные механизмы, включая длительное воздействие вредных летучих соединений (аммиак, цианистый водород, сенильная азотная кислота), эндотелиальную дисфункцию (в результате воздействия большого количества медиаторов воспаления) и активные формы кислорода (их высокое содержание приводит к оксидативному стрессу) [13–15]. Понимание этих механизмов может помочь в разработке эффективных стратегий лечения и профилактики данного заболевания.

В последние годы сообщают о связи хронического блефарита с остеопорозом и гипотиреозом [16–19], которые, по результатам нашего исследования, были диагностированы в 12,3 и 1,1% случаев соответственно. По нашему мнению, наиболее интересна связь остеопороза и блефарита. Оба заболевания наиболее распространены среди лиц пожилого возраста и чаще среди женщин. Остеопороз является фактором риска для последующего хронического блефарита и синдрома «сухого глаза», патофизиологическая связь является сложной, включает в себя несколько механизмов, таких как дефицит половых гормонов, пуриnergическая сигнализация и дефицит витамина D [20]. Исследования ряда авторов по-

казали также влияние половых стероидов (тестостерона, 17 β -эстрадиола и прогестерона) на развитие синдрома «сухого глаза», в частности, экспрессию генов мейбомиевых желез и их дисфункцию. Например, мейбомиевые железы могут являться мишенью андрогенов (вызывая их дефицит), которые регулируют их функцию, например, выработку липидов [21, 22].

Связь блефарита с воспалительными заболеваниями дыхательных путей остается также актуальной научной проблемой. Некоторые авторы, например, такие как L. Kerber и соавт. [23], отмечали ассоциацию хронического бронхита с системными заболеваниями, включая бронхиальную астму и атопический дерматит. В нашем исследовании бронхиальная астма как сопутствующая патология у пациентов с хроническим блефаритом была зафиксирована лишь в 1,8% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, из общих (в т.ч. системных) сопутствующих заболеваний у пациентов с хроническим блефаритом чаще всего прослеживалась связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ишемической болезнью сердца (57,2%), гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки (27,6%), а также остеопорозом (12,3%). Более глубокое обследование и адекватное лечение пациентов с указанными заболеваниями может помочь повысить эффективность терапии хронического блефарита.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суркова В.К. Роль хронических блефаритов и блефароконъюнктивитов в развитии ССГ и изменении глазной поверхности, основные принципы лечения (обзор литературы). Точка зрения. Восток – Запад. 2018;4: 120–123. [Surkova VK. The role of chronic blepharitis and blepharokonjunctivitis in the development of dry eye syndrome and changes in the ocular surface, the basic principles of treatment (literature review). Point of view. East – West. 2018;4: 120–123. (In Russ.)] doi: 10.25276/2410-1257-2018-4-120-123
2. Akcinar UG, Unal E, Akpınar M. Demodex spp. Infestation Associated with Treatment-Resistant Chalazia and Folliculitis. *Turkiye parazitolojii dergisi*. 2016;40(4): 208–210. doi: 10.5152/tpd.2016.4869
3. Bezza Benkaouha I, Le Brun C, Pisella PJ, Chandener J, Lanotte P. Bacterial flora in blepharitis. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2015;38(8): 723–728. doi: 10.1016/j.jfo.2015.01.012
4. Lindsley K, Matsumura S, Hatef E, Akpek EK. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 012(5): CD005556. doi: 10.1002/14651858.CD005556.pub2
5. Сафонова Т.Н., Кинтюхина Н.П., Сидоров В.В. Лечение хронических блефаритов. Вестник офтальмологии. 2020;136(1): 97–102. [Safonova TN, Kintukhina NP, Sidorov VV. Treatment of chronic blepharitis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(1): 97–102. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202013601197
6. Казанцева Э.П., Фролов А.М., Фролов М.А., Волкова А.В., Фадлих А. Роль некоторых системных заболеваний в этиологии хронического блефарита. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;2: 62–65. [Kazantseva EP, Frolov AM, Frolov MA, Volkova AV, Fadlikh A. The role of some systemic diseases in the etiology of chronic blepharitis. *Point of view. East – West*. 2023; 2:62–65. (In Russ.)] doi: 10.25276/2410-1257-2023-2-62-65

7. Nemet AY, Vinker S, Kaiserman I. Associated morbidity of blepharitis. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1062–1068. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.10.015
 8. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(2):170–179. doi: 10.1139/i08-016
 9. Edizer M, Beden U, Icten N. Morphological parameters of the periorbital arterial arcades and potential clinical significance based on anatomical identification. *J Craniofac Surg*. 2009;20(1): 209–214. doi: 10.1097/SCS.0b013e318191cf9f
 10. Ha M, Song J, Park S, et al. Relationship between serum lipid level and meibomian gland dysfunction subtype in Korea using propensity score matching. *Sci Rep*. 2021;11(1): 16102. doi: 10.1038/s41598-021-95599-y
 11. Braich PS, Howard MK, Singh JS. Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol*. 2016;36(4): 469–476. doi: 10.1007/s10792-015-0149-4
 12. Chisholm SAM, Couch SM, Custer PL. Etiology and Management of Allergic Eyelid Dermatitis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(4): 248–250. doi: 10.1097/IOP.0000000000000723
 13. Sacc SC, Vagge A, Pulliero A, Izzotti A. *Helicobacter pylori* infection and eye diseases: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(28): e216. doi: 10.1097/MD.0000000000000216
 14. Обрубов С.А., Иванова А.О., Максимова Н.В., Демидова М.Ю., Богинская О.А. Офтальмологические проявления при заболеваниях гастродуоденальной зоны: возможные патогенетические механизмы связи между *Helicobacter Cylori* и поражением органа зрения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;55(5): 40–44. [Obrubov SA, Ivanova AO, Maksimova NV, Demidova MYu, Boginskaya OA. Ophthalmological manifestations in diseases of the gastro-duodenal zone: possible pathogenetic mechanisms of the connection between *Helicobacter Cylori* and damage to the organ of vision. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;55(5): 40–44. (In Russ.)]
 15. Дубцова Е.А. Некоторые иммунологические аспекты язвобразования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002;4: 9–14. [Dubtsova EA. Some immunological aspects of ulcer formation. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2002;4: 9–14. (In Russ.)]
 16. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(12): 1689–1699. doi: 10.1001/archophth.120.12.1689
 17. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506(Pt A): 449–458. doi: 10.1007/978-1-4615-0717-8-63
 18. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, Reza Dana M, Sullivan DA. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12): 4866–4873. doi: 10.1210/jcem.85.12.7066
 19. Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis*. 2009;15: 1553–1572.
 20. Jeng YT, Lin SY, Hu HY, Lee OK, Kuo LL. Osteoporosis and dry eye syndrome: A previously unappreciated association that may alert active prevention of fall. *PLoS One*. 2018;13(11): e0207008. doi: 10.1371/journal.pone.0207008
 21. Suzuki T, Schirra F, Richards SM, Jensen RV, Sullivan DA. Estrogen and progesterone control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5): 1797–1808. doi: 10.1167/iovs.07-1458
 22. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*. 2001;286(17): 2114–2119. doi: 10.1001/jama.286.17.2114
 23. Kerber L, Kerman T, Hazan I, Ziv O, Kordelul S, Tsumi E. Are inflammation-related diseases risk factors for primary acquired nasolacrimal duct obstruction? A large scale, national case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Published online January. 2024;9. doi: 10.1007/s00417-023-06352-2
- Информация об авторах**
Казанцева Эльвира Павловна, врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней Медицинского института РУДН, eli_fadeeva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9752-3494>
Фролов Михаил Александрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой глазных болезней Медицинского института РУДН, frolov_ma@rudn.university, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>
Фролов Александр Михайлович, к.м.н., доцент, зав. кафедры глазных болезней Медицинского института РУДН, frolov_sasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0988-136>
Шидловская Елизавета Федоровна, студентка Медицинского института РУДН, lizshid@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5696-0127>
Вихорева Валерия Андреевна, студентка Медицинского института РУДН, vihoreva2000@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0414-1140>
- Information about the authors**
Elvira P. Kazantseva, ophthalmologist, PhD Student of the Department of Eye Diseases, RUDN Medical Institute, eli_fadeeva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9752-3494>
Mihail A. Frolov, MD, professor, ophthalmologist, head of the Department of Eye Diseases, RUDN Medical Institute, frolov_ma@rudn.university, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>
Aleksandr M. Frolov, PhD, Assistant professor, ophthalmologist, head teacher of the Department of Eye Diseases, RUDN Medical Institute, frolov_sasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0988-136>
Elizaveta F. Shidlovskaya, student of the RUDN Medical Institute, lizshid@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5696-0127>
Valeriya A. Vihoreva, student of the RUDN Medical Institute, vihoreva2000@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0414-1140>
- Вклад авторов:**
Казанцева Э.П. – анализ данных исследования, написание текста.
Фролов М.А. – концепция и дизайн исследования, консультирование.
Фролов А.М. – рецензирование, написание текста.
Шидловская Е.Ф. – статистический анализ данных исследования, редактирование текста.
Вихорева В.А. – анализ данных исследования.
- Author's contribution:**
Kasantseva E.P. – analysis of research data, writing text.
Frolov M.A. – concept and design of research, consulting.
Frolov A.M. – review and editing.
Shidlovskaya E.F. – statistical analysis of research data, text editing.
Vihoreva V.A. – analysis of research data.
- Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.
Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.
- Конфликт интересов:** Отсутствует.
Conflict of interest: None
- Поступила:** 30.01.2024
Переработана: 29.04.2024
Принята к печати: 17.05.2024
Originally received: 30.01.2024
Final revision: 29.04.2024
Accepted: 17.05.2024



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК 616-053.3-078

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-15-19>

© Бикбов М.М., Кудоярова К.И., Гимранова И.А., Газизуллина Г.Р., Хакимова Л.Р., Валиахметова Д.З., 2024

Исследование микробиоты стекловидного тела у пациентов с диабетическим макулярным отеком (первые результаты)

М.М. Бикбов¹, К.И. Кудоярова¹, И.А. Гимранова², Г.Р. Газизуллина³, Л.Р. Хакимова², Д.З. Валиахметова³

¹Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

²Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

³Лаборатория микробиома человека ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, Уфа, Россия

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить микробиоту стекловидного тела у пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) бактериологическим методом.

Материал и методы. В исследование вошло 48 пациентов (49 глаз), проходивших лечение в Уфимском НИИ глазных болезней, которые были разделены на 2 группы. Средний возраст пациентов составил 62,4±4,5 года. Количество женщин – 25 (52%), мужчин – 23 (48%). В 1-ю группу исследования были включены 28 пациентов (29 глаз) с ДМО, из них у 20 пациентов (21 глаз) была непролиферативная стадия диабетической ретинопатии, у 8 пациентов – пролиферативная; 2-ю группу (группа сравнения) составили 20 пациентов (20 глаз) со свежей регматогенной отслойкой сетчатки и сквозными макулярными разрывами. У всех пациентов в стерильных условиях операционной был осуществлен забор стекловидного тела в объеме 400 мкл. Для определения состава микробиоты стекловидного тела применялся классический культуральный метод.

Результаты. В результате посева образцов стекловидного тела на питательные среды у 2 пациентов 1-й группы выявлен рост бактерий рода *Bacillus* (*B. megaterium* и *B. pumilus*) и еще у 1 пациента обнаружен рост *Escherichia coli* и *Staphylococcus hominis*. У пациентов 2-й группы (группа контроля) рост бактерий на питательных средах во всех случаях отсутствовал. Низкая частота обнаружения (всего у 3 пациентов) бактериальных изолятов в клиническом материале, возможно, связана с особенностями культивирования и необходимостью особых условий роста бактерий из стекловидного тела.

Заключение. Выявленная микробиота в группе пациентов с диабетической ретинопатией и наличием ДМО может указывать на нестерильность внутриглазных сред и присутствие определенного состава микробиоты, которая, не исключено, играет определенную патогенетическую роль в развитии макулярного отека.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический макулярный отек, стекловидное тело, микробиота, бактериологический метод

Для цитирования: Бикбов М.М., Кудоярова К.И., Гимранова И.А., Газизуллина Г.Р., Хакимова Л.Р., Валиахметова Д.З. Исследование микробиоты стекловидного тела у пациентов с диабетическим макулярным отеком (первые результаты). Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 15–19. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-15-19>

Автор, ответственный за переписку: Ксения Игоревна Кудоярова, pasinkowa2012@yandex.ru

Original articles

Study of the vitreous microbiota in patients with diabetic macular edema (first results)

M.M. Bikbov¹, K.I. Kudoyarova¹, I.A. Gimranova², G.R. Gazizullina³, L.R. Khakimova², D.Z. Valiakhmetova³

¹Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

²Fundamental and Applied Microbiology Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³Laboratory human microbiome, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Purpose. To study the vitreous microbiota in patients with diabetic macular edema (DME) using a bacteriological method.

Material and methods. The study included 48 patients (49 eyes) who were treated at the Ufa Research Institute of Eye Diseases, who were divided into 2 groups. The average age of the patients was 62.4±4.5 years. The number of women is 25 (52%), men – 23 (48%). Group 1 of the study included 28 patients (29 eyes) with DME, of which 20 patients (21 eyes) had

a non-proliferative stage of diabetic retinopathy, and 8 patients had a proliferative stage. Group 2 (comparison group) consisted of 20 patients with fresh rhegmatogenous retinal detachment and through macular holes. In all patients, vitreous humor was collected in a volume of 400 μ l under sterile operating room conditions. To determine the composition of the microbiota of the vitreous body, the classical culture method was used.

Results. As a result of inoculating vitreous samples on nutrient media, growth of bacteria of the genus *Bacillus* (*B. megaterium* and *B. pumilus*) was detected in 2 patients from group 1, and growth of *Escherichia coli* and *Staphylococcus hominis* was detected in another 1 patient. In patients of group 2 (control group), there was no bacterial growth on nutrient media in all cases. The low frequency of detection (in only 3 patients) of bacterial isolates in clinical material may be due to the peculiarities of cultivation and the need for special conditions for the growth of bacteria from the vitreous body.

Conclusion. The identified microbiota in the group of patients with diabetic retinopathy and the presence of DME may indicate the nonsterility of the intraocular media and the presence of a certain composition of the microbiota, which, it is possible, plays a certain pathogenetic role in the development of macular edema.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic macular edema, vitreous body, microbiota, bacteriological method*

For quoting: Bikbov M.M., Kudoyarova K.I., Gimranova I.A., Gazizullina G.R., Khakimova L.R., Valiakhmetova D.Z. Study of the vitreous microbiota in patients with diabetic macular edema (first results). Point of view. East – West. 2024;11(3): 15–19. doi. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-15-19>

Corresponding author: Ksenia I. Kudoyarova, pasinkowa2012@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Микробиом человека отличается невероятной сложностью состава и изобилием его взаимодействий с организмом [1]. Как известно, концентрации отдельных представителей микробиоты не являются независимыми друг от друга – они связаны сложной сетью симбиотических и антагонистических взаимодействий. Кроме того, в результате своей жизнедеятельности представители микробиоты способны секретировать такие сигнальные вещества, как серотонин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота, ацетилхолин, дофамин и норадреналин. Важную роль в регуляции активности иммунной системы играют синтезируемые микроорганизмами лиганды рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета [2].

Продуцируемые отдельными представителями микробиоты короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) осуществляют ингибирование деацетилаз гистонов, что оказывает противовоспалительный эффект: в результате их действия снижается уровень транскрипции, уменьшается уровень фактора некроза опухолей α и происходит индукция созревания $\text{FoxP3}^+\text{T}_{\text{reg}}$ -клеток. Также КЦЖК являются специфичными лигандами ряда ассоциированных с G-белками рецепторов – GPR41, GPR43 и GPR109A. Через эти рецепторы осуществляется регуляция созревания и функционирования микроглии, дендритных клеток и T_{reg} -клеток [3, 4]. Понимая важную роль представителей микробиоты, можно предположить, что при увеличении количества одних и уменьшении других запускается развитие того или иного заболевания. При коррекции возникшего дисбиоза возможно восстановление нарушенных функций.

Поражение органа зрения, выражающееся в возникновении диабетической ретинопатии (ДР) и диабетического макулярного отека (ДМО) при сахарном диабете (СД) занимает особое место, так как существенно влияет на качество жизни больных. В развитии ДМО ряд отечественных и зарубежных авторов показывают значимость некоторых цитокинов и факторов роста, имеющих разнонаправленное действие. К ним относятся как провоспалительные и проангиогенные интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли (TNF- α), так и противовоспалительные (IL-4, IL-10), фактор роста эндотелия со-

судов (VEGF, Vascular endothelial growth factor) и антипролиферативный фактор пигментного эпителия (PEGF, Pigment epithelium-derived factor). Дисбаланс указанных факторов как в местном, так и в системном кровотоке приводит к разрыву межклеточных контактов, гибели перицитов капилляров, увеличению сосудистой проницаемости, нарушению функционирования гематоретинального барьера, что влечет за собой развитие отека и вазопрлиферацию [5].

Проведенные исследования микробиома глаза выявили уникальное скопление микробов, отличающееся от других органов организма [6, 7]. Исследования внутриглазных жидкостей, таких как влага передней камеры и стекловидное тело, немногочисленны [8]. Диагностика внутриглазных возбудителей представляет собой непростую задачу, которая еще более осложняется присутствием в основном труднокультивируемых и некультивируемых микроорганизмов. Применение метагеномного секвенирования решает данную задачу. В частности, по результатам исследований с применением секвенирования было отмечено, что стекловидное тело, возможно, нестерильно [9, 10].

Например, зарубежными учеными был исследован микробиота стекловидного тела при постлихорадочном ретините (ПР) и группой сравнения, куда были включены пациенты со сквозными макулярными разрывами и с регматогенной отслойкой сетчатки. В результате данного исследования выявлено что 14 родов микроорганизмов были общими для обеих групп и включали *Anaerotruncus*, *Acetonema*, *Bacillus*, *Bdellovibrio*, *Geobacillus*, *Janthinobacterium*, *Mesorhizobium*, *Paenibacillus*, *Pelosinus*, *Sediminibacterium*, *Shigella*, *Sporomusa* и *Thermosinus*. Сетевой анализ также показал, что 2 рода, а именно *Arthrobacter* и *Shimwellia*, присутствовали только в группе контроля и отсутствовали в группе пациентов с ПР. В то же время в группе ПР были обнаружены 2 рода бактерий, а именно *Pimelobacter* и *Tannerella*, которые отсутствовали в группе контроля [10].

Учитывая результаты проведенного исследования микробиоты стекловидного тела и роли воспаления в патогенезе ДМО, можно выдвинуть гипотезу, что в развитии патологических изменений сетчатки при СД могут играть роль представители микробиоты стекловидного тела.

ЦЕЛЬ

Изучить микробиоту стекловидного тела у пациентов с ДМО бактериологическим методом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 48 пациентов (49 глаз), прошедших лечение по поводу ДМО в Уфимском НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, которые были разделены на 2 группы. Средний возраст пациентов составил 62,4±4,5 года. Женщин было 25 (52,0%), мужчин – 23 (48,0%). В 1-ю группу исследования были включены 28 пациентов (29 глаз) с ДМО, из них у 20 пациентов (21 глаз) была непролиферативная стадия ДР и у 8 пациентов – пролиферативная; 2-я группа (сравнения) состояла из 20 пациентов (20 глаз) со свежей регматогенной отслойкой сетчатки и сквозными макулярными разрывами.

У всех пациентов в стерильных условиях операционной после инстиляции анестетика (инокаина), обработки операционного поля раствором бетадина 10% дважды и установки склеральных клапанных портов 25G в 3,5 мм от лимба в проекции плоской части цилиарного тела (без включения инфузии) с помощью витреотома под визуальным контролем осуществлялся забор стекловидного тела в объеме 400 мкл. У пациентов 1-й группы после забора стекловидного тела было выполнено интравитреальное введение анти-VEGF-препарата, пациентам 2-й группы была сделана запланированная витрэктомия.

Для определения состава микробиоты стекловидного тела применялся классический культуральный метод. Для этой цели забранный материал помещался в пробирку с тиогликолевой транспортной средой (Оболонск, Россия), содержащую консервант, препятствующий росту сторонней микрофлоры, и стабилизатор, предохраняющий клетки человека и бактерий от лизиса и разрушения в процессе хранения и транспортировки. Пробирка в течение 1 ч после забора транспортировалась в лабораторию микробиома человека БГМУ. Далее образцы инкубировали в течение 24 ч при температуре 37 °С в термошейкере с целью увеличения биомассы. На 2-е сутки производили посев на питательные среды: кровяной агар, желточно-солевой агар и агар Сабуро с последующей идентификацией на масс-спектрометре (Automs 2600). Также забор производили в стерильные сухие пробирки типа «эпендорф» для последующего выделения ДНК и секвенирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате посева образцов стекловидного тела на питательные среды у 2 пациентов 1-й группы выявлен рост бактерий рода *Bacillus megaterium* и *B. pumilus* и у 1 пациента был обнаружен рост *Escherichia coli* и *Staphylococcus hominis*. У пациентов 2-й группы (контроля) рост колоний бактерий на питательных средах во всех случаях отсутствовал.

В литературе описывается, что чаще всего у пациентов с СД обнаруживаются в конъюнктивной полости

грамотрицательные бактерии [11, 12]. А результаты метагеномного секвенирования продемонстрировали обилие условно-патогенных бактерий на глазной поверхности пациентов с СД [13, 14]. Показана также более высокая доля бактерий из семейств *Enterobacteriaceae*, *Neisseriaceae*, родов *Escherichia-Sbigella* и *Pseudomonas* в группе СД, особенно при наличии у пациентов ДР [12].

У пациентов с СД наиболее распространенным агентом конъюнктивной полости, вызывающим эндофтальмит является коагулазонегативный *Staphylococcus epidermidis*, также нередко обнаруживается и *S. aureus*. У пациентов с ДМО часто идентифицируется *S. epidermidis* (в 38,8% случаев) и *Corynebacterium* spp. (в 13,8%). Коагулазонегативные стафилококки и грамотрицательные бактерии описаны как наиболее частые возбудители эндофтальмита у пациентов с диабетом [15]. В одном исследовании у пациента с ДР и диффузным макулярным отеком в стекловидном теле был обнаружен *S. epidermidis*, чувствительный к местному лечению антибиотиком левофлоксацином [16].

Интересным является факт обнаружения нами бактерий рода *Bacillus* в нетипичной для них локализации. Как известно, *Bacillus* spp. являются хорошо изученными спорообразующими грамположительными бактериями и существуют как аэробы, так и как факультативные анаэробы [17]. *B. megaterium*, например, является обычным обитателем почвы и кишечника [18]. Описываются случаи, когда почвенные ризосферные бактерии, например, *Agrobacterium radiobacter* вызывали эндофтальмит после внутривитреальных офтальмологических манипуляций [19, 20].

Считается, что микробиом кишечника у пациентов с СД может влиять на целостность кишечного барьера, что позволяет бактериям и их метаболитам проникать в общий кровоток. Другими словами, возможно, в глазу и конкретно сетчатке могут находиться бактерии, которые попадают туда из кишечника. А это, в свою очередь, может привести к активации эндотелия сетчатки, развитию воспаления и играть определенную роль в патогенезе ДР.

В живых биологических системах на мышах был изучен состав микробиома кишечника, плазмы крови и глаз. У мышей с ДР в сетчатке были идентифицированы бактерии родов *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* и *Bacillus*. Также наблюдались более низкие уровни *Akkermansia*, *Corynebacterium*, *Faecalibacterium* и *Staphylococcus*, чем у мышей контрольной группы [21]. В том же исследовании на мышах была выявлена повышенная численность бактерий рода *Bacillus* у особей с экспериментальной ДР. Данные вид бактерий, как уже указывалось выше, обитают в небольшом количестве в кишечнике и из-за широкого спектра секретируемых ими соединений могут оказывать серьезное влияние на его эпителий и целостность кишечного барьера, особенно это касается людей с пониженным иммунным статусом [22]. Считается, что бактерии рода *Bacillus* могут также быть одной из основных причин эндогенного эндофтальмита и тяжелой внутриглазной инфекции [21], а диабет является отягощающим фактором, ведущим к развитию офтальмологических осложнений [23]. Большое количество *Bacillus* spp.

в диабетической сетчатке создают внутриглазную воспалительную среду, что может способствовать прогрессированию ДР и развитию ДМО [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение микробиоты глаза у пациентов с СД и его проявлениями в виде ДР и ДМО позволяет оценить наличие определенного состава микроорганизмов во внутриглазных средах, в частности, стекловидном теле. Низкая частота обнаружения (всего у 3 пациентов из 28) бактериальных изолятов в клиническом материале, возможно, связана с особенностями культивирования и необходимостью особых условий роста бактерий из стекловидного тела. Однако определенный спектр выявленных микроорганизмов (в частности, *Vacillus* spp.) может указывать на нестерильность внутриглазных сред и присутствие определенного состава микробиоты, которая, не исключено, играет определенную патогенетическую роль в развитии макулярного отека.

Необходимо дальнейшее проведение секвенирования полученных образцов для определения состава микробиома стекловидного тела при изучаемой патологии в сравнении с группой контроля с целью улучшения диагностических, терапевтических и профилактических мер у пациентов с ДР и ДМО.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. Вестник РГМУ. 2017;2: 5–14. [Chaplin AV, Rebrikov DV, Boldyreva MN. Mikrobiom cheloveka. Vestnik RGMU. 2017;2: 5–14. (In Russ.)]
2. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PG, et al. Minireview: Gut microbiota: The Neglected Endocrine Organ. Mol. Endocrinol. 2014;28(8): 1221–1238. doi: 10.1210/me.2014-1108
3. Rooks MG, Garret WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016;16(6): 341–352. doi: 10.1038/nri.2016.42
4. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short – chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. Nat Rev Immunol. 2015;11(10): 577–591. doi: 10.1038/nrendo.2015.128
5. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012;19(1): 52–59. doi: 10.4103/0974-9233.92116
6. Prashanthi GS, Jayasudha R, Chakravarthy SK, et al. Alterations in the Ocular Surface Fungal Microbiome in Fungal Keratitis Patients. Microorganisms. 2019;7: 309. doi: 10.3390/microorganisms7090309
7. Shivaji S, Jayasudha R, Prashanthi GS, et al. The Human Ocular Surface Fungal Microbiome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60: 451–459. doi: 10.1167/iovs.18-26076
8. Ozkan J, Willcox M, Wemheuer B, et al. Biogeography of the human ocular microbiota. Ocul Surf. 2019;17: 111–118. doi: 10.1016/j.jtos.2018.11.005
9. Kirstahler P, Bjerrum SS, Friis-Moller A, et al. Genomics-Based Identification of Microorganisms in Human Ocular Body Fluid. Sci Rep. 2018;8: 4126. doi: 10.1038/s41598-018-22416-4
10. Arunasri K, Mahesh M, Prashanthi GS, et al. Comparison of the Vitreous Fluid Bacterial Microbiomes between Individuals with Post Fever Retinitis and Healthy Controls. Microorganisms. 2020;8: 751. doi: 10.3390/microorganisms8050751
11. Vadodaria B, Ashtamkar S, Maheshgauri R, Motwani D, Sharma A. Analysis of conjunctival flora in diabetic and non-diabetic individuals and their antibiotic sensitivity pattern. IJ-CEO. 2020;6: 138–144. doi: 10.18231/ij.iceo.2020.030

12. Suwajanakorn O, Puangricharern V, Kittipibul T, Chatsuwana T. Ocular surface microbiome in diabetes mellitus. Sci Rep. 2022;12(1): 21527. doi: 10.1038/s41598-022-25722-0
13. Ham B, Hwang HB, Jung SH, Chang S, Kang KD, Kwon MJ. Distribution and diversity of ocular microbial communities in diabetic patients compared with healthy subjects. Curr Eye Res. 2018;43: 314–324. doi: 10.1080/02713683.2017.1406528
14. Zhu X, Wei L, Rong X, et al. Conjunctival microbiota in patients with type II diabetes mellitus and influences of perioperative use of topical levofloxacin in ocular surgery. Front Med (Lausanne). 2021;8: 605639. doi: 10.3389/fmed.2021.605639
15. Kaldirim H, Yazgan S, Kirgiz A, Ozdemir B, Yilmaz A. Effect of Topical Antibiotic Prophylaxis on Conjunctival Flora and Antibiotic Resistance Following Intravitreal Injections in Patients with Type 2 Diabetes. Korean J Ophthalmol. 2020;34(4): 265–273. doi: 10.3341/kjo.2019.0144
16. Yamashita T, Doi N, Sakamoto T. Weak symptoms of bacterial endophthalmitis after a triamcinolone acetate-assisted pars plana vitrectomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004;42: 679–681. doi: 10.1007/s00417-003-0834-2
17. Ehling-Schulz M, Lereclus D, Koehler TM. The *Bacillus cereus* Group: *Bacillus* Species with Pathogenic Potential. Microbiol Spectr. 2019;7: microbiolspec.GPP3-0032-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018
18. Guzmán-Moreno J, García-Ortega LF, Torres-Saucedo L, Rivas-Noriega P, Ramirez-Santoyo RM, Sánchez-Calderón L, Quiroz-Serrano IN, Vidales-Rodríguez LE. *Bacillus megaterium* HgT21: a Promising Metal Multiresistant Plant Growth-Promoting Bacteria for Soil Bioremediation. Microbiol Spectr. 2022;10(5): e0065622. doi: 10.1128/spectrum.00656-22
19. Al-Abdullah AA, Al-Falah M, Al-Rashaed S, Khandekar R, Arevalo JF. Endophthalmitis caused by *Rhizobium radiobacter* after posterior chamber phakic intraocular lens implantation to correct myopia. J Refract Surg. 2015;31(8): 561–563. doi: 10.3928/1081597X-20150728-02
20. Rohowetz LJ, Yannuzzi NA, Gupta S, Patel NA, Miller D, Flynn HW. Endophthalmitis Caused by *Agrobacterium radiobacter* following Intravitreal Aflibercept for Diabetic Retinopathy. Case Rep Ophthalmol. 2020;11(1): 22–27. doi: 10.1159/000505227
21. Prasad R, Asare-Bediko B, Harbour A, Floyd J L, Chakraborty D, Duan Y, Lamendella R, Wright J, Grant MB. Microbial Signatures in The Rodent Eyes With Retinal Dysfunction and Diabetic Retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2022;63: 5. doi: 10.1167/iovs.63.1.5
22. Ilinskaya ON, Ulyanova VV, Yarullina DR, Gataullin IG. Secretome of Intestinal Bacilli: A Natural Guard against Pathologies. Front Microbiol. 2017;8: 1666. doi: 10.3389/fmicb.2017.01666
23. Muda R, Vayavari V, Subbiah D, Ishak H, Adnan A, Mohamed SO. Endogenous endophthalmitis: a 9-year retrospective study at a tertiary referral hospital in Malaysia. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2018;8: 14. doi: 10.1186/s12348-018-0158-3

Информация об авторах

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

Кудоярова Ксения Игоревна, и.о. заведующей 4 микрохирургического отделения Уф НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, rasnikowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

Гимранова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, mia8408@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Газизуллина Гульнара Раилевна, заведующая лабораторией микробиома человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, akhmetova.29@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0005-2508-7901>

Хакимова Лилия Ралисовна, к.б.н., доцент кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, lili-nigmatullina@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0979-0283>

Валияхметова Диана Земфировна, лаборант лаборатории микробиома человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, zdz1999@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6666-8497>

Information about the authors

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

Ksenia I. Kudoyarova, Acting Head of the 4th Microsurgical Department of the Ufa Eye Research Institute, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>, pasinkowa2012@yandex.ru

Irina A. Gimranova, Ph.D., assistant professor, Head. department Fundamental and Applied Microbiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia, mia8408@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Gulnara R. Gazizullina, Head of the Laboratory of Human Microbiome, of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia, akhmetova.29@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0005-2508-7901>

Liliya R. Khakimova, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental and Applied Microbiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia, lili-nigmatullina@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0979-0283>

Diana Z. Valiakhmetova, laboratory assistant at the laboratory of human microbiome, of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia, zd1999@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6666-8497>

Вклад авторов:

Бикбов М.М. – Существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Гимранова И.А. – редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации, написание текста.

Кудоярова К.И. – сбор, анализ и обработка клинического материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Газизуллина Г.Р. – консультирование.

Хакимова Л.Р. – анализ и обработка материала.

Валиахметова Д.З. – анализ и обработка материала.

Author's contribution

Bikbov M.M. – Significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

Kudoyarova K.I. – collection, analysis and processing of clinical material, statistical data processing, text writing.

Gimranova I.A. – editing, final approval of the version to be published, text writing.

Gazizullina G.R. – consulting.

Khakimova L.R. – analysis and processing of material.

Valiakhmetova D.Z. – analysis and processing of material.

Финансирование: Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет – 2030).

Funding: This work was supported by the Bashkir State medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

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

Patient consent to publication: Written consent from the patients for publication of this material was not obtained. It does not contain any personally identifiable information.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflict of Interest: None.

Поступила: 23.04.2024

Переработана: 28.06.2024

Принята к печати: 04.07.2024

Originally received: 23.04.2024

Final revision: 28.06.2024

Accepted: 04.07.2024



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК 617.713-001.37

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-20-26>

© Кирсанова И.В., Мохова С.А., Колесников А.В., Шулькин А.В., 2024

Влияние местного применения раствора лактоферрина на уровень цитокинов и показатели окислительного стресса при щелочных ожогах роговицы

И.В. Кирсанова, С.А. Мохова, А.В. Колесников, А.В. Шулькин

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить особенности иммунологического и свободнорадикального статуса роговицы при ее щелочном ожоге и возможности его коррекции с помощью лактоферрина.

Материал и методы. Экспериментальная работа выполнена на 45 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла». Животные были разделены на 3 серии: норма, моделирование щелочного ожога и инстилляцией физиологического раствора, моделирование щелочного ожога и инстилляцией лактоферрина (раствор 2,5 мг/мл по 1 капле 3 раза в день). Экспериментальная модель щелочного ожога роговицы воспроизводилась по методу Обенбергера в модификации. Животные выводились из эксперимента через 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 28 суток после моделирования ожога. На каждую временную точку приходилось по 3 кролика (6 глаз). На каждом сроке наблюдения в гомогенате роговицы определяли свободнорадикальный и иммунологический статус.

Результаты. Моделирование щелочного ожога вызывало типичную клиническую картину данной патологии, которая сопровождалась активацией свободнорадикальных процессов (повышением уровня ТБК-реактивных продуктов, карбонильных производных белков, снижением активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) и развитием воспалительной реакции (повышением концентрации ФНО-1 α , ИЛ-14, ИЛ-10, TGF-1 β). Применение раствора лактоферрина человека 2,5 мг/мл ускорило заживление дефекта роговицы кролика и способствовало профилактике развития осложнений (предотвращало развитие перфораций). Данный эффект был обусловлен антиоксидантной активностью (снижение уровня ТБК-реактивных продуктов, карбонильных производных белков, повышение активности антиоксидантных ферментов) и влиянием на баланс цитокинов. Так, лактоферрин повышал уровень провоспалительного цитокина ФНО-1 α и не одинаково влиял на содержание противовоспалительных цитокинов (повышал ИЛ-10, снижал ИЛ-4, разнонаправленно действуя на TGF-1 β).

Заключение. Местное применение 2,5 мг/мл раствора лактоферрина при щелочном ожоге роговицы оказывает выраженное терапевтическое действие за счет антиоксидантной активности и влияния на баланс цитокинов.

Ключевые слова: щелочной ожог роговицы, лактоферрин, свободнорадикальный и иммунологический статус роговицы

Для цитирования: Кирсанова И.В., Мохова С.А., Колесников А.В., Шулькин А.В. Влияние местного применения раствора лактоферрина на уровень цитокинов и показатели окислительного стресса при щелочных ожогах роговицы. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 20–26. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-20-26>
Автор, ответственный за переписку: Светлана Алексеевна Мохова, sveflanamohova2000@gmail.com

Original articles

The effect of topical application of lactoferrin solution on cytokine levels and oxidative stress indicators in corneal alkaline burns

I.V. Kirsanova, S.A. Mokhova, A.V. Kolesnikov, A.V. Shchul'kin

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

ABSTRACT

Purpose. To study the features of the immunological and free radical status of the cornea in its alkaline burn and the possibility of its correction with lactoferrin.

Material and methods. The experimental work was performed on 45 male rabbits of the Soviet Chinchilla breed. The animals were divided into 3 series: norm, modeling of alkaline burn and instillation of saline solution, modeling of alkaline burn and instillation of lactoferrin (solution 2.5 mg/ml 1 drop 3 times a day). The experimental model of alkaline corneal burn was reproduced using the Obenberger method in modification. The animals were removed from the experiment through 1, 3, 5, 7, 14, 21 and 28 days after the simulation of the burn. There were 3 rabbits (6 eyes) for each time point. At each follow-up period, the free radical and immunological status was determined in the corneal homogenate.

Results. Modeling of alkaline burn caused a typical clinical picture of this pathology, which was accompanied by activation of free radical processes (increased levels of TBC-reactive products, carbonyl derivatives of proteins, decreased activity of

superoxide dismutase and glutathione peroxidase) and the development of an inflammatory reaction (increased concentrations of TNF-1 α , IL-14, IL-10, TGF-1 β). The use of a human lactoferrin solution of 2.5 mg/ml accelerated the healing of the rabbit cornea defect and prevented the development of complications (prevented the development of perforations). This effect was due to an antioxidant effect (a decrease in the level of TBK-reactive products, carbonyl derivatives of proteins, an increase in the activity of antioxidant enzymes) activity and effect on cytokine balance. Thus, lactoferrin increased the level of the proinflammatory cytokine TNF-1 α and did not have the same effect on the content of anti-inflammatory cytokines (increased IL-10, decreased IL-4, acting in different directions on TGF-1 β).

Conclusion. Topical application of 2.5 mg/ml of lactoferrin solution for alkaline corneal burn has a pronounced therapeutic effect due to its antioxidant activity and effect on the balance of cytokines.

Key words: corneal alkaline burn, lactoferrin, free radical and immunological status of the cornea

For quoting: Kirsanova I.V., Mokhova S.A., Kolesnikov A.V., Shchul'kin A.V. The effect of topical application of lactoferrin solution on cytokine levels and oxidative stress indicators in corneal alkaline burns. Point of view. East – West. 2024;11(3): 20–26. doi. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-20-26>

Corresponding author: Svetlana A. Mokhova, svetlanamohova2000@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из наиболее тяжелых травматических повреждений органа зрения является ожог роговицы. Распространенность ожогов роговицы зависит от степени развития стран и составляет от 11,5 до 22,1% всех травм органа зрения [1, 2].

Для повышения эффективности терапии поврежденной роговицы, разработки новых способов лечения необходимо детальное изучение патогенеза данной патологии. Например, в последнее время все большее внимание уделяется изучению иммунологического и свободнорадикального статуса роговицы как ключевого биохимического процесса, участвующего в патогенезе развития повреждений роговицы [3].

Известно, что от баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также от выраженности окислительного стресса во многих случаях зависит исход заболевания [4]. Например, чрезмерное повышение уровней провоспалительных цитокинов и активация процессов свободнорадикального окисления могут приводить к развитию перфорации роговицы, и наоборот, слабое повышение содержания провоспалительных цитокинов и активация продукции свободных радикалов могут приводить к хронизации процесса и чрезмерному развитию соединительной ткани при инфекционных язвах роговицы [5–7].

Лактоферрин (ЛФ) – железосвязывающий гликопротеин, представитель семейства белков трансферринов. В его состав входит около 700 аминокислотных остатков. Одиночная полипептидная цепь собрана в два симметричных шаровидных N- и C-концевых полипептидных фрагмента, которые соединены α -спиралью. Каждый из этих фрагментов способен связывать по одному иону железа [8].

Сочетание антибактериальных и антиоксидантных свойств делает ЛФ перспективным препаратом для лечения системных заболеваний. В ряде исследований были доказаны его противовирусные и противовоспалительные свойства, а также способность ускорять заживление ран кожи. Антиоксидантные свойства ЛФ обусловлены его способностью связывать железо, блокируя развитие реакций Фентона и Хабера–Вайса [9]. ЛФ обладает как бактериостатическими, так и бактерицидными свойствами, в связи с чем он является важным

компонентом неспецифической системы защиты глаза человека.

Было выявлено противовоспалительное действие ЛФ, реализующееся путем угнетения синтеза конвертазы С3 системы комплемента. Бактерицидное действие обусловлено способностью ЛФ непосредственно взаимодействовать с поверхностью бактериальной стенки грамотрицательных бактерий, связываясь с анионным липидом А липополисахарида клеточной стенки. В результате такого взаимодействия повреждается бактериальная мембрана. В экспериментальных работах была доказана антибактериальная активность ЛФ в отношении таких бактерий, как *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и *Pseudomonas* spp. [10].

Ранее было показано, что ЛФ является эффективным средством для лечения гнойной язвы роговицы, которое снижало выраженность окислительного стресса, улучшало клиническое течение, снижало процент осложнений. Однако влияние на баланс цитокинов при данной патологии не оценивалось [11–13].

ЦЕЛЬ

Изучить особенности иммунологического и свободнорадикального статуса роговицы при ее щелочном ожоге и возможности его коррекции с помощью местного применения раствора ЛФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных (№17 от 07.11.2018). В качестве тест-системы использовали 45 кроликов-самцов породы «Советская шиншилла», массой 3000–3500 г, в возрасте 9–12 месяцев. Животных закупили в специализированном питомнике Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России и имели необходимые ветеринарные свидетельства. Кроликов содержали в конвенциональном виварии университета в индивидуальных клетках.

Манипуляции на глазных яблоках проводили под топической анестезией 0,4% оксибупрокаина. Эвтаназию животных осуществляли путем передозировки золе-

лом (Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63 по охране животных, используемых в научных целях).

Исследование включало следующие опытные серии:

– 1-я серия (сравнение) – интактные животные без моделирования патологии и экспериментальных воздействий;

– 2-я серия (контроль) – животные, у которых моделировали щелочной ожог роговицы и инстиллировали в конъюнктивальную полость физиологический раствор;

– 3-я серия (основная группа) – коррекция свободнорадикальных и иммунологических нарушений была представлена животными, у которых моделировали щелочной ожог роговицы и инстиллировали в конъюнктивальную полость раствор ЛФ (2,5 мг/мл).

Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 28 суток после моделирования ожога роговицы. На каждую временную точку приходилось по 3 кролика, т.е. 6 глаз ($n=6$). Физиологический раствор и раствор ЛФ применялись 3 раза в день в виде инстилляций по 1 капле в каждый глаз каждый день.

Экспериментальная модель щелочного ожога роговицы у кроликов воспроизводилась по модифицированному методу Обенбергера. На роговицу кроликов на 20 с помещали диск фильтровальной бумаги в виде круга диаметром 6 мм, смоченный 5% раствором гидроксида натрия.

После эвтаназии животных проводилась энуклеация глазных яблок. Роговицу высекали с участком склеры в 1 мм от лимба, измельчали и гомогенизировали в изотоническом фосфатном буфере в пропорции 1:10. Полученный гомогенат центрифугировали при 1800 g (Eppendorf, Германия) в течение 10 мин. Супернатант замораживали при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и хранили до выполнения анализа.

Для определения свободнорадикального статуса роговицы оценивали концентрацию веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов), карбонильных производных белков, активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (G-per).

Выраженность иммунологических нарушений в роговице анализировали по уровню фактора некроза опухоли (ФНО-1 α), интерлейкинов (ИЛ) 4, 10, трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF-1 β), которые анализировали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов Cloud-Clone (КНР). Полученные значения пересчитывали на 1 мг белка, который определяли методом Брэдфорда с помощью коммерческого набора (Thermo Fisher, США).

Полученные данные анализировали с помощью программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как во всех случаях распределение данных было отличным от нормального, результаты представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (МЕ [Q1; Q3]), а для оценки статистической значимости применялись непараметрические критерии – при сравнении более чем двух групп критерий Крускала–Уоллиса, в дальнейшем попарные сравнения выполняли с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонфер-

рони; при сравнении двух групп – критерий Манна–Уитни *U*. При вероятности ошибки первого рода $p<0,05$ различия между группами считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы на 1-е сутки эксперимента отмечалась смешанная инъекция бульбарной конъюнктивы, которая сохранялась до 5–7 суток. На 2–7-е сутки отмечали отек роговицы вне зоны ожога. Полная эпителизация роговицы у животных контрольной группы наблюдалась с 8-х по 15-е сутки (в среднем на $10,2\pm 2,4$ сутки). Перфорации развились в 2 глазах на 13-е и 16-е сутки. На 28-е сутки на всех глазах наблюдалось развитие грубых помутнений роговицы.

Применение раствора ЛФ человека ускоряло заживление роговицы кролика. В частности, восстановление нормального эпителия роговицы на фоне его применения у всех животных произошло к 7-му дню после ожога (рис. 1, 2). При этом ни у одного животного не было зафиксировано перфораций. Смешанная инъекция бульбарной конъюнктивы отмечалась с 1-х суток и сохранялась до 3–5 суток, отек роговицы вне зоны ожога наблюдался со 2-х по 6-е сутки. Кроме того, проведенное нами ранее гистологическое исследование показало, что применение раствора ЛФ приводит к восстановлению структуры стромы роговицы и снижению выраженности воспалительной инфильтрации зоны дефекта и лимба [14], что клинически проявлялось отсутствием неоваскуляризации и формированием менее грубых помутнений роговицы у животных основной группы.

Моделирование щелочного ожога сопровождалось развитием окислительного стресса в роговице. Концентрация ТБК-реактивных продуктов повышалась с 1-х суток патологии, достигая максимума к 7-м суткам, при этом в 2,5 раза ($p<0,05$) превышая показатели нормы. Далее она постепенно снижалась и к 28 суткам достоверно не отличалась от значений у интактных животных (табл. 1).

Содержание карбонильных производных белков также повышалось на 3, 5, 7 и 14-е сутки после моделирования ожога на 8,54, 29,55, 20,16 и 28,58% соответственно, статистически достоверно превосходя значения нормы, а затем оно снижалось, и на 21-е и 28-е сутки становилось даже ниже значений у интактных животных на 6,99 и 37,03% ($p<0,05$) соответственно.

Отмечалось снижение активности антиоксидантных ферментов в роговице. Активность СОД уменьшалась на всех сроках наблюдения с минимальными значениями на 7-е сутки – на 46,79% ($p<0,05$) ниже значений нормы. Также значительно снижалась активность глутатионпероксидазы на 5, 7 и 14-е сутки на 25,46, 25,21 и 39,46% по сравнению с нормой соответственно ($p<0,05$).

Уровень провоспалительного цитокина ФНО-1 α достигал максимальных значений уже на 1-е сутки развития ожога и сохранялся повышенным к 28-м суткам эксперимента. Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 также увеличивалось с 1-го дня ожоговой травмы, достигая пика на 3-и сутки – в 2 раза превышая значения у интактных животных. При этом показатели данного



Рис. 1. Динамика клинической картины щелочного ожога в контрольной группе

Fig. 1. Dynamics of the clinical picture of alkaline burns in the control group



Рис. 2. Динамика клинической картины щелочного ожога в основной группе

Fig. 2. Dynamics of clinical picture of alkali burn in the main group

Таблица 1

Влияние лактоферрина на выраженность окислительного стресса при щелочном ожоге роговицы (ME [Q1; Q3])

Table 1

Effect of lactoferrin on the severity of oxidative stress in alkaline corneal burn (ME [Q1; Q3])

Исучаемый показатель Parameter	Серии эксперимента Experimental series	Норма Norm	Сутки эксперимента Day of experiment						
			1	3	5	7	14	21	28
ТБК-реактивные продукты, нмоль/мг белка TBARS, nmol/mg of protein	Контроль Control	2,29 [2,18-2,35]	3,08 [2,79; 3,39]*	5,495 [5,39; 5,92]*	5,695 [5,49; 5,91]*	5,79 [5,73; 6,00]*	5,695 [5,49; 5,91]*	3,64 [3,41; 4,46]*	2,47 [2,41; 2,485]
	Лактоферрин Lactoferrin		2,86 [2,31; 3,01]	3,46 [3,04; 3,87]*#	4,53 [4,37; 4,6]*#	4,87 [4,54; 5,09]*	5,02 [4,7; 5,3]*#	3,81 [3,54; 3,95]*	2,03 [1,81; 2,23]
Карбонилы, нмоль/мг белка Carbonyls, nmol/mg of protein	Контроль Control	3,16 [2,93; 3,2]	2,6 [2,54; 2,7]*	3,43 [3,39; 3,6]*	4,0937 [4,21; 4,32]*	3,797 [3,664; 4,23]*	4,063 [3,919; 4,143]*	2,939 [2,918; 3,078]*	1,99 [1,901; 2,032]*
	Лактоферрин Lactoferrin		5,69 [5,57; 5,71]*#	5,05 [5,0; 5,11]*#	4,06 [3,94; 4,08]*	2,13 [2,08; 2,35]*#	2,03 [2,0; 2,13]*#	2,5 [2,4; 2,63]*#	2,92 [2,76; 2,98]#
СОД, ЕА/мг белка SOD, U/mg of protein	Контроль Control	3,12 [3,07; 3,14]	2,97 [2,81; 3,05]	2,63 [2,54; 2,66]*	1,87 [1,82; 1,91]*	1,66 [1,58; 1,91]*	1,76 [1,7; 1,81]*	2,4 [2,34; 2,45]*	2,25 [2,22; 2,52]*
	Лактоферрин Lactoferrin		3,0 [2,92; 3,13]	2,78 [2,62; 2,99]*	1,81 [1,71; 1,99]*	2,42 [2,37; 2,51]*#	2,5 [2,37; 2,53]*#	2,96 [2,79; 3,12]#	3,14 [3,1; 3,16]#
G-рег, нмоль НАДФН/ мин × мг белка GPx, nmol NADPH/ min × mg of protein	Контроль Control	19,36 [17,88; 23,19]	19,56 [18,16; 21,48]	17,68 [16,07; 20,47]	14,43 [13,16; 15,24]*	14,48 [13,92; 15,13]*	11,72 [10,94; 14,39]*	17,96 [12,88; 21,47]	22,12 [21,41; 22,54]
	Лактоферрин Lactoferrin		23,22 [23,07; 23,39]#	20,12 [19,75; 20,67]	18,32 [16,09; 19,47]#	15,15 [14,19; 17,21]*	16,33 [12,4; 17,76]*	22,67 [19,83; 23,89]*	21,17 [20,74; 22,41]

Примечание: *p<0,05 – статистически значимые различия с показателями нормы; # – статистически значимые различия с показателями контроля.

Note: *p<0,05 – statistically significant changes versus norm; # – statistically significant differences versus control values.

Таблица 2

Влияние лактоферрина на концентрацию цитокинов при щелочном ожоге роговицы (ME [Q1; Q3])

Table 2

Effect of lactoferrin on cytokine concentrations in alkaline corneal burn (ME [Q1; Q3])

Исследуемый показатель Parameter	Серии эксперимента Experimental series	Норма Norm	Сутки эксперимента Day of experiment						
			1	3	5	7	14	21	28
ФНО-1α, пг/мг белка TNF-1 α, pg/mg of protein	Контроль Control	120,19 [109,36-123,73]	240,36 [235,24; 244,88]*	150,65 [148,02; 156,31]*	170,64 [169,23; 172,22]*	169,24 [162,85; 173,62]*	175,75 [173,62; 178,12]*	107,89 [100,26; 116,57]	219,62 [211,59; 233,075]*
	Лактоферрин Lactoferrin		300,07 [297,26; 303,54]**	217,84 [213,72; 225,47]**	180,55 [176,38; 186,56]*	180,72 [171,16; 184,18]**	221,19 [210,35; 229,52]**	219,95 [208,93; 234,47]**	199,43 [190,16; 213,73]*
ИЛ-4, пг/мг белка IL-4, pg/mg of protein	Контроль Control	39,78 [36,65; 41,09]	39,72 [39,45; 40,28]	48,07 [47,33; 48,37]*	47,46 [46,94; 49,395]*	34,92 [34,69; 35,56]*	27,09 [26,65; 27,41]*	38,44 [38,24; 38,83]	38,6 [38,49; 39,05]
	Лактоферрин Lactoferrin		38,61 [37,69; 39,28]	42,29 [39,92; 43,05]#	41,11 [38,44; 42,46]**	37,75 [36,89; 38,45]#	28,17 [27,59; 28,9]*	30,86 [30,41; 32,05]**	33,0 [31,64; 34,42]**
ИЛ; 10, пг/мг белка IL; 10, pg/mg of protein	Контроль Control	6,21 [5,59; 6,3]	7,76 [7,27; 7,89]	12,97 [12,29; 13,59]*	10,55 [9,89; 11,26]	10,3 [10,13; 11,14]*	8,97 [8,63; 9,14]*	8,47 [7,92; 8,63]*	8,016 [7,32; 8,09]*
	Лактоферрин Lactoferrin		12,65 [12,39; 12,71]*	12,73 [11,93; 13,06]*	16,28 [15,98; 16,52]**	10,83 [10,19; 11,21]*	11,53 [11,01; 11,84]**	9,32 [9,26; 9,37]*	7,707 [7,43; 8,31]*
TGF-1β, пг/мг белка TGF-1β, pg/mg of protein	Контроль Control	34,57 [34,21; 36,15]	51,16 [49,14; 51,835]*	54,41 [52,3; 55,04]*	60,87 [60,23; 61,26]*	63,03 [60,79; 65,21]*	45,53 [44,78; 46,91]*	43,77 [43,61; 46,12]*	46,12 [42,88; 47,98]*
	Лактоферрин Lactoferrin		42,67 [41,74; 43,43]**	38,20 [36,17; 38,60]#	44,11 [42,94; 46,29]**	68,5; [68,39; 68,78]**	61,91 [61,36; 62,36]**	53,27 [52,96; 53,56]**	49,32 [48,96; 50,5]**

Примечание: * p<0,05 – статистически значимые различия с показателями нормы; # – статистически значимые различия с показателями контроля.

Note: *p<0,05 – statistically significant changes versus norm; # – statistically significant differences versus control values.

цитокина оставались повышенными до 28 суток. Уровень TGF-1β также существенно увеличивался при щелочном ожоге на протяжении всего эксперимента, максимально превышая значения нормы на 5-е и 7-е сутки – соответственно на 76,08 и 63,03% (p<0,05). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 повышалась только на 3-и и 5-е сутки на 20,84 и 19,31% соответственно, а затем она снижалась, но на 7-е и 14-е сутки оставаясь все же значительно выше в сравнении с показателями нормы (p<0,05). Полученные результаты свидетельствуют о развитии окислительного стресса и воспалении при моделировании щелочного ожога роговицы (табл. 2).

Применение ЛФ для коррекции свободнорадикальных и воспалительных нарушений приводило к следующим результатам. Он оказывал антиоксидантное действие, о чем свидетельствует меньшее повышение уровня ТБК-реактивных продуктов и карбонильных производных белков по сравнению с показателями контроля на всех сроках наблюдения (табл. 1).

ЛФ также ускорял восстановление активности СОД,

в частности, она снижалась только на 5, 7 и 14-е сутки и далее достоверно от значений нормы не отличалась. На 21-е и 28-е сутки уровень СОД был достоверно выше показателей животных контрольной группы. Кроме того, ЛФ повышал активность G-рег, которая снижалась только на 7-е и 14-е сутки относительно группы интактных животных (табл. 1).

При изучении влияния ЛФ на цитокиновый статус роговицы были получены следующие результаты. Уровень ФНО-1 также достоверно превышал показатели нормы на протяжении всего эксперимента. Более того, на 1, 3, 7, 14 и 21-е сутки он даже превышал показатели, зафиксированные у контрольных животных (табл. 2).

Концентрация ИЛ-10 на фоне применения ЛФ была выше значений интактных животных на всех сроках наблюдения, а на 1, 5, 14-е сутки она достоверно превышала контрольные значения. Концентрация ИЛ-4 на фоне применения ЛФ повышалась на 7-е сутки эксперимента по сравнению с нормой, но уже на 14–28-е сутки была ниже ее. При этом уровень ИЛ-4 был ниже значений кон-

троля на 3, 5, 21 и 28-е сутки, но выше него на 7-е сутки (табл. 2).

Содержание TGF-1 β на фоне лечения ЛФ с 1-х по 28-е сутки было выше показателей нормы. С 1-х по 5-е сутки концентрация данного фактора была ниже показателей контрольной группы, а с 7-х по 28-е сутки – выше их.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛФ повышает уровень провоспалительного цитокина ФНО-1 α и может разнонаправленно влиять на содержание противовоспалительных цитокинов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании изучено состояние свободнорадикального и иммунологического статуса роговицы при моделировании щелочного ожога роговицы и проведено тестирование возможности коррекции возникших биохимических нарушений с помощью ЛФ.

Было показано, что при моделировании щелочного ожога происходит активация свободнорадикального окисления и развитие окислительного стресса, о чем свидетельствовало повышение уровня ТБК-реактивных продуктов, карбонильных производных белков, снижение активности антиоксидантных ферментов СОД и G-per. Максимальные изменения отмечались на 5–7-е сутки патологии.

В норме повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) компенсируется активацией защитных антиоксидантных ферментов, тогда как при ожогах данный баланс нарушается, что приводит к избытку свободных радикалов. Так, установлено, что сразу после воздействия щелочи на ткань роговицы усиливается синтез АФК [15, 16] и снижается экспрессия и активность антиоксидантных ферментов альдегиддегидрогеназы 3A1 в эпителии роговицы, СОД и G-per [17, 18].

В нашем исследовании также было показано, что развитие щелочного ожога роговицы сопровождается развитием выраженной воспалительной реакции, которая проявлялась повышением концентрации в ткани роговицы как провоспалительного ФНО-1 α , так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF-1 β) цитокинов. Аналогичные результаты были получены и рядом других авторов [19, 20].

Считается, что при повреждении клеточных мембран, высвобождаются различные медиаторы, в том числе ИЛ, хемокины, и инициируется иммунологическая реакция в роговице [21].

В настоящем исследовании для коррекции свободнорадикальных и иммунологических нарушений применялся ЛФ. Терапевтическая эффективность местного применения раствора ЛФ в концентрации 2,5 мг/мл в виде инстилляций по 1 капле 3 раза в день при экспериментальном щелочном ожоге роговицы в настоящем исследовании проявлялась ускорением эпителизации дефекта, профилактикой развития осложнений (перфораций). При этом ЛФ оказывал антиоксидантное действие, влияя на баланс цитокинов. В частности, он повышал уровень провоспалительного цитокина ФНО-1 α , при этом не одинаково влиял на содержание противовоспалительных цитокинов, например, повышал ИЛ-10, снижал ИЛ-4 и разнонаправленно действовал в отношении TGF-1 β .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании было установлено, что развитие щелочного ожога роговицы сопровождается развитием окислительного стресса с повышением уровня ТБК-реактивных продуктов и карбонильных производных белков, снижением активности СОД и G-per), а также выраженной воспалительной реакции – повышением уровня ФНО-1 α , ИЛ-10, TGF-1 β . Применение ЛФ в инстилляциях оказывает выраженный терапевтический эффект, что проявляется ускорением заживления, профилактикой развития осложнений (перфораций роговицы), снижением выраженности окислительного стресса, изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Graca M, Sarantopoulos K, Horn DB. Chemical toxic exposures and chronic ocular pain. *Front Toxicol.* 2023;5: 1188152. doi: 10.3389/ftox.2023.1188152
2. Soleimani M, Naderan M. Management Strategies of Ocular Chemical Burns: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2020;14: 2687–2699. doi: 10.2147/OPTH.S235873
3. Ong HS, Riau AK, Yam GH, et al. Mesenchymal Stem Cell Exosomes as Immunomodulatory Therapy for Corneal Scarring. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8): 7456. doi: 10.3390/ijms24087456
4. Fagoonee S, Saccu G, Bussolati B. Innovative stem cell-based strategies for corneal wound healing: A step forward. *Mol Ther.* 2023;31(8): 2307–2308. doi: 10.1016/j.yimthe.2023.07.009.
5. Park JH, Kim M, Yim B, Park CY. Nitric oxide attenuated transforming growth factor- β induced myofibroblast differentiation of human keratocytes. *Sci Rep.* 2021;11(1): 8183. doi: 10.1038/s41598-021-87791-x
6. Shahriary A, Sabzevari M, Jadidi K, Yazdani F, Aghamollaei H. The Role of Inflammatory Cytokines in Neovascularization of Chemical Ocular Injury. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30(5): 1149–1161. doi: 10.1080/09273948.2020.1870148
7. Приходько В.А., Оковитый С.В. Возможности и перспективы антиоксидантной терапии в лечении заболеваний глаз. *Медицинский совет.* 2022;(23): 263–273. [Prikhodko VA, Okovityi SV. Possibilities and prospects for antioxidant therapy in ocular diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(23): 263–273. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-263-273
8. Vagge A, Senni C, Bernabei F, Pellegrini M, Scordia V, Traverso CE, Giannaccare G. Therapeutic Effects of Lactoferrin in Ocular Diseases: From Dry Eye Disease to Infections. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 12;21(18): 668. doi: 10.3390/ijms21186668
9. Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017;8: 1438. doi: 10.3389/fimmu.2017.01438
10. Janssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie.* 2009 Jan;91(1): 19–29. doi: 10.1016/j.biochi.2008.05.015
11. Колесников А.В., Немцова Е.Р., Шишкин М.М., Шулькин А.В., Баренина О.И., Кирсанова И.В. Влияние лактоферрина на течение экспериментальной гнойной язвы роговицы. *Офтальмология.* 2023;20(1): 128–135. [Kolesnikov AV, Nemtsova ER, Shishkin MM, Shchul'kin AV, Barenina OI, Kirsanova IV. Lactoferrin Influence on the Course of Suppurative Corneal Ulcer. *Ophthalmology in Russia.* 2023;20(1): 128–135. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2023-1-128-135

12. Колесников А.В., Баренина О.И., Шулькин А.В., Коноплева В.И. Локальные изменения свободнорадикального статуса роговицы при экспериментальной гнойной язве. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013;1: 28–32. [Kolesnikov AV, Barenina OI, Shchul'kin AV, Konopleva VI. Lokal'nye izmeneniya svobodnoradikal'nogo statusa rogovicy pri ehkspierimental'noj gnojnoj yazve. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2013;1: 28–32. (In Russ.)]
13. Шулькин А.В., Колесников А.В., Баренина О.И., Николаев М.Н., Никифоров А.А. Роль окислительного стресса в патогенезе бактериальной язвы роговицы. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2013;21(3): 148–152. [Shchul'kin AV, Kolesnikov AV, Barenina OI, Nikolaev MN, Nikiforov AA. Rol' oksitel'nogo stressa v patogeneze bakterial'noj yazvy rogovicy. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2013;21(3): 148–152. (In Russ.)] doi: 10.17816/PAV-LOVJ20133148-152
14. Колесников А.В., Немцова Е.Р., Черданцева Т.М., Кирсанова И.В., Кислякова Т.Д. Влияние раствора лактоферрина человека на гистологические изменения роговицы кролика при щелочных ожогах. Казанский медицинский журнал. 2024;105(1): 90–98. [Kolesnikov AV, Nemcova ER, Cherdanceva TM, Kirsanova IV, Kislyakova TD. Vliyanie rastvora laktoferrina cheloveka na gistologicheskie izmeneniya rogovicy krolika pri shchelochnykh ozhogakh. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2024;105(1): 90–98. (In Russ.)] doi: 10.17816/KMJ115265
15. Kubota M, Shimmura S, Kubota S, et al. Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(1): 427–433. doi: 10.1167/iovs.10-6167
16. Cejka C, Cejkova J. Oxidative stress to the cornea, changes in corneal optical properties, and advances in treatment of corneal oxidative injuries. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015: 591530. doi: 10.1155/2015/591530
17. Salman IA, Kiziltunc A, Baykal O. The effect of alkali burn on corneal glutathione peroxidase activities in rabbits. Turkish journal of medical sciences. 2011;41(3): 483–486. doi: 10.3906/sag-0910-376
18. Arima T, Igarashi T, Uchiyama M, Kobayashi M, Ohsawa I, Shimizu A, Takahashi H. Hydrogen promotes the activation of Cu, Zn superoxide dismutase in a rat corneal alkali-burn model. Int J Ophthalmol. 2020 Aug 18;13(8): 1173–1179. doi: 10.18240/ijo.2020.08.01
19. Ghasemi H, Javadi MA, Ardestani SK, et al. Alteration in inflammatory mediators in seriously eye-injured war veterans, long-term after sulfur mustard exposure. Int Immunopharmacol. 2020;80: 105897. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105897
20. Wang Z, Yang Y, Yang H, et al. NF-κB feedback control of JNK1 activation modulates TRPV1-induced increases in IL-6 and IL-8 release by human corneal epithelial cells. Mol Vis. 2011;17: 3137–3146.
21. Дроздова Е.А., Ильинская Е.В. Иммуниет органа зрения. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;11(1-

61): 159–162. [Drozdova EA, Il'inskaya EV. Immunitet organa zreniya. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2016;11(1-61): 159–162. (In Russ.)]

Информация об авторах

Кирсанова Ирина Владимировна, ассистент кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, kirsanova-iv@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-0972>

Мохова Светлана Алексеевна, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, svetlanamohova2000@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5502-1648>

Колесников Александр Вячеславович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой глазных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, kolldoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9025-5258>

Шулькин Алексей Владимирович, д.м.н., доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, alekseyshulkin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Information about the authors

Irina V. Kirsanova, assistant of the Department of Eye diseases Ryazan State Medical University, kirsanova-iv@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-0972>

Svetlana A. Mokhova, 6th year student of the Pediatric Faculty Ryazan State Medical University, svetlanamohova2000@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5502-1648>

Aleksandr V. Kolesnikov, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor Ryazan State Medical University, Head of the Department of Eye diseases Regional Clinical Hospitals names N.A. Semashko, kolldoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9025-5258>

Aleksey V. Shchul'kin, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology Ryazan State Medical University, alekseyshulkin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Вклад авторов:

Кирсанова И.В. – сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Мохова С.А. – написание текста, редактирование.

Колесников А.В. – концепция и дизайн работы.

Шулькин А.В. – концепция и дизайн работы, написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Author's contribution:

Kirsanova I.V. – collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing, editing.

Mokhova S.A. – writing text, editing.

Kolesnikov A.V. – the concept and design of the work.

Shchul'kin A.V. – the concept and design of the work, the writing of the text, the final approval of the version to be published.

Финансирование: Авторы не получили финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflicts of Interest: None.

Поступила: 15.05.2024

Переработана: 05.08.2024

Принята к печати: 07.08.2024

Originally received: 15.05.2024

Final revision: 05.08.2024

Accepted: 07.08.2024



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-27-32>

© Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л., Бабушкин А.Э., Казакбаева Г.М., Низамутдинова А.М., 2024

Сравнительный анализ влияния растворов рибофлавина на толщину роговицы кроликов

М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов, А.Э. Бабушкин, Г.М. Казакбаева, А.М. Низамутдинова

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить влияние изотоничности растворов рибофлавина на толщину роговицы в эксперименте.

Материал и методы. Исследования проведены на 9 кроликах (18 глаз) в 3 группах. Для инстилляций на роговицу использовали растворы фотосенсибилизаторов, разработанные в Уфимском НИИ глазных болезней. В 1-й группе применяли изотонический раствор рибофлавина с гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ), во 2-й – изотонический рибофлавин, в 3-й – гипотонический раствор рибофлавина. Исследования выполняли под общим наркозом и местной анестезией. Закапывания исследуемых растворов проводили в течение 60 мин после деэпителизации роговицы: в 1-й группе с частотой 1 капля в 2 мин, во 2-й и 3-й – из расчета 1 капля в 1 мин. У кроликов определяли прижизненную толщину роговицы с помощью оптической когерентной томографии (Vizante OCT, Германия) каждые 5 мин в течение 1 ч. Для статистического анализа использовали пакет программ Microsoft Excel 2010 и Statistika 6.0.

Результаты. Во всех группах после деэпителизации наблюдали незначительное снижение толщины роговицы на $11,0 \pm 3,9$ мкм. Изотонические растворы при инстилляциях поддерживали стабильную толщину деэпителизированной роговицы. В 1-й группе диапазон значений составлял от 338 до 366 мкм при толщине интактной роговицы $374 \pm 23,1$ мкм, во 2-й группе – от 386 до 365 мкм при толщине интактной роговицы $379 \pm 28,2$ мкм. Статистически значимой разницы между группами не выявлено. Гипотонический раствор (3-я группа) индуцировал выраженный отек стромы и демонстрировал устойчивую тенденцию к увеличению толщины роговицы до $449,6 \pm 160,4$, по сравнению с ее интактным состоянием ($390,1 \pm 36,4$ мкм).

Заключение. При инстилляциях изотонических (1-й и 2-й группы) и гипотонического (3-я группа) растворов рибофлавина выявлено кратковременное незначительное снижение толщины роговицы на фоне деэпителизации с последующим стабильным поддержанием показателя в диапазоне, обеспечивающем безопасное проведение хирургического вмешательства. При использовании гипотонического рибофлавина наблюдается увеличение корнеальной толщины, что позволяет применять этот раствор в клинической практике у пациентов с тонкой роговицей (менее 450 мкм) под интраоперационным контролем.

Ключевые слова: кератоконус, ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы, фотосенсибилизаторы, рибофлавин, толщина роговицы

Для цитирования: Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л., Бабушкин А.Э., Казакбаева Г.М., Низамутдинова А.М. Сравнительный анализ влияния стандартного ультрафиолетового кросслинкинга на толщину роговицы при использовании различных растворов рибофлавина. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 27–32. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-27-32>

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

Original articles

Comparative analysis of the effect of riboflavin solutions on the corneal thickness of rabbits

M.M. Bikbov, A.R. Khalimov, E.L. Usubov, A.E. Babushkin, G.M. Kazakbaekva, A.M. Nizamutdinova

Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Purpose. To study the effect of isotonicity of riboflavin solutions on corneal thickness in an experiment.

Material and methods. The studies were conducted on 9 rabbits (18 eyes) in 3 groups. Photosensitizer solutions developed at the Ufa Research Institute of Eye Diseases were used for instillations on the cornea. In the 1st group, an isotonic solution of riboflavin with hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) was used, in the 2nd – isotonic riboflavin, in the 3rd – a hypotonic solution of riboflavin. The studies were performed under general and local anesthesia. Instillation of the studied solutions was carried out for 60 minutes after corneal de-epithelialization: in the 1st group with a frequency of 1 drop per 2 minutes,

in the 2nd and 3rd at the rate of 1 drop per 1 min. The corneal thickness of rabbits was determined using optical coherence tomography (Vizante OCT, Germany) every 5 min for 1 hour. The Microsoft Excel 2010 and Statistika 6.0 software packages were used for statistical analysis.

Results. In all groups, after epithelial debriment a slight decrease in corneal thickness was observed by an average of $1.1 \pm 3.9 \mu\text{m}$. Isotonic solutions during instillation maintained a stable thickness of the deepithelialized cornea. In group 1, the range of values was from 338 to 366 μm , with an intact corneal thickness of $374 \pm 23.1 \mu\text{m}$, in group 2 – from 386 to 365 μm , with an intact corneal thickness of $379 \pm 28.2 \mu\text{m}$. No statistically significant difference was found between the groups. The hypotonic solution (group 3) induced pronounced stromal edema and demonstrated a stable tendency to increase corneal thickness by 13% to 449.6 ± 160.4 , compared with its intact state ($390.1 \pm 36.4 \mu\text{m}$).

Conclusion. Using of isotonic (group 1 and 2) and hypotonic (group 3) riboflavin solutions resulted in a short-term slight decrease in corneal thickness against the background of deepithelialization with subsequent stable maintenance of the index in the range ensuring safe surgical intervention. Using the hypoosmotic riboflavin, an increase in corneal thickness was observed up to 13%, which allows this solution to be used in clinical practice in patients with thin corneas (less than 450 μm) under intraoperative control.

Key words: keratoconus, ultraviolet crosslinking of the cornea, photosensitizers, riboflavin, corneal thickness

For quoting: Bikbov M.M., Khalimov A.R., Usubov E.L., Babushkin A.E., Kazakbaeva G.M., Nizamutdinova A.M. Comparative analysis of the effect of standard ultraviolet crosslinking on corneal thickness when using various riboflavin solutions.

Point of View. East – West. 2024;11(3): 27–32. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-27-32>

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кератоконус (КК) представляет наиболее частую по распространенности кератоконусию, имеющую хронический и преимущественно двусторонний характер дегенеративного поражения роговой оболочки. В основе патогенеза данной офтальмопатологии лежит нарушение коллагеновой структуры роговицы, что приводит к ее истончению и уменьшению прочности. Именно поэтому роговица деформируется, теряет прозрачность, вследствие чего ухудшаются и зрительные функции.

Традиционные терапевтические и хирургические мероприятия при КК заключались в использовании жестких контактных линз, интрастромальных сегментов или колец, глубокой послойной или сквозной пересадки роговицы. В 2003 г. в клиническую практику вошел новый метод лечения кератоконусий – ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы (УФКР), сочетающий ультрафиолетовое (УФ) облучение типа А (370 нм) и местное применение 0,1% раствора рибофлавина, выполняющего роль фотосенсибилизатора (ФС) и протектора ультрафиолета. Показано, что УФКР положительно влияет на биомеханику роговицы, повышая ее прочность, способствует остановке прогрессирования заболевания за счет образования в структуре роговичного коллагена дополнительных межмолекулярных химических связей, индуцированных фотохимическими реакциями при участии активных форм кислорода [1–5].

Как известно, большое значение при УФКР придает толщине роговицы, которая в классическом исполнении (стандартный Дрезденский протокол) должна быть не меньше 400 мкм после деэпителизации. Это позволяет избежать неблагоприятного воздействия цитотоксической дозы ультрафиолета на задний эпителий роговицы [6]. Вместе с тем нередко в результате прогрессирования кератоконусии толщина роговицы прогрессивно уменьшается, ограничивая показания к выполнению процедуры. Однако и в этом случае, как правило, самым обоснованным способом лечения хронического эктатического процесса остается метод УФКР.

С целью задействовать безопасное применение УФКР у пациентов с «тонкой» роговицей были предложены

трансэпителиальный, ускоренный (акселерированный), импульсный клинические протоколы [5]. Для дополнительной защиты структур роговицы в процессе УФ-облучения стали применяться специальные контактные линзы или донорские лентикюлы. Кроме того, рекомендовалось изменять концентрацию ФС, дополнительно добавлять в раствор пенетраторы (бензалкония хлорид и др.) для трансэпителиальной доставки рибофлавина или полимеры для улучшения его диффузии в строму роговой оболочки [7].

Также одной из технологий УФКР является применение гипотонического раствора ФС, индуцирующего отек стромы и увеличение толщины роговицы [8]. Это расширяет показания к применению УФКР при тонкой роговице. По мнению доктора F. Hafezi [9], нижним пределом толщины стромы при УФКР с гипотоничным раствором ФС должна являться величина, не превышающая 330 мкм. При этом ряд исследователей главной отрицательной стороной выбора такой методики считают недостаточную эффективность УФКР [10, 11], и только в единичных сообщениях указывается на такое осложнение, как снижение числа клеток эндотелия роговицы [12].

ЦЕЛЬ

Изучить влияние изотоничности растворов рибофлавина на толщину роговицы в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследования, одобренные Этическим комитетом учреждения, включены 9 кроликов (18 глаз) породы шиншилла. Животные были разделены на 3 группы в зависимости от применяемого состава ФС. В двух группах использовали изотонические растворы 0,1% рибофлавина мононуклеотида (далее по тексту рибофлавина) в составе: с 1,0% гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ) (1-я группа), с физраствором (2-я группа). В 3-й группе применяли раствор 0,1% рибофлавина на гипотонической основе, разработанный в Уфимском НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России [12, 13].

Исследования выполняли в операционной вивария под общим наркозом («Ксилазин» 20 мг/кг и «Золетил» 15

мг/кг, внутримышечно) и местной инстилляционной анестезией (глазные капли «Инокаин»). Под контролем операционного микроскопа шпателем производили деэпителизацию роговицы на участке, отмеченном метчиком диаметром 9 мм. Закапывания исследуемых растворов рибофлавина на роговицу проводили в течение 60 мин со следующим интервалом: в 1-й группе с частотой 1 капля в 2 мин, во 2-й и 3-й – из расчета 1 капля в 1 мин [14].

У кроликов определяли прижизненную толщину роговицы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) (Vizante OCT, Германия) в 3 точках: в центре и в 3 мм от него. Измерения осуществляли каждые 5 мин в продолжение 1 ч.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistika 6.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Важным этапом при выполнении стандартного УФКР является деэпителизация роговицы. Как известно, толщина роговичного эпителия человека в среднем составляет $51,68 \pm 4,42$ мкм и находится в диапазоне 34–66 мкм [15]. Однако при развитых стадиях КК возможно незначительное снижение толщины эпителиального слоя клеток.

По данным Н.Ф. Ли и соавт. (1997), толщина центрального эпителия роговой оболочки кролика, измеренная прижизненно с помощью конфокальной микроскопии со сквозной фокусировкой, составляет $47,7 \pm 2,2$ мкм [16], а вся роговица кролика *in vivo* имеет толщину $356,11 \pm 14,34$ мкм [17].

В результате проведенных нами наблюдений было установлено, что корнеальная толщина у интактных кроликов, включенных в эксперимент, была в диапазоне от 358 до 416 мкм. На *рисунках 1 и 2* показаны примеры обследования роговицы кролика с помощью метода ОКТ.

По данным ОКТ, непосредственно после удаления эпителия средняя толщина роговицы незначительно снижалась. Однако в отдельных случаях отмечали статистически не значимое увеличение показателя (от 6 до 24 мкм), что, по всей видимости, может быть вызвано погрешностью измерения или краткосрочным отеком стромы вследствие механического воздействия на роговицу на фоне инстилляций анестетика или физраствора.

Во всех группах после деэпителизации наблюдали незначительное (на $11 \pm 3,9$ мкм) снижение толщины роговицы (*рис. 3*).

Измерения, проведенные в 1-й и 2-й группах через 5 и 10 мин наблюдений, указывали на постепенное восстановление толщины деэпителизированной роговой

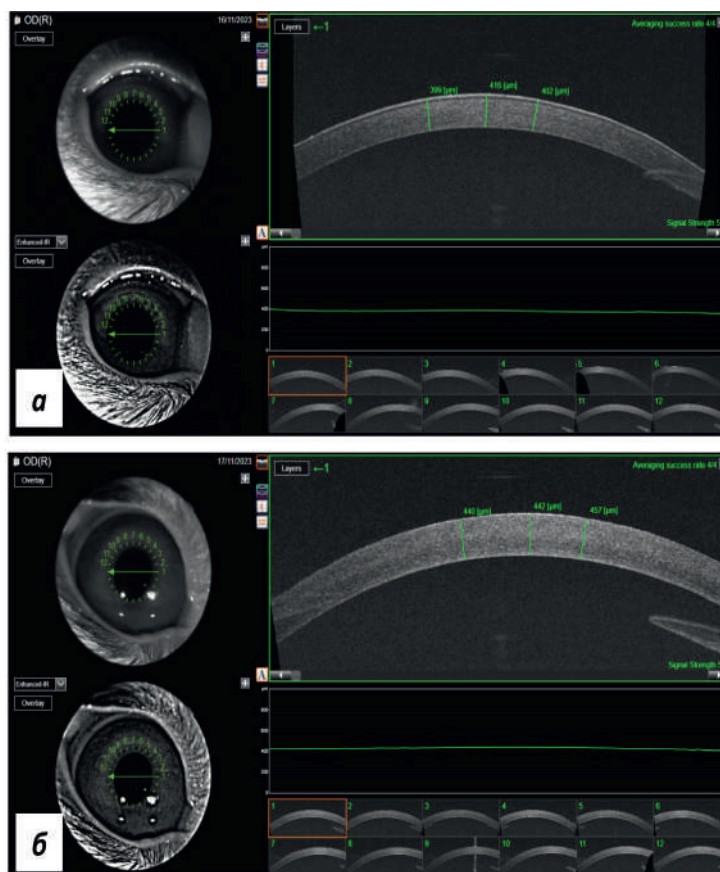


Рис. 1. Оптическая когерентная томография роговицы кроликов: а – интактная; б – после деэпителизации и инстилляций изотонического раствора рибофлавина.

Fig. 1. Optical coherence tomography of the rabbit cornea: а – intact cornea; б – after deepithelization and instillation of isotonic riboflavin solution.

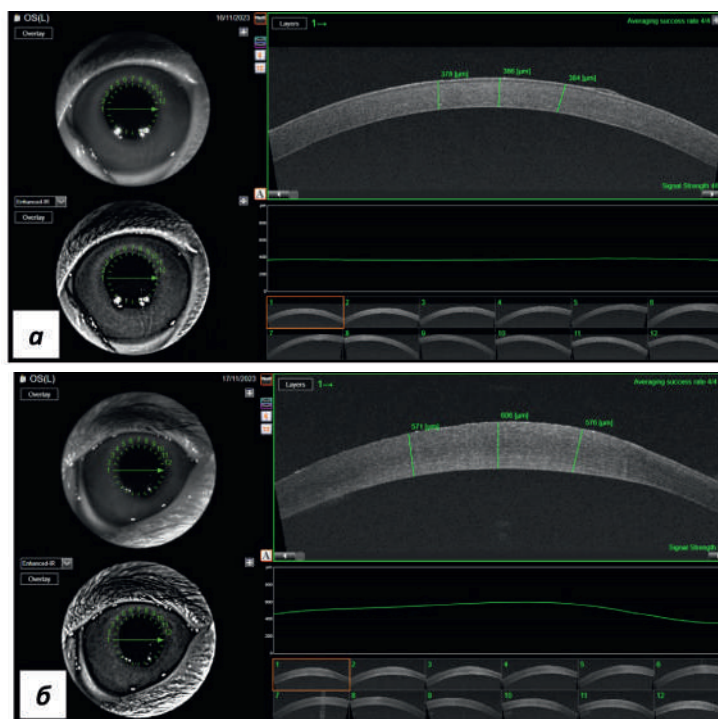


Рис. 2. Оптическая когерентная томография роговицы кроликов: а – интактная; б – после дезэпителизации и инстилляций гипотонического раствора рибофлавина.

Fig. 2. Optical coherence tomography of the rabbit cornea: a – intact cornea; б – after deepithelization and instillation of hypotonic riboflavin solution.

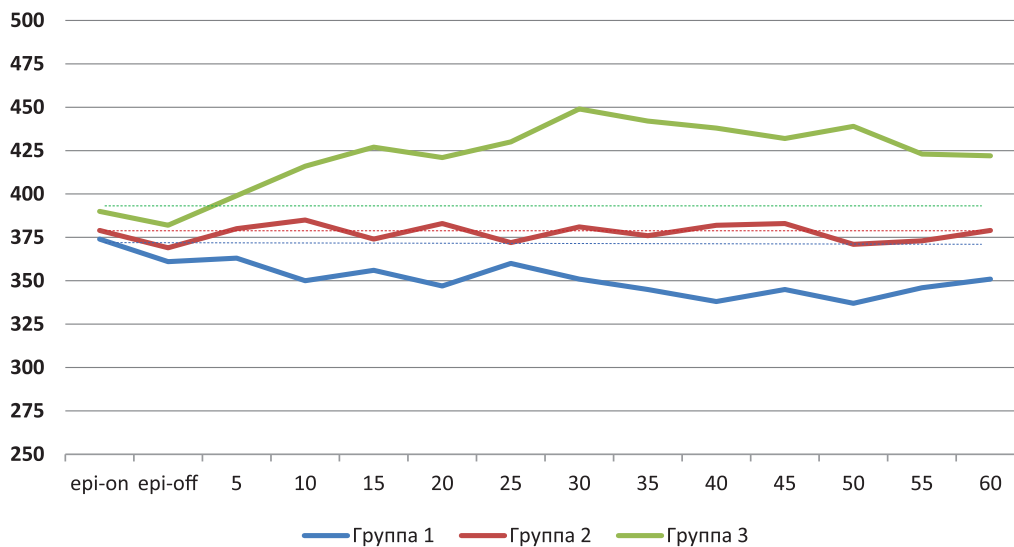


Рис. 3. Сравнительная динамика толщины роговицы кроликов в центральной зоне на фоне инстилляций растворов рибофлавина: 1-я группа – изотонический с ГПМЦ, 2-я группа – изотонический, 3-я группа – гипотонический.

По горизонтальной оси указаны: интактная роговица (epi-on), состояние после дезэпителизации (epi-off), период наблюдений (мин). По вертикальной оси – толщина роговицы (мкм)

Fig. 3. Comparative dynamics of the thickness of the rabbit cornea in the central zone against the background of instillation of riboflavin solutions: group 1 – isotonic with hydroxypropylmethylcellulose solution, group 2 – isotonic solution, group 3 – hypotonic solution.

The horizontal axis shows: intact cornea (epi-on), state after epithelialization (epi-off), observation period (minutes). Along the vertical axis is the thickness of the cornea (µm)

оболочки, в сравнении с дооперационными значениями. В 3-й группе, начиная с 10 мин эксперимента, отмечали тенденцию к росту показателя, очевидно, за счет

реализации гипотонического эффекта раствора (рис. 3). В последующем с 15 мин измерений и в продолжение всего эксперимента отчетливо проявилось харак-

терное влияние исследуемых растворов на толщину роговицы. Так, изотонические растворы при инстилляциях поддерживали относительно стабильную толщину деэпителизированной роговицы. При этом показатели в 1-й группе были незначительно ниже, очевидно, за счет содержания в растворе ГПМЦ (диапазон от 338 до 366 мкм, при толщине интактной роговицы 374±23,1 мкм). Во 2-й группе 2 наблюдалась схожая тенденция с незначительной флюктуацией толщины роговицы (диапазон 386 до 365 мкм, при толщине интактной роговицы 379±28,2 мкм). Однако в процессе инстилляций изотонических растворов статистически значимой разницы динамики изменений толщины роговицы не наблюдалось.

В свою очередь гипотонический раствор (3-я группа) индуцировал выраженный отек стромы и демонстрировал устойчивую тенденцию к увеличению толщины роговицы до 449,6±160,4 (диапазон от 407 до 606 мкм), по сравнению с ее интактным состоянием 390,1±36,4 мкм. Такой отклик роговой оболочки призван обезопасить проведение УФКР у пациентов с развитой стадией кератэктазии при толщине роговицы менее 400 мкм.

Следует отметить, что для поддержания соответствующего терапевтического эффекта производилась различная частота инстилляций растворов рибофлавина: водные – 1 капля в 1 мин, раствор с ГПМЦ – из расчета 1 капля в 2 мин. Это обусловлено тем, что последний образует устойчивую прекорнеальную пленку за счет высокой вязкости полимера, тогда как водные растворы быстрее смываются с поверхности роговицы [14].

При использовании изотонических растворов (1-я и 2-я группы) динамика изменений толщины роговой оболочки в интервале 30–60 мин (который соответствует этапу УФ-облучения при УФКР) была стабильной и значимо не отличалась от исходного состояния деэпителизированной роговицы. При инстилляциях предложенного гипотонического раствора рибофлавина в указанный промежуток времени толщина роговицы кроликов без эпителия превышала дооперационные значения на 10,2–15,1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прижизненная оценка состояния роговицы кроликов в динамике при инстилляциях изотонических и гипотонических растворов рибофлавина, моделирующих процесс УФ-кросслинкинга, выявила кратковременное незначительное снижение толщины роговицы на фоне деэпителизации с последующим (20–60 мин) стабильным поддержанием показателя в диапазоне, обеспечивающем безопасное проведение хирургического вмешательства.

При использовании гипотонического рибофлавина наблюдается увеличение толщины роговицы, индуцированное отеком стромы, что позволяет применять этот раствор в клинической практике у пациентов с тонкой роговицей (менее 450 мкм) под интраоперационным контролем.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Biophysical principles of collagen cross-linking. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008;225(2): 131–137. doi: 10.1055/s-2008-1027221
3. Koller T, Seiler T. Therapeutic cross-linking of the cornea using riboflavin/UVA. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007;224(9): 700–706. doi: 10.1055/s-2007-963492
4. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond).* 2014;28: 189–195. doi: 10.1038/eye.2013.278
5. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслиннинг роговицы. *Вестник РАМН.* 2016;71(3): 224–232. [Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet Corneal Crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(3): 224–232. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn562
6. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonou VF, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.* 2012;153: 24–28. doi: 10.1016/j.ajo.2011.05.036
7. Анисимова Н.С., Анисимов С.И., Шилова Н.Ф., Земская А.Ю., Гаврилова Н.А., Анисимова С.Ю. Ультрафиолетовый кросслиннинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2): 99–106. [Anisimova NS, Anisimov SI, Shilova NF, Zemskaya AYU, GavriloVA NA, Anisimova SYU. Ultraviolet crosslinking in the treatment of keratoconus in patients with thin corneas. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;136(2): 99–106. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202013602199
8. Hafesi F, Mirochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultra-violet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35: 621–624. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.10.060
9. Hafesi F. Lunitacion collagen cross-linking hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. *Cornea.* 2011;30: 917–919. doi: 10.1097/ico.0b013e31820143d1
10. Kaya V, Utine CA, Yilmaz OF. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin in thin corneas. *Cornea.* 2012;31: 486–490. doi: 10.1097/ico.0b013e31821e4286
11. Soeters N, Tahzib NG. Standart and hypoosmolar corneal cross-linking in various pachymetry groups. *Optom Vis Sci.* 2015;92: 329–336. doi: 10.1097/oxp.0000000000000486
12. Gu S-F, Fan Z-S, Wang L-H, et al. A short-term study of corneal collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in keratoconus corneas. *Int J ophthalmol.* 2015;8(1): 94–97. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.17
12. Патент РФ изобретение № 2646452/07.11.2016. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. и др. Офтальмологическое средство для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы (Риболинк). [Patent RUS No. 2646452/07.11.2016. Bikbov MM, Khalimov AR, Bikbova GM, et al. Ophthalmological agent for UV corneal crosslinking (Ribolink). (In Russ.)] <https://findpatent.ru/patent/264/2646452.html>
13. Патент РФ на изобретение № 2631604/07.11.2016. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. и др. Гипоосмотическое офтальмологическое средство для ультрафиолетового кросслинкинга тонких роговиц. [Patent RUS No. 2631604/07.11.2016. Bikbov MM, Khalimov AR, Bikbova GM, et al. Hypoosmotic ophthalmological agent for ultraviolet crosslinking of thin corneas. (In Russ.)] <https://findpatent.ru/patent/263/2631604.html>
14. Wollensak G, Auric H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36: 114–120. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.07.044
15. Аляева О.О., Рябенко О.И., Тананакина Е.М., Юшкова И.С. Толщина эпителия роговицы и ее клиническая значимость у пациентов с близорукостью в процессе ношения ортокератологических линз. *Современная оптометрия.* 2018;(112): 24–30. [Alyeva OO, Ryabenko OI, Tananakina

- YeM, Yushkova IS. Corneal epithelial thickness and its clinical significance in myopic patients wearing orthokeratological lenses. *Modern optometry*. 2018;(112): 24–30. (In Russ.)]
16. Li HF, Petroll WM, Moller-Pedersen T, Maurer JK, Cavanagh HD, Jester JV. Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF). *Curr Eye Res*. 1997;16(3): 214–221. doi: 10.1076/ceyr.16.3.214.15412
17. Schulz D, Iliev ME, Frueh BE, Goldblum D. In vivo pachymetry in normal eyes of rats, mice and rabbits with the optical low coherence reflectometer. *Vision Res*. 2003;43(6): 723–728. doi: 10.1016/s0042-6989(03)00005-1

Информация об авторах

Бикбов Мухаррам Мухтарович, д.м.н., профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Халимов Азат Рашидович, д.б.н., заведующий научно-инновационным отделением Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

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

Бабушкин Александр Эдуардович, д.м.н., заведующий отделом организации научных исследований и разработок Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Казакбаева Гюлли Мухаррамовна, к.м.н., заведующая отделением офтальмологической и медицинской эпидемиологии Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0569-1264>

Низамутдинова Айгуль Маратовна, научный сотрудник отделения офтальмологической и медицинской эпидемиологии Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2502-2313>

Information about the authors

Mukharram M. Bikbov, Dr. Sci. (Med.), Professor; director, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Azat R. Khalimov, Dr. Sci. (Biol.), head of the scientific and innovative department, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

Emin L. Usubov, Cand. Sci. (Med.), head of the department of corneal and lens surgery, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

Alexander E. Babushkin, Dr. Sci. (Med.), head of the department of research and development organisation, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Gulli M. Kazakbayeva, Cand. Sci. (Med.), head of the department of ophthalmological and medical epidemiology, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0569-1264>

Aygul M. Nizamutdinova, research associate of the department of ophthalmological and medical epidemiology, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2502-2313>

Вклад авторов:

Бикбов М.М. – концепция и дизайн исследования, консультирование.

Халимов А.Р. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, сбор и обработка материала.

Усубов Э.Л. – редактирование, консультирование.

Бабушкин А.Э. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Казакбаева Г.М. – сбор и обработка материала, консультирование.

Низамутдинова А.М. – сбор и обработка материала.

Authors' contribution:

Bikbov M.M. – concept and design of the study, consulting.

Khalimov A.R. – concept and design of the study, writing, editing, collection and processing of the material.

Usubov E.L. – editing, consulting.

Babushkin A.E. – concept and design of the study, writing, editing.

Kazakbayeva G.M. – collection and processing of the material, consulting.

Nizamutdinova A.M. – collection and processing of the material.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (регистрационный № 1023022300003-8-3.2.22).

Financing: The study was performed within the framework of the state assignment for the implementation of scientific research and development FSBEI HE BSMU MOH Russia (registration No. 1023022300003-8-3.2.22).

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflict of interest: None.

Поступила: 05.08.2024

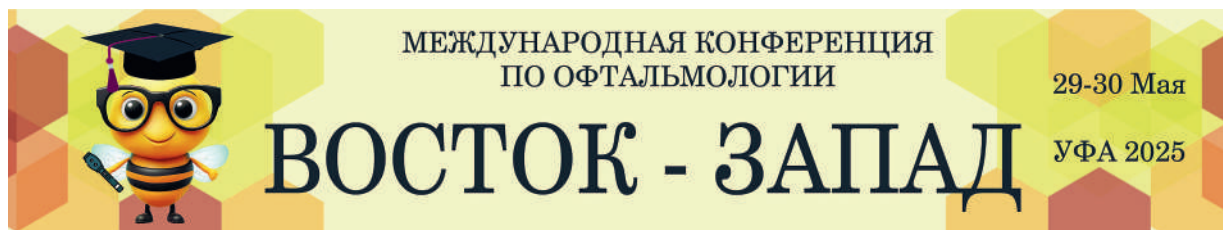
Переработана: 15.08.2024

Принята к печати: 19.08.2024

Originally received: 05.08.2024

Final revision: 15.08.2024

Accepted: 19.08.2024





ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEWS

Обзор

УДК 617.7-007.681

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-33-39>

© Ирискулов Э.Т., 2024

Хирургия глаукомы: проникающие и непроникающие операции, варианты техники, проблема и методы профилактики избыточного рубцевания

Э.Т. Ирискулов

OCUMED PLUS OPNIMA, Наманган, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной научной литературы, посвященный проблеме избыточного послеоперационного рубцевания после антиглаукомных операций и его профилактике посредством модификации их техники, направленных на уменьшение репаративных процессов в зоне вмешательства. Наличие большого числа способов повышения эффективности как непроникающих (непроникающая глубокая склерэктомия), так и проникающих (трабекулэктомия) операций, а также их многочисленных модификаций говорит в целом об отсутствии удовлетворения офтальмохирургами результатами. Наряду с совершенствованием техники операций, это обуславливает использование глюкокортикостероидов и антиметаболитов с доказанной эффективностью для уменьшения избыточного послеоперационного рубцевания. Возможность применения для этих целей анти-VEGF-препаратов нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: глаукома, профилактика избыточного послеоперационного рубцевания, модификации антиглаукомных операций, антиметаболиты

Для цитирования: Ирискулов Э.Т. Хирургия глаукомы: проникающие и непроникающие операции, варианты техники, проблема и методы профилактики избыточного рубцевания. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 33–39. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-33-39>

Автор, ответственный за переписку: Элдор Туйалиевич Ирискулов, Elton88/uz@mail.ru

Review

Glaucoma surgery: penetrating and non-penetrating surgeries, technique options, problems and methods of preventing excessive scarring formation

E.T. Iriskulov

OCUMED PLUS OPNIMA, Namangan, Uzbekistan

ABSTARCT

This article presents a review of scientific literature on the problem of excessive scarring formation after glaucoma surgery and its prevention by modifying the techniques and reducing reparatory processes in the surgery area. The existence of multiple ways to increase efficacy of penetrating (trabeculectomy) and non-penetrating surgeries, as well as the existence of their numerous modifications, can be the sign of surgeons' dissatisfaction with outcomes. Along with the improvement of surgical techniques, this leads to the use of glucocorticosteroids and antimetabolites with proven effectiveness to minimize the risk of postoperative excessive scarring. The use of anti-VEGF drugs for this purpose requires further study.

Key words: glaucoma, prevention of excessive scarring formation, modification of glaucoma surgery, use of antimetabolites

For quoting: Iriskulov E.T. Glaucoma surgery: penetrating and non-penetrating surgeries, technique options, problems and methods of preventing excessive scarring formation. Point of view. East – West. 2024;11(3): 33–39. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-33-39>

Corresponding author: Eldor T. Iriskulov, Elton88/uz@mail.ru

Несмотря на известные успехи в диагностике и лечении, глаукома остается ведущей причиной слабости зрения и неустраняемой слепоты у взрослых пациентов. Широкий арсенал местных гипотензивных средств, безусловно, сделал терапию глаукомы более эффективной и обусловил тот факт, что большинство пациентов с глаукомой традиционно используют медикаментозное лечение. Однако данные литературы свидетельствуют и о

том, что рано или поздно до 40% пациентов только с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), составляющих подавляющее большинство среди всех ее форм, все же нуждаются в наиболее радикальном, хирургическом, лечении, которое обеспечивает снижение, стойкую нормализацию внутриглазного давления (ВГД) и стабилизацию зрительных функций [1, 2]. Что же касается закрытоугольной формы глаукомы, то она, как из-

вестно, является почти исключительно хирургической проблемой.

Естественно, что хирургическое лечение глаукомы имеет важное значение в реабилитации пациентов с данным заболеванием. При этом выделяют две группы операций: непроникающие в переднюю камеру, история которых началась с синусотомии (Краснов М.М., 1968) и ее усовершенствованного варианта – непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) (Федоров С.Н. и др., 1989) и проникающие, с элементом фистулизации, самыми известными из которых являются трабекулоэктомия (ТЭ) (Cairns J.E., 1968), глубокая склерэктомия (ГСЭ) (Федоров С.Н. и др., 1982) и их многочисленные модификации. Вместе с тем непроникающим операциям, в частности НГСЭ, свойственен такой значительный недостаток, как менее выраженный и кратковременный гипотензивный эффект (в сравнении с проникающими, например фистулизирующими, вмешательствами), что обуславливает частую необходимость его коррекции в виде, например, проведения дополнительного вмешательства – лазерной десцеметогониопунктуры (ЛДГП). Возникают и определенные технические трудности при выполнении непроникающих операций, связанные, например, с выходом на Шлеммов канал (ШК) и пр.

Непроникающая хирургия более физиологична ввиду сохранности трабекулы и фильтрации внутриглазной жидкости (ВГЖ) через нее (при синусотомии) и через периферическую часть обнаженной после операции Десцеметовой мембраны (при НГСЭ). Следствием такой техники операции является существенное уменьшение осложнений (цилиохориоидальная отслойка (ЦХО), гифема и т.д.), присущих проникающим операциям. Между тем, независимо от того, является ли операция проникающей или непроникающей, причины снижения ее гипотензивного результата (в ранние сроки до 10%, в поздние – до 53%) в основном одни и те же [3–5].

Хотя причин неэффективности антиглаукомных вмешательств несколько (например, наличие осложнений, неправильный выбор операции), основной и, можно сказать, глобальной является послеоперационное избыточное рубцевание созданных путей оттока ВГЖ, которое после формирования фистулы со временем проявляется в виде очень плоской или отсутствующей фильтрационной подушки [6–12].

Исследования показали, что существенно повышают риск развития избыточного послеоперационного рубцевания возраст (моложе 50 лет) и расовые особенности пациентов, высокое исходное ВГД, наличие сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, выраженный атеросклероз и др.), предшествующие лазерные и антиглаукомные вмешательства, псевдоэкзофиативный синдром, запущенные стадии заболевания, рубцовые изменения конъюнктивы в зоне планируемого вмешательства, артифакция, неоваскуляризация радужки и угла передней камеры, длительность и интенсивность местной гипотензивной терапии и др. [13–18].

Для борьбы с избыточным рубцеванием в хирургии первичной глаукомы применяются как различные технические приемы и варианты антиглаукомных операций (АГО) (в т.ч. в сочетании с дренажами), направленные на замедление репаративных процессов в зоне

фильтрации, так и различные медикаментозные средства.

Сегодня существует множество антиглаукомных хирургических вмешательств, техника которых менялась по мере развития представлений о существующих путях оттока ВГЖ. В частности, основу непроникающей хирургии глаукомы заложил в 1964 г. М.М. Краснов, разработав операцию синусотомии (СТ), которая использовалась только при интрасклеральной форме ретенции ПОУГ. При этом оказалось, что отдаленный гипотензивный результат классической СТ часто был недостаточно стойким или, можно сказать, кратковременным. В связи с этим были предложены различные ее модификации, которые были направлены на повышение гипотензивного результата. Из разработанных вариантов данной операции следует упомянуть синусокюртаж и аутореканализацию ШК, аутосклероклейзис, трабекулоспазис и его сочетание с циклодиализом, трабекулоретракцию с микротрабекулопунктурами, вискоканалодилатацию с интрасклеральным микродренированием, расширение супрахориоидального пространства (СХП) с коллагендренированием и др. [19–21].

Кроме того, для пролонгации гипотензивного эффекта СТ стали применять активацию увеосклерального пути оттока (УПО), который, как известно, при значительной облитерации синуса становится основным [22–24]. Другие авторы предлагали для усиления гипотензивного эффекта СТ использовать ферменты, в частности, папаин, а также ультразвуковую активацию трабекулы, либо, как, например, Е.Л. Сорокин, – сочетать СТ с лазертрабекулопластикой, а некоторые (Баранов И.Я. и Шмырева В.Ф. и соавт.) – выполнять в послеоперационном периоде лазертрабекулопунктуру.

Неудовлетворенность результатами СТ, показания к применению которой были ограничены, а также трудности дифференциальной диагностики (абсолютно достоверной она могла быть только в момент вскрытия ШК), привели к дальнейшей разработке операций с элементом фистулизации, которые были эффективны при любых видах блокады венозного синуса. К таким операциям, в частности, относятся синустрабекулотомия (СТТ) и ТЭ, которые, как правило, выполняются в сочетании с базальной иридэктомией. Клинические исследования показали, что первая из них сопровождается значительно меньшим числом осложнений (ЦХО, синдром мелкой передней камеры и др.), чем ТЭ. При этом менее высокий результат СТТ послужил поводом для разработки модифицированных и более эффективных вариантов этой операции, например, с Т-образным разрезом синуса и трабекулы, сочетанием СТТ с аутосклероклейзисом или НГСЭ, иссечением средней пластинки склеры и формированием внутреннего клапана [25, 26].

Однако «золотым стандартом» в хирургии глаукомы считается ТЭ, которая, по мнению автора (Cairns J.E.), открывала фильтрацию ВГЖ через разрезанные и зияющие концы ШК. Позднее, однако, выяснилось, что ТЭ относится по своему механизму действия к проникающим фистулизирующим операциям. Тем не менее данная операция получила широкое распространение в мире вследствие достаточно высокого гипотензивного эффекта и простой техники выполнения [4, 27–31]. Тех-

ника ее предполагает нормализацию офтальмотонуса за счет формирования фистулы, соединяющей переднюю камеру с субконъюнктивальным пространством, что определяется формированием фильтрационной подушки. Она включает в себя формирование конъюнктивального и поверхностного склерального лоскутов, удаление глубокой полоски склеры с трабекулой и синусом, формирование периферической иридэктомии, тщательной герметизации поверхностного лоскута и конъюнктивальной раны.

Операция выполняется преимущественно в запущенных стадиях глаукомы, а ее результативность, которая со временем снижается, но в гипотензивном отношении остается достаточно высокой – около 70–80%. С течением времени, однако, у части пациентов (20–30%) ВГД снова повышается, что делает необходимым назначение медикаментозной коррекции или проведения реоперации [7, 11, 32]. Следует отметить, что в России, наравне с ТЭ при глаукоме, стала популярной и операция ГСЭ, предложенная в 1982 г. С.Н. Фёдоровым и соавт. Особенностью ее является иссечение глубокого лоскута треугольной формы до обнажения цилиарного тела. При этом, как указывают авторы ГСЭ, операция не предполагает обязательного иссечения синуса, что делает ее технически проще выполнимой, в сравнении с ТЭ.

Был разработан целый комплекс операций, позволяющий дифференцированно подходить, например, к хирургии ПОУГ, меняя степень инвазивности хирургического вмешательства (непроникающее, частично фистулизирующее и фистулизирующее). В I–III стадиях ПОУГ и небольшой степени ожидаемого послеоперационного рубцевания целесообразно применять НГСЭ с передним циклодиализом (преимущественно в начальной и развитой стадиях глаукомы) или крестообразную СТТ с фиксацией верхушки склерального лоскута в супраувеальном пространстве, а при высоком риске (возраст пациентов моложе 50 лет, повторные операции и т.д.) использовать двойную ТЭ с резекцией эписклеры и ангулопластикой [2].

На настоящий момент времени предложено очень большое количество модификаций ТЭ и ГСЭ, большинство из них направлено на повышение гипотензивного эффекта и уменьшение избыточного послеоперационного рубцевания, меньшая часть – на уменьшение и профилактику осложнений.

Было предложено большое количество модификаций классической техники непроникающих и проникающих антиглаукомных вмешательств, в частности, ТЭ, направленных в первую очередь на уменьшение избыточного послеоперационного рубцевания, и касающихся так или иначе практически всех элементов операции [27, 28]. В частности, для пролонгации гипотензивного эффекта непроникающих (НГСЭ) и проникающих (СТТ, ТЭ, ГСЭ и др.) операций предложены частичное иссечение теноновой капсулы или/и эписклеры (как источника фибробластов, ответственных за синтез коллагена) в зоне предстоящей операции, пластика теноновой капсулы, насечки глубоких слоев склеры в области ложа и за его границами, диатермокоагуляция склеральной раны, дренирование передней камеры и/или супрахориоидального пространства различными аутоотка-

нями (чаще склерой) для его расширения и активации увеосклерального оттока, формирование двух микрофистул под одним склеральным лоскутом, иссечение средних слоев склеры, в том числе в виде интрасклерального микродренирования, проведение интрасклеральных синтетических нитей в виде натянутых струн, имплантация между поверхностным и глубоким склеральным лоскутами ауто- и гомотканей (склеры, задней капсулы донорского хрусталика, ауто- и гомотканей, гемостатической губки, насыщенной дексазоном или фторурацилом, радужки, амниотической мембраны и др.) [33–36].

Для профилактики послеоперационного рубцевания применяются также следующие элементы техники операций: фиксация швами поверхностного лоскута в приподнятом состоянии, укорочение поверхностного лоскута путем его частичного иссечения или обнажение склерального ложа с формированием дренажного канала за его пределами, прокладки из тефлона или из сверхэластичного пористого пористого имплантата на основе титана, коллагеновый дренаж на основе ксенопласта, в том числе коллагенодренирование супраувеального пространства, рассасывающиеся дренажи (глаутекс, ологен и т.п.), введение вискоэластика или полиакриламидного геля над и под лоскут склеры, проведение рассасывающейся нити вокруг него или криопексии его поверхности [37–39].

Профилактике склеро-склерального рубцевания способствуют также отсутствие плотной фиксации поверхностного склерального лоскута и тугое натяжение склеральных швов на нем, ведущих к послеоперационной гипертензии и необходимости массажа глаза [40]. Чтобы этого избежать, некоторые офтальмохирурги вообще не производят укрепления склерального лоскута швами, особенно при проведении операций непроникающего типа [24, 41].

Надо отметить и еще такую распространенную технологическую особенность АГО, как присутствие в технике элемента дренирования. Причем, это касается не только весьма распространенного аутодренирования. В последние годы операции с применением аллодренажей также получают все большую популярность. Все больше исследователей рассматривают хирургическое вмешательство с применением дренажа, как операцию выбора, которая обеспечивает более высокие результаты, (особенно в тех случаях, когда имеется высокий риск избыточного рубцевания после операции даже при первичной глаукоме), чем ТЭ [42–46].

Дифференцированный выбор операции при рефрактерной глаукоме ввел в практику А.М. Бессмертный [36], который рекомендовал использовать при каждой ее степени (а всего их насчитывается 3), наиболее эффективные разработанные хирургические методики АГО для профилактики избыточного рубцевания (ТЭ со склеральными лоскутами, прошиванием склерального ложа, вариант полностью фистулизирующей операции и с применением клапанного дренажа).

Здесь уместно будет сказать о том, что на сегодняшний момент времени, главным образом за рубежом, на смену различным методикам ТЭ внедрен единый вариант ее техники с рекомендациями выполнения первичного вмешательства на 12 часах, применением не уздечного

шва на прямую мышцу, а роговичного шва, фиксирующего глаз, с формированием небольших по размеру склерального лоскута и трабекулэктомического отверстия во избежание развития в послеоперационном периоде мелкой передней камеры и отслойки сосудистой оболочки, а также укреплением поверхностного лоскута с применением регулирующих швов, подлежащих снятию [27, 47].

Известно, что ТЭ и ГСЭ, которые в подавляющем большинстве случаев выполняются в развитой и далеко зашедшей стадиях заболевания [48], обеспечивают достаточно высокий общий (в среднем 87%) и стойкий (в 56%) отдаленный гипотензивный эффект, особенно в сочетании с цитостатиками. Эффективность их примерно одинакова, хотя ряд офтальмохирургов [30] отдадут все же предпочтение ТЭ.

Вместе с тем, говоря о ТЭ, нельзя не сказать и о том, что для данной операции характерно достаточно большое число осложнений. Так, в среднем удельный вес синдрома мелкой передней камеры и ЦХО в раннем послеоперационном периоде обычно составляет 20–24%, доля кровоизлияния в переднюю камеру – 23% (варьируя, по разным данным, от 4 до 43%), выраженной гипотонии – 17%, развития кистозной фильтрационной подушки – 13%, прогрессирования катаракты – 16% [4, 13, 42].

Стремление к щадящей хирургии с меньшим числом осложнений заставило офтальмохирургов вновь обратиться к непроникающим антиглаукомным вмешательствам: вискоканалостомии (ВКС), разработанной R. Stigmann в 1995 г., и ее дальнейшей модификации с круговым дренированием венозного синуса – каналопластикой (КП) [49]. Клинические исследования результатов ВКС и КП в сравнении с НГСЭ показали, что последняя оказалась технически существенно проще выполнимой и значительно эффективнее в гипотензивном отношении (ниже были зафиксированы как офтальмотонус, так и послеоперационная медикаментозная нагрузка) вследствие более выраженной внешней фильтрации [4, 50].

Таким образом, наиболее распространенной в мире и предшествующей указанным выше операциям (ВКС и КП) при ПОУГ, на базе которой собственно и выполняются эти операции, явилась НГСЭ (при которой ВГЖ оттекает через трабекулу, как при СТ, и дополнительно – через периферию Десцеметовой оболочки), которая была разработана С.Н. Фёдоровым и соавт. еще в 1989 г. Разработанная техника НГСЭ позволяет легко выходить на ШК, удаляя его наружную стенку вместе с глубоким лоскутом склеры, проводить операцию без вскрытия передней камеры глаза, оставляя трабекулу в качестве своеобразного барьера. Это позволяет значительно (в 10 и более раз) снизить количество и тяжесть осложнений при условии соблюдения техники операции, в частности, наличия неповрежденной трабекулы, а также проводить ее в сочетании с ЛДПП в микроинвазивном варианте [51].

Отрицательным моментом НГСЭ, по мнению большинства авторов, является непродолжительность гипотензивного эффекта традиционной НГСЭ, особенно без своевременного (в течение первых 3–4 недель) проведения ЛДПП. Это обстоятельство оказало большое влияние на поиск новых вариантов НГСЭ, направленных на пролонгацию гипотензивного эффекта. Учитывая, что причинами неэффективности операции является избыточ-

ное рубцевание в зоне операции, причем чаще всего склеро-склеральное сращение [7, 52, 53], классическая методика НГСЭ неоднократно модифицировалась. В частности, усиливали эффект такие технические приемы, как интрасклеральное микродренирование, трабекулосутуризация, циклотрабекулодиализ, укорочение поверхностного лоскута или фиксации его в приподнятом состоянии, обнажение склерального ложа с формированием дренажного канала за его пределы, имплантации круговой связки роговицы под лоскут склеры, ультразвуковая активация трабекулы, сочетание с передним циклодиализом, трабекулотомией, дренажами (увесклеральное аутодренирование, вискоканалостомии и эксплантодренирования супраорбитального пространства [5, 22, 24, 52, 54–56].

С целью профилактики послеоперационного рубцевания применяют также антиметаболиты – цитостатики (чаще всего митомицин С, гораздо реже фторурацил), а также глюкокортикостероиды (ГКС) – «золотой стандарт» в лечении послеоперационного воспаления [57–62], которые особенно показаны при повторных операциях. Первые действуют через синтез ДНК, угнетая его и уменьшая пролиферацию фибробластов, вторые – на уровне блокады фосфолипазы. Целесообразно еще упомянуть и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), угнетающие циклооксигеназу и оказывающие цитостатическое и антипролиферативное действие. Причем комбинация ГКС и НПВС отчетливо улучшает гипотензивный исход антиглаукомных операций [63].

Антиметаболиты и ГКС применяются обычно при высоком риске послеоперационного рубцевания, например, реоперациях, у молодых пациентов, рефрактерной глаукоме и т.п. [64–70]. Чтобы избежать возможных осложнений (формирования кистозной подушки, кератопатии, несостоятельности швов и др.), при использовании антиметаболитов необходимо соблюдать рекомендуемую концентрацию и временной промежуток их нахождения на глазной поверхности [4, 12, 30].

Одни авторы [71, 72] считают эффективным использование для профилактики рубцевания иммуносупрессоров (циклоспорина А) или анти-VEGF-препаратов (бевацизумаб, ранибизумаб и пр.), другие же не подтверждают положительного результата применения указанных препаратов и трактуют полученные ими гипотензивные результаты как неоднозначные [73, 74].

Таким образом, проблема избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях по-прежнему актуальна и остается до конца не решенной. Реальные возможности профилактики избыточного послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы на сегодняшний момент ограничены антиметаболитами и в меньшей степени – ГКС. Эффективность же анти-VEGF-препаратов и иммуносупрессоров в этом отношении еще нуждается в дальнейшем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие большого числа методик проникающих и непроникающих антиглаукоматозных операций, предложенных для повышения их эффективности, приходится констатировать отсутствие полной удовлетворенности офтальмохирургов их результата-

ми. В связи с этим дальнейшая разработка новых модификаций щадящих антиглаукомных операций, особенно непроникающего типа, для уменьшения и профилактики послеоперационного избыточного рубцевания остается очень востребованной и перспективной.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Курмангалиева М.М. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации системы хирургического лечения больных глаукомой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Алматы, 2006. 34 с. [Kurmangalieva MM. Kliniko-eksperimentalnoe obosnovanie optimizatsii sistemy khirurgicheskogo lecheniya bolnykh glaukomoj. Extended abstract of Doctor's dissertation. Almaty, 2006. 34 p. (In Russ.)].
2. Бабушкин А.Э. Совершенствование системы хирургического лечения первичной открытоугольной и вторичной глаукомы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 39 с. [Babushkin AE. Sovershenstvovanie sistemy khirurgicheskogo lecheniya pervichnoi otkrytougolnoi i vtorichnoi glaukomy. Extended abstract of Doctor's dissertation. M., 2013. 39 p. (In Russ.)].
3. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулидзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2004;3: 4–7. [Astakhov SYu, Astakhov YuS, Zumbulidze NG. Current trends of development of non-penetrating surgery of glaucoma. Vestnik oftalmologii. 2004;3: 4–7. (In Russ.)].
4. Басинский С.Н. Частота осложнений и сравнительная эффективность хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология 2011;12(2): 67–70. [Basinskii SN. Frequency of complications and comparative efficacy of surgical treatment of POAG (Literary review). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2011;12(2): 67–70. (In Russ.)].
5. Лебедев О.И., Яворский А.Е., Столяров Г.М. и др. Профилактика избыточного рубцевания при непроникающей глубокой склерэктомии. Глаукома. 2011;1: 32–36. [Lebedev OI, Yavorskiy AE, Stolyarov GM, et al. Prevention of excessive scarring in nonpenetrating deep sclerectomy. Glaucoma. 2011;1: 32–36. (In Russ.)].
6. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. Глаукома. 2010;(2): 43–49. [Shmireva VF, Petrov SYu, Makarova AS. Causes of long-term decrease of glaucoma surgery hypotensive effect and possibilities of its enhancement. Glaucoma. 2010;(2): 43–49. (In Russ.)].
7. Гупало О.Д., Слонимский С.Ю., Кулик А.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов повторных антиглаукомных операций. Глаукома. 2011;1: 19–22. [Gupalo OD, Slonimsky SYu, Kulik AV. Comparative analyses of glaucoma reoperations long-term results. Glaucoma. 2011;1: 19–22. (In Russ.)].
8. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. Офтальмология. 2017;14(2): 99–105. [Petrov SYu. Modern methods of controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. Anti-inflammatory drugs and new trends. Ophthalmology in Russia. 2017;14(2): 99–105. (In Russ.)].
9. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С. Клиническая оценка эффективности азоксимера бовгиалуронидазы в профилактике избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018;17(1): 86–100. [Erichiev VP, Petrov SYu, Makarova AS. Clinical evaluation of the efficacy of azoximer boviolaluronidase in the prevention of excessive scarring after surgical treatment of glaucoma. National Journal Glaucoma. 2018;17(1): 86–100. (In Russ.)].
10. Мамиконян В.Р., Фисенко Н.В. Хирургическое лечение глаукомы: от классической проникающей хирургии до применения методов тканевой инженерии. Вестник офтальмологии. 2018;134(5): 111–117. [Mamikonian VR, Fisenko NV. Glaucoma surgery: from traditional filtration techniques to modern principles of bioengineering. Vestnik Oftalmologii. 2018;134(5): 111–117. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma201813405111
11. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э. Методы профилактики послеоперационного рубцевания путей оттока. В кн.: Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова, А.В. Куроедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023: 951–958. [Bikbov MM, Babushkin AE. Metody profilaktiki posleoperatsionnogo rubtsevaniya putei ottoka. In: Egorov EA, Kuroedov AV. (ed). Pervichnaya otkrytougolnaya glaukoma. Natsionalnoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2023: 951–958. (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-7661-1-LFP-2023-1-1032
12. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты. Офтальмология. 2017;14(1): 5–11. [Petrov SYu. Modern Methods of Controlling Wound Healing after Fistulizing Glaucoma Surgery. Risk Factors and Antimetabolites. Ophthalmology in Russia. 2017;14(1):5–11. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2017-1-5-11.
13. Еричев В.П., Абдуллаева Э.Х., Мазурова Ю.В. Частота и характер интра- и ранних послеоперационных осложнений после антиглаукомных операций. Вестник офтальмологии. 2021;137(1): 54–59. [Erichiev VP, Abdullaeva EK, Mazurova YuV. Frequency and nature of intraoperative and early postoperative complications after glaucoma surgeries. Vestnik oftalmologii. 2021;137(1):54–59. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202113701154
14. Broadwey DC, Chang LP. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. Glaucoma. 2001 Jun;10(3): 237–249. doi: 10.1097/00061198-200106000-00017
15. Baudouin C, Hamard P, Liang H, et al. Conjunctival epithelial cell expressions of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. Ophthalmology. 2004 Dec;111(12): 2186–2192. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.023
16. Fontana H, Nouri-Mahdavi K, Lumba J, et al. Trabeculectomy with mitomycin C: outcomes and risk factors for failure in phakic open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2006 Jun;113(6): 930–936. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.062
17. Bresson-Dumont H, Lehoux A, Baroux C. Clinical factors favoring excessive subconjunctival fibroblastic proliferation after glaucoma surgery. J Fr Ophtalmol. 2008 Jul;31(Pt.2): 2574–2577.
18. Leng F, Liu P, Li H, Zhang J. Long-term topical antiglaucoma medications cause enhanced Tenon's capsule fibroblast proliferation and abnormal TGF-(beta) and MMP expressions: Potential effects on glaucoma filtering surgery. Curr Eye Res. 2011;36(4): 301–309.
19. Зумбулидзе Н.Г. Роль экстернализации и дилатации венозного синуса склеры в системе непроникающей хирургии глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Пб., 2005. 16 с. [Zumbulidze NG. Rol' eksternalizatsii i dilyatsii venoznogo sinusa sklery v sisteme nepronikayushchei khirurgii glaukomy. Extended abstract of Candidate's dissertation. Saint Petersburg, 2005. 16 p. (In Russ.)].
20. Швец П.Н. Модификация синусотомии в лечении первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 20 с. [Shvets PV. Modifikatsiya sinusotomii v lechenii pervichnoi otkrytougolnoi glaukomy. Extended abstract of Candidate's dissertation. M., 2009. 20 p. (In Russ.)].
21. Карлова Е.В., Павлов Д.В., Лебедев О.И., Столяров Г.Н. Хирургическое лечение первичной открытоугольной глаукомы путем активации увеосклерального оттока с использованием коллагенового дренажа. Практическая медицина. 2012;4(59): 201–203. [Karlova EV, Pavlov DV, Lebedev OI, Stolyarov GN. Surgical treatment of primary open angle glaucoma by activation of uveoscleral outflow using collagen drainage. Practical medicine. 2012;4(59): 201–203. (In Russ.)].
22. Гусев Ю.А., Трубилин В.Н., Маккаева С.М. Вискохирургия в лечении открытоугольной глаукомы. Глаукома. 2004;3: 3–7. [Gusev YuA, Trubilin VN, Makkaeva SM. Viskokhirurgiya v lechenii otkrytougolnoi glaukomy. Glaucoma. 2004;3: 3–7. (In Russ.)].
23. Молчанова Е.В., Лебедев О.И., Столяров Г.М. Современные представления об увеосклеральном пути оттока внутриглазной жидкости. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2010;4: 116–118. [Molchanova EV, Lebedev OI, Stolyarov GM. Modern conception of uveoscleral outflow of intraocular fluid. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2010;4: 116–118. (In Russ.)].
24. Алексеев И.Б., Мошетова Л.К., Зубкова А.А. Новая непроникающая операция – экстернализация склерального синуса с увеосклеральным аутодренированием в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома. 2012;2: 42–47. [Alekseev IB, Moshetova LK, Zubkova AA. Novaya nepronikayushchaya operatsiya – eksternalizatsiya skleralnogo sinusa s uveoscleralnym autodrenirovaniem v lechenii bolnykh pervichnoi otkrytougolnoi glaukomoj. Glaucoma. 2012;2: 42–47. (In Russ.)].
25. Булгар С.Н., Ахметшин Р.Р., Малинин Д. Сравнительные результаты операций нефистулизирующего типа при лечении открытоугольной глаукомы. Казанский медицинский жур-

- нал. 2012;93(6): 993–999. [Bulgar SN, Akhmetshin RR, Malinin D. Comparative treatment results of non-penetrating surgeries for treating primary open-angle glaucoma. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(6): 993–999. (In Russ.)]
26. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э. Результаты модифицированной синусотрабекуломи в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егоров и А.В. Куроедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023: 990–992. [Bikbov MM, Babushkin AE. Resultaty modifitsirovannoi sinusotrabeekulotomii v lechenii pervichnoi otkrytougolnoi glaukomy. In: Egorov EA, Kuroedov AV. (ed). *Pervichnaya otkrytougolnaya glaukoma. Natsionalnoe rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media, 2023: 990–992. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-7661-1-LFP-2023-1-1032
 27. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулектонии. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(1): 75–81. [Petrov SYu, Antonov AA, Makarova AS, Vostrukhin SV, Safonova DM. Options for prolonging the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestnik Oftalmologii*. 2015;131(1): 75–81. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2015131175-81
 28. Бабушкин А.Э. Трабекулектония: профилактика избыточного послеоперационного рубцевания. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2017;4: 128–131. [Babushkin AE. Trabeculectomy: prevention of an excessive postoperative scarring (literature review). *Point of View. East – West*. 2017;4: 128–131. (In Russ.)]
 29. Shaarawy T, Flammer J. Book: *Glaucoma therapy – current issues and controversies. – trabeculectomy – the golden standard*. 2004, Martin Dunitz. 249.
 30. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, et al. Efficacy and tolerability of non-penetrating filtering surgery in the treatment of open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmologica*. 2010;224(3): 138–146. doi: 10.1159/000236039
 31. Roy S, Mermoud A. Deep sclerectomy. *Dev Ophthalmol*. 2017;59: 36–42. doi: 10.1159/000458484
 32. Егоров Е.А. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;17(1): 25–34. [Egorov EA, et al. Early and long-term outcomes of glaucoma surgery (the results of multicenter study in CIS countries). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2017;17(1): 25–34. (In Russ.)] doi: 10.21689/2311-2017-17-1-25-34
 33. Лапочкин В.И., Свирин А.В., Корчуганова Е.А. Новая операция в лечении рефрактерной глаукомы – лимбосклерэктомия с клапанным дренированием супрацилиарного пространства. *Вестник офтальмологии*. 2001;117(1): 9–11. [Lapochkin VI, Svirin AV, Korchuganova EA. Novaya operatsiya v lechenii refraktrernoii glaukomy – limbosklerektomiya s klappannym drenirovaniem supratsiliarnogo prostanstva. *Vestnik oftalmologii*. 2001;117(1): 9–11. (In Russ.)]
 34. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулидзе Н.Г. Способ повышения эффективности операций непроникающего типа в ходе хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2003;2: 9–14. [Astakhov SYu, Astakhov YuS, Zumburidze NG. Sposob povysheniya effektivnosti operatsii nepronikayushchego tipa v khode khirurgicheskogo lecheniya pervichnoi otkrytougolnoi glaukomy. *Glaukoma*. 2003;2: 9–14. (In Russ.)]
 35. Курышева Н.И., Марных С.А., Кизеев М.В. Интраклеральная имплантация амниона в предупреждении избыточного рубцевания после антиглаукомных операций (клинико-морфологическое исследование). *Глаукома*. 2005;1: 29–36. [Kuryshva NI, Marnykh SA, Kizeev MV. Intraskleralnaya implantatsiya amnion v preduprezhdenii izbytochnogo rubtsevaniya posle antiglaukomnykh operatsii (kliniko-morphologicheskoe issledovanie). *Glaukoma*. 2005;1: 29–36. (In Russ.)]
 36. Бессмертный А.М. Система дифференцированного хирургического лечения рефрактерной глаукомы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 43 с. [Bessmertnyi AM. Sistema differentsirovannogo khirurgicheskogo lecheniya refraktrernoii glaukomy. Extended abstract of Doctor's dissertation. М., 2006. 43 p. (In Russ.)]
 37. Урываева Э.Ю. Профилактика избыточных репаративных процессов полиакриламидным гидрогелем при проведении антиглаукоматозных операций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – С.-П., 2002. 16 с. [Uryaeva EYu. Profilaktika izbytochnykh reparativnykh protsessov poliakrilamidnym gidrogelem pri provedenii antiglaukomatoznykh operatsii. Extenses abstract of Candidate's dissertation. Saint Petersburg, 2002. 16 p. (In Russ.)]
 38. Захарова И.А., Черных Е.Н., Авдеев Р.В. Экспериментально-клиническая оценка эффективности денервации в профилактике рубцевания операционной зоны. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2010;11(3): 86–89. [Zakharova IA, Chernyh EN, Avdeev RV. Experimental and clinical evaluation of efficacy of denervation in prophylaxis of operation zone scarring. *Russian Journal of Ophthalmology*. 2010;11(3): 86–89. (In Russ.)]
 39. Papaconstantinou D, Georgalas I, Karmiris E, et al. Trabeculectomy with OloGen versus trabeculectomy for the treatment of glaucoma: a pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2010 Feb;88(1): 80–85. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01753.x
 40. Червяков А.Ю., Бессмертный А.М. Хирургическая тактика при гипертензии после фистулизирующих операций. *Глаукома*. 2002;1: 39–42. [Chervyakov AYu, Bessmertnyi AM. Khirurgicheskaya taktika pri gipertenzii posle fistuliziruyushchikh operatsii. *Glaukoma*. 2002;1: 39–42. (In Russ.)]
 41. Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Исрафилова Г.З. Комбинированная хирургия катаракты и открытоугольной глаукомы с применением модифицированной техники частично фистулизирующей операции. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(2): 31–37. [Bikbov MM, Orenburkina OI, Babushkin AE, Israfilova GZ. Combined surgery for cataract and open-angle glaucoma by a modified technique of partially fistulizing surgery. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(2): 31–37. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-31-37
 42. Батманов Ю.Е., Евграфов В.Ю., Гулиев Ф.В. Проблемы современной хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2008;4: 53–55. [Batmanov YuE, Evgrafov VYu, Guliev FV. Problems of modern surgery for glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2008;4: 53–55. (In Russ.)]
 43. Нероев В.В., Быков В.П., Кваша О.И., Белевцева Т.А. Хирургическое лечение глаукомы путем микродренирования. *Клинич. офтальмология*. 2009;3: 113–116. [Neroev VV, Bykov VP, Kvascha OI, Belevtseva TA. Micro draining surgery in glaucoma treatment. *Literary review. Russian Journal of Ophthalmology*. 2009;3: 113–116. (In Russ.)]
 44. Das JC, Chaudhuri Z, Sharma P, Bhomaj S. The Ahmed glaucoma valve in refractory glaucoma: experiences in Indian eyes. *Eye (Lond)*. 2005 Feb;19(2): 183–190. doi: 10.1038/sj.eye.6701447
 45. Bai YJ, Wang M, Li YQ, et al. Clinical efficacy and safety of Ahmed glaucoma valve implantation in neurovascular glaucoma patients. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2011 Oct;47(10): 893–897.
 46. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Косова И.В., Соловьева Г.М. Непроникающая глубокая склерэктомия с имплантацией коллагенового дренажа в хирургическом лечении глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2022;21(2): 42–50. [Pershin KB, Pashinova NF, Tsygankov AYu, Kosova IV, Solovyova GM. Non-penetrating deep sclerectomy and implantation of collagen drainage in the surgical treatment of glaucoma. *National Journal Glaucoma*. 2022;21(2): 42–50. (In Russ.)] doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-2-42-50
 47. Bettin P, Khaw PT. (eds). *Glaucoma Surgery*. 2nd, revised and extended edition. *Dev Ophthalmol*. Basel, Karger. 2017;59: 36–42. doi: 10.1159/000458484
 48. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *Клиническая офтальмология*. 2012;1: 19–22. [Egorov EA, Kuroedov AV. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2012;1: 19–22. (In Russ.)]
 49. Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, et al. Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm's canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: interim clinical study analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2007 Jul;33(7): 1217–1226. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.03.051
 50. Малюгин Б.Э., Молоткова И.А., Николашин С.И. и др. Сравнительная оценка клинико-функциональных результатов не проникающей глубокой склерэктомии и каналопластики при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия*. 2016;2: 28–34. [Malyugin BE, Molotkova IA, Nikolashin SI, et al. Comparative evaluation of the clinical and functional results of the non-penetrating deep sclerectomy and canaloplasty in primary open-angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;2: 28–34. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2016-2-28-34
 51. Тахчиди Е.Х. Клинико-патогенетическое обоснование микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии в хирургии первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Takhchidi EK. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie mikroinvasivnoi nepronikayushchei glubokoi

- sklerektomii v khirurgii pervichnoi otkrytougolnoi glaukomei. Extended abstract of Candidate's dissertation. Moscow. 2008. (In Russ.)]
52. Петров С.Ю. Эффективность неперфорирующих антиглаукоматозных операций при первичной открытоугольной глаукоме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 24 с. [Petrov SYu. Effektivnost' neperforiruyushchikh antiglaukomatoznykh operatsii pri pervichnoi otkrytougolnoi glaukome. Extended abstract of Candidate's dissertation. M., 2004. 24 p. (In Russ.)]
 53. Тахчиди Х.П., Иванов Д.И., Катаева З.В., Бардасов Д.Б. Тактика и результаты лечения пациентов с декомпенсацией ВГД после антиглаукоматозных фильтрующих операций при блокаде путей оттока на склеральном уровне. Глаукома. 2005;3: 42–47. [Takhchidi EKh, Ivanov DI, Kataeva ZV, Bardasov DB. Taktika i rezul'taty lecheniya patsiyentov s dekompensatsiyey VGD posle antiglaukomatoznykh fil'truyushchikh operatsiy pri blokade putey ottoka na skleral'nom urovne. Glaucoma. 2005;3: 42–47. (In Russ.)]
 54. Страхов В.В., Косенко С.М., Ивенкова Е.А. Непроникающий циклотрабекулодиализ – новая антиглаукоматозная операция. Офтальмохирургия. 2006;2: 41–43. [Strakhov VV, Kosenko SM, Ivenkova EA. Non-penetrating cyclotrabeculodialysis as the surgical activation of two ways of outflow of aqueous humor. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2006;2: 41–43. (In Russ.)]
 55. Романенко С.Я. Интрасклеральное магнитное дренирование на этапе непроникающей глубокой склерэктомии в хирургии открытоугольной глаукомы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с. [Romanenko SYa. Intraskleralnoe magnitnot drenirovaniye na etape nepronikayushchei glubokoi sklerektomii v khirurgii otkrytougolnoi glaukome. Extended abstract of Candidate's dissertation. M., 2005. 25 p. (In Russ.)]
 56. Терещенко А.В., Молоткова И.А., Белый Ю.А., Ерохина Е.В. Оценка эффективности применения Т-образного гидрогелевого дренажа в модификации микроинвазивной непроникающей хирургии первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмология. 2011;8(4): 27–32. [Tereshchenko AV, Molotkova IA, Belyy YuA, Erolhina EV. The efficacy of T-shaped hydrogel drainage using in microinvasive non-penetrating glaucoma surgery modification for primary open-angle glaucoma. Ophthalmology in Russia. 2011;8(4): 27–32. (In Russ.)]
 57. Cillino S, Pace F, Casuccio A, Lodabò G. Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy: effect of low-dosage mitomycin C. Ophthalmologica. 2005 Sep-Oct;219(5): 281–286. doi: 10.1159/000086112
 58. Pimentel E, Schmidt J. Is mytomicyn better than 5-fluorouracil as antimetabolite in trabeculectomy for glaucoma? Medwave. 2018;18(1): e7137. doi: 10.5867/medwave.2018.01.7138
 59. Chen HJ, Lin C, Lee CH, Chen YH. Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined with Mitomycin C or 5-Fluorouracil in Primary Trabeculectomy: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Ophthalmic Res. 2018;59: 155–163. doi: 10.1159/000486576
 60. Жигальская Т.А., Кривошеина О.И. Применение цитостатиков в хирургии рефрактерной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(3): 71–75. [Zhigalskaya TA, Krivosheina OI. Using cytostatics in refractory glaucoma surgery. Russian Ophthalmological Journal. 2018;11(3): 71–75. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-71-75
 61. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Современные возможности профилактики избыточного рубцевания после антиглаукомных операций с использованием антимаболинов. Национальный журнал глаукома. 2019;18(3): 55–60. [Bikbov MM, Babushkin AE, Orenburkina OI. Current opportunities for the prevention of excessive scarring after glaucoma surgery using antimetabolites. National Journal glaucoma. 2019;18(3): 55–60. (In Russ.)] doi: 10.25700/NJG.2019.03.06
 62. Kandarakis SA, Papakonstantinou E, Petrou P, Diagourtas A, Ifantides C. et al. One-Year Randomized Comparison of Safety and Efficacy of Trabeculectomy with Mitomycin C Sub-Tenon Injection versus Mitomycin C-Infused Sponges. Ophthalmol Glaucoma. Jan-Feb 2022;5(1): 77–84. doi: 10.1016/j.ogla.2021.05.006
 63. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В., Сафонова Д.М. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулектонии. Вестник офтальмологии. 2015;131(1): 75–81. [Petrov SYu, Antonov AA, Makarova AS, Vostrukhin SV, Safonova DM. Options for prolonging the hypotensive effect of trabeculectomy. Vestnik oftalmologii. 2015;131(1): 75–81. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2015131175-81
 64. Шмырева В.Ф., Мостовой Е.Н. О применении цитостатической терапии 5-фторурацилом в хирургии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2004;3: 7–10. [Shmyreva VF, Mostovoi EN. The use of cytostat therapy with 5-fluorouracil in surgery of glaucoma. Vestnik oftalmologii. 2004;3: 7–10. (In Russ.)]
 65. Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Tzanakis N, et al. Primary deep sclerectomy versus primary deep sclerectomy with the use of mitomycin C in primary open-angle glaucoma. Glaucoma. 2002 Aug;11(4): 287–293. doi: 10.1097/00061198-200208000-00003
 66. Shetty RK, Warluft L, Moster MR. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. Glaucoma. 2005 Feb;14(1): 52–56. doi: 10.1097/01.jgg.0000146364.90506.7c
 67. Gutierrez-Ortiz C, Cabarga C, Teus MA. Prospective evaluation of preoperative factors associated with successful mitomycin C needling of failed filtration blebs. Glaucoma. 2006 Apr;15(2): 98–102. doi: 10.1097/00061198-200604000-00004
 68. Kim HY, Egbert PR, Singh K. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil versus mitomycin C in West Africa. Glaucoma. 2008 Oct-Nov;17(7): 578–583. doi: 10.1097/IJG.0b013e31816b304a
 69. Dwivedi R, Somerville T, Cheeseman R, et al. Deep sclerectomy and trabeculectomy augmented with Mitomycin C: 2-year post-operative outcomes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Jul;259(7): 1965–1974. doi: 10.1007/s00417-021-05144-w
 70. Amoozgar B, Lin ShC, Han Y, Kuo J. A role for antimetabolites in glaucoma tube surgery: current evidence and future directions. Curr Opin Ophthalmol. 2016 Mar;27(2): 164–169. doi: 10.1097/ICU.0000000000000244
 71. Германова В.Н., Волжанин А.В., Золотарев А.В. и др. Циклоспорин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности. Национальный журнал глаукома. 2017;16(2): 92–100. [Germanova VN, Volzhanin AV, Zolotarev AV, Karlova EV, Petrov SYu. Cyclosporine A in glaucoma surgery: perspectives and opportunities. National Journal glaucoma. 2017;16(2): 92–100. (In Russ.)]
 72. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Мазурова Ю.В. и др. Послеоперационное применение ранибизумаба в повышении эффективности синустрабекулектонии. Национальный журнал Глаукома. 2016;15(2): 61–73. [Mamikonyan VR, Petrov SYu, Mazurova YuV, Safonova DM, Sorokin AS. Postoperative adjuvant subconjunctival ranibizumab in enhancing trabeculectomy efficacy. National Journal glaucoma. 2016;15(2): 61–73. (In Russ.)]
 73. Fakhraie G, Lopes JF, Spaeth GL, et al. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (Restasis) following glaucoma surgery. Clin Exper Ophthalmol. 2009 Dec;37(9): 842–848. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.02134.x
 74. Chua BE, Nguyen DQ, Qin Q. et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2012 Nov;40(8): 773–779. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012
- Информация об авторе**
Ирискулов Элдор Туйалиевич, директор клиники ООО «OCUMED PLUS OPNIMA», Наманган, Республика Узбекистан, Elton88/uz@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4445-1095
- Information about the author**
Eldor T. Iriskulov, Director of the clinic OCUMED PLUS OPNIMA, Namangan, Republic of Uzbekistan, Elton88/uz@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4445-1095
- Вклад автора:**
Ирискулов Э.Т. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработку материала, редактирование текста.
- Author's contribution:**
Iriskulov E.T. – significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, text editing.
- Финансирование:** Автор не получал конкретного гранта на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.
Financial transparency: Author have no financial interest in the submitted materials or methods.
- Конфликт интересов:** Отсутствует.
Conflict of interest: None.

Поступила: 29.09.2023
Переработана: 27.12.2023
Принята к печати: 12.01.2024
Originally received: 29.09.2023
Final revision: 27.12.2023
Accepted: 12.01.2024



ОБОЗРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 617.713

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-40-45>

© Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р., Гилемзянова Л.И., Валишин И.Д., 2024

Иммунологические аспекты патогенеза кератоконуса (обзор литературы)

М.М. Бикбов, Н.Е. Шевчук, А.Р. Халимов, Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕФЕРАТ

Кератоконус (КК) – двустороннее и асимметричное заболевание, приводящее к прогрессирующему истончению роговицы с последующим развитием неправильного астигматизма и снижением остроты зрения. Этиология КК до конца не изучена, но в последние годы его стали ассоциировать с воспалением глаза, что подтверждается выявленным повышением локального содержания целого ряда провоспалительных цитокинов и снижением уровней противовоспалительных. Установлено изменение продукции трансформирующих факторов бета, увеличение содержания IgE, а также индуцирование апоптических процессов в клетках роговицы. Изучение характера иммунологического ответа роговицы может помочь в понимании механизмов патогенеза данного заболевания глаз и способствовать более эффективному его лечению.

Ключевые слова: кератоконус, цитокины, трансформирующий фактор роста, апоптоз кератоцитов

Для цитирования: Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р., Гилемзянова Л.И., Валишин И.Д. Характер иммунологического ответа роговицы при кератоконусе (обзор литературы). Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 40–45. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-40-45>

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

Review

The nature of the immunological response of the cornea in keratoconus (literature review)

M.M. Bikbov, N.E. Shevchuk, A.R. Khalimov, L.I. Gilemzyanova, I.D. Valishin

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

ABSTRACT

Keratoconus (KC) is a bilateral and symmetrical disease that leads to progressive thinning of the cornea, followed by the development of abnormal astigmatism and decreased visual acuity. The etiology of KC has not been fully studied, but in recent years it has been associated with inflammation of the eye, which is confirmed by the revealed increase in the local level of pro-inflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory levels. A change in the production of transforming factors β , an increase in the content of IgE, as well as the induction of apoptic processes in corneal cells were found. Studying the nature of the immunological response of the cornea can help in understanding the mechanisms of pathogenesis of this eye disease and contribute to its more effective treatment.

Key words: keratoconus, cytokines, transforming growth factor, keratocyte apoptosis

For quoting: Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Khalimov A.R., Gilemzyanova L.I., Valishin I.D. The nature of the immunological response of the cornea in keratoconus (literature review). Point of view. East – West. 2024;11(3): 40–45. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-40-45>

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

Одним из интенсивно развивающихся направлений в офтальмологии в настоящее время является диагностика и лечение кератоконуса (КК). Это дегенеративное заболевание, приводящее к прогрессирующему истончению роговицы с последующим развитием неправильного астигматизма и снижением остроты зрения. КК обычно развивается на 2–3-м десятилетиях жизни и прогрессирует до 4-го десятилетия, отмечается у представителей всех национальностей и не имеет ген-

дерных различий. По данным разных авторов, распространенность дистрофических заболеваний роговицы, в частности, КК, варьирует в широких пределах в зависимости от региона земного шара и этнической принадлежности популяции от 0,3 до 2300 человек на 100 тыс. населения [1–4].

Несмотря на распространенность КК, его этиология до конца не изучена. Строма роговицы представляет собой высокоупорядоченную сеть коллагеновых фибрилл

и внеклеточного матрикса, и ранее патогенез КК связывали с деградацией коллагена из-за повышенного уровня ряда ферментов (желатиназ, металлопротеиназ и каталаз) в стромальных клетках [5, 6].

Применение современного метода исследования – РНК-секвенирования (scRNA-Seq) – позволяет определить участие каждого типа клеток роговицы пациентов с КК и здоровых людей в прогрессировании заболевания. При этом подтвердилась основная роль клеток стромы в развитии заболевания, при котором происходит нарушение регуляции синтеза коллагена и внеклеточного матрикса. Были выявлены два потенциальных новых маркера стромальных клеток при КК – катепсин D (CTSD) и катепсин K (CTSK), а также ряд других факторов. Дальнейшие циклические механические эксперименты показали, что несколько генов протеаз (включая матриксную металлопротеиназу-1 (MMP1) и -3 (MMP3), катепсины D и K) могут индуцироваться растяжением, что указывает на важную роль механического растяжения в патогенезе КК. Благодаря полученным результатам, была установлена патогенетическая особенность оси «биомеханика – ферменты» в развитии КК. Именно этот факт объясняет возникновение и усугубление симптомов заболевания при механическом раздражении глаза. Наличие в эпителии роговицы редуцированных базальных клеток и аномально дифференцированных поверхностных клеток свидетельствует о его повреждении [7, 8]. У пациентов с КК значительно увеличена доля активированных нейтрофилов, NK-клеток и $\gamma\delta$ T-клеток [9].

Полученные исследователями данные о взаимосвязи КК с такими заболеваниями, как тиреоидит Хашимото, воспалительные заболевания кожи, атопические состояния, свидетельствуют, что системные воспалительные реакции могут влиять на его возникновение [10–12]. При этом статистически значимое повышение уровня интерлейкина (IL) 8 в эпителиальных клетках роговицы и образцах крови у пациентов с КК также связывают с каким-либо системным заболеванием, в частности с аллергией [13].

Таким образом, в последние годы КК стали ассоциировать с воспалением глаза. При этом предопределять особенности манифестации и течения КК могут местные изменения иммунологического статуса органа зрения. Одной из причин замедленного обмена веществ в роговице является ее аваскулярность, что в определенной степени способствует хроническому течению КК и ряда других глазных заболеваний. Глаз является одним из органов, обладающих «иммунной привилегией», что обусловлено некоторой его «обособленностью» и отсутствием кровеносных сосудов и лимфодренажных путей в нормальной роговице.

Исследования образцов эпителия роговицы пациентов с КК, проведенные X. Sun и соавт., позволили выявить 547 экспрессируемых генов, в основном связанных с иммунными реакциями и воспалительными процессами. Авторы сделали вывод, что нарушения путей сигнализации иммунной системы является частью патогенеза КК [14].

В последние годы появляется все больше доказательств, что при КК отмечается активация воспалительных процессов, в частности, повышение локального со-

держания провоспалительных цитокинов, инфильтрация зрелых дендритных клеток и лейкоцитов, активация путей заживления ран, нейропротекции, ангиогенеза и воспаления [15]. Выявлено значительное увеличение содержания медиаторов воспаления и иммунных компонентов в роговице, слезной жидкости и крови пациентов с эктазиями роговицы и снижении уровней противовоспалительных компонентов и их рецепторов [16].

Показано, что в развитии КК большое значение может играть иммунное воспаление, взаимосвязанное с лизисным разрушением структур стромы. Заболевание сопровождается колебаниями концентрации про- и противовоспалительных цитокинов. У пациентов с КК в слезной жидкости отмечено значительное повышение уровней IL-1 β , IL-6, LIF, IL-17A, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферонов (IFN) $\alpha/\beta/\gamma$, EPO, трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1), sL-селектина, гранзима-B, перфорина, MMP2, sFasL и иммуноглобулина (Ig) E при существенном снижении содержания IL-1 α и IL-9. При этом изменения концентрации цитокинов коррелируют со степенью тяжести заболевания, аллергией, механическим трением глаз и показателями кератометрии или пахиметрии [9, 10, 17].

Изучение концентрации IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ и TNF- α в слезной пленке пациентов с КК и членов их семей первой степени показало, что в среднем уровни цитокинов были одинаковыми в группе с КК и в образцах родственников, но значительно выше по сравнению с контрольной группой. Содержание противовоспалительного IL-4 существенно различалось как у пациентов с КК и их родственников, так и по сравнению с показателями в контрольной группе. Кроме того, у пациентов с КК была выявлена высокая взаимосвязь содержания IL-6 в слезной жидкости со стадией заболевания, показателями кератометрии, пахиметрии и отрицательная корреляция со значением гистерезиса роговицы. Авторы считают, что избыточная экспрессия цитокинов может быть связана с воспалительной этиологией заболевания, а повышенный уровень биомаркеров слезной жидкости у ряда членов семьи может представлять дополнительный фактор риска [18].

Другие авторы выявили повышение локальных уровней 14 цитокинов из 21 исследованных у пациентов с КК, при этом также отметив существенный рост содержания IL-6, коррелирующего с тяжестью заболевания [19]. Установлено, что высокий уровень IL-13 в слезной жидкости в сочетании с содержанием фактора роста нервов (NGF) позволяет прогнозировать прогрессирование КК со 100% специфичностью и 80% чувствительностью [20].

Исследование взаимосвязи маркеров воспаления (IL-1, IL-6 и TNF- α) на системном уровне – в сыворотке крови – и их соотношения с профилем хориоидеи у пациентов с КК показало повышенное содержание провоспалительных цитокинов и достоверное утолщение сосудистой оболочки в каждой оцененной точке по сравнению с контрольной группой [21].

Возможно, что на развитие КК оказывают влияние полиморфизмы IL-17a G197A и IL-17f T7488C, что было установлено при генотипировании с использованием метода полимеразной цепной реакции [22].

Известно, что патофизиология КК связана с наличи-

ем истонченной стромы роговицы и измененным внеклеточным матриксом (ВКМ). Передача сигналов TGF- β является ключевым регулятором секреции и сборки ВКМ во многих тканях, включая передний сегмент глаза, и она связана с КК. Исследования показали, что клетки роговицы человека с КК опосредуют измененную сборку ВКМ по сравнению с нормальными фибробластами роговицы, что обусловлено изменением регуляции передачи сигналов TGF- β . Последний, в свою очередь, способствует прогрессированию заболевания [23, 24].

В роговице пациентов с КК выявлено усиление выработки TGF- β [25–27]. Выявлена взаимосвязь между функцией митохондрий и изоформами TGF- β , при этом TGF- β 1 серьезно нарушает функцию митохондрий в клетках роговицы при КК, в то время как TGF- β 3, напротив, поддерживает ее [28].

Мутации в гене *TGF- β 1* являются фактором риска развития КК. Так, например, изучение генетических аномалий в двух поколениях семьи из Китая с КК, показало наличие однонуклеотидного полиморфизма в гене, индуцируемом TGF- β 1, что привело к изменению аминокислоты p.R469H, при этом в контрольной группе данных изменений не было обнаружено. Авторы заключают, что такой вариант гена *TGF- β 1* может быть фактором риска развития КК [29].

Экспериментальные исследования *in vitro* позволили изучить влияние фотодинамической терапии с использованием красителя бенгальского розового в качестве фотосенсибилизатора на экспрессию коллагена I, коллагена V, TGF- β 1 и IL-6 в фибробластах роговицы здорового человека и больных КК. Через сутки после фотодинамической терапии отмечено снижение экспрессии мРНК коллагена I, коллагена V и TGF- β 1 при одновременном повышении экспрессии мРНК IL-6 и белка в фибробластах роговицы пациентов с КК, тогда как у здоровых лиц наблюдали повышение уровня белка TGF- β 1 и IL-6 [30].

TGF- β 2 – цитокин, иммуносупрессор, синтезируется эндотелиальными клетками, обнаруживается в слезной жидкости, влаге передней камеры и стекловидном теле, участвует в продуцировании компонентов межклеточного матрикса при повреждении роговицы. TGF- β 2 подавляет пролиферацию клеток и синтез ряда провоспалительных цитокинов, а его секреция в водянистую влагу важна для поддержания статуса иммунной привилегии в передней камере глаза. У пациентов с КК обнаружены высокие уровни активного TGF- β 2, что, по мнению авторов, может служить прогностическим критерием для успешного проведения сквозной кератопластики [31].

У значительной части пациентов с КК выявляются высокие системные уровни IgA, IgG или IgM, что, возможно, обусловлено частой ассоциацией КК с аллергией и/или атопией, которые являются иммуноопосредованными воспалительными реакциями с повышенным уровнем аллергенспецифического IgE и/или общего IgE в сыворотке крови. Постоянное трение глаз, являющееся одним из факторов риска обострения заболевания и развития связанных с ним осложнений при КК, связано с состояниями, обусловленными IgE [32]. С помощью искусственного интеллекта показатели содержания IgE у пациентов с КК можно использовать для прогноза про-

грессирования заболевания [33]. Использование противоаллергических препаратов способствует уменьшению уровня IgE и, таким образом, предотвращению прогрессирования КК, вызванного трением глаз и возникающему в результате воспаления [34].

Таким образом, одним из патогенетических звеньев в механизме развития КК является локальный и реже системный иммунный дисбаланс, выраженность которого зависит от стадии заболевания, сопутствующих травм роговицы и других структур глаза.

Еще одним важным фактором иммунологического ответа у пациентов с КК является индуцирование апоптотических процессов в клетках роговицы. Апоптоз – сложный физиологический процесс, результат генетического механизма регуляции организма, обеспечивающего гомеостаз посредством самоуничтожения дефектных клеток. Программа клеточной гибели может быть индуцирована как естественными физиологическими, так и патологическими факторами. Хроническое повреждение эпителия роговицы вследствие травм, хирургических вмешательств и даже ношения контактных линз, может индуцировать апоптоз кератоцитов, опосредованный действием ряда белков и цитокинов (Fas-L, IL-1- α , - β и др.), и таким образом играть важную роль в патогенезе КК [35, 36]. В частности, вызванный травмой апоптоз кератоцитов и замещение их фибробластами и миофибробластами нарушает организацию стромального матрикса, что приводит к помутнению роговицы и потере зрения. Важно понимание процессов, происходящих в кератоцитах и связанных с ними типов стромальных клеток (фибробласты, миофибробласты, стромальные стволовые клетки) при заживлении ран, патологиях роговицы, включая КК, а также при различных офтальмологических ситуациях, в частности, при сшивании коллагена [37, 38].

Проведенные экспериментальные исследования *in vitro* позволили выявить в эпителиальных клетках роговицы пациентов с КК значительно более высокую экспрессию проапоптотического маркера BAX белка по сравнению с контролем, повышенную гибель клеток, слабую их дифференцировку и пролиферацию [39, 40]. Показано, что в норме происходит незначительная продукция Fas-лиганда – сигнального рецептора, ведущего к развитию апоптоза в клетках, тогда как при КК отмечается его экспрессия в эпителии, строме и эндотелии, приводящая к активации апоптоза кератоцитов [41]. Установлено повышение более чем в 8 раз экспрессии антигена к CD95 на мембранах кератоцитов при КК, что показывает их готовность к апоптозу при реализации соответствующих сигналов [42].

С процессами клеточной гибели связана активация матриксных металлопротеиназ – коллагеназы и желатиназы [43]. Имеются сведения о повышенной ферментативной активности внутриклеточных протеаз – катепсинов в экстрактах из эпителия и стромы роговицы у пациентов с КК при существенном снижении уровня одного из ингибиторов протеиназ – α 2-макроглобулина в эпителиальном слое роговицы [44]. Матриксные металлопротеиназы – группа ферментов, функциональным предназначением которых является регуляция обмена компонентов межклеточного матрикса, участие в ремо-

делировании тканей, миграции, адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток в норме и при КК. Показано участие некоторых типов матриксных металлопротеиназ в развитии патологических состояний в роговице при КК [45, 46].

Наблюдаемая при КК активация апоптоза клеток затрагивает все слои роговицы, в том числе эндотелий. Имеющиеся данные литературы указывают на то, что гибель клеток осуществляется за счет реализации различных путей апоптоза (рецепторный, митохондриальный и др.) и не связана с развитием некроза.

Кроме «внутренних» факторов активации апоптоза клеток роговицы, этот процесс индуцируется воздействием влияния разнообразных «внешних» причин, таких как травмы глаза, офтальмохирургические вмешательства, неблагоприятные условия внешней среды и профессиональной деятельности, сопутствующие заболевания и пр. Развивающиеся в этом случае сценарии гибели клеток в структурах роговицы требуют детального изучения с целью формирования новых подходов к профилактике и лечению КК [47]. Так, например, оценка влияния загрязнения окружающей среды на развитие КК выявила сильную взаимосвязь между развитием данного заболевания и содержанием в окружающей среде твердых частиц диаметром 10 мкм и менее, а также корреляцию средней силы с уровнем твердых частиц диаметром 2,5 мкм и менее. Считается, что мелкодисперсные частицы являются новым фактором риска развития КК, который действует косвенно, усиливает известные факторы риска, такие как атопия и трение глаз. Но мелкодисперсные частицы могут оказывать прямое воздействие на роговицу, усиливая апоптоз эпителиальных клеток и непосредственно взаимодействуя со структурой коллагена стромы [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КК – это заболевание, на которое влияют как структурные дефекты роговицы, так и развитие воспалительного процесса. Изучение характера иммунологического ответа роговицы может помочь в понимании механизмов патогенеза данного заболевания глаз и способствовать более эффективному его лечению.

Общепризнано, что этиология КК до конца не исследована, однако на основании многочисленных литературных сведений можно заключить следующее – заболевание ассоциируется с повышенным локальным содержанием целого ряда провоспалительных цитокинов и снижением уровней противовоспалительных. Установлено изменение продукции TGF- β , увеличение содержания IgE, а также индуцирование апоптотических процессов в клетках роговицы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абдулалиева Ф.И. Эпидемиология кератоконуса в разных странах. Вестник офтальмологии. 2018;134(1): 104–106. [Abdulaliyeva FI. Epidemiologiya keratokonusa v raznykh stranah. Vestnik oftal'mologii. 2018;134(1): 104–106 (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma20181341104-106
2. Hashemi H, Beiranvand A, Khabazkhoob M. Prevalence of keratoconus in a population-based study in Shahroud. *Cornea*. 2013;32(11): 1441–1445. doi: 10.1097/ico.0b013e3182a0d014
3. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2020;39(2): 263–270. doi: 10.1097/ICO.0000000000002150
4. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022;45(3): 101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559
5. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). М.: Офтальмология, 2011. 168 с. [Bikbov MM, Bikbova GM. Ektazii rogovicy (patogenez, patomorfologiya, klinika, diagnostika, lechenie). M.: Oftal'mologiya, 2011. 168 p. (In Russ.)]
6. Carlson AN. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea*. 2010;29(2): 245. doi: 10.1038/sj.cye.6702692
7. McKay TB, Priyadarsini S, Karamichos D. Mechanisms of Collagen Crosslinking in Diabetes and Keratoconus. *Cells*. 2019;8: 1239. doi: 10.3390/cells8101239
8. Dou S, Wang Q, Zhang B, Wei C, Wang H, Liu T, Duan H, Jiang H, Liu M, Qi X, Zhou Q, Xie L, Shi W, Gao H. Single-cell atlas of keratoconus corneas revealed aberrant transcriptional signatures and implicated mechanical stretch as a trigger for keratoconus pathogenesis. *Cell Discov*. 2022;8(1): 66. doi: 10.1038/s41421-022-00397-z
9. D'Souza S, Nair AP, Sahu GR, Vaidya T, Shetty R, Khamar P, Mullick R, Gupta S, Dickman MM, Nuijts RMMA, Mohan RR, Ghosh A, Sethu S. Keratoconus patients exhibit a distinct ocular surface immune cell and inflammatory profile. *Sci Rep*. 2021;11(1): 20891. doi: 10.1038/s41598-021-99805-9
10. Katipoğlu Z, Mirza E, Oltulu R, Katipoğlu B. May Monocyte/HDL Cholesterol Ratio (MHR) and Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) Be an Indicator of Inflammation and Oxidative Stress in Patients with Keratoconus? *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(4): 632–636. doi: 10.1080/09273948.2019.1611876
11. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: Missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*. 2004;112(3): 352–363. doi: 10.1111/j.1365-2567.2004.01925
12. Claessens JIJ, Godefrooij DA, Vink G, Frank LE, Wisse RPL. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(10): 1350–1354. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-318804
13. Marques JC, Ladislau de Carvalho KI, Xavier R, Nosé W, Rizzo LV. Inflammatory profile of keratoconic corneal epithelium. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1): 326. doi: 10.1186/s12886-023-03013-0
14. Sun X, Zhang H, Shan M, Dong Y, Zhang L, Chen L, Wang Y. Comprehensive Transcriptome Analysis of Patients With Keratoconus Highlights the Regulation of Immune Responses and Inflammatory Processes. *Front Genet*. 2022;13: 782709. doi: 10.3389/fgene.2022.782709
15. Loh IP, Sherwin T. Is Keratoconus an Inflammatory Disease? The Implication of Inflammatory Pathways. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1): 246–255. doi: 10.1080/09273948.2020.1780271
16. Erdinest N, Wajnsztajn D, London N, Solomon A. Ocular surface inflammation and ectatic corneal disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23(5): 430–437. doi: 10.1097/ACI.0000000000000935
17. Zhang H, Cao X, Liu Y, Wang P, Li X. Tear Levels of Inflammatory Cytokines in Keratoconus: A Meta-Analysis of Case-Control and Cross-Sectional Studies. *Biomed Res Int*. 2021;2021: 6628923. doi: 10.1155/2021/6628923
18. Ionescu IC, Corbu CG, Tanase C, Ionita G, Nicula C, Coviltir V, Potop V, Constantin M, Codrici E, Mihai S, Popescu ID, Enciu AM, Dascalescu D, Burcel M, Ciuluvica R, Voinea LM. Overexpression of Tear Inflammatory Cytokines as Additional Finding in Keratoconus Patients and Their First Degree Family Members. *Mediators Inflamm*. 2018;2018: 4285268. doi: 10.1155/2018/4285268
19. Moura GS, Santos A, Cenedeze MA, Hiyane MI, Camara NOS, Barbosa de Sousa L, Augusto de Oliveira L. Increased lacrimal inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Mol Vis*. 2021;27: 656–665.
20. Fodor M, Vitalyos G, Losonczy G, Hassan Z, Pásztor D, Gogolák P, Kolozsvári BL. Tear Mediators NGF along with IL-13 Predict

- Keratoconus Progression. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(6): 1090–1101. doi: 10.1080/09273948.2020.1716024
21. Pinheiro-Costa J, Lima Fontes M, Luis C, Martins S, Soares R, Madeira D, Falcão-Reis F, Carneiro A. Serum inflammatory biomarkers are associated with increased choroidal thickness in keratoconus. *Sci Rep.* 2023;13(1): 10862. doi: 10.1038/s41598-023-37472-8
 22. Gomes IB, Ayo CM, Lopes AG, Kumano LS, de Faria Junior GM, de Almeida GC Jr, Castiglioni L, de Mattos LC, Brandão CC. Influence of interleukin 17 A and 17 F polymorphisms in keratoconus. *Mol Biol Rep.* 2021;48(11): 7165–7170. doi: 10.1007/s11033-021-06708-z
 23. Priyadarisani S, McKay TB, Sarker-Nag A, Karamichos D. Keratoconus in vitro and the key players of the TGF- β pathway. *Mol Vis.* 2015;21: 577–588.
 24. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р. Динамика локальных уровней трансформирующего фактора роста β у пациентов с дегенеративными заболеваниями роговицы при ультрафиолетовом кроссликинге коллагена. *Российский иммунологический журнал.* 2013;7(16): 372–376. [Bikbov MM, Shevchuk NE, Khalimov AR. Dinamika lokal'nykh urovnej transformiruyushchego faktora rosta β u pacientov s degenerativnymi zabolevaniyami rogovicy pri ultravioletovom krosslinkinge kollagena. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal.* 2013;7(16): 372–376. (In Russ.)]
 25. Soiberman U, Foster JW, Jun AS, Chakravarti S. Pathophysiology of Keratoconus: What Do We Know Today. *Open Ophthalmol J.* 2017;11: 252–261. doi: 10.2174/1874364101711010252
 26. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, Shen Y, Du J, Rubtsov YP, Rudensky AY, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing rogammat function. *Nature.* 2008;453: 236–240. doi: 10.1038/nature06878
 27. Maier P, Broszinski A, Heizmann U, Böhringer D, Reinhardau T. Active transforming growth factor- β 2 is increased in the aqueous humor of keratoconus patients. *Mol Vis.* 2007;13: 1198–1202
 28. Sarker-Nag A, Hutcheon AE, Karamichos D. Mitochondrial Profile and Responses to TGF- β Ligands in Keratoconus. *Curr Eye Res.* 2016;41(7): 900–907. doi: 10.3109/02713683.2015.1078361
 29. Lin Q, Zheng L, Shen Z. A novel variant in *TGF- β* causes keratoconus in a two-generation Chinese family. *Ophthalmic Genet.* 2022;43(2): 159–163. doi: 10.1080/13816810.2021.2015788
 30. Chai N, Stachon T, Berger T, Li Z, Seitz B, Langenbucher A, Szentmáry N. Short-Term Effect of Rose Bengal Photodynamic Therapy (RB-PDT) on Collagen I, Collagen V, NF- κ B, LOX, TGF- β and IL-6 Expression of Human Corneal Fibroblasts, *in vitro.* *Curr Eye Res.* 2024;49(2): 150–157. doi: 10.1080/02713683.2023.2276057
 31. Wang Y, Xu L, Wang S, Yang K, Gu Y, Fan Q, Wang Q, Zhu M, Guo K, Pang C, Ren S, Zhao D. A Hospital-Based Study on the Prevalence of Keratoconus in First-Degree Relatives of Patients with Keratoconus in Central China. *J Ophthalmol.* 2022;2022: 6609531. doi: 10.1155/2022/6609531
 32. Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, Nagarajan SA, Khamar P, Sethu S, D'Souza S. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(10): 2067–2074. doi: 10.4103/ijo. IJO_1191_19
 33. Kundu G, Shetty N, Shetty R, Khamar P, D'Souza S, Meda TR, Nuijts RMM, Narasimhan R, Roy AS. Artificial intelligence-based stratification of demographic, ocular surface high-risk factors in progression of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(5): 1882–1888. doi: 10.4103/IJO.IJO_2651_22
 34. Shetty R, Sureka S, Kusumgar P, Sethu S, Sainani K. Allergen-specific exposure associated with high immunoglobulin E and eye rubbing predisposes to progression of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(5): 399–402. doi: 10.4103/ijo. IJO_217_17
 35. Kallinikos P., Efron N. On the Etiology of Keratocyte Loss during Contact Lens Wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45: 3011–3020. doi: 10.1167/iov.04-0129
 36. Li Y, Ma X, Li J, Yang L, Zhao X, Qi X, Zhang X, Zhou Q, Shi W. Corneal Denervation Causes Epithelial Apoptosis Through Inhibiting NAD⁺ Biosynthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(10): 3538–3546. doi: 10.1167/iov.19-26909
 37. Yang T, Fan TJ, Xu B. Norfloxacin induces apoptosis and necroptosis in human corneal epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2020;66: 104868. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104868
 38. Yam GHF, Riau AK, Funderburgh ML, Mehta JS, Jhanji V. Keratoconus biology. *Exp Eye Res.* 2020;196: 108062. doi: 10.1016/j.exer.2020.108062
 39. Matthews FJ, Cook SD, Majid MA, Dick AD, Smith VA. Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Exp Eye Res.* 2007;84(6): 1125–1134. doi: 10.1016/j.exer.2007.02.013
 40. Shetty R, Vunnava KP, Dhamodaran K, Matalia H, Murali S, Jayadev C, Murugeswari P, Ghosh A, Das D. Characterization of Corneal Epithelial Cells in Keratoconus. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;8(1): 2. doi: 10.1167/tvst.8.1.2
 41. Hasby EA, Saad HA. Immunohistochemical expression of Fas ligand (FasL) and neprilysin (neutral endopeptidase/CD10) in keratoconus. *Int. Ophthalmol.* 2013;(33): 125–131. doi: 10.1007/s10792-012-9651-0
 42. Севостьянов Е.Н. Особенности патогенеза, современная диагностика и консервативное лечение кератоконуса: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Самара. 2003. 28 с. [Sevost'yanov E.N. Osobennosti patogeneza, sovremennaya diagnostika i konservativnoe lechenie keratokonusa: Abst diss. ... doct. med. nauk, 2003: 28. (In Russ.)]
 43. Vought R, Greenstein SA, Gelles J, Hersh PS. The Pathophysiology of Keratoconus. *Cornea.* 2024;doi: 10.1097/ICO.0000000000003585.
 44. Nakamura H, Riley F, Sakai H, Rademaker W, Yue BY, Edward DP. Histopathological and immunohistochemical studies of lenticules after epikeratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7): 841–846. doi: 10.1136/bjo.2004.054684
 45. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(2): 86–89. [Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of New Medical Technologies.* 2011;18(2): 86–89. (In Russ.)]
 46. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. Динамика уровня рибофлавина во влаге передней камеры глаза экспериментальных животных при стандартном насыщении стромы растворами для УФ кроссликинга роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(6): 29–35. [Bikbov MM, Shevchuk NE, Khalimov AR, Bikbova GM. Dinamika urovnya riboflavina vo vlage perednej kamery glaza eksperimental'nykh zhivotnykh pri standartnom насыщении стромы растворами для УФ кроссликинга роговицы. *Vestnik oftalmologii.* 2016;132(6): 29–35. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2016132629-35
 47. Борисова С.А., Коломойцева Е.М. Апоптоз: патогенетические и биорегуляторные механизмы гибели клетки в норме и при глазной патологии. *Вестник офтальмологии.* 2003;2: 50–53. [Borisova SA, Kolomojceva EM. Apoptoz: patogeneticheskie i bioregulyatornye mekhanizmy gibeli kletki v norme i pri glaznoj patologii. *Vestnik oftalmologii.* 2003;2: 50–53. (In Russ.)]
 48. Jurkiewicz T, Marty AS. Correlation between Keratoconus and Pollution. *Ophthalmic Epidemiol.* 2021;28(6): 495–501. doi: 10.1080/09286586.2021.1879173

Информация об авторах

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

Шевчук Наталья Евгеньевна, д.б.н., заместитель директора по науке Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8475-531X>

Халимов Азат Рашидович, д.б.н., заведующий научно-инновационным отделением Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

Гилемзянова Лейсан Ильшатовна, заведующая лабораторией экспериментальных исследований Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России <https://orcid.org/0000-0002-0583-013X>

Валишин Искандер Дамирович, врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России <https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

Information about the authors

Mukharram M. Bikbov, Dr. Sci. (Med.), Professor; director, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Natalia E. Shevchuk, Dr. Sci. (Biol.), deputy director for science, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8475-531X>

Azat R. Khalimov, Dr. Sci. (Biol.), head of the scientific and innovative department, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

Leysan I. Gilemzyanova, head of the laboratory of experimental research, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation <https://orcid.org/0000-0002-0583-013X>

Iskander D. Valishin, ophthalmologist of the 1st microsurgical department, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation <https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

Вклад авторов:

Бикбов М.М. – концепция и дизайн исследования.

Шевчук Н.Е. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Халимов А.Р. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Гилемзянова Л.И. – редактирование.

Валишин И.Д. – редактирование.

Authors' contribution:

Bikbov M.M. – concept and design of the study.

Shevchuk N.E. – concept and design of the study, writing, editing.

Khalimov A.R. – concept and design of the study, writing, editing.

Gilemzyanova L.I. – editing.

Valishin I.D. – editing.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

Financial transparency: The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflict of interest: None.

Поступила: 15.06.2024

Переработана: 5.07.2024

Принята к печати: 9.07.2024

Originally received: 15.06.2024

Final revision: 5.07.2024

Accepted: 9.07.2024



ПРЕДЛАГАЕТ

Устройство для ионофореза роговицы «ИОН»

Устройство предназначено для трансэпителиального насыщения стромы рибофлавином посредством ионофореза при выполнении УФ кросслинкинга роговицы.



Регистрационное удостоверение
№ РЗН 2019/8901



Применение устройства «ИОН» позволяет сохранять эпителий и дооперационную толщину роговицы.

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90 тел. +7 (347) 272-08-52 e-mail: niimarketing@yandex.ru www.ufaeyeinstitute.ru



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 617.7-001.6

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-46-49>

© Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Исрафилова Г.З., 2024

К вопросу о вывихе глазного яблока (обзор литературы)

А.Э. Бабушкин¹, О.И. Оренбуркина², Г.З. Исрафилова¹

¹Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕФЕРАТ

В данной обзорной статье представлен материал по вывиху глазного яблока, который является редким явлением в офтальмологической неотложной практике, вызывая сильный стресс у пациентов. Диагностика вывиха глазного яблока не вызывает трудностей, поскольку он виден невооруженным глазом. Основной целью лечения травматического и спонтанного вывиха глазного яблока должна являться как можно более ранняя репозиция вывихнутого глаза с целью сохранения зрительных функций и соответствующим медикаментозным обеспечением, в том числе для терапии возможных осложнений.

Неосложненный спонтанный вывих глазного яблока устранить, как правило, не трудно, и в большинстве случаев это не требует хирургического вмешательства. В ряде случаев все же возникает необходимость в проведении боковой тарзорафии, альтернативой которой служит орбитальная декомпрессия (особенно показана пациентам с экзофтальмом). Важно предотвратить рецидивы вывиха глазного яблока путем амбулаторного мониторинга таких пациентов, выявления и лечения основного, провоцирующего заболевания.

Ключевые слова: вывих глаза, выпадение глазного яблока, ранняя репозиция, орбитальная декомпрессия

Для цитирования: Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Исрафилова Г.З. К вопросу о вывихе глазного яблока (обзор литературы). Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 46–49. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-46-49>

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

Review

On the issue of eyeball dislocation

A.E. Babushkin¹, O.I. Orenburkina², G.Z. Israfilova¹

¹Ufa Research Institute, Ufa, Russia

²All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

ABSTRACT

This review article presents material on eyeball dislocation, which is a rare occurrence in ophthalmic emergency practice, causing severe stress in patients. Diagnosing a dislocated eyeball is not difficult, since it is visible to the naked eye. The main goal of treatment of traumatic and spontaneous dislocation of the eyeball should be the earliest possible reposition of the dislocated eye in order to preserve visual functions and appropriate medication, incl. for the treatment of possible complications. Uncomplicated spontaneous dislocation of the eyeball is usually not difficult to eliminate and in most cases does not require surgical intervention. In some cases, there is still a need for lateral tarsorrhaphy, an alternative to which is orbital decompression (especially indicated for patients with exophthalmos). It is important to prevent recurrences of eyeball dislocation by outpatient monitoring of such patients, identification and treatment of the underlying, provoking disease.

Key words: eye dislocation, eyeball prolapse, early reposition, orbital decompression

For quoting: Babushkin A.E., Orenburkina O.I., Israfilova G.Z. On the issue of eyeball dislocation. Point of view. East – West. 2024;11(3): 46–49. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-46-49>

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вывих, или выпадение, глазного яблока является редким явлением в офтальмологической практике (в отличие от людей, в ветеринарной практике, в частности среди собак и кошек, данная неотложная офтальмологическая патология является довольно распространенной) и визуально диагностируется как одностороннее выпячивание глазного яблока из полости глазницы за ее пределы. Вывих глазного яблока сопровождается быстрым развитием отека конъюнктивы и ретробульбарной клетчатки. Сокращение круговой мышцы еще больше смещает глазное яблоко кпереди, в результате чего оно оказывается зажатым за пределами век, что еще больше ограничивает его движения. Роговица, не смачиваясь слезой, быстро сохнет, теряет блеск и становится шероховатой. Зрачок при осмотре, как правило, сужен и не реагирует на свет [1, 2].

Возможно растяжение или даже разрыв (надрыв) или отрыв зрительного нерва (ЗН). Как известно, при нормальном расположении ЗН в глазнице его предохраняет от повреждения S-образный изгиб. Однако при вывихе глаза ЗН, по меньшей мере, растягивается, из-за чего возникает отек его оболочек и ретробульбарной ткани, приводящий к сдавлению нервных волокон, венозному застою в сетчатке, нарушению кровоснабжения, последующей ишемии и атрофии тканей. Повреждения ЗН, особенно с тяжелой его деформацией, – наиболее распространенный механизм, приводящий к полной потере зрения при неповрежденном, но сильно смещенном глазном яблоке. При этом степень указанных патологических изменений, включая потерю зрительных функций, часто вследствие атрофии ЗН, зависит от тяжести повреждения. Вследствие этого задержка с лечением увеличивает риск осложнений (отека, деформации ЗН и т.п.). Растянутая или перекрученная центральная артерия сетчатки может значительно нарушить кровоснабжение ЗН, увеличивая вероятность необратимой потери зрения. Состояние ЗН бывает трудно определить до операции, и для того, чтобы убедиться в его сохранности (по симптому непрерывности), целесообразно использовать сагиттальную компьютерную томографию [3].

Жалобы пациентов с выпадением глазного яблока заключаются в значительном (часто вплоть до светоощущения) снижении остроты зрения и сужении полей зрения, появлении болей, усиливающихся при движениях глаз, светобоязни, периодических вспышках света, даже при закрытых веках и ночью, невозможности сомкнуть веки на стороне пораженного глаза. Все это, естественно, сопровождается большим стрессом у пациента.

Выделяют травматический и спонтанный вывих глазного яблока. Травматический вывих может возникать после дорожно-транспортных происшествий, драки с переломом орбиты или как следствие родовой травмы со сдавливанием черепа [4–8]. Одним из видов травматического вывиха являются попытки самостоятельной энуклеации глазного яблока у пациентов с психическими заболеваниями [9]. Следует отметить и переломы орбиты, связанные с травматическим внутричерепным пролапсом глазного яблока, который встречается еще реже.

Во всех ранее зарегистрированных случаях данное состояние сопровождалось очень серьезным нарушением зрения, как правило, слепотой. Известны лишь единичные случаи травматического пролапса глазного яблока в переднюю черепную ямку, при котором пациенту удалось сохранить достаточно высокое зрение (0,6 через год после травмы) путем ранней, в течение 24 ч, репозиции [3]. К сожалению, и при смещении глазного яблока в верхнечелюстную пазуху восстановление остроты зрения, по данным литературы, обнаруживается только примерно в трети случаев, да и то при условии, что глазное яблоко было перемещено в тот же день после получения травмы [10].

При травматическом вывихе нередко диагностируют раневые изменения со стороны кожи век, околоорбитальной области и контузионные – в виде геморрагических осложнений (гифемы, гемофтальма) и отслойки сетчатки. От данных осложнений и сохранения жизнеспособности ЗН зависит исход данного состояния в отношении зрительных функций [1]. В научной литературе также есть сообщения о поражении зрительных функций при выпадении глаза вследствие развития такого осложнения, как оптическая нейропатия [11, 12].

Наиболее распространенным фактором риска, связанным со спонтанным вывихом глазного яблока (SGL), патогенез которого до конца не ясен, является его выпадение из-за неглубоких орбит (например, у афроамериканцев из-за более высокой вероятности их наличия в данной популяции) или ретробульбарных изменений (например, гипертрофии орбитального жира у пациентов с ожирением) [13]. При этом экзофтальм отмечается как наиболее распространенный предрасполагающий фактор вывиха глазного яблока, например, при эндокринных офтальмопатиях Грейвса (аутоиммунное воспалительное заболевание орбиты и периорбитальных тканей, характеризующееся втягиванием верхнего века, отставанием век, их отеком, конъюнктивитом и экзофтальмом) и Хашимото (гипертрофический вариант аутоиммунного тиреоидита) [14, 15].

Другими предрасполагающими к спонтанному вывиху глазного яблока факторами являются структурные аномалии, такие как гипоплазия скуловой кости, а также слабая поддерживающая фасция, перегородка орбиты, слабые экстраокулярные мышцы и синдром «опущенного века» в виде его птоза, сочетающегося с эпителиальной кератопатией и характерными изменениями конъюнктивы [13, 16, 17]. Другие описанные в научной литературе патологические процессы, при которых были зафиксированы спонтанные выпадения глазного яблока, включают состояния, при которых может повышаться внутриорбитальное давление или которых отличает наличие экзофтальма. В частности, речь идет о тяжелой каннабиноидной гиперемезии (в результате использования каннабиса – посевной конопли, из-за чего развиваются рвота, судороги, боли в животе и т.д.), хронической обструктивной болезни легких (при которой повышается внутригрудное давление), болезни Ангельмана (редкое генетическое заболевание, при котором отмечаются умственные и неврологические нарушения с приступами эпилепсии), болезни Кушинга, опухолях орбиты, гистиоцитозе X (системное заболевание, харак-

теризующееся образованием специфических гранулем с поражением кожи, кашлем и экзофтальмом), артериовенозных мальформациях (например, головного мозга – появление в нем патологических шунтирующих сосудов) [18, 19].

Более того, спонтанный вывих глазного яблока может быть также вызван, казалось бы, нетравматическими действиями с глазами, например, интенсивным их потиранием или манипуляцией с веками (выталкиванием за их естественные границы) во время установки контактных линз и даже развитием его у пациента, находившегося под общим наркозом, когда по завершении операции верхнее веко было отведено для исследования отека конъюнктивы [14, 18, 20].

Своевременное вправление глазного яблока необходимо для уменьшения вероятности осложнений со стороны ЗН. Неосложненный спонтанный вывих устранить, как правило, под местной анестезией, не трудно, и в большинстве случаев он не требует хирургического вмешательства. Перед этим очень важно снизить уровень тревоги и боли у пациента с помощью лекарственных препаратов. В ряде случаев все же возникает необходимость в проведении боковой тарзорафии, альтернативой которой служит орбитальная декомпрессия (особенно показана пациентам с экзофтальмом) [13].

Важно предотвратить рецидивы вывиха путем амбулаторного мониторинга таких пациентов, выявления и лечения основного, провоцирующего заболевания. При отсутствии явного фактора риска целесообразно назначить соответствующее обследование, например анализы для диагностики эндокринной офтальмопатии (в первую очередь щитовидной железы) и компьютерную томографию орбит [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вывих глазного яблока является редким событием, вызывая стресс не только у пациентов, но и беспокойство у незнакомых с ним медработников в отделении неотложной помощи, потому что многие из них не видели и не лечили его раньше. Диагностика пролапса глазного яблока не вызывает трудностей, поскольку вывих виден невооруженным глазом. Основной целью лечения должна являться как можно более ранняя репозиция вывихнутого глаза с целью сохранения зрительных функций и соответствующим медикаментозным обеспечением, в том числе для терапии возможных осложнений. А между тем знание процедуры осмотра глаза перед вправлением и самого вправления глазного яблока и ведения таких пациентов являются важнейшими элементами лечения данного состояния и профилактики рецидива, в частности, при спонтанном вывихе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yadete T, Isby I, Patel K, et al. Spontaneous globe subluxation: a case report and review of the literature. *Int J Emerg Med.* 2021;14, 74. doi: 10.1186/s12245-021-00398-x
2. Шилкин А.Г., Артюшина Ю.Ю., Павлова Т.Н., Лукашина У.Э. Выпадение глазного яблока. Десять главных вопросов и

- ответов. *Российский ветеринарный врач.* 2020;1: 25–30. [Shilkin AG, Artyushina YuYu, Pavlova TN, Lukashina UE. Pro-lapse of the eyeball. Ten main questions and answers. *Russian veterinarian.* 2020;1: 25–30. (In Russ.)] doi: 10.32416/2500-4379-2020-2020-1-25-30
3. Liu H, Hu S, Qin W. Traumatic prolapse of the globe into the anterior cranial fossa: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2020;20: 128. doi: 10.1186/s12886-020-01403-2
4. Roka N, Roka YB. Traumatic luxation of the eye ball with optic nerve transection following road traffic accident: report of two cases and brief review of literature. *Nep J Ophthalmol.* 2018;10(2). doi: 10.3126/nepjoph.v10i2.20031
5. Gupta H, Natarajan S, Vaidya S, et al. Traumatic eye ball luxation: a stepwise approach to globe salvage. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31(4). doi: 10.1016/j.sjopt.2017.06.001
6. Kosaki Y, Yumoto T, Naito H, et al. Traumatic globe luxation with complete optic nerve transection caused by heavy object compression. *Acta Medica Okayama.* 2018;72(1). doi: 10.18926/AMO/55669
7. Tok L, Tok OY, Argun TC, et al. Bilateral traumatic globe luxation with optic nerve transection. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;5(3). doi: 10.1159/000370043
8. Amaral MBF, Carvalho MF, Ferreira AB, Mesquita RA. Traumatic globe luxation associated with orbital fracture in a child: a case report and literature review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(S1):323–330. doi: 10.1007/s12663-013-0539-y
9. Bergua A, Sperling W, Kuchle M. Self-enucleation in drug-related psychosis. *Ophthalmologica.* 2002;216(4): 269–271. doi: 10.1159/000063852
10. Amaral MB, Nery AC. Traumatic globe dislocation into the paranasal sinuses: literature review and treatment guidelines. *J Craniofacial Surg.* 2016;44(5): 642–647.
11. Apostolopoulos M, Papaspiropoulos A, Damanakis A, Theodossiadis G, Moschos M. Bilateral optic neuropathy associated with voluntary globe luxation and floppy eyelid syndrome. *Archives of Ophthalmology.* 2004;122(10): 1555–1556. doi: 10.1001/archoph.122.10.1555
12. Mammo DA, Wang Y, Lee MS, Mokhtarzadeh A, Harrison AR, McClelland CM. Spontaneous globe luxation-induced optic neuropathy. *J Neur Ophthalmol.* 2021;41(1). doi: 10.1097/WNO.0000000000000912
13. Lumbreras-Fernández B, Sales-Sanz M, Contreras I, Alban-dea AR. Orbital decompression for the treatment of spontaneous globe luxations. *Orbit.* 2015;34(4): 201–205. doi: 10.3109/01676830.2015.1022661
14. Kunesch JC, Katz SE. Spontaneous globe luxation associated with contact lens placement. *CLAO J.* 2002;28(1): 2–4.
15. Reyniers R, Paridaens D. Spontaneous globe luxation and floppy eyelid syndrome in a patient with Hashimoto's disease. *Eye.* 2007;21(2): 303–304. doi: 10.1038/sj.eye.6702567
16. Ezra DG, Derriman L, Mellington FE, Jayaram H, Badia L. Spontaneous globe luxation associated with shallow orbits and floppy eyelid syndrome. *Orbit.* 2008;27(1): 55–58. doi: 10.1080/01676830601174593
17. Kumar MA, Srikanth K, Pandurangan R. Spontaneous globe luxation associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(4): 324–325. doi: 10.4103/0301-4738.98720
18. Zeller J, Murray SB, Fisher J. Spontaneous globe subluxation in a patient with hyperemesis gravidarum: a case report and review of the literature. *J Emerg Med.* 2007;32(3): 285–287. doi: 10.1016/j.jemermed.2006.12.012
19. Ortega-Evangelio L, Navarrete-Sanchis J, Williams BK, Tomas-Torrent JM. Spontaneous globe luxation in iatrogenic Cushing syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(10). doi: 10.1007/s00417-015-3126-8
20. Clendenen S, Kostick D. Ocular globe luxation under general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia.* 2008;107(5): 1630–1631. doi: 10.1213/ane.0b013e3181839262

Информация об авторах

Бабушкин Александр Эдуардович, д.м.н., заведующий отделом научных исследований и разработок Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>,

Оренбургкина Ольга Ивановна, д.м.н., директор Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Исрафилова Гульнара Зуфаровна, к.м.н., заведующая 2 м/о отделением Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, israfilova_gulnara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6180-115X>

Information about the authors

Aleksandr E. Babushkin, Doctor of medical sciences, head of the department of research and development organization of the Ufa Eye Research Institute, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>,

Olga I. Orenburkina, Doctor of Science, Director of Russian Center for Eye and Plastic Surgery, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>,

Gulnara Z. Israfilova, Candidate of medical sciences, head of the 2nd undergraduate department of the Ufa Eye Research Institute, israfilova_gulnara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6180-115X>

Вклад авторов:

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

Оренбургкина О.И. – редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Исрафилова Г.З. – редактирование.

Author's contribution:

Babushkin A.E. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text.

Orenburkina O.I. – editing, final approval of the version to be published.

Israfilova G.Z. – editing.

Финансирование: Автор не получала конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторе.

Funding: The author did not receive a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflicts of interests: None.

Поступила: 12.04.2024

Переработана: 15.04.2024

Принята к печати: 19.04.2024

Originally received: 12.04.2024

Final revision: 15.04.2024

Accepted: 19.04.2024



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, тел (347) 272-37-75, <http://www.ufaeyeinstitute.ru>

Научно-образовательное отделение

**ПРИГЛАШАЕМ НА WETLAB
ПО ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ
В НОВОМ ФОРМАТЕ:**



02.12.2024 – 06.12.2024 (лекции онлайн)

09.12.2024 – 13.12.2024 (практика 1 группа)

16.12.2024 – 20.12.2024 (практика 2 группа)

По окончании обучения на рабочем месте выдаются документы установленного образца.

Заявки на обучение принимаются по тел./факсу (347) 272-33-61, по электронной почте: obrotdel@yandex.ru, по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. Форма заявки, перечень документов для обучения и др. информация находится на сайте Уфимского НИИ глазных болезней в разделе «Образование».

Лицензия на право ведения образовательной деятельности рег. № 2272 от 15.07.2016, выдана Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки.



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 616-053.3-078

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-50-54>

© Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., 2024

Микробиота глазной поверхности: методы исследования и современные представления о взаимосвязи дисбиоза кишечника и офтальмопатологии

М.М. Бикбов¹, О.И. Оренбуркина², А.Э. Бабушкин¹

¹Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕФЕРАТ

Микробиота (МБТ) глазной поверхности (ГП), которая включает роговицу и конъюнктиву и характеризуется сравнительно низким разнообразием микробиома, играет важнейшую защитную роль в противостоянии инвазии болезнетворных микроорганизмов, оказывая при этом существенное влияние на иммунологическую активность и барьерный, по отношению к внешней среде, эффект. На МБТ ГП могут влиять как условия окружающей среды, пол, вредные привычки, лечение антибиотиками и др., так и возраст человека. При нарушении барьерных функций и иммунного статуса может развиваться офтальмопатология. В настоящее время наряду с культуральными методами исследования МБТ ГП применяются молекулярно-генетические методы (ПЦР-диагностика, хроматография, секвенирование и метагеномика). Новейшие методы, например, такие как секвенирование бактериальной 16S рРНК и особенно метагеномное секвенирование, позволяют наиболее полно выявить разнообразие МБТ ГП.

Оказалось, что в МБТ ГП в норме более 80% всех микроорганизмов, независимо от используемого метода исследования, составляют в убывающем порядке типы *Proteobacteria* (64%), *Actinobacteria* и *Firmicutes*. В наиболее населенном микроорганизмами кишечнике преобладают анаэробные виды бактерий, а первые три ранговые места занимают *Firmicutes* (49–76%) и в меньшей степени *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Есть основания полагать, что, по крайней мере, некоторые глазные заболевания имеют тесную связь с нарушением МБТ кишечника и/или ГП. В частности, к такой офтальмопатологии относится синоним синдром «сухого глаза», блефариты, конъюнктивиты, кератиты, трахома, иридоциклиты, глаукома, диабетическая ретинопатия, дегенерация макулы и некоторые др.

Дальнейшее исследование МБТ ГП для понимания роли микроорганизмов в норме и патологии позволят открыть новые пути не только диагностики и лечения офтальмологических заболеваний, но их профилактики.

Ключевые слова: микробиота, глазная поверхность, секвенирование, культуральные и молекулярно-генетические методы исследования, дисбиоз кишечника, офтальмопатология.

Для цитирования: Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э. Микробиота глазной поверхности: методы исследования и современные представления о взаимосвязи дисбиоза кишечника и офтальмопатологии. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 50–54. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-50-54>

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

Review

Microbiota of the ocular surface: research methods and modern ideas about the relationship between intestinal dysbiosis and ophthalmopathology

М.М. Bikbov¹, O.I. Orenburkina², A.E. Babushkin¹

¹Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

²All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

ABSTRACT

The microbiota (OMT) of the ocular surface (OS), which includes the cornea and conjunctiva and is characterized by relatively low diversity, plays a critical protective role in resisting the invasion of pathogens, while having a significant impact on the immunological activity and barrier effect in relation to the external environment. MBT HP can be influenced by environmental conditions, gender, bad habits, antibiotic treatment, etc., as well as a person's age. If barrier functions and immune status are impaired, ophthalmopathology may develop. Currently, along with cultural methods for studying MBT HP, molecular genetic methods (PCR diagnostics, chromatography, sequencing and metagenomics) are used. The latest meth-

ods, for example, sequencing of bacterial 16S rRNA and especially metagenomic sequencing, allow the most complete identification of the diversity of MBT HP.

It turned out that in MBT HP, normally more than 80% of all microorganisms, regardless of the method used, are, in descending order, the types *Proteobacteria* (64%), *Actinobacteria* and *Firmicutes*. In the intestine, which is most populated by microorganisms, anaerobic species of bacteria predominate, and the first three ranking places are occupied by *Firmicutes* (49–76%) and, to a lesser extent, *Bacteroidetes* and *Proteobacteria*. There is reason to believe that at least some eye diseases are closely related to intestinal dysfunction and/or GP. In particular, such ophthalmopathy includes synonymous dry eye syndrome, blepharitis, conjunctivitis, keratitis, trachoma, iridocyclitis, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and some others. Further studies of MBT GP to understand the role of microorganisms in health and pathology will open up new ways not only for the diagnosis and treatment of ophthalmological diseases, but also for their prevention.

Key words: *microbiota, ocular surface, sequencing, cultural and molecular genetic research methods, intestinal dysbiosis, ophthalmopathy.*

For quoting: Bikbov M.M., Orenburkina O.I., Babushkin A.E. Microbiota of the ocular surface: research methods and modern ideas about the relationship between intestinal dysbiosis and ophthalmopathy. Point of view. East – West. 2024;11(3): 50–54. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-50-54>

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

Микрофлора глазной поверхности играет важнейшую защитную роль в противостоянии инвазии болезнетворных микроорганизмов, оказывая при этом существенное влияние на иммунологическую активность и барьерный (по отношению к внешней среде) эффект. Как известно, орган зрения у человека имеет различные виды защиты от воздействия факторов внешней среды, начиная от механической (удаление с глазной поверхности нежелательных элементов в процессе моргания) и химической («очистение» ее с помощью слезы, содержащей антимикробные вещества типа лизоцима, лактоферрина и др.) до иммунологической (за счет секреторного иммуноглобулина А и факторов комплемента в слезе).

Кроме того, важнейшая роль принадлежит и комменсальным микроорганизмам, колонизирующим поверхность глаза, которые представляют совокупность представителей нормальной микрофлоры, помогающей иммунной системе определять патогенные микробы. Отсутствие реакции воспаления на облигатные непатогенные бактерии, постоянно присутствующие в том или ином отделе организма, свидетельствует об уникальном иммунном ответе эпителия глазной поверхности, носящим врожденный характер. Именно он поддерживает существование совокупности резидентных микроорганизмов. Их сообщество, которое населяет помимо глазной поверхности, кожу и слизистые оболочки желудочно-кишечного и легочного тракта, а также полости носа и рта, органы мочеполовой системы, называется микробиотой (МБТ) [1–4].

Важно, что офтальмопатология развивается только в случае нарушения барьерных функций и иммунного статуса, тогда как нормальная МБТ глаза с более или менее стабильным и сравнительно низким разнообразием микробиома не приводит к заболеванию. С другой стороны, микроорганизмы-сапрофиты повышают устойчивость глазной поверхности к бактериям-патогенам. Например, в эксперименте было установлено, что после того как местные инстилляции антибиотиков устраняли *Corynebacterium mastiditis* (тип *Actinobacteria*), которые являлись частью нормальной МБТ глазной поверхности, последняя становилась восприимчивой к инфекциям, в частности таким, как *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Рост микробов с помощью вначале применяемого бактериологического посева на питательные среды

(традиционным методом культивирования) выявлялась не более чем в половине всех случаев, что объяснялось малым разнообразием количественного и качественного состава бактерий на глазной поверхности и неспособностью данного метода обеспечить подходящую питательную среду для их роста. Исследованные образцы содержали бактерии родов *Staphylococcus* (тип *Firmicutes*), *Corynebacteria* и *Propionibacteria* (тип *Actinobacteria*) [3, 5–7].

Культуральные исследования свидетельствуют о том, что на поверхности органа зрения, как, впрочем, на любой поверхности кожи и слизистых оболочках нашего организма, существует микрофлора из различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Причем комменсальными родами, колонизирующими глазную поверхность сразу после рождения, являются грамположительные микроорганизмы, а именно *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Micrococcus*, хотя грамотрицательные бактерии (в частности, *Haemophilus* и др.) также могут иметь место на здоровой поверхности глаза [8, 9]. В течение жизни человека под влиянием множества факторов эта ситуация может измениться, например, в результате лечения антибиотиками, после перенесенных инфекций и пр. Необходимо сказать, что на МБТ поверхности глаза могут влиять условия окружающей среды, пол, вредные привычки и т.д., но возраст является наиболее значимым фактором [2].

В современных условиях отдается предпочтение исследованию МБТ молекулярно-генетическими методами, которые позволяют быстро и со значительно более высокой точностью идентифицировать различные микроорганизмы. К ним относятся: ПЦР-диагностика, хроматография, секвенирование и метагеномика. С помощью секвенирования определяют нуклеотидные последовательности маркерных генов, например 16S рРНК у бактерий или всего генома, – полногеномное секвенирование, позволяющее идентифицировать родовую принадлежность микроба. Метагеномные исследования дают наиболее полную информацию о функциональном влиянии МБТ на организм человека и обо всех генах в сообществе микробов, что позволяет определять ее патогенетическую роль при различных заболеваниях. Использование методов секвенирования позволило описать 221 вид бактерий, обитающих на поверхности

глаз, которые были разделены на 59 различных родов, причем 12 родов были повсеместно распространены среди всех обследованных людей [10].

В последние годы все большее значение завоевывает иммунодиагностика, в частности, методики геномного секвенирования ДНК. Микробиом – это совокупность генов микроорганизмов в организме человека. Генетическая информация у бактерий хранится в форме последовательности нуклеотидов ДНК, а гены представляют собой ее дискретные участки, которые отличаются числом и специфичностью. Новейшее поколение методов молекулярной биологии, в частности таких, как секвенирование бактериальной *16S* рРНК и особенно метагеномное секвенирование, позволяет наиболее полно выявить разнообразие микробиоты глазной поверхности и расширить список наиболее распространенных родов, выделяемых культуральными методами, которые постоянно тоже совершенствуются. При этом нужно иметь в виду, что микроорганизмы, которые можно классически культивировать, имеют относительно небольшой удельный вес (не более 30–50%), к тому же существует определенная доля трудно- и даже некультивируемых бактерий [3].

Бактерии, как уже упоминалось выше, являются первичными колонизаторами здоровой поверхности глаза с тремя преобладающими (независимо от среды, используемого метода и др.) типами: *Proteobacteria* (64%), *Actinobacteria* (19,6%) и *Firmicutes* (3,9%), которые составляют более 87% всех микроорганизмов. При этом было выделено так называемое «ядро микробиоты» – бактериальные виды, в большом количестве обнаруженные у всех обследованных лиц; бактерии видов *Pseudomonas*, *Bradyrhizobium*, *Acinetobacter* и *Brevundimonas* типа *Proteobacteria*, видов *Propionibacterium* и *Corynebacterium* типа *Actinobacteria* и видов *Staphylococcus* и *Streptococcus* типа *Firmicutes* [11, 12]. Хотя нужно отметить, что состав основной МБТ поверхности глаза до сих пор вызывает серьезные споры. Например, по данным другого исследования, выявленными микроорганизмами оказались *Pseudomonas*, *Bradyrhizobium*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Brevundimonas*, *Staphylococcus*, *Aquabacterium*, *Sphingomonas* и *Streptococcus*. На сегодняшний день данные метагеномного секвенирования свидетельствуют о том, что на здоровой поверхности глаза на уровне рода преобладают *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и коагулазонегативный *Staphylococcus* [13]. Ценность данного исследования состоит в том, что в нем использованы 3 метода обследования одних и тех же пациентов: помимо культурального и глубокого секвенирования, проводилось еще и репрезентативное карiotипирование биомов. По другим данным, подавляющее большинство микрофлоры представлено помимо *Corynebacterium* и *Acinetobacter*, еще и *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Streptococcus* и др. [14].

Известно, однако, что наиболее значимым местом обитания микробов является кишечник с его комменсальной МБТ (на нее приходится около 60% всех бактерий, колонизирующих тело человека), где преобладают анаэробные виды бактерий, а первые места занимают *Firmicutes* (49–76%) и в меньшей степени *Bacteroidetes* и особенно *Proteobacteriu* (распределение бактерий зависит от человека и воздействия многих факторов). При

этом некоторые из них условно-патогенны и способны при неблагоприятных условиях привести к дисбиозу (или дисбактериозу, т.е. дисбалансу комменсальных кишечных микроорганизмов) и повлиять на развитие ряда заболеваний у человека [15–17]. В частности, есть мнение об активном участии в формировании МБТ иммунной системы человека [18]. Например, в настоящее время установлено, что дисбиоз, помимо воспалительных заболеваний кишечника, может приводить к раку толстой кишки, ожирению, сахарному диабету, болезни Альцгеймера, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме и т.д. [19–26]. Что же касается глазных заболеваний, то их связь с дисбиозом не исключается при различной офтальмопатологии, в частности, при роговично-конъюнктивальном синдроме (синоним – синдром «сухого глаза», ССГ), блефаритах, конъюнктивитах, кератитах, трахоме (поскольку факторы, влияющие на образование слезной жидкости, могут изменять МБТ глазной поверхности из-за чего, например, *Bacillus* spp., *Klebsiella oxytoca* выявляются лишь при ССГ), иридоциклитах, глаукоме, диабетической ретинопатии, дегенерации макулы и некоторых других [27–37].

Необходимо отметить и тот факт, что полученные многочисленные данные о составе МБТ глазной поверхности в норме и при различной патологии очень разнообразны, а порой и противоречивы. Причины, объясняющие это обстоятельство, абсолютно точно неизвестны, в частности, в какой степени микроорганизмы могут быть привнесены, поскольку очень сложно исключить риск непреднамеренного попадания бактерий извне.

Таким образом, в настоящее время есть основания полагать, что офтальмопатология, по крайней мере некоторые глазные заболевания, имеет тесную связь с нарушением МБТ кишечника и/или глазной поверхности. Есть еще много нерешенных вопросов, в частности, механизмы, участвующие в регуляции кишечника и глаз, еще выяснены не полностью. Но в то же время они представляют потенциальную возможность для разработки новых подходов к диагностике и лечению (диета, применение пре-, про- и метабитиков и т.д.) ряда глазных заболеваний [36]. Дальнейшие исследования МБТ глазной поверхности покажут реальную перспективу возможности ее использования в качестве не только терапевтической, но и профилактической цели при лечении заболеваний глаз. Например, изменения МБТ, непосредственно влияя на виды микроорганизмов глазной поверхности, могут изменять показатели риска развития послеоперационного эндофтальмита, а знание ее состава может оказать неоценимую помощь в выборе наиболее эффективных антибиотиков для профилактики и лечения внутриглазной инфекции [38].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ueta M, Kinoshita S. Innate immunity of the ocular surface. *Brain Res Bull.* 2010 Feb 15;81(3–3): 219–228. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.10.001
2. Lu LJ, Liu J. Human Microbiota and Ophthalmic Disease. *Yale J Biol Med.* 2016 Sep;89(3): 325–330.
3. Резбаева Г.Н., Оренбуркина О.И., Гимранова И.А., Бабушкин А.Э. О микробиоме глазной поверхности. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;10(3): 38–44. [Rezbayeva GN,

- Orenburkina OI, Gimranova IA, Babushkin AE. O microbiome glaznoy poverkhnosti. Tochka zreniya. Vostok – Zapad. 2023;10(3): 38–44. (In Russ.)] doi: 10.25276/2410-1257-2023-3-38-44
4. Kugadas A, Wright Q, Geddes-McAlister J, Gadjeva M. Role of microbiota in strengthening ocular mucosal barrier function through secretory IgA. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(11): 4593–4600. doi: 10.1167/iovs.17-22119
 5. Cabuoto KM, Banerjee S, Miller D, Galor A. Composition and Comparison of the Ocular Surface Microbiome in Infants and Older Children. Translational Vision Science & Technology. 2018;7(6): 16. doi: 10.1167/tvst.7.6.16
 6. Ozkan J, Willcox MD. The Ocular Microbiome: Molecular Characterization of a Unique and Low Microbial Environment. Current Eye Research. 2019;44(7): 685–694. doi: 10.1080/02713683.2019.1570526
 7. Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA, et al. Current Evidence on the Ocular Surface Microbiota and Related Diseases. Microorganisms. 2020;8(7): 1033. doi: 10.3390/microorganisms8071033
 8. Miller D, Iovieno A. The role of microbial flora on the ocular surface. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(5): 466–470. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283303e1b
 9. Wu T, Mitchell B, Carothers T, Coats D, Brady-McCreery K, Paysse E, Wilhelmus K. Molecular analysis of the pediatric ocular surface for fungi. Curr Eye Res. 2003;26(1): 33–36. doi: 10.1076/ceyr.26.1.33.14253
 10. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, Revanna KV, Gao X, Antonopoulos DA, Slepak VZ, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(8): 5408–5413. doi: 10.1167/iovs.10-6939
 11. Zhou Y, Holland MJ, Makalo P, Joof H, Roberts CH, Mabey DC, Bailey RL, Burton MJ, Weinstock GM, Burr SE. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: A case control study. Genome Med. 2014;6(11): 99. doi: 10.1186/s13073-014-0099-x
 12. Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. Clin Microbiol Infect. 2016;22(7): 643.e7–643.e12. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.008
 13. Doan T, Akileswaran L, Andersen D, Johnson B, Ko N, Shrestha A, et al. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(13): 5116–5126. doi: 10.1167/iovs.16-19803
 14. Ozkan J, Nielsen S, Diez-Vives C, Coroneo M, Thomas T, Willcox M. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome. Sci Rep. 2017;7(1): 9880. doi: 10.1038/s41598-017-10494-9
 15. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека: российский и зарубежный опыт. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018;11(1): 175–180. [Yudin SM, Yegorova AM, Makarov VV. Analiz mikrobioty cheloveka: rossiyskiy i zarubezhnyy opyt. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2018;11(1): 175–180. (In Russ.)]
 16. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продеус А.П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(4–5): 36–43. [Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, Abdullaeva GD, Prodeus AP. Gut microbiota as a separate body system. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2019;8(4): 36–43. (In Russ.)] doi: 10.17116/dok-gastro2019804-136
 17. Резбаева Г.Н., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Гимранова И.А. Связь развития и прогрессирования различной офтальмопатологии с состоянием микробиома кишечника. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2023;23(4): 219–223. [Rezbaeva GN, Babushkin AE, Orenburkina OI, Gimranova IA. The relationship between the development and progression of various ophthalmopathologies and the state of the intestinal microbiome. RMJ. Clinical ophthalmology. 2023;23(4): 219–223. (In Russ.)] doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-8
 18. Suriguga S, Luangmonkong T, Mutsaers HAM, Groothuis GMM, Olinga P. Host microbiota dictates the proinflammatory impact of LPS in the murine liver. Toxicol In Vitro. 2020;67: 104920. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104920
 19. Kinross JM, von Roon AC, Holmes E, Darzi A, Nicholson JK. The human gut microbiome: Implications for future health care. Curr Gastroenterol Rep. 2008;10(4): 396–403. doi: 10.1007/s11894-008-0075-y
 20. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of gut microbiota in nutrition and health. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(10): 577–589. doi: 10.1038/nrgastro.2012.156
 21. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2012;7: 99–122. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421
 22. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck AM, Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. Diabetologia. 2015 Oct;58(10): 2206–2217. doi: 10.1007/s00125-015-3712-7
 23. Petrov VA, Saltykova IV, Zhukova IA, et al. Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease. Bull Exp Biol Med. 2017;162(6): 734–737. doi: 10.1007/s10517-017-3700-7
 24. Бабаев Э.А., Балмасова И.П., Мкртумян А.М., Кострюкова С.Н., Вахитова Е.С., Ильина Е.Н., Царев В.Н., Габитов А.Г., Арутюнов С.Д. Метагеномный анализ микробиоты зубодесневой борозды и патогенез пародонтита, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа. 2017;163(6): 682–686. [Babaev EA, Balmasova IP, Mkrtyunyan AM, Kostryukova SN, Vakhitova ES, Ilyina EN, Tsarev VN, Gabibov AG, Arutyunov SD. Metagenomic analysis of the microbiota of the periodontal sulcus and the pathogenesis of periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus. 2017;163(6): 682–686. (In Russ.)]
 25. Leustean AM, Ciocoiu M, Sava A, Costea CF, Floria M, Tarniceriu CC, Tanase DM. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications. J Diabetes Res. 2018;2018: 5205126. doi: 10.1155/2018/5205126
 26. Kasselmann LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. Atherosclerosis. 2018;271: 203–213. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036
 27. Ferreri AJ, Dolcetti R, Magnino S, Doglioni C, Ponzoni M. Chlamydial infection: the link with ocular adnexal lymphomas. Nat Rev Clin Oncol. 2009 Nov;6(11): 658–669. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.147
 28. de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, Bian F, Moore QL, Corbiere S, Streckfus CF, Hutchinson DS, Ajami NJ, Petrosino JF, Pflugfelder SC. Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in sjögren syndrome. Sci Rep. 2016;6: 23561. doi: 10.1038/srep23561
 29. Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, Berger LE, Leichtle AB, Largiadèr CR, Fiedler GM, Wolf S. Association of the intestinal microbiome with the development of neovascular age-related macular degeneration. Sci Rep. 2017;7: 40826. doi: 10.1038/srep40826
 30. Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(12): 704–713. doi: 10.1038/s41584-018-0097-2
 31. Tsigalou C, Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Current insights in microbiome shifts in sjögren's syndrome and possible therapeutic interventions. Front Immunol. 2018;9: 1106. doi: 10.3389/fimmu.2018.01106
 32. Zaheer M, Wang C, Bian F, Yu Z, Hernandez H, de Souza RG, Simmons KT, Schady D, Swennes AG, Pflugfelder SC, Britton RA, de Paiva CS. Protective role of commensal bacteria in Sjögren Syndrome. J Autoimmun. 2018;93: 45–56. doi: 10.1016/j.jaut.2018.06.004

33. Rinninella E, Mele MC, Merendino N, Cintoni M, Anselmi G, Caporossi A, Gasbarrini A, Minnella AM. The role of diet, micronutrients and the gut microbiota in age-related macular degeneration: new perspectives from the gut-retina Axis. *Nutrients*. 2018;10(11): E1677. doi: 0.3390/nu10111677
34. Zhang Y, Zhou X, Lu Yi. Gut microbiota and derived metabolomic profiling in glaucoma with progressive neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12: 968992. doi: 10.3389/fcimb.2022.968992
35. Chakravarthy SK, Jayasudha R, Ranjith K, Dutta A, Pinna NK, Mande SS, Sharma S, Garg P, Murthy SI, Shivaji S. Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal Keratitis patients. *PLoS One*. 2018;13(6): e0199640.
36. Napolitano P, Filippelli M, Davinelli S, Bartollino S, dell'Omo R, Costagliola C. Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1): 750–761. doi: 10.1080/07853890.2021.1925150
37. Pezzino S, Azienda MS, Cannizzaro O, et al. Microbiome Dysbiosis: A pathological Mechanism at the Intersection of Obesity and Glaucoma. *January International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2): 1166. doi: 10.3390/ijms24021166
38. Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, et al. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7(7): CD006364. doi: 10.1002/14651858.CD006364.pub2

Информация об авторах

Бикбов Мухаррам Мухтарамович, д.м.н., профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, eye@anrb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Оренбуркина Ольга Ивановна, д.м.н., директор Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Бабушкин Александр Эдуардович, д.м.н., заведующий отделом организации научных исследований и разработок Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Information about the authors

Mukharram M. Bikbov, Doctor of Science, Professor, Director of the Ufa Eye Research Institute, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Olga Ivanovna Orenburkina, Doctor of Science, Director of Russian Center for Eye and Plastic Surgery, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Aleksandr Eduardovich Babushkin, Doctor of Science, head of the department of research and development organisation of the Ufa Eye Research Institute, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Вклад авторов:

Бикбов М.М. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, консультирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Оренбуркина О.И. – редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Бабушкин А.Э. – написание текста.

Author's contribution:

Bikbov M.M. – substantial contribution to the concept and design of the work, consulting, final approval of the version to be published.

Orenburkina O.I. – editing, final approval of the version to be published.

Babushkin A.E. – writing the text.

Финансирование: Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет – 2030).

Funding: This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflicts of interests: None.

Поступила: 08.05.2024

Переработана: 27.06.2024

Принята к печати: 05.07.2024

Originally received: 08.05.2024

Final revision: 27.06.2024

Accepted: 05.07.2024



СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORT

Case report

УДК 617.753.2

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-55-59>

© Mehmet Omer Kiristioglu, Gamze Ucan Gunduz, Songul Seyis, Ozgur Yalcinbayir, Oner Gelisken, 2024

Clinical Profile and Outcomes of Three Patients Intrapapillary Hemorrhage with Adjacent Peripapillary Subretinal Hemorrhage: A Case Series

Mehmet Omer Kiristioglu¹, Gamze Ucan Gunduz¹, Songul Seyis¹, Ozgur Yalcinbayir¹, Oner Gelisken²

¹Bursa Uludag University School of Medicine, Bursa, Turkey

²Bursa Private Jimer Hospital, Bursa, Turkey

ABSTRACT

Objective. This case series aims to elucidate the clinical presentation, diagnostic imaging, and outcomes associated with intrapapillary hemorrhage with adjacent peripapillary subretinal hemorrhage (IHAPSH), highlighting the importance of recognizing this syndrome in young myopic individuals.

Material and methods. We conducted a single-center, retrospective, observational case series including three patients diagnosed with IHAPSH over the past seven years. Diagnostic modalities included cycloplegic refraction, fundus fluorescein angiography and photographs, optical coherence tomography (OCT), ultrasonography, and visual field testing.

Results. The study involved six eyes from three female patients aged 12 to 46. Two exhibited acute and one subacute visual symptoms. Myopic refraction ranged from -1.5 to -6.50 diopters, and initial visual acuity varied from 1.0 to counting fingers at 1 meter. Biomicroscopy showed no significant findings. OCT revealed peripapillary subretinal hemorrhages in two eyes and subretinal hemorrhage at the optic disk in another. Preretinal hemorrhage was also observed. Ultrasonography detected slight elevation at the optic disk head; no drusen were found. All hemorrhages resolved spontaneously without sequelae.

Conclusion. Hemorrhages resolved spontaneously in all cases, affirming IHAPSH's benign nature. Advanced imaging provided accurate diagnoses, distinguishing IHAPSH from others and emphasizing conservative management. No chronic sequelae were noted, and differential diagnosis prevented unnecessary treatments.

Key words: myopia, optic disk, intrapapillary hemorrhage, peripapillary subretinal hemorrhages

For quoting: Mehmet Omer Kiristioglu, Gamze Ucan Gunduz, Songul Seyis, Ozgur Yalcinbayir, Oner Gelisken. Clinical Profile and Outcomes of Three Patients Intrapapillary Hemorrhage with Adjacent Peripapillary Subretinal Hemorrhage: A Case Series. Point of view. East – West. 2024;11(3): 55–59. doi. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-55-59>

Corresponding author: Mehmet Omer Kiristioglu, momerkiristioglu@gmail.com

Клинический случай

Клиническая картина и исход кровоизлияния на диске зрительного нерва и перипапиллярного субретиального кровоизлияния у трех пациентов с миопией

Мехмет Омер Киристиоглу¹, Гамзе Учан Гюндюз¹, Сонгул Сейис¹, Озгур Йалчынбайыр¹, Онерн Гелишкен²

¹Школа медицины Университета Бурса Улудаг, Бурса, Турция

²Госпиталь Джимер, Бурса, Турция

РЕФЕРАТ

Введение. Представлены случаи из практики с описанием клинической картины, диагностических признаков и исходов, обусловленных кровоизлиянием на диске зрительного нерва – интрапапиллярной геморрагией с прилегающим перипапиллярным субретиальным кровоизлиянием (синдром IHAPSH) у молодых людей с близорукостью.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ наблюдений у пациентов с диагнозом IHAPSH за последние 7 лет. Диагностические методы включали циклоплегическую рефракцию, флуоресцентную ангиографию и фотографии глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ), ультразвуковое исследование и определение полей зрения. В исследование были включены 3 пациента (6 глаз) в возрасте от 12 до 46 лет. Миопическая рефракция варьировала от $-1,5$ до $-6,50$ дптр, а исходная острота зрения – от 1,0 до счета пальцев на расстоянии 1 м.

Результаты. У двух пациентов наблюдались острые и у одного подострые нарушения зрительных функций. Биомикроскопическое исследование глаз не показало существенных отклонений. По данным ОКТ были выявлены перипапиллярные субретиальные кровоизлияния и субретиальные кровоизлияния в диск зрительного нерва на парном глазу. Также наблюдались признаки преретиального кровоизлияния. Ультразвуковое исследование выявило небольшую проминенцию головки диска зрительного нерва; друз не обнаружено. Все кровоизлияния разрешились спонтанно, без последствий.

Заключение: Кровоизлияния рассасывались спонтанно во всех случаях, подтверждая доброкачественный характер синдрома IHAPSH. Более детальная оценка на основании объективных исследований позволила провести точную диагностику, дифференцирующую синдром IHAPSH от другой патологии, подчеркивая отсутствие необходимости консервативного лечения. Каких-либо вторичных хронических последствий отмечено не было, а дифференциальная диагностика позволила избежать необоснованного вмешательства и дополнительной терапии.

Ключевые слова: миопия, диск зрительного нерва, перипапиллярные субретинальные кровоизлияния, синдром IHAPSH

Для цитирования: Мехмет Омер Киристиоглу, Гамзе Учан Гюндюз, Сонгул Сейис, Озгур Йалчынбайыр, Онерн Гелишкен. Клиническая картина и исход кровоизлияния на диске зрительного нерва и перипапиллярного субретинального кровоизлияния у трех пациентов. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 55–59. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-55-59>

Автор, ответственный за переписку: Мехмет Омер Киристиоглу, momerkiristioglu@gmail.com

INTRODUCTION

Intrapapillary hemorrhage with adjacent peripapillary subretinal hemorrhage (IHAPSH) syndrome, first identified in 1975, is a rare, benign condition predominantly observed in myopic eyes with tilted disks. This syndrome is characterized by acute onset of non-specific visual impairment, floaters, and scotoma [1]. IHAPSH is characterized by a tilted optic disc, mixed types of bleeding, good visual acuity, benign prognosis, and rare recurrence [2]. Most cases regress spontaneously without the need for treatment. However, IHAPSH may be responsible for outer retinopathy like sequela in the long term [3, 4]. However, complicated cases can present diagnostic challenges, leading to unnecessary and incorrect treatments.

The diagnosis is primarily clinical, based on suspicion, and involves a comprehensive assessment of clinical symptoms and detailed multimodal imaging to confirm the characteristic features associated with this rare clinical syndrome [2]. It must be differentiated from other pathologies that can cause hemorrhage at the optic disk head, like optic disc drusen or peripapillary choroidal neovascularization (CNV) [5, 6].

Accurate diagnosis is essential to prevent unnecessary and inappropriate treatments in this self-resolving benign condition.

This case series underscores the significance of recognizing IHAPSH in young myopic individuals, highlighting the role of imaging techniques in understanding the pathogenesis and clinical features of this rare condition.

PATIENTS AND METHODS

This case series is a single-center, retrospective, observational study that included three patients diagnosed with IHAPSH over the past seven years (table). All patients were monitored at our clinic, and either they or their legal guardians provided informed consent. Patient records were retrieved from our archives, and relevant imaging data were extracted. Cycloplegic refractions were measured via autorefractor (Nidek ARK-510a, Tokyo, Japan). Fundus images and fundus fluorescein angiographies (FFA) were obtained using a Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany). Optical coherence tomography (OCT) images were captured

Table

Clinical Characteristics of Patients with IHAPSH Syndrome

Таблица

Клиническая характеристика пациентов с синдромом ИГПСК

Case	Case 1	Case 2	Case 3
Age	12	19	46
Gender	F	F	F
Systemic Findings	-	-	-
Affected Eye	L	R	R
Spherical Equivalent [D]	-1.5/-1.75	-3.5/-2.25	Very high myopia/-6.5
BCVA	1.0/0.6	0.9/0.9	CF/0.2
Vitreous Hemorrhage	Yes	Yes	Yes
Optic Disc Swelling on USG	Yes	Yes	Yes
Visual Field Defect	Yes	No	Unknown
Recurrence	None	None	None
Sequelae	None	None	None
Subsequent Vision Loss	No	No	No
Family History	None	None	None

BCVA: Best corrected visual acuity, CF: Counting fingers, D: Diopter, F: Female, L: Left, R: Right, USG: Ultrasonography

using a spectral domain OCT system (Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Ultrasonographic scans were performed with a Cinescan S (Quantel Medical, Cedex, France), and visual field tests were conducted using the SITA-standard 30-2 protocol on a Humphrey Visual Field Analyzer III (HVF Analyzer III, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

arcuate scotoma in the affected left eye. Ultrasound imaging indicated mild swelling at the optic disc. Cranial and orbital magnetic resonance imaging (MRI) showed no pathology, and FFA detected intrapapillary hemorrhage with no additional findings. An 8-month follow-up revealed complete resolution of the hemorrhages and a return to a BCVA of 1.0 in both eyes.

CASE PRESENTATIONS

Case 1

A 19-year-old female patient presented with subacute visual loss in her left eye. Cycloplegic refraction revealed $-1.5 -0.5 \times 180$ in the right and $-1.75 -0.75 \times 170$ in the left eye, with best corrected visual acuity (BCVA) of 1.0 in the right eye and 0.6 in the left eye. Biomicroscopic examination was unremarkable. Dilated fundus examination, along with OCT imaging, revealed peripapillary subretinal hemorrhage and preretinal hemorrhage (Fig. 1 a, b). Visual field testing revealed enlargement of the blind spot and temporal

Case 2

A 12-year-old female with no significant medical history presented with acute visual loss in the right eye. Refraction was $-3.0 -1.5 \times 180$ in the right and $-2.25 -1.5 \times 170$ in the left eye. BCVA was 0.9 in both eyes. Biomicroscopic examination showed no pathological findings. Fundoscopic examination revealed peripapillary subretinal and preretinal hemorrhages in the right eye (Fig. a, b). Visual field testing did not detect any increased scotoma. Ultrasound and OCT imaging highlighted optic disc swelling. FFA detected intrapapillary hemorrhage with no additional findings. The hemorrhages resolved spontaneously during follow-up.

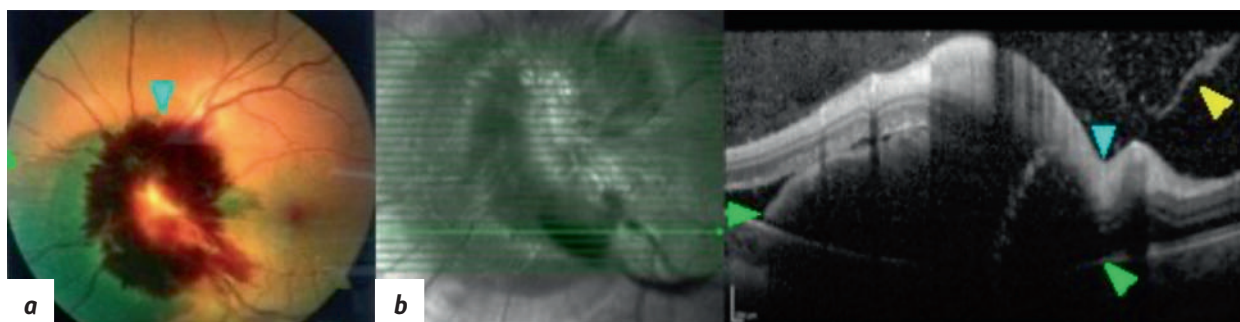


Fig. 1. Figure 1a displays the color fundus photograph of the left eye of Case 1. Figure 1b shows the corresponding area in the infrared photograph with the optical coherence tomography of the optic disk head. Blue arrowheads, indicate intraretinal hemorrhage and areas of subretinal hemorrhage are marked with green arrowheads. The area with posterior vitreous detachment is shown with a yellow arrowhead. Note the hyperreflective spots in the vitreous, which are areas of hemorrhage.

Рис. 1. Клинический случай 1: а – цветная фотография глазного дна левого глаза; б – соответствующая область на инфракрасной фотографии с оптической когерентной томографией головки диска зрительного нерва. Синие стрелки указывают на область интраретинальных кровоизлияний, зеленые стрелки – на участки субретинального кровоизлияния. Область задней отслойки стекловидного тела показана желтой стрелкой. Видны гиперрефлективные пятна в стекловидном теле, являющиеся участками кровоизлияний.

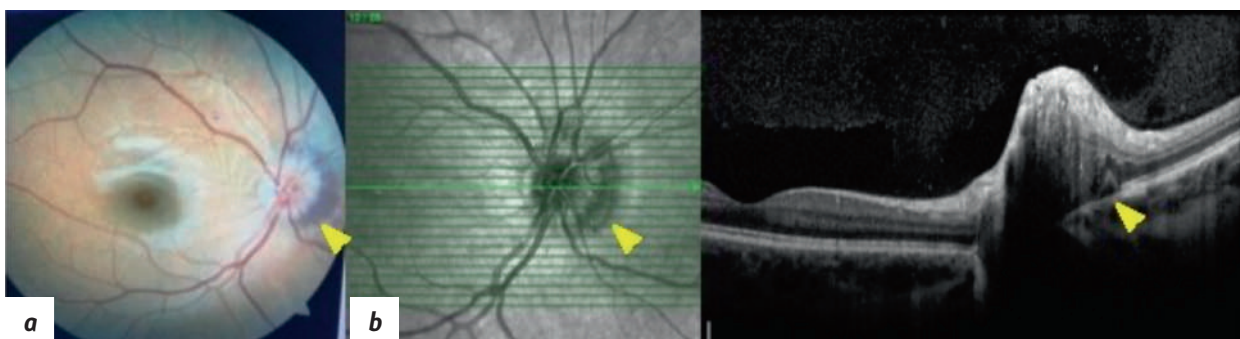


Fig. 2. Figure 2a displays a crescent-shaped subretinal hemorrhage area, indicated by the tip of a yellow arrow, located nasally to the optic disk within a limited area. Note the slight blurring of the optic disk margins. In Figure 2b, the subretinal hemorrhage corresponding to the infrared area is again indicated by the tip of a yellow arrow.

Рис. 2. Клинический случай 2. Область субретинального кровоизлияния: а – в форме полумесяца, обозначенная желтой стрелкой, расположенная назально относительно диска зрительного нерва на ограниченной площади. Обращает на себя внимание небольшое размытие краев диска зрительного нерва; б – соответствующая область на инфракрасной фотографии, отмеченная желтой стрелкой.

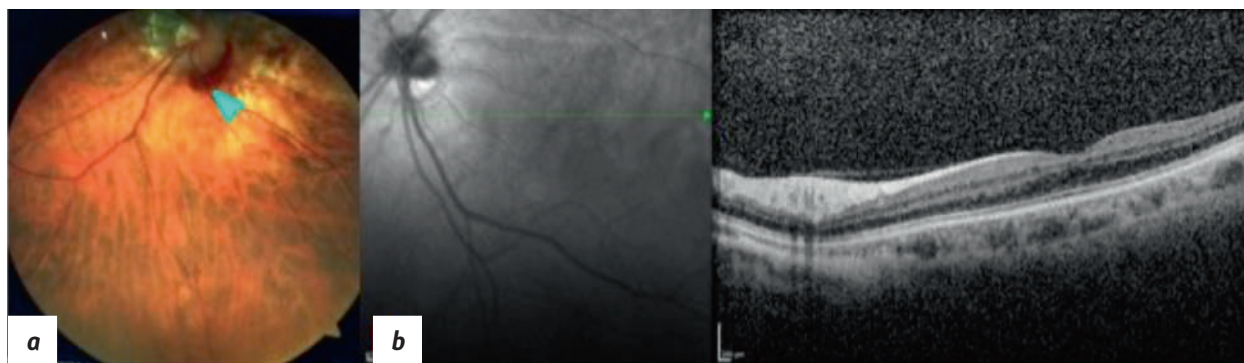


Fig. 3. Figure 3a shows a fundus photograph with findings of a myopic fundus and tilted optic disk, where a crescent-shaped subretinal hemorrhage area is visible nasal to the optic disk. In Figure 3b, due to the patient's poor fixation resulting from severe amblyopia, the OCT section could not pass through the hemorrhage area, but the captured section shows no posterior vitreous detachment.

Рис. 3. Клинический случай 3. Фотография глазного дна: а – характерные для близорукости изменения глазного дна и косой вход зрительного нерва, где видна область субретинального кровоизлияния в форме полумесяца, расположенная назально от диска зрительного нерва; б – из-за плохой фиксации пациента на фоне амблиопии высокой степени срез ОКТ не захватывает область кровоизлияния, но в области исследования отслойка задней гиалоидной мембраны стекловидного тела отсутствует.

Case 3

A 46-year-old female with congenital ptosis, high myopia, severe amblyopia and esotropia presented with acute visual field loss in her right eye. Visual acuity was counting fingers at 1 meter in the right eye and 0.2 in the left eye. Biomicroscopic examination was normal, and dilated fundus examination along with OCT revealed a tilted disc, extensive peripapillary hemorrhage, and intravitreal hemorrhage in the right eye (Fig. a, b). Differential diagnosis included CNV and macroaneurysm. A reliable visual field test could not be performed due to severe amblyopia in the right eye. FFA did not reveal any CNV or leaking areas. Ultrasound was ruled out buried drusen. Cranial and orbital MRI findings were reported as normal. The symptoms and hemorrhages were resolved spontaneously.

DISCUSSION

IHAPSH is a clinical finding rather than the disease itself. It is very uncommon and has been reported rarely [1]. The common ocular findings in this disease include sudden onset in macular regions, increased risk in eyes with myopic tilted disks, frequent involvement of the superior and nasal sides of the optic disk, the coexistence of multiple types of hemorrhages, a benign course, and rare recurrences [7–9]. Potential pathogenic mechanisms have been proposed to include vitreopapillary traction, bleeding from fragile prelaminar vessels in swollen optic disks, hemodynamic effects of the Valsalva maneuver, and complications from optic disk edema [1].

Hemorrhages observed in our study typically resolved as expected; intrapapillary blood was absorbed within weeks, and subretinal hemorrhage regressed over months, aligning with findings reported in the literature. None of the patients in our three cases developed complete posterior vitreous detachment (PVD), consistent with previous reports [1, 2, 4, 10].

Despite significant and striking changes in the optic disk, the syndrome was considered benign and did not necessitate

extensive further investigation. We performed ancillary tests, such as magnetic resonance imaging, to rule out other neuro-ophthalmological diseases, although such tests are not always mandatory. The wide spectrum of symptoms associated with vitreopapillary traction complicates the prediction of clinical outcomes for clinicians. In cases with longstanding subretinal hemorrhage, there may be pigment epithelial toxicity, which could manifest as outer retinal findings in OCT [4]; however, none of our cases developed chronic sequelae.

Differential diagnoses for IHAPSH include optic nerve head drusen, optic disk vasculitis, optic neuritis, ischemic optic neuropathy, and peripapillary subretinal neovascularization [3, 4, 7]. In cases with a suspicion of CNV, FFA can be invaluable in ruling out this condition, as demonstrated in our cases.

In conclusion, this case series enriches the existing literature on IHAPSH syndrome by detailing the benign prognosis and potential for spontaneous resolution while also highlighting the critical need for differential diagnosis. Future studies should aim to elucidate further the pathophysiological mechanisms underlying IHAPSH and to explore potential genetic or environmental factors contributing to its incidence. This could lead to more targeted surveillance strategies and therapeutic approaches in at-risk populations.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moon IH, Lee SC, Kim M. Intrapapillary hemorrhage with concurrent peripapillary and vitreous hemorrhage in two healthy young patients. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1): 172. doi: 10.1186/s12886-018-0833-z
2. Zhang X, Cheng X, Chen B, Sun X. Multimodal Imaging Characteristics and Presumed Cause of Intrapapillary Hemorrhage with Adjacent Peripapillary Subretinal Hemorrhage. *Clin Ophthalmol.* 2021;15: 2583–2590. doi: 10.2147/OPTH.S304861
3. Kokame GT, et al. Intrapapillary hemorrhage with adjacent peripapillary subretinal hemorrhage. *Ophthalmology.* 2004;111(5): 926–930. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.08.040

4. Zeng R, Du L, Chen L. Long-term observation of outer retinopathy-like sequelae in intrapapillary hemorrhage with adjacent peripapillary subretinal hemorrhage using multimodal imaging. *Adv Ophthalmol Pract Res.* 2021;1(1): 100009. doi: 10.1016/j.aopr.2021.100009
5. Law DZ, Yang FP, Teoh SC. Case report of optic disc drusen with simultaneous peripapillary subretinal hemorrhage and central retinal vein occlusion. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2014; 156178. doi: 10.1155/2014/156178
6. Romero J, Sowka J, Shechtman D. Hemorrhagic complications of optic disc drusen and available treatment options. *Optometry.* 2008;79(9): 496–500. doi: 10.1016/j.optm.2008.01.020
7. Katz B, Hoyt WF. Intrapapillary and peripapillary hemorrhage in young patients with incomplete posterior vitreous detachment. Signs of vitreopapillary traction. *Ophthalmology.* 1995;102(2): 349–354. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31018-4
8. Lee HJ, Kim SJ. Effectiveness of binocularity-stimulating treatment in children with residual amblyopia following occlusion. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1): 253.
9. Sibony PA, Laurie SS, Ferguson CR, et al. Ocular Deformations in Spaceflight-Associated Neuro-Ocular Syndrome and Idiopathic Intracranial Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(3): 32. doi: 10.1167/iovs.64.3.32
10. Polkinghorne PJ., Optic Nerve Head Hemorrhages Associated With Posterior Vitreous Detachment. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018 Mar-Apr;7(2): 119–122. doi: 10.22608/APO.2017340

Information about the authors

Mehmet Omer Kiristioglu, Instructor, Department of Ophthalmology, Bursa Uludag University School of Medicine, Bursa, Turkey, momerkiristioglu@gmail.com

Gamze Ucan Gunduz, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Bursa Uludag University School of Medicine, Bursa, Turkey, gamzeucan@gmail.com

Songul Seyis, Resident, Department of Ophthalmology, Bursa Uludag University School of Medicine, Bursa, Turkey, drsongulseyis@gmail.com

Ozgur Yalcinbayir, Professor, Department of Ophthalmology, Bursa Uludag University School of Medicine, Bursa, Turkey, yalcinbayir@yahoo.com

Oner Gelisken, Professor, Bursa Private Jimer Hospital, Bursa, Turkey, gelisken@uludag.edu.tr

Информация об авторах

Мехмет Омер Киристиоглу, преподаватель кафедры офтальмологии, Медицинский факультет Университета Бурса Улудаг, Бурса, Турция, momerkiristioglu@gmail.com

Гамзе Учан Гюндюз, доцент кафедры офтальмологии Медицинского факультета Университета Бурса Улудаг, Бурса, Турция, gamzeucan@gmail.com

Сонгул Сейис, резидент кафедры офтальмологии, Медицинский факультет Университета Бурса Улудаг, Бурса, Турция, drsongulseyis@gmail.com

Озгур Йалчынбайыр, профессор кафедры офтальмологии Медицинского факультета Университета Бурса Улудаг, Бурса, Турция, yalcinbayir@yahoo.com

Онерн Гелишкен, профессор, Частная больница Джимер Бурсы, Бурса, Турция, gelisken@uludag.edu.tr

Author's contribution:

Mehmet Omer Kiristioglu – conceptualization, data curation, writing original draft, investigation and methodology.

Gamze Ucan Gunduz – conceptualization, data curation, writing review and editing, investigation and methodology.

Songul Seyis – data curation, investigation.

Ozgur Yalcinbayir – writing review and editing, supervision.

Oner Gelisken – editing

Вклад авторов:

Мехмет Омер Киристиоглу – концептуализация, обработка данных, написание оригинального проекта, исследование и методология.

Гамзе Учан Гюндюз – концептуализация, обработка данных, написание оригинального проекта, исследование и методология.

Сонгул Сейис – обработка данных, выполнение исследования.

Озгур Йалчынбайыр – написание рецензии и редактирование.

Онерн Гелишкен – редактирование.

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

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

Conflict of interest: None.

Конфликт интересов: отсутствует.

Поступила: 16.04.2024

Переработана: 28.06.2024

Принята к печати: 5.08.2024

Originally received: 16.04.2024

Final revision: 28.06.2024

Accepted: 5.08.2024



СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORT

Клинический случай

УДК 617.7-001.6

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-60-62>

© Гуфранова Д.Х., 2024

Клинический случай травматического вывиха глазного яблока

Д.Х. Гуфранова

ГБУЗ Республики Башкортостан «Малоязовская центральная районная больница», с. Малояз, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлен редкий клинический случай вывиха правого глазного яблока у пациентки П., 46 лет, в результате бытовой травмы. Уже через 30 мин после полученной травмы пациентка была доставлена в больницу, где ей были проведены все необходимые исследования и консультации хирурга, невролога, терапевта, а через 6 ч оказана хирургическая неотложная медицинская помощь. Последняя осуществлялась в 2 этапа: на 1-м этапе была выполнена репозиция глазного яблока с блефарорафией и давящей повязкой, а на 2-м этапе через неделю произведена реконструктивная операция с ревизией конъюнктивальной полости с последующей ее пластикой, выделением и рассечением рубцовых спаек прямых мышц, подшиванием оторванных и укорочением растянутых экстраокулярных мышц и т.д. Комбинированная травма пациентки, представляющая сочетание ушиба головного мозга и перелома надколенника с выпадением глазного яблока, гемофтальмом и отслойкой сетчатки, обусловили необходимость комплексной терапии и низкую остроту зрения при выписке (0,01, не корригирует). В дальнейшем пациентке планируется витреоретинальное вмешательство.

Ключевые слова: травматический вывих глазного яблока, гемофтальм, отслойка сетчатки, репозиция глаза с блефарорафией, реконструктивная операция

Для цитирования: Гуфранова Д.Х. Клинический случай травматического вывиха глазного яблока. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 60–62. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-60-62>

Автор, ответственный за переписку: Дилия Халимовна Гуфранова, g.dilya@bk.ru

Case report

Clinical case of traumatic dislocation of the eyeball

D.Kh. Gufranova

GBUZ RB Maloyazovskaya Central District Hospital, Maloyaz, Russia

ABSTRACT

The article presents a rare clinical case of dislocation of the right eyeball in patient P., 46 years old, as a result of a domestic injury. Within 30 minutes after the injury, the patient was taken to the hospital, where she underwent all the necessary examinations and consultations with a surgeon, neurologist, and therapist, and within 6 hours she was provided with surgical emergency medical care. The latter was carried out in 2 stages: in the first stage, reposition of the eyeball was performed with blepharorrhaphy and a pressure bandage, and in the second stage, a week later, a reconstructive operation was performed with revision of the conjunctival cavity, followed by its plastic surgery, isolation and dissection of scar adhesions of the rectus muscles, suturing of torn ones and shortening of stretched ones. extraocular muscles, etc. The patient's combined injury, representing a combination of brain contusion and patellar fracture with prolapse of the eyeball, hemophthalmos and retinal detachment, necessitated complex therapy and low visual acuity at discharge (0.01 does not correct). In the future, the patient is scheduled for vitreoretinal surgery.

Key words: traumatic dislocation of the eyeball, hemophthalmos, retinal detachment, eye reposition with blepharorrhaphy, reconstructive surgery

For quoting: Gufranova D.Kh. Clinical case of traumatic dislocation of the eyeball. Point of view. East – West. 2024;11(3): 60–62. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-60-62>

Corresponding author: Dilya Kh. Gufranova, g.dilya@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Под выпадением (пролапсом), или вывихом, глазного яблока (лат. *luxatio bulbi oculi*) следует понимать вы-

ход глазного яблока за пределы орбиты. Вывих глазного яблока классифицируется как травматический и спонтанный (предрасполагающие факторы – неглубокие орбиты и ретробульбарные поражения). Нахождение глаза вне орбиты, особенно если вывих полный, а не ча-

стичный, быстро ведет к отеку тканей внутри глазницы, высыханию роговицы. Травматический вывих может сопровождаться гифемой, гемофтальмом, люксацией хрусталика, отслойкой сетчатки. Зрительные функции у подавляющего числа пациентов с пролапсом глазного яблока в значительной степени страдают, что зависит от повреждения зрительного нерва (его растяжения, частичного или полного разрыва, которые ведут к нарушению кровоснабжения, ишемии и атрофии). На сохранность зрения, при условии относительно умеренного повреждения зрительного нерва, существенно влияет временная промежуток оказания неотложной хирургической помощи с соответствующим медикаментозным обеспечением [1–4].

Представилось целесообразным описать клинический случай травматического вывиха глазного яблока у пациентки П., 46 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В приемный покой Центральной районной больницы (ЦРБ) с. Малояз (Республика Башкортостан) обратилась женщина с жалобами на выпадение из орбиты правого глаза, практически слепоту его, а также боли в нем. Из анамнеза: она, будучи за рулем своего автомобиля с автоматической коробкой передач, при его парковке случайно вместо тормоза нажала на педаль газа и, не справившись с управлением, на полном ходу въехала в стену гаража, что привело к повреждению правого коленного сустава и контузионной травме головы с вывихом правого глазного яблока.

Уже через 30 мин после полученной травмы пациентка была доставлена в ЦРБ, где ей были проведены рентгенография черепа, правого тазобедренного и коленного суставов правой нижней конечности, консультации хирурга, невролога, терапевта и через 6 ч была оказана неотложная медицинская помощь.

При визуальном осмотре констатируется вывих глазного яблока кпереди, причем оно располагалось вне орбиты (рис. 1). Имелась рваная рана нижнего века и слезного канальца справа, а также колото-рваные раны кожи переносицы и надбровной области. Зафиксированы разрыв и растяжение экстраокулярных мышц. Осмотр вывихнутого глазного яблока выявил разрыв конъюнктивы по лимбальному краю, наличие птеригиума 2-й стадии, умеренного отека роговицы, травматический мидриаз, сероватого цвета рефлекс глазного дна вследствие почти тотального гемофтальма. А при ультразвуковом исследовании обнаружилась еще и отслойка сетчатки. Острота зрения правого глаза – светоощущение с правильной проекцией света.

Левый глаз спокойный, острота зрения 1,0, имеются птеригиум 2-й стадии и пресбиопия.

Было принято решение о проведении экстренного хирургического вмешательства для вправления глазного яблока в операционной офтальмологического отделения ЦРБ. Хирургическая тактика на 1-м этапе заключалась во вправлении глазного яблока под местной анестезией (инфильтрационная, акинезия). После смазывания глазного яблока вискоэластиком, аккуратно ввели векоподъемник за верхнее веко, затем приподнимая его

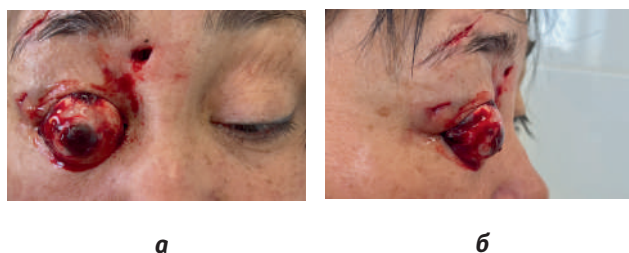


Рис. 1. Пациентка П., 46 лет, с травматическим вывихом правого глазного яблока: а – в фас; б – в профиль

Fig. 1. Patient P., 46 years old, with traumatic dislocation of the right eyeball: а - the front; б - the side

и надавливая на глазное яблоко вправили верхнюю половину глазного яблока в орбиту, затем таким же образом, и нижнюю половину. Далее наложили фиксирующий П-образный шов на края век (блефаророфия) на 7 дней и давящую повязку.

Следующий, 2-й этап хирургического лечения заключался в выполнении реконструктивных операций: ревизии конъюнктивальной полости с последующей ее пластикой, выделении и рассечении рубцовых спаек прямых мышц, подшивании оторванных и укороченных растянутых экстраокулярных мышц для восстановления физиологического положения глазного яблока и, соответственно, иннервации и кровоснабжения переднего отрезка глаза.

Комбинированная травма пациентки, представляющая сочетание ушиба головного мозга и перелома надколенника с выпадением глазного яблока, гемофтальмом и отслойкой сетчатки обусловили необходимость комплексного лечения. В частности, наряду с хирургическим лечением в послеоперационном периоде применяли местно (глазные капли, мази) и системно (внутримышечные и внутривенные инфузии, перорально таблетированные препараты) противовоспалительные (кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)), антибактериальные, репаративные, противоотечные и ферментные препараты. Через 2 недели после 2-го этапа (3 недели после получения травмы) пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии и при остроте зрения правого глаза – 0,01, не корригирует. Объективно: правое глазное яблоко на месте, глаз успокаивается, отмечаются небольшой экзофтальм (рис. 2), умеренный травматический мидриаз, кровь в стекловидном теле в стадии рассасывания, детали глазного дна не офталь-



Рис. 2. Пациентка П. через 3 недели после полученной травмы

Fig. 2. Patient P. 3 weeks after the injury

москопируются. Рекомендованы инстилляции глазных капель антисептика, НПВС и слезозамещающего препарата. Пациентка направлена в Уфу для консультации витреоретинального хирурга.

Таким образом, при лечении таких пациентов необходимо экстренно (желательно в течение 6–12 ч, но не более чем через сутки с момента травмы) восстановить анатомическое положение глазного яблока во избежание таких последствий, как ущемление тканей, нервов и сосудов, отек ретробульбарной клетчатки, образования тромбов, рубцовых изменений. Именно неотложная репозиция глазного яблока в глазнице и комплексная послеоперационная терапия являются наиболее важными факторами для восстановления зрения пациента, если зрительный нерв остается еще жизнеспособным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yadete T, Isby I, Patel K, et al. Spontaneous globe subluxation: a case report and review of the literature. *Int J Emerg Med.* 2021;14: 74. doi: 10.1186/s12245-021-00398-x
2. Ezra DG, Derriman L, Mellington FE, Jayaram H, Badia L. Spontaneous globe luxation associated with shallow orbits and floppy eyelid syndrome. *Orbit.* 2008;27(1): 55–58. doi: 10.1080/01676830601174593
3. Gupta H, Natarajan S, Vaidya S, et al. Traumatic eye ball luxation: a stepwise approach to globe salvage. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31(4). doi: 10.1016/j.sjopt.2017.06.001
4. Amaral MBF, Carvalho MF, Ferreira AB, Mesquita RA. Traumatic globe luxation associated with orbital fracture in a child: a case report and literature review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(S1): 323–330. doi: 10.1007/s12663-013-0539-y

Информация об авторе

Гуфранова Диля Халимовна, врач-офтальмолог высшей категории Малоязовской центральной районной больницы Республики Башкортостан, g.dilya@bk.ru

Information about the author

Gufranova Dilya Khalimovna, ophthalmologist of the highest category at Maloyazovskaya central district hospital Republic of Bashkortostan, g.dilya@bk.ru

Вклад автора:

Гуфранова Д.Х. – концепция и дизайн, сбор и обработка материала, редактирование, написание текста

Author's contribution:

Gufranova D.Kh. – concept and design, collection and processing of material, editing, writing the text

Финансирование: Автор не получала конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторе.

Funding: The author did not receive a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

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

Patient's consent to publication: Written consent to the publication of this material has not been received. It does not contain any personally identifying information

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflicts of interests: None.

Поступила: 27.03.2024

Переработана: 12.04.2024

Принята к печати: 15.04.2024

Originally received: 27.03.2024

Final revision: 12.04.2024

Accepted: 15.04.2024



СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORT

Клинический случай

УДК 617.735

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-63-68>

© Баранчикова И.В., Кошелев Д.И., 2024

Клинический случай применения RPE65 генозаместительной терапии пациенту с врожденным амаврозом Лебера

И.В. Баранчикова, Д.И. Кошелев

Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕФЕРАТ

Врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) – наследственная дистрофия сетчатки, манифестирующая с рождения или раннего детского возраста. Заболевание характеризуется отсутствием или резким угнетением зрительных функций с рождения, нистагмом. В статье представлено состояние и динамика зрительных функций пациента с ВАЛ 2-го типа, начиная с возраста 1 год и 2 месяца, с лечением в виде ревааскуляризации хориоидеи и неоднократного ретросклеропломбирования обоих глаз с применением биопрепарата «Аллоплант» до проведения генозаместительной терапии (ГЗТ) в возрасте 13 лет. ГЗТ после субретинального введения препарата воретиген непарвовекс была проведена в МНТК «Микрохирургия глаза» (Москва). Приведены результаты измерения остроты зрения, электроретинографии и регистрации зрительных вызванных потенциалов, а также характеристики фиксационных движений глаза. Через 6 месяцев после ГЗТ наблюдалась положительная динамика, которая выражалась в увеличении остроты зрения, улучшении характеристик фиксационных движений глаз и параметров зрительных вызванных потенциалов на вспышку. Обсуждаются вопросы диагностики и тактики ведения пациентов с врожденными нарушениями зрения.

Ключевые слова: врожденный амавроз Лебера, лечение, диспергированный биоматериал «Аллоплант», ген RPE65, генозаместительная терапия, воретиген непарвовекс, острота зрения, зрительные вызванные потенциалы, электроретинография, фиксационные движения глаза

Для цитирования: Баранчикова И.В., Кошелев Д.И. Клинический случай применения RPE65 генозаместительной терапии пациенту с врожденным амаврозом Лебера. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 63–68. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-63-68>

Автор, ответственный за переписку: Ирина Владиславовна Баранчикова, irabaranchikova@yandex.ru

Case report

A clinical case of the use of RPE65 gene replacement therapy in a patient with Leber's amaurosis

I.V. Baranchikova, D.I. Koshelev

Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russia

ABSTRACT

Leber congenital amaurosis (LCA) is a hereditary retinal dystrophy that manifests itself from birth or early childhood. The disease is characterized by the absence or sharp depression of visual functions from birth, nystagmus.

The article presents the state and dynamics of visual functions of a patient with LCA type 2, starting from the age of 1 year and 2 months, with treatment in the form of choroidal revascularization and repeated retinoscleroplasty of both eyes using the biological drug «Alloplant» before gene replacement therapy (HRT) at the age of 13. Gene replacement therapy after subretinal administration of the drug voretigene neparvovex was carried out at the Eye Microsurgery MNTK (Moscow). The results of measuring visual acuity, electroretinography and recording of visual evoked potentials, as well as characteristics of fixation eye movements are presented. 6 months after HRT, positive dynamics were observed, which was expressed in an increase in visual acuity, improvement in the characteristics of fixation eye movements and parameters of visual evoked potentials for a flash. Issues of diagnosis and management tactics for patients with congenital visual impairments are discussed.

Key words: Leber congenital amaurosis, treatment, dispersed biomaterial «Alloplant», RPE65 gene, gene replacement therapy, voretigene neparvovex, visual acuity, visual evoked potentials, electroretinography, fixation eye movements

For quoting: Baranchikova I.V., Koshelev D.I. A clinical case of the use of RPE65 gene replacement therapy in a patient with Leber's amaurosis. Point of view. East – West. 2024;11(3): 63–68. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-63-68>

Corresponding author: Irina V. Baranchikova, irabaranchikova@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный амавроз (ухудшение зрения и его утрата без видимых причин, от греч. «маурос» — «темный») Лебера (ВАЛ) относится к наследственным дистрофиям сетчатки (НДС), манифестирующим с рождения или раннего детского возраста. Впервые заболевание было описано Теодором Лебером в 1869 г. Вследствие мутации гена клеток сетчатки, отвечающих за производство родопсина, они начинают отмирать, при этом ухудшение зрительных функций фиксируется на фоне неизменного зрительного нерва. Имеются различные типы наследственного амавроза, что зависит от нарушений в структуре генов, но наиболее часто диагностируемым является тип 2, обусловленный мутацией гена *RPE65* на первой хромосоме.

Для ВАЛ характерны ранние нарушения зрения, нистагм, вялая реакция зрачка на свет или отсутствие таковой, блуждающий взгляд, а также тяжелая дисфункция фоторецепторов, причем при данном заболевании в патологический процесс в первую очередь вовлекается палочковый аппарат сетчатки. При офтальмоскопии картина глазного дна может быть ничем не примечательна, особенно на ранних стадиях, или можно наблюдать легкие признаки патологии, такие как монотонность зрительного нерва, крапчатость сетчатки и сужение сосудов. Позже возможно появление отложений пигмента в виде «костных телец» на периферии сетчатки. ВАЛ может быть изолированным заболеванием глаз или частью синдрома, такого как синдром Сенора–Локена, Жубера и др. В настоящий момент специалистам известны свыше 80 мутаций этого гена. По данным литературы распространенность ВАЛ составляет 1 на 33 000–80 000 новорожденных, т.е. данное заболевание является частой причиной наследственной слепоты в детстве [1–3].

Лечение ВАЛ остается сложной задачей для врача-офтальмолога в связи с отсутствием до последнего времени патогенетической терапии. Ситуация изменилась в 2016 г., когда появились первые предварительные результаты применения генозастычительной терапии (ГЗТ) при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, например, ВАЛ 2-го типа (ВАЛ2). Известно, что белок RPE65 расположен в клетках пигментного эпителия сетчатки и критически важен для нормального функционирования зрительного цикла [4]. В 2017–2018 гг. появился одобренный FDA и ЕМА препарат воретиген непарводек, в частности, рекомендованный для лечения ВАЛ2 [5].

Данный препарат (торговое название «Лукстурна») зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации 20.04.2022 (ЛПН-№(000712)-(РГ-RU). В 2021 г. в Российской Федерации создан благотворительный фонд «Круг добра» для поддержки детей с жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными). В июле 2021 г. нозология «наследственная дистрофия сетчатки, связанная с биаллельными мутациями в гене *RPE65*» и препарат воретиген непарводек включены в перечень медицинского обеспечения за счет средств данного фонда. В настоящее время опубликованы пер-

вые результаты применения данного препарата у пациентов в Российской Федерации [6–8].

ЦЕЛЬ

Представить редкий клинический случай пациента с ВАЛ2, которому была проведено ретросклеропломбирование (РСП) с использованием препарата «Аллоплант» и последующая ГЗТ препаратом воретиген непарводек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился пациент Е., который впервые поступил во Всероссийский центр глазной и пластической хирургии (ВЦГПХ) в 2010 г. в возрасте 1 год 2 месяцев с жалобами родителей на отсутствие у ребенка предметного зрения.

Из комплексного офтальмологического обследования пациенту в разные сроки наблюдения проводились визометрия по таблицам Н.С. Орловой и А.Д. Сивцева, биомикроскопия, прямая офтальмоскопия с использованием щелевой лампы Xcel-250 Reichert (США) и высоккодиптрийных линз (78, 90 дптрД), оптическая когерентная томография (ОКТ) заднего сегмента глаза с помощью прибора CIRRUS HD OCT 5000 (Carl Zeiss, Германия) и измерение полей зрения по Гольдману. Электрофизиологические исследования включали регистрацию общей электроретинограммы (ЭРГ) и зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку и шахматный обрабатываемый паттерн на электронейромиографе «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, акушерский анамнез не отягощен, неонатальный период без особенностей. Родители клинически здоровы, родных братьев и сестер на момент обращения не было (на наш взгляд, уместно здесь будет сказать, что через 6 лет в семье родился второй ребенок – девочка, у которой также диагностирован ВАЛ). Соматический статус: тип телосложения нормостенический. При осмотре органов опорно-двигательной системы, системы кровообращения, неврологической и мочеполовой систем патологических изменений не выявлено. Слух в норме. Вскоре после рождения мальчика родители обратили внимание на отсутствие у него предметного зрения и усиление непроизвольных движений глаз. По месту жительства (Магаданская область) ребенку был выставлен диагноз – атрофия зрительного нерва, нистагм неясного генеза.

При первичном осмотре врачом-офтальмологом в ВЦГПХ было установлено, что ребенок не следит за предметом глазами и лишь кратковременно фиксирует источник света на очень близком расстоянии. При осмотре обращал на себя внимание горизонтальный средне-размашистый нистагм. Оба глаза были спокойными, передний отрезок – без особенностей, оптические среды прозрачные. Глазное дно: диски зрительного нерва при офтальмоскопии выглядели подчеркнуто монотонными розоватого цвета с четкими контурами, сосуды сетчатки были незначительно сужены, малокровны, макуляр-

ная зона сглажена. Однако в целом сетчатка была без явной, видимой патологии.

У ребенка была выявлена гиперметропия высокой степени с астигматизмом. Для уточнения степени нарушения зрительных функций, ребенку была назначена и проведена регистрация ЗВП на вспышечный стимул. В результате исследования были зарегистрированы устойчивые ЗВП значительно сниженной амплитуды, которая составляла 5–10% относительно возрастной нормы. Основной комплекс ответа характеризовался увеличенной латентностью на 30–50 мс и сглаженностью поздних компонентов. Это указывало на значительное нарушение функций зрительного анализатора и существенную задержку формирования корковых ассоциативных связей зрительной коры. Выявленные амплитудно-временные параметры ЗВП на вспышку с одной стороны соответствовали уровню зрительного поведения ребенка, а с другой – указывали на потенциальную возможность развития зрительных функций, так как из фоновой активности мозга выделялся устойчивый ответ на световую стимуляцию.

Учитывая несоответствие по существу отсутствующих видимых изменений зрительного нерва и сетчатки значительному нарушению зрительных функций, в том числе по данным электрофизиологического обследования, ребенку был выставлен диагноз ВАЛ.

Принимая во внимание наличие устойчивого коркового ответа, было принято решение о стимуляции функциональной активности сетчатки с помощью малоинвазивного оперативного вмешательства – РСР диспергированным биоматериалом «Аллоплант» на оба глаза. Кроме того, родителям было рекомендовано не обращаться с ребенком как с полностью слепым, а использовать возможности для развития предположительно имеющегося у ребенка зрения.

Через 2–3 месяца после первых операций РСР с биоматериалом «Аллоплант» родители отметили появление у мальчика предметного зрения на очень близком расстоянии (на расстоянии примерно 10–15 см), что отражалось в способности ребенка не только следить за игрушками, но и тянуться ручками к ним. Учитывая положительную динамику зрительных функций, было принято решение продолжить указанное лечение. В последующем пациент в течение первых 2 лет 4 раза в год проходил лечение в ВЦГПХ, где ему каждые 3 месяца проводились операции РСР с применением биоматериала «Аллоплант», затем число ретросклеропломбирований было уменьшено до 2 раз в год.

В 4 года острота зрения по таблице Н.С. Орловой у пациента составляла 0,03 на правый глаз и 0,07 на левый. В возрасте 4 лет (на правом глазу) и 5 лет (на левом глазу) пациенту последовательно были проведены операции по реваскуляризации хориоидеи специально разработанным биоматериалом «Аллоплант» (способствует улучшению кровообращения, активизируя ангиогенез и стимулируя реваскуляризирующий эффект при хирургическом лечении сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки) на оба глаза [9]. При этом уже спустя полгода пациент продолжил регулярно каждые 6 месяцев получать оперативное лечение в виде РСР с биоматериалом «Аллоплант». После реваскуляризирующих опе-

раций и на фоне регулярно проводимых РСР, острота зрения уже через год повысилась до 0,1 на правый глаз и 0,2 на левый по таблице Н.С. Орловой, в итоге к 12-летнему возрастному промежутку острота зрения на оба глаза с коррекцией достигла 0,4 по таблице Д.А. Сивцева.

В 2020 г. пациенту было проведено комплексное исследование зрительных функций с регистрацией ЗВП на вспышку и обращаемый шахматный паттерн, а также ЭРГ. Были зарегистрированы фиксационные движения глаза. Клиническая рефракция – гиперметропия средней степени, сложный гиперметропический астигматизм: OD – sph +3,2 дптр cyl. +3,0 дптр ax 98° и OS – sph +3,0 дптр cyl. +2,0 дптр ax 96°. Острота зрения без коррекции составляла 0,2 и 0,1 на правый и левый глаз соответственно, а максимальная корригированная острота зрения – 0,3 и 0,4 по таблице Д.А. Сивцева. Передне-задний размер (ПЗО) правого глаза составлял 20,35 мм и левого – 20,22 мм. Значение порога электрической чувствительности определить не удалось – пациент не обнаруживал электрофосфен при максимальных значениях тока прибора.

При регистрации вызванной электрической активности сетчатки ЭРГ отсутствовала, ЗВП на обращаемый шахматный паттерн не выделялись из фоновой активности мозга, ЗВП на вспышку были резко снижены по амплитуде и характеризовались увеличенной латентностью основных компонентов ответа (рис. 1 а).

Данная электрофизиологическая картина соответствовала клинико-диагностической характеристике ВАЛ [10, 11]. Невозможность выделения ЗВП на обращаемый паттерн, несмотря на достаточно высокую остроту зрения, вероятно, определялась относительно нестабильной фиксацией и нистагмоподобными движениями глаза (рис. 1 б). Известно, что у пациентов с нистагмом сложно выделяется ЗВП на паттерн и для объективного мониторинга центрального зрения лучше использовать регистрацию фиксационных движений глаза, тесно связанных с остротой зрения [12]. Следует сказать, что неоднократные попытки выполнить у ребенка ОКТ с достаточным качеством и периметрию, к сожалению, не увенчались успехом вследствие нестабильной фиксации и нистагма.

В 2022 г. при генетическом обследовании у ребенка была выявлена биаллельная мутация в гене *RPE65*, и данные пациента Е. были отправлены в программу по отбору пациентов на ГЗТ.

Весной 2023 г. пациент был прооперирован в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в Москве. Проведено субретинальное введение генного препарата воретиген непарвовек с предварительной микроинвазивной витректомией 25Ga и мембранопилингом. В раннем послеоперационном периоде у пациента Е. наблюдалась временная внутриглазная гипертензия, которая была купирована медикаментозно. Дальнейшее наблюдение пациент проходил по месту жительства и в ВЦГПХ в Уфе.

В сентябре 2023 г., т.е. через примерно полгода после проведения ГЗТ острота зрения без коррекции у пациента составляла 0,3, а максимальная корригированная острота зрения (рефракция: OD – sph +3,75 дптр cyl. +2,0 дптр ax 96° и OS – sph +3,75 дптр cyl. +1,5 дптр ax 93°)

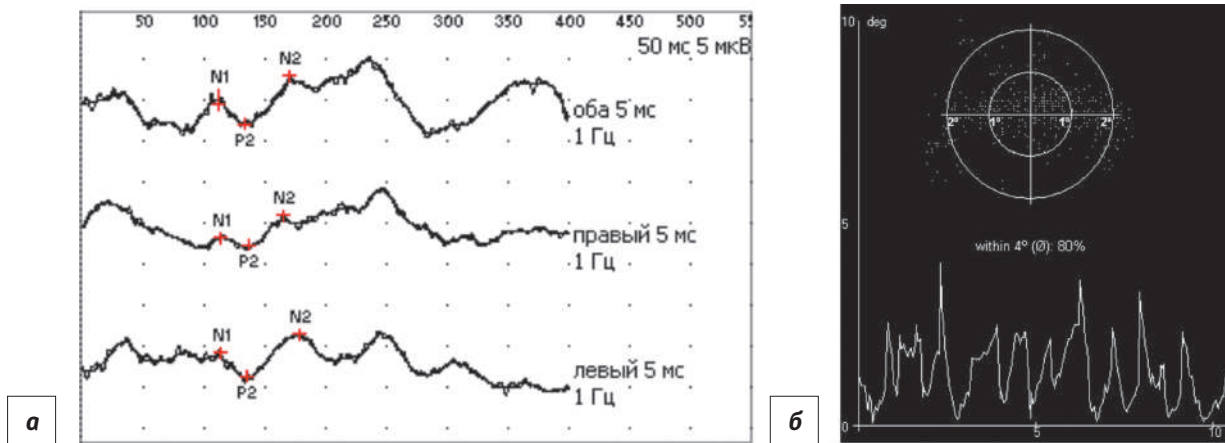


Рис. 1. Пациент Е., 11 лет с ВАЛ 2-го типа после реваскуляризации хориоидеи (6 лет назад), находящийся на регулярном лечении путем РСП диспергированным биоматериалом «Аллоплант». *а* – ЗВП на вспышку. Вверху указаны временная шкала (мс), в верхнем правом углу – масштаб амплитудно-временных параметров ЗВП, справа от кривых – сторона и частота стимуляции, длительность вспышки; *б* – фиксационные движения правого глаза. Вверху показан разброс положений глаза и масштаб, в центре рисунка указан процент положений глаза в пределах 4 центральных градусов. Внизу приведен профиль движений глаза и временная шкала (с).

Fig. 1. Patient E., 11 years old with Leber congenital amaurosis type 2 after choroidal revascularisation (6 years ago) and under regular treatment by retrolensroffiling with dispersed biomaterial «Alloplant». *a* – flash of visual evoked potentials of The time scale (ms) is indicated at the top, the scale of amplitude-temporal parameters of visual evoked potentials is in the upper right corner, the side and frequency of stimulation, flash duration are to the right of the curves; *b* – fixation movements of the right eye. The scatter of eye positions and scale are shown at the top, the percentage of eye positions within 4 central degrees is shown in the center of the figure. The bottom shows the profile of eye movements and the time scale (s).

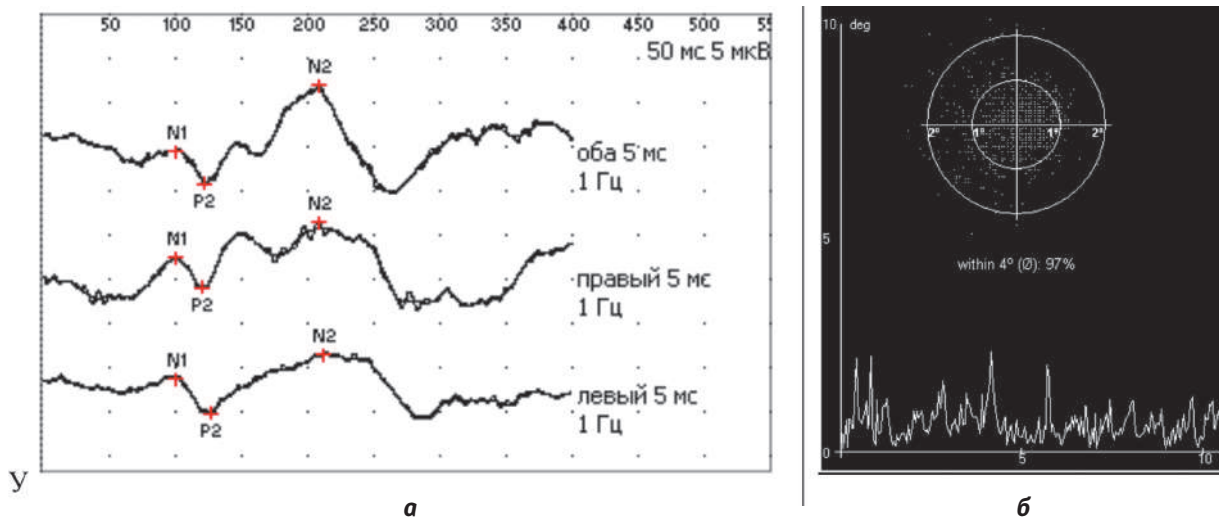


Рис. 2. Тот же пациент в 13 лет, через 6 месяцев после проведения ГЗТ. *а* – ЗВП на вспышку. Вверху указаны временная шкала (мс), в верхнем правом углу – масштаб амплитудно-временных параметров ЗВП, справа от кривых – сторона и частота стимуляции, длительность вспышки; *б* – фиксационные движения правого глаза. Вверху показан разброс положений глаза и масштаб, в центре рисунка указан процент положений глаза в пределах 4 центральных градусов, внизу приведен профиль движений глаза и временная шкала (с).

Fig. 2. Same patient (13 year old), 6 months after hormone replacement therapy. *a* – flash of visual evoked potentials. The time scale (ms) is indicated at the top, the scale of the amplitude-temporal parameters of visual evoked potentials is in the upper right corner, the side and frequency of stimulation and flash duration are to the right of the curves; *b* – fixation movements of the right eye. The scatter of eye positions and scale are shown at the top, the percentage of eye positions within 4 central degrees is shown in the centre of the figure, the profile of eye movements and the time scale (sec) are at the bottom.

была равна 0,5 на оба глаза. Анализ фиксационных движений глаз также выявил положительную динамику, которая выражалась в повышении стабильности фиксации и уменьшении амплитуды фиксационных микросаккад (рис. 2 б). Кроме того, в профиле фиксационных движений глаза появились ритмические микродвижения, ко-

торые можно рассматривать как свидетельство улучшения скоординированной работы сенсорных и глазодвигательных механизмов [12]. Таким образом, полученные нами в этом исследовании данные, совпадают с результатами динамики зрительных функций у детей с улучшением показателей фиксации после ГЗТ [7].

Улучшение фиксации позволило нам с надеждой на положительный результат еще раз осуществить проведение ОКТ с достаточным качеством. Однако, несмотря на положительную динамику остроты зрения и фиксационных движений глаза, ЗВП на обрабатываемый паттерн, как и раньше не выделялись из фоновой активности мозга. Возможно, что синхронизации коркового ответа мешала общая нестабильность движений глаза в процессе регистрации ЗВП.

А вот ЗВП на вспышку демонстрировали положительную динамику амплитудно-временных параметров основных компонентов ответа (рис. 2 а). При сравнении результатов регистрации ЗВП на вспышку, обращало на себя внимание сокращение латентности компонентов основного комплекса ответа на 10–20 мс, а также увеличение активности ассоциативных корковых областей, что отражалось в увеличении амплитуды поздних компонентов ЗВП. Межокулярное взаимодействие осуществлялось при доминировании активности правого глаза, что согласуется с данными, полученными в результате регистрации фиксационных движений глаза. Что касается общей ЭРГ, то она, как и до лечения, была нерегистрируемой.

Попытка измерения световой чувствительности центрального поля зрения не увенчалась успехом из-за большого количества ложноположительных и ложноотрицательных ошибок. Тем не менее субъективно ребенок отмечал улучшение сумеречного зрения после ГЗТ, что подтверждалось изменением поведения при недостаточной освещенности.

Учитывая небольшой срок после ГЗТ, делать окончательные выводы о степени эффективности проведенной операции еще рано. Однако, учитывая вышеприведенную положительную динамику указанных показателей, можно ожидать дальнейшего улучшения зрительных функций.

Хочется также отметить, что появление и развитие ГЗТ вносит существенные коррективы в тактику ведения детей с врожденными нарушениями зрения. В первую очередь это касается вопроса качественной ранней диагностики зрительных нарушений у детей до года. В ходе такой диагностики, безусловно, необходимо активное использование электрофизиологических методов исследования, позволяющих оценить степень и уровень нарушения зрительных функций. Кроме того, при подозрении на наследственную дистрофию сетчатки, необходим генетический анализ, позволяющий уточнить клинико-генетическую форму заболевания. Учитывая бурное развитие корковых функций в этом возрасте, простой констатации факта врожденного зрительного нарушения недостаточно, так как на описываемом выше примере мы видим, что, несмотря на значительное угнетение зрительных функций, существует возможность стимулировать их развитие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные указывают не только на положительную динамику зрительных функций пациента после ГЗТ, но и являются примером удачного ее сочетания с применением биомате-

риала «Аллоплант». Учитывая возраст пациента, небольшой срок после операции и недостаточное время для полного согласования различных структур, принимающих участие в обеспечении зрительного процесса на новом функциональном уровне, можно ожидать дальнейшей положительной динамики зрительных функций. Для реализации потенциальных возможностей ребенка с врожденной патологией зрительной системы, необходим комплексный подход, включающий работу специалистов разных профилей: офтальмологов, генетиков, физиологов и психологов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2022;106: 445–451. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318483
2. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21): 2240–2248. doi: 10.1056/NEJMoa0802315
3. Tsang SH, Sharma T. Leber congenital amaurosis. *AdvExp Med Biol.* 2018;1085: 131–137. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_26
4. Kiser PD. Retinal Pigment Epithelium 65 kDa Protein (RPE65): An Update. *Prog Retin Eye Res.* 2022;88: 101013. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101013
5. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097): 849–860. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8
6. Кадышев В.В., Зольникова И.В., Халанская О.В. и др. Наследственная дистрофия сетчатки: первые результаты после RPE65-генозаместительной терапии в России. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(4): 48–57. [Kadyshev VV, Zolnikova IV, Khalanskaya OV, et al. Inherited retinal dystrophy: first results of RPE65 gene replacement therapy in Russia. *Vestnik Oftalmologii.* 2022;138(4): 48–57. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202213804148
7. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Харлампики М.П. и др. Первые результаты длительного наблюдения детей в России после генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, связанных с биаллельными мутациями в гене RPE65. *Российский офтальмологический журнал.* 2023;16(4): 50–62. [Neroev VV, Katargina LA, Kharlampidi MP, et al. First results of long-term follow-up of children in Russia after gene therapy for hereditary retinal dystrophies associated with biallelic mutations in the RPE65 gene. *Russian ophthalmological journal.* 2023;16(4): 50–62. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-50-62
8. Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э. Генная терапия наследственных заболеваний сетчатки – современное состояние проблемы. *Клиническая офтальмология.* 2024;24(1): 41–45. [Orenburkina OI, Babushkin AE. Gene therapy of hereditary retinal diseases is the current state of the problem. *Clinical ophthalmology.* 2024;24(1): 41–45. (In Russ.)] doi: 10.32364/2311-7729-2024-24-1-8
9. Мулдашев Э.Р. Технологии «Аллоплант» как инновационная модель регенеративной хирургии. *Практическая медицина.* 2019;17(1): 2–23. [Muldashv ER. Allograft technology as the innovational model of regenerative surgery. *Practical medicine.* 2019;17(1): 2–23. (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-1-12-16
10. Шамшинова А.М., Залетаев Д.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Зольникова И.В., Яковлев А.Л. РМЖ Современная молекулярная генетика и наследственные дистрофии сетчатки. *Клиническая офтальмология.* 2001;4: 142–147. [Shamshinova AM, Zaletaev DV, Zueva MB, Tsapenko IV, Zolnikova IV, Yakovlev AL. RMJ. Modern molecular genetics and hereditary retinal dystrophies. *Clinical Ophthalmology.* 2001;4: 142–147. (In Russ.)]

11. Breceļ J, Stirn-Kranjc B. ERG and VEP follow-up study in children with Leber's congenital amaurosis. Eye (Lond). 1999;13(Pt1): 47–54. doi: 10.1038/eye.1999.10
12. Кошелев Д.И. Зрительные вызванные потенциалы и движения глаза при фиксации как средство объективного мониторинга зрительных функций у детей с нарушением центрального зрения. Практическая медицина. 2019;17(1): 127–133. [Koshelev DI. Visual evoked potentials and fixational eye movements as a method of objective monitoring of visual functions in children with impaired central vision. Practical medicine. 2019;17(1): 127–133. (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-1-127-133

Информация об авторах

Баранчикова Ирина Владиславовна, врач-офтальмолог высшей категории ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, irabaranchikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-5052-0589>

Кошелев Дмитрий Иванович, к.б.н., заведующий лабораторией нейрофизиологии ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, koshelev_d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6173-1059>.

Information about the authors

Irina V. Baranchikova, ophthalmologist of the highest category of the All-Russian Central Clinical Hospital of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, irabaranchikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-5052-0589>

Dmitry I. Koshelev, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Neurophysiology of the All-Russian Central State University of Physics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, koshelev_d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6173-1059>

Вклад авторов в работу:

Баранчикова И.В. – существенный вклад в концепцию работы, сбор и анализ материала, написание текста.

Кошелев Д.И. – существенный вклад в дизайн работы и анализ материала, написание текста.

Author's contribution:

Baranchikova I.V. – significant contribution to the concept of the work, collection and analysis of material, writing the text.

Koshelev D.I. – significant contribution to the design of the work and analysis of the material, writing the text.

Финансирование: Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет – 2030).

Funding: This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Авторство: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Authorship: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

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

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflicts of interests: None.

Поступила: 16.11.2023

Переработана: 29.03.2024

Принята к печати: 03.04.2024

Originally received: 16.11.2023

Final revision: 29.03.2024

Accepted: 03.04.2024