

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕЖВУЗОВСКИЙ ЖУРНАЛ



**АСПИРАНТСКИЙ
ВЕСТНИК**

Поволжья

ISSN 2072-2354
eISSN 2410-3764

SCIENTIFIC-PRACTICAL INTERCOLLEGIATE JOURNAL

www.aspvestnik.ru

ASPIRANTSKIY VESTNIK

Dovolzhnya

МЕДИЦИНА



16+

Том 23 (4)

2023



Учредитель журнала – Ассоциация вузов Самарской области
«Самарский региональный научно-образовательный комплекс»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Котельников Г.П. – академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Колсанов А.В. – профессор РАН, д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Давыдкин И.Л. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Конев В.А. – д-р филос. наук, профессор (Самара, Россия)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Золотовская И.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Борисова Т.В. – д-р филос. наук, профессор (Самара, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Бабанов С.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авдеева Е.В. – д-р фарм. наук, профессор (Самара, Россия)

Бахтиярова К.З. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Бессемельцев С.С. – д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Болотова Н.В. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Бородулина Е.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Булгакова С.В. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Бурлина Е.Я. – д-р филос. наук, профессор (Самара, Россия)

Валишин Д.А. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Вербовой А.Ф. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Вертянкин С.В. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Владимирова Т.Ю. – канд. мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Ганцев Ш.Х. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Герасимова Л.П. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Гладунова Е.П. – д-р фарм. наук, доцент (Самара, Россия)

Горемыкин В.И. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Демин Д.Б. – д-р мед. наук, профессор (Оренбург, Россия)

Дупляков Д.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Жестков А.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Занин С.В. – д-р ист. наук, профессор (Самара, Россия)

Измалков С.Н. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Иливицкая Л.Г. – д-р филос. наук, доцент (Самара, Россия)

Ионесов В.И. – д-р культурологии (Самара, Россия)

Каганов О.И. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Калинин В.А. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Каменских Т.Г. – д-р мед. наук, доцент (Саратов, Россия)

Кароли Н.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Козлов С.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Корецкая М.А. – д-р филос. наук, доцент (Самара, Россия)

Корьмасов Е.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Купаев В.И. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Куркин В.А. – д-р фарм. наук, профессор (Самара, Россия)

Ларцев Ю.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Лепилин А.В. – член-корр. РАЕН, д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Липатов И.С. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Листвина Е.В. – д-р филос. наук, профессор (Саратов, Россия)

Лихтенберг А. – доктор медицины (Дюссельдорф, Германия)

Мазур Л.И. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Макаров И.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Мареев О.В. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Межебовский В.Р. – д-р мед. наук, профессор (Оренбург, Россия)

Митрушин А.Н. – д-р мед. наук, профессор (Пенза, Россия)

Момот А.П. – д-р мед. наук, профессор (Барнаул, Россия)

Мухаммадеев Т.Р. – д-р мед. наук, доцент (Уфа, Россия)

Нестеров А.Ю. – д-р филос. наук, доцент (Саратов, Россия)

Низамова Р.С. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Новокрещенова И.Г. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Норкин И.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Осадчук А.М. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Павлов В.Н. – член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Петрухина И.К. – д-р фарм. наук, доцент (Самара, Россия)

Печуров Д.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Повереннова И.Е. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Полуконова Н.В. – д-р биол. наук (Саратов, Россия)

Попков В.М. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Попов Е.А. – д-р мед. наук, профессор (Астрахань, Россия)

Посненкова О.М. – д-р мед. наук, доцент (Саратов, Россия)

Савельева Е.Е. – д-р мед. наук, доцент (Уфа, Россия)

Сайганов С.А. – д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Сайфудинов Р.И. – д-р мед. наук, профессор (Оренбург, Россия)

Салов И.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Соловьева С.В. – д-р филос. наук, доцент (Россия, Самара)

Солонина А.В. – д-р фарм. наук, доцент (Пермь, Россия)

Сонис А.Г. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Сушков С.А. – канд. мед. наук, доцент (Витебск, Беларусь)

Рогожина И.Е. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Терещенко Н.А. – д-р филос. наук, доцент (Казань, Россия)

Трунин Д.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Фаризов Ф. – д-р мед. наук, профессор (Сент-Этьен, Франция)

Фархутдинова Л.М. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Федорина Т.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Филатов Т.В. – д-р филос. наук, профессор (Самара, Россия)

Халиуллин Ф.А. – д-р фарм. наук, профессор (Уфа, Россия)

Черненко Ю.И. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Шапкин Ю.Г. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Шварц Ю.Г. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Шиллинг Е.Ю. – доктор философии, профессор (Геттинген, Германия)

Шоломов И.И. – член-корр. РАЕН, д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Шульдяков А.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Щукин Ю.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Явлов И.С. – д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Янов Ю.К. – академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 10.07.2002.
Регистрационный № ФС 77-13193.

Информация о подписке:
подписной индекс 42023
(каталог «Пресса России»)

Адрес издательства:
ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
Тел.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Выпускающий редактор:
Стефанская А.В.
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)
Переводчик: Борисова Н.В.
Корректор: Чайникова И.Н.
Верстка: Овчинникова Т.И.

Подписано в печать: 05.12.2023
Выход в свет: 15.12.2023
Отпечатано: ООО «Типография Фурсова».
ул. Заставская, 14а, литер М,
г. Санкт-Петербург, 196084.
Тел.: + 7 (812) 646 33 77.
E-mail: lv@express-reklama.ru
Формат 60 × 90%. Печать офсетная.
Заказ: 3-11001-lv. Цена свободная.
Усл. печ. л. 9.
Тираж 250 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций журнала
«Аспирантский вестник Поволжья»
возможны только с письменного
разрешения издательства.

**Founded by the Association of Higher Education Institutions of Samara Region
"Samara Regional Academic Organization"**

EDITOR-IN-CHIEF

Kotelnikov G.P. – Academician of RAS, PhD, Professor (Samara, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Kolsanov A.V. – Professor of RAS, PhD, Professor (Samara, Russia)

Davydov I.L. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Konev V.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

SCIENCE EDITORS

Zolotovskaya I.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Borisova T.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Babanov S.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Avdeeva E.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Bahtiyarova K.Z. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Bessmeltsev S.S. – PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Bolotova N.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Borodulina E.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Bulgakova S.V. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Burlina E.Ya. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Valishin D.A. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Verbovoi A.F. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Vertyankin S.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Vladimirova T.Yu. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Gancev Sh.H. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Gerasimova L.P. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Gladunova E.P. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Goremykin V.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Demin D.B. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Duplyakov D.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Zhestkov A.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Zanin S.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Izmalkov S.N. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Ilivitskaya L.G. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Ionesov V.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kaganov O.I. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Kalinin V.A. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Kamenskich T.G. – PhD, Associate professor (Saratov, Russia)

Karoli N.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Kozlov S.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Konstantinov D.Yu. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Koretskaya M.A. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Korymasov E.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kupaev V.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kurkin V.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Larcev Yu.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Lepilin A.V. – Corresponding Member of RANS, PhD, Professor (Saratov, Russia)

Lipatov I.S. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Listvina E.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Lichtenberg A. – PhD, Professor (Dusseldorf, Germany)

Mazur L.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Makarov I.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Malov V.M. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Mareev O.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Mezhebovskii V.R. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Mitroshin A.N. – PhD, Professor (Penza, Russia)

Momot A.P. – PhD, Professor (Barnaul, Russia)

Muhamedev T.R. – PhD, Associate professor (Ufa, Russia)

Nesterov A.Yu. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Nizamova R.S. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Novokreshchenova I.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Norkin I.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Osadchuk A.M. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Pavlov V.N. – Corresponding Member of RAS, PhD, Professor (Ufa, Russia)

Petrushkina I.K. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Pechkurov D.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Poverennova I.E. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Polukonova N.V. – PhD (Saratov, Russia)

Popkov V.M. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Popov E.A. – PhD, Professor (Astrakhan, Russia)

Posnenkova O.M. – PhD, Associate professor (Saratov, Russia)

Saveleva E.E. – PhD, Associate professor (Ufa, Russia)

Saiganov S.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Saifutdinov R.I. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Salov I.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Solov'eva S.V. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Soloninina A.V. – PhD, Associate professor (Perm, Russia)

Sonis A.G. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Sushkov V.A. – PhD, Associate professor (Vitebsk, Belarus)

Rogozhina I.E. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Tereshchenko N.A. – PhD, Associate professor (Kazan, Russia)

Trunin D.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Farizon F. – PhD, Professor (Saint-Etienne, France)

Farkhutdinova L.M. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Fedorina T.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Filatov T.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Haliullin F.A. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Chernenkov Yu.I. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shapkin Yu.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shvarc Yu.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shilling E.Yu. – PhD, Professor (Hettingen, German)

Sholomov I.I. – Corresponding Member of RANS, PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shuldyakov A.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shchukin Yu.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) 10.07.2002.
Registration number FS 77-13193.

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examinations Board (VAK).

All issues are in full-text format and can be found on-line in Scientific Electronic Library:
www.elibrary.ru

Journal archive: www.aspvestnik.ru
Archive and current issues have open access.

The reproduction of the content of the Journal "Aspirantskiy vestnik Povolzhiya" is not allowed without the prior written permission of the Publisher.

Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
Tel.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Managing Editor: *Stefanskaya A.V.*
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)
Translator: *Borisova N.V.*
Proofreader: *Chainikova I.N.*
Page layout: *Ovchinnikova T.I.*

Passed for printing:
05.12.2023
Printed by: Fursov
Printing House LLC.
14A letter M Zastavskaya st.,
St. Peterburg, 196084.
Tel.: + 7 (812) 646 33 77.
E-mail: lv@express-reklama.ru

© Aspirantskiy vestnik Povolzhiya

КАРДИОЛОГИЯ

*М.Д. Романов, Е.М. Киреева,
Т.М. Левина, А.К. Бикмурзин*

Сравнительная оценка режимов электрокардиостимуляции у больных аритмическим вариантом ИБС (брадиаритмии)

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

*М. Абида, О.В. Жукова, А.Е. Синеок,
В.М. Малов, Е.Б. Ерошевская*

Определение переносимости оптической коррекции миопии при работе вблизи по данным компьютерной аккомодографии

*М.А. Артемов, И.С. Казаков, В.М. Малов,
А.В. Золотарев, Е.Б. Ерошевская, Е.В. Карлова*

Репозиция дислоцированной piggyback интраокулярной линзы у пациента с индуцированной кератэктазией после радиальной кератотомии

*Ф. Бен Амор, А.Е. Синеок, О.В. Жукова,
В.М. Малов, Е.Б. Ерошевская*

Способы фиксации интраокулярной линзы в осложненных случаях хирургии хрусталика

*В.Н. Германова, А.В. Сорокин, А.В. Золотарев,
Е.В. Карлова, В.М. Малов, М.В. Радайкина, О.В. Жукова*

Применение микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: ранние результаты

А.М. Данилов, А.Г. Гринев, Е.Б. Ерошевская
Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с катарактой и астероидным гиалозом

А.Ю. Лазуткина

Происхождение ретинопатии I-II степени

*А.Е. Першакова, И.С. Казаков, М.А. Артемов,
А.В. Золотарев, О.В. Жукова, Е.В. Карлова,
Е.Б. Ерошевская, В.М. Малов*

Супрачорoidalное введение триамцинолона ацетонида у пациентов с макулярным отеком, ассоциированным с витрэктомией: техника и результаты

*М.В. Радайкина, А.В. Золотарев, Е.В. Карлова,
В.М. Малов, Е.Б. Ерошевская*

Фармакологическая коррекция избыточного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы

СТОМАТОЛОГИЯ

Д.В. Мальчикова

Предварительная подготовка гранулированного костнопластического материала для оптимизации репаративной регенерации костных дефектов челюстей

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

А.А. Косенко, А.В. Куркина

Сравнительное фитохимическое исследование тополя белого (*Populus alba* L.) и тополя черного (*Populus nigra* L.)

Т.А. Позднякова, Р.А. Бубенчиков

Изучение полисахаридов травы астрагала белостебельного (*Astragalus albicaulis* DC)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.С. Шпигель, Е.А. Лебедева,
С.В. Булгакова, Р.М. Романов, В.Н. Кудашкин*

Актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов с токсическими формами зоба

CARDIOLOGY

*Mikhail D. Romanov, Ekaterina M. Kireeva,
Tatyana M. Levina, Aidar K. Bikmurzin*

4 Comparative evaluation of permanent cardiac pacing modes in patients with arrhythmic variant of coronary artery disease (bradyarrhythmia)

OPHTHALMOLOGY

*Mahdi Abida, Olga V. Zhukova, Andrei E. Sineok,
Vladimir M. Malov, Elena B. Eroshevskaya*

10 Computer accomodography data for assessing tolerability of optical correction for myopia in near work

*Mikhail A. Artemov, Ilya S. Kazakov, Vladimir M. Malov,
Andrei V. Zolotarev, Elena B. Eroshevskaya, Elena V. Karlova*

15 Reposition of dislocated piggyback intraocular lens in a patient with induced keratectasia after radial keratotomy

*Firas Ben Amor, Andrei E. Sineok, Olga V. Zhukova,
Vladimir M. Malov, Elena B. Eroshevskaya*

20 Methods of intraocular lens fixation in complicated cases of lens surgery

*Viktoriya N. Germanova, Andrei V. Sorokin,
Andrei V. Zolotarev, Elena V. Karlova, Vladimir M. Malov,*

27 Mariya V. Radaykina, Olga V. Zhukova

Micropulse cyclophotocoagulation in patients with primary open-angle glaucoma: early results

Aleksei M. Danilov, Andrei G. Grinev, Elena B. Eroshevskaya

32 Long-term outcomes of surgical treatment for cataract and asteroid hyalosis

Anna Yu. Lazutkina

38 Origin of stage I-II retinopathy

*Anastasiya E. Pershakova, Ilya S. Kazakov,
Mikhail A. Artemov, Andrei V. Zolotarev, Olga V. Zhukova,
Elena V. Karlova, Elena B. Eroshevskaya, Vladimir M. Malov*

44 Suprachoroidal administration of triamcinolone acetonide in patients with macular edema after vitrectomy: Technique and results

*Mariya V. Radaykina, Andrei V. Zolotarev, Elena V. Karlova,
Vladimir M. Malov, Elena B. Eroshevskaya*

51 Pharmacological modulation of wound healing in glaucoma surgery

DENTISTRY

Darya V. Malchikova

59 Pre-treatment of granular osteoplastic material for improving the reparative regeneration of jaw bone defects

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, PHARMACOGNOSY

Anna A. Kosenko, Anna V. Kurkina

66 A comparative phytochemical study of white poplar (*Populus alba* L.) and black poplar (*Populus nigra* L.)

Tatyana A. Pozdnyakova, Roman A. Bubenchikov

72 Polysaccharide content and composition analysis in the herb *Astragalus albicaulis* DC

ENDOCRINOLOGY

*Igor V. Makarov, Rudolf A. Galkin, Aleksandr S. Shpigel,
Elena A. Lebedeva, Svetlana V. Bulgakova,*

77 Roman M. Romanov, Vyacheslav N. Kudashkin

Topical issues of toxic goiter diagnosis and treatment

УДК 616.12-008.318:612.172.4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЖИМОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ АРИТМИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ИБС (БРАДИАРИТМИИ)

М.Д. Романов, Е.М. Киреева, Т.М. Левина, А.К. Бикмурзин

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» (Саранск, Россия)

Для цитирования: Романов М.Д., Киреева Е.М., Левина Т.М., Бикмурзин А.К. Сравнительная оценка режимов электрокардиостимуляции у больных аритмическим вариантом ИБС (брадиаритмией). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(4):4-9. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.4-9

Сведения об авторах

Романов М.Д. – д-р мед. наук профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии. ORCID: 0000-0002-9646-4007

E-mail: mdromanov@yandex.ru

Киреева Е.М. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии. ORCID: 0000-0003-1034-167X

E-mail: emkireeva@yandex.ru

Левина Т.М. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии. ORCID: 0000-0002-7578-9160 E-mail: tmlevina@mail.ru

Бикмурзин А.К. – студент 6 курса Медицинского института, специальность «Лечебное дело». ORCID: 0009-0007-4709-8630

E-mail: aidar777bikmurzin@gmail.com

Рукопись получена: 13.06.2023

Рецензия получена: 24.09.2023

Решение о публикации: 01.11.2023

Аннотация

Цель – анализ и сравнение результатов постоянной ЭКС у пациентов с аритмическим вариантом ишемической болезни сердца (АВ блокады II – III степени и синдром слабости синусового узла).

Материал и методы. Изучены результаты обследования 63 пациентов с аритмическим вариантом ИБС (синдром слабости синусового узла и АВ блокады), которые находились на лечении с использованием постоянной ЭКС в режимах VVI и DDD в отделении нарушений ритма и проводимости Республиканской клинической больницы №4. Всем пациентам выполняли клинико-лабораторные и инструментальные исследования в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ИБС и нарушениям ритма и проводимости.

Результаты. Фракция выброса левого желудочка у больных с ЭКС в режиме VVI была на 9% ниже по сравнению с таковой в режиме DDD. Митральная регургитация при режиме VVI встречалась на 47,6% чаще, чем при DDD режиме. У пациентов с режимом стимуляции VVI асинхрония межжелудочковой перегородки встречалась на 25,1% чаще и сопровождалась более выраженной гипертрофией и дисфункцией левого желудочка. Пейсмекерный синдром наблюдался у 3 (7,5%) пациентов с режимом стимуляции VVI, купирован реимплантацией двухкамерного частотно-адаптивного ЭКС и у 1 (4,35%) – с режимом DDD, устранен путем перепрограммирования.

Выводы. У больных ишемической болезнью сердца ЭКС корригирует нарушения ритма сердца и проводимости с разной степенью эффективности в зависимости от установленного режима. Нарушения сократительной способности миокарда более выражены у пациентов с ЭКС в режиме VVI по сравнению с аналогичными показателями при режиме DDD.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, АВ блокада, эхокардиография, постоянная электрокардиостимуляция, сократительная способность миокарда, асинхрония межжелудочковой перегородки, пейсмекерный синдром.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список сокращений

ЭКС – электрокардиостимуляция, электрокардиостимулятор; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИЭКС – имплантация ЭКС; ЭхоКГ – эхокардиография; СССУ – синдром слабости синусового узла; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; МР – митральная регургитация; АР – аортальная регургитация; ТР – трикуспидальная регургитация; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ИМТ – индекс массы тела.

COMPARATIVE EVALUATION OF PERMANENT CARDIAC PACING MODES IN PATIENTS WITH ARRHYTHMIC VARIANT OF CORONARY ARTERY DISEASE (BRADYARRHYTHMIA)

Mikhail D. Romanov, Ekaterina M. Kireeva, Tatyana M. Levina, Aidar K. Bikmurzin

National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

Citation: Romanov MD, Kireeva EM, Levina TM, Bikmurzin AK. Comparative evaluation of permanent cardiac pacing modes in patients with arrhythmic variant of coronary artery disease (bradyarrhythmia). *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(4):4-9. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.4-9

Information about authors

Mikhail D. Romanov – PhD, Professor, Hospital Surgery Department. ORCID: 0000-0002-9646-4007 E-mail: mdromanov@yandex.ru
 Ekaterina M. Kireeva – PhD, Associate Professor, Hospital Surgery Department. ORCID: 0000-0003-1034-167X E-mail: emkireeva@yandex.ru
 Tatyana M. Levina – PhD, Associate Professor, Hospital Therapy Department. ORCID: 0000-0002-7578-9160 E-mail: tmlevina@mail.ru
 Aidar K. Bikmurzin – a 6th year student of Medical Institute, speciality "General Medicine". ORCID: 0009-0007-4709-8630
 E-mail: aidar777bikmurzin@gmail.com

Received: 13.06.2023

Revision Received: 24.09.2023

Accepted: 01.11.2023

■ Abstract

Aim – to analyze and compare the results of permanent cardiac pacing therapy in patients with arrhythmic variant of coronary artery disease (CAD) (grade II – III AV block and sinus node weakness syndrome).

Material and methods. We studied the results of examination of 63 patients with arrhythmic variant of coronary artery disease (sinus node weakness syndrome and AV block), who received pacing therapy in VVI and DDD modes in the Department of Rhythm and Conduction Disorders of the Republican Clinical Hospital No. 4. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental tests in accordance with federal clinical guidelines for CAD, rhythm and conduction disorders.

Results. The left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with pacemakers in VVI mode was 9% lower when compared to LVEF in DDD mode. Mitral regurgitation was 47.6% more common in patients having VVI mode than DDD mode. In patients with the VVI regimen, the interventricular septal asynchrony was 25.1% more common and was accompanied by more pronounced left ventricle hypertrophy and dysfunction. Pacemaker syndrome was observed in 3 (7.5%) patients with VVI stimulation mode, stopped by reimplantation of a two-chamber frequency-adaptive pacemaker, and in 1 (4.35%) patient with DDD mode, eliminated by reprogramming.

Conclusion. In patients with coronary artery disease, the effectiveness of pacing in correction of the cardiac rhythm and conduction depends on the treatment mode. Disorders of myocardial contractility are more pronounced in patients with VVI mode, if compared to DDD mode.

■ **Keywords:** sinus node weakness syndrome, AV block, echocardiography, constant pacing, myocardial contractility, asynchrony of the interventricular septum, pacemaker syndrome.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ведущих причин брадиаритмий у пациентов, нуждающихся в установке постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), является ишемия миокарда, обусловленная ИБС, особенно в возрастной группе больных с артериальной гипертензией. Дегенеративные процессы в проводящей системе сердца при данной патологии чаще всего приводят к развитию дисфункции синусового узла и предсердно-желудочковым блокадам. Атриовентрикулярные блокады (АВ блокады) II – III степени встречаются в 200 случаев на миллион человек в год. Количество больных с дисфункцией синусового узла не поддается адекватному учету из-за объективных сложностей ее диагностики, однако известно, что около половины всех имплантаций ЭКС (ИЭКС) приходится на долю синдрома слабости синусового узла (СССУ) [1]. С увеличением продолжительности жизни количество ИЭКС во всем мире возрастает, достигая 1 миллиона в год [2].

Постоянная ЭКС является наиболее эффективным методом лечения клинически и гемодинамически значимых брадиаритмий, выживаемость пациентов с АВ блокадами II и III степеней после постоянной ЭКС значимо выше, чем у пациентов с аналогичной патологией при консервативном лечении. В то же время прогноз у пациентов с дисфункцией синусового узла после ИЭКС является непредсказуемым, хотя непосредственные клинические результаты позволяют констатировать значительное улучшение [2].

Несмотря на положительные клинические результаты, применение даже так называемых «физиологических» режимов ЭКС не всегда приводит к адекватному восстановлению насосной функции сердца, у отдельных пациентов ЭКС не сопровождается значимым улучшением качества жизни, а иногда может стать причиной прогрессирующей стенокардии [3]. По мнению большинства исследователей, наиболее часто осложнения ЭКС наблюдаются

при изолированной стимуляции правого желудочка (ПЖ) в режиме VVI, в связи с чем в последнее время при брадиаритмии данные аппараты устанавливаются значительно реже [1, 2], в том числе исходя из режима экономии бюджетных средств. Основной причиной отказа в установке ЭКС с желудочковым ингибированием являются более выраженные отклонения показателей функции сердца – фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и конечный систолический объем левого желудочка (ЛЖ), а также свертываемости крови, эндотелия сосудов и увеличение общего периферического сопротивления сосудов, сопровождающегося снижением скорости кровотока [4, 5].

Частота смертельных исходов в отдаленном периоде у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным ЭКС при изолированной желудочковой стимуляции, по данным Е.А. Бадьковой и соавт. (2019), меньше на 12,9% по сравнению с двухкамерной ЭКС [6]. Последняя меньше влияет на функцию ЛЖ, сохраняет физиологическую АВ-задержку, обеспечивая синхронизацию предсердий и желудочков, что позволяет отдать ей предпочтение при выборе способа стимуляции [4], особенно у пациентов пожилого, но не старческого возраста, без значимой сопутствующей патологии, ограничивающей продолжительность жизни, или при выраженном ограничении подвижности [2].

Можно предположить, что бивентрикулярная стимуляция изначально могла бы решить проблемы, связанные со стимуляцией ПЖ. В рекомендациях ESC по ЭКС и сердечной ресинхронизирующей терапии (2021) сообщается о том, что бивентрикулярная стимуляция способна предотвратить неблагоприятное ремоделирование, вызванное стимуляцией ПЖ, особенно в отдаленном периоде [2]. Однако существуют определенные ограничения для имплантации бивентрикулярного ЭКС при сохранной функции ЛЖ [7]. Кроме того, при этом стоит иметь в виду риск осложнений

и высокую стоимость процедуры при установлении показаний для ИЭКС такого типа пациентам старческого возраста.

ЦЕЛЬ

Анализ и сравнение результатов постоянной ЭКС у пациентов с аритмическим вариантом ИБС – АВ блокады II – III степени и синдром слабости синусового узла (СССУ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ результатов обследования и лечения диспансерной группы 63 пациентов с ИБС (аритмический вариант), которым за период с 18.01.2022 г. по 29.11.2022 г. проведена плановая госпитализация в Республиканскую клиническую больницу №4, в кардиологическое отделение для больных с нарушениями сердечного ритма и проводимости. У всех пациентов были проведены и проанализированы результаты клинико-биохимических исследований крови (в том числе показатели коагулограммы, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности и др.) и общий анализ мочи, а также были изучены данные инструментальных методов обследования: ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА).

В исследование были включены пациенты с аритмическим вариантом ИБС (СССУ, АВ блокады II – III степени), в комплекс лечения которых входила одно- и двухкамерная ЭКС.

Из исследования *исключались* больные при наличии у них злокачественных новообразований, сахарного диабета в стадии декомпенсации, заболеваний органов дыхания острого течения и сопровождающихся признаками дыхательной недостаточности, ВИЧ-инфекции, лейкоза острого или хронического, эритремии, периода беременности или лактации, органной недостаточности (количество баллов по шкале SOFA>3), а также при отсутствии со стороны пациента готовности к сотрудничеству.

Учитывая различные причины брадиаритмий, для анализа эффективности лечения с помощью ЭКС нами выбрана группа больных ИБС как самой часто встречающейся у данного контингента, особенно у лиц старшей возрастной группы. Из общего количества больных у 39 (61,9 %) наблюдали АВ блокаду, и у 24 (38,1%) – СССУ. Лечение пациентов проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по ИБС и нарушениям ритма сердца и проводимости.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от режима ЭКС. Первую группу (n=30/47,6%) составили пациенты с ЭКС типа 560-SR, ЮНИОР-SR, запрограммированных в режиме VVI. Во вторую группу (n=33/52,4%) были включены пациенты с ЭКС типа Altrua-50, 460-DR, работающих в режиме DDD. Средние сроки после ИЭКС у пациентов первой группы составили 3,1±0,5 года, во второй группе – 3,4±0,4 года (p>0,05).

На проведение исследования получено одобрение локального этического комитета Медицинского института МГУ им. Н.П. Огарева (протокол №112 от 27.12.2022 г.). Все исследуемые пациенты дали письменное добровольное

информированное согласие на предложенный вариант обследования и лечения.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием программы Statistica 8.0 Microsoft Excel. Средние значения количественных данных представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение и SD – стандартное квадратическое отклонение ряда значений от среднего. Критическим уровнем статистической значимости различий (p) считался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика исследуемых больных представлена в **таблице 1**.

Средний возраст пациентов в обеих группах составил $71,0 \pm 10,3$ года, из них 26 человек (41,3%) составляли мужчины и 37 (58,7%) – женщины. Известно, что ИБС в основном подвержены лица мужского пола, данное несоответствие объясняется тем, что соотношение полов в данной возрастной группе начинает выравниваться, а также и тем, что индекс массы тела (ИМТ) в обеих группах превысил физиологическую норму и составил $30,0 \pm 5,7$ кг/м². Ожирение зафиксировано у 26 (41,3%) человек, из них ожирение 1 степени – у 13 (20,6%), 2 степени – у 10 (15,9%) и 3 степени – у 3 (4,8%) пациентов. При этом ИМТ у мужчин составил $28,3 \pm 2,7$ кг/м², а у женщин – $31,3 \pm 4,3$ кг/м², что на 10,6% больше, чем у лиц мужского пола.

Кроме того, у 60 из 63 человек (95,2%) имела артериальная гипертензия, основными причинами которой,

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемых больных

Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Всего	Группа 1 пациентов, VVI, n=30	Группа 2 пациентов, DDD, n=33	p
Возраст, лет	71,0±10,3	72,1±7,9	70,4±8,7	>0,05
Мужчины / женщины, n (%)	26 (41,3%) / 37 (58,7%)	14 (46,7) / 16 (53,3)	12 (36,4) / 21 (63,6)	–
ИМТ, кг/м ²	30,0±5,7	31,3±6,3	29,1±4,9	>0,05
Сахарный диабет II типа, n / %	14 / 22,2%	8 / 26,7	6 / 18,2	–
Инфаркт миокарда в анамнезе, n / %	17 / 28,9%	10 / 33,3	7 / 21,2	–
ОНМК в анамнезе, n / %	9 / 14,3%	8 / 26,7	1 / 3,0	–
СССУ, n / %	24 / 38,1%	9 / 30,0	15 / 45,4	–
АВ блокада II степени, Мобитц 2, n / %	32 / 50,8%	18 / 60,0	14 / 42,4	–
АВ блокада III степени, n / %	7 / 11,1%	3 / 10,0	4 / 12,1	–
Длительность постоянной ЭКС, лет	3,3±0,7	3,1±0,5	3,4±0,4	>0,05

согласно результатам клинического и биохимического обследования, были атеросклероз (у 55 чел.) и метаболический синдром (у 26 чел.). Во многих случаях трудно было определить конкретную причину, так как имелось сочетание указанных патологий. Так, по данным ЦДС БЦА, у 29 человек выявлены стенозы атеросклеротического характера от 30–60% просвета артерий, у всех остальных пациентов имелись атеросклеротические бляшки, а по данным биохимических исследований были установлены значительные отклонения от референсных значений в липидном спектре периферической крови, особенно по липопротеидам высокой плотности. Признаки постинфарктного кардиосклероза зафиксированы у 17 (28,9%) пациентов, ОНМК в анамнезе – у 9 (14,3%); у 14 пациентов из 63 (22,2%) имелся сахарный диабет 2 типа. Среди другой сопутствующей патологии наблюдались остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника – у 29 (46%) пациентов, хроническая болезнь почек – у 18 (28,6%), ХОБЛ вне обострения – у 24 (38,1%) человек.

При физикальном обследовании у 27 (90%) больных первой группы выявлены одышка при физической нагрузке, общая слабость и утомляемость, которые также наблюдались у 25 (75,8%) человек из второй группы. Важное значение при выборе режима ЭКС имеет состояние сократительной функции ЛЖ, обеспечивающее адекватную насосную функцию сердца. По результатам ЭКГ у пациентов первой группы гипертрофия ЛЖ обнаружена у 24 (80,0%) из 30 человек и у больных второй группы – у 15 (45,5%) человек из 33 ($p < 0,05$), что на 34,5% случаев меньше по сравнению с показателями пациентов первой группы. Данные ЭКГ подтверждаются результатами ЭхоКГ, по которым обнаружено статистически значимое увеличение толщины МЖП у пациентов первой группы больных: $1,33 \pm 0,19$ против $1,09 \pm 0,21$ см ($p < 0,05$) во второй группе (таблица 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы считаем, что статистически значимое увеличение частоты показателя гипертрофии ЛЖ на 23% у пациентов первой группы по сравнению с таковой во второй группе обусловлено снижением систолической и диастолической функций, а также снижением ФВЛЖ, что подтверждается увеличением размеров левого предсердия на ЭхоКГ: $4,59 \pm 0,43$ против $3,51 \pm 0,31$ см ($p < 0,05$) у пациентов второй группы. ФВЛЖ, рассчитанная по формуле Симпсона, в среднем составляла $54,9 \pm 11,2\%$ (30; 76). При изучении ее показателей раздельно по группам оказалось, что в первой группе она составила $52,4 \pm 6,8$ против $57,8 \pm 8,6\%$ ($p < 0,05$) и была на 9% меньше, что также свидетельствует о больших резервах сократительной функции ЛЖ при ЭКС в режиме DDD. Наши данные согласуются с А.М. Sayed и соавт. (2022), которые обнаружили дисфункцию ЛЖ в 7,5% случаев при стимуляции ПЖ, и, по мнению авторов, она является предиктором развития кардиомиопатии при однокамерной ЭКС [8].

Снижение функции ЛЖ при длительной стимуляции ПЖ расценивается С. Gavaghan (2022) и V. Somma и соавт. (2022) как кардиомиопатия, вызванная кардиостимулятором, общая распространенность которой составляет

Таблица 2 / Table 2

Показатели ЭхоКГ у пациентов с брадиаритмиями Echocardiography values in patients with bradyarrhythmias

Показатели	Группа 1 пациентов, VVI, n=30	Группа 2 пациентов, DDD, n=33	p
ФВЛЖ (Симпсон), %	$52,4 \pm 6,8$	$57,8 \pm 8,6$	$< 0,05$
МР, кол-во пациентов / %	27 / 90,0	14 / 42,4	$< 0,05$
АР, кол-во пациентов / %	16 / 53,3	6 / 18,2	$< 0,05$
ТР, кол-во пациентов / %	27 / 90,0	22 / 66,7	$< 0,05$
Размер ЛП, см	$4,59 \pm 0,43$	$3,51 \pm 0,31$	$< 0,05$
КДР, см	$5,08 \pm 0,57$	$4,80 \pm 0,47$	$> 0,05$
КСР, см	$3,19 \pm 0,47$	$2,96 \pm 0,60$	$> 0,05$
Размер МЖП, см	$1,33 \pm 0,19$	$1,09 \pm 0,21$	$< 0,05$
Объем ПЖ, мл	$3,08 \pm 0,41$	$2,71 \pm 0,19$	$> 0,05$
Объем правого предсердия, мл	$63,56 \pm 28,92$	$48,69 \pm 25,53$	$< 0,05$
СДЛА, мм рт. ст.	$35,69 \pm 11,49$	$29,94 \pm 6,62$	$< 0,05$

12% [9, 10]. Пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия возникает после 2–4 лет однокамерной ЭКС у 10–20% пациентов при доле стимуляции ПЖ $> 20\%$ [2].

Это состояние может быть связано с началом клинической сердечной недостаточности у пациентов. Факторами ее риска являются мужской пол, инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, а также уровень стимуляции ПЖ [9]. Учитывая данную ситуацию, E.S. Crevelari и соавт. (2019) предлагают для пациентов с брадиаритмиями и нормальной функцией желудочков, нуждающейся только в коррекции частоты сердечных сокращений, проводить изолированную ЭКС ЛЖ через коронарный синус, которая обеспечивает лучшие клинические и ЭхоКГ результаты. Проведение тканевого доплерографического анализа показало, что межжелудочковая диссинхрония в группе пациентов со стимуляцией ЛЖ наблюдалась реже на 22,4%, по сравнению с таковой у пациентов со стимуляцией ПЖ [11].

У пациентов с кардиомиопатией, вызванной ИЭКС, имеющих множественные факторы риска даже при сохранной изначально систолической функции ЛЖ S.W. Cho и соавт. (2019) рекомендуют осуществить своевременную реимплантацию ЭКС с бивентрикулярным или пучковым устройством [12]. У пациентов с ЭКС могут наблюдаться побочные эффекты в виде снижения сократительной способности миокарда желудочков, сердечной недостаточности, пейсмейкерного синдрома и даже АВ блокады I степени. Причиной последнего осложнения, по мнению Y. Aizawa и соавт. (2022) [13], является стимуляция ПЖ при удлиненной собственной АВ-проводимости, что может приводить к повышению риска развития сердечной недостаточности. В то же время M. Ebert и соавт. (2016) в когортном исследовании на 991 реципиенте ЭКС у пациентов с АВ блокадой и СССУ (73 ± 10 лет, 54% мужчин)

с исходной нормальной или незначительно сниженной ФВЛЖ не обнаружили клинически значимой дисфункции ЛЖ, что послужило основанием для отказа в выполнении им бивентрикулярной ЭКС *de novo* [7].

Результаты исследования насосной функции сердца, проведенные нами, подтверждают данные В.А. Санакоевой и соавт. (2019), которые считают, что нарастание внутривентрикулярной асинхронии более всего выражено при длительной однокамерной стимуляции ПЖ. Одной из причин снижения фракции выброса и структурных изменений ЛЖ является изолированная стимуляция верхушки ПЖ, которая приводит к электрической и механической диссинхронии миокарда из-за ретроградного проведения возбуждения [14]. Так, нами установлено, что асинхрония МЖП регистрировалась в 13 случаях из 30 (43,3%) у пациентов первой группы, а у пациентов второй группы – в 6 случаях из 33 (18,2%) ($p < 0,05$). О возрастании диссинхронии ЛЖ и сердечной недостаточности у пациентов с умеренно сниженной исходной ФВЛЖ при стимуляции ПЖ сообщают Д. Оока и соавт. (2017) [15]. Выраженность диссинхронии статистически значимо коррелирует с изменениями ФВЛЖ и неблагоприятным ремоделированием при стимуляции ПЖ у пациентов с дисфункцией синусового узла и нарушениями АВ проводимости [16]. Это обстоятельство имеет важное значение при выборе варианта ЭКС, так как нарастающая асинхрония сопровождается развитием / возрастанием дисфункции ЛЖ – снижается ФВЛЖ, снижается его ударный объем [14].

По мнению А. Alizadeh и соавт. (2011), стимуляция ПЖ из-за неоднородного сокращения приводит к задержке расслабления сердечной мышцы и диастолической дисфункции. Дискоординация папиллярных мышц с последующей повышенной активацией желудочка ведет к дисфункции митрального клапана с появлением митральной регургитации (МР) [17], что также подтверждается результатами нашего исследования: МР I–II степени у пациентов первой группы наблюдалась на 47,6% чаще: у 27 против 14 человек во второй группе и сопровождалась повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Средняя величина значений СДЛА составляла $33,78 \pm 10,4$ мм рт. ст. Анализ показателей СДЛА отдельно по группам показал, что у пациентов первой группы СДЛА составило $35,69 \pm 11,49$ ($n=36$), тогда как во второй группе оно было ниже на 16,11% и составляло $29,94 \pm 6,62$ ($n=18$) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Повышение СДЛА у больных первой группы сопровождалось увеличением размеров левого предсердия на 23,5% больше по сравнению с таковыми у пациентов второй группы, что повышает риск возникновения фибрилляции предсердий.

У 10-20% пациентов с брадиаритмиями при длительной однокамерной ЭКС в режиме VVI и нарушениями сократительной функции ЛЖ, обусловленными в том числе внутривентрикулярной асинхронией и МР, может наблюдаться развитие пейсмейкерного синдрома, для профилактики развития которого предлагается имплантация двухкамерного ЭКС [18]. Однако развитие пейсмейкерного синдрома встречается и при двухкамерной ЭКС, только значительно реже [2, 19]. В основном оно происходит из-за

неадекватного выбора АВ-задержки при программировании ЭКС без учета собственной АВ-проводимости [13].

При анализе жалоб и данных дополнительных методов обследования у 4 (6,34%) пациентов были выявлены признаки пейсмейкерного синдрома: у 3 человек с ЭКС, работающим в режиме VVI, и у 1 – в режиме DDD. Пациенты отмечали жалобы на выраженную слабость, чувство тяжести за грудиной, головокружение, головные боли. У пациентов с установленным режимом VVI проявления пейсмейкерного синдрома полностью купированы путем замены ЭКС на двухкамерный частотно-адаптивный аппарат, работающий в режиме DDD. Признаки пейсмейкерного синдрома у пациента с ЭКС, работающим в режиме DDD, исчезли после перепрограммирования. Следует отметить, что при выборе способа кардиостимуляции в режиме DDD у пациентов необходимо строго соблюдение необходимых условий (уровень физических нагрузок и активности пациента, наличие собственной проводимости, а также результаты инструментального обследования) для выставления адекватной АВ-задержки.

Выводы

1. У больных с ИБС (аритмический вариант) ЭКС корригирует нарушения ритма сердца при CCCU и АВ-блокадах II – III степени с разной степенью эффективности в зависимости от установленного режима.

2. Нарушения сократительной способности миокарда более выражены у пациентов с ЭКС в режиме VVI: гипертрофия ЛЖ встречается на 34,5% чаще по сравнению с режимом DDD; наблюдается также снижение ФВЛЖ на 9% по сравнению с показателями пациентов второй группы. Митральная регургитация при режиме VVI встречалась на 47,6% чаще, чем у пациентов с ЭКС в DDD режиме.

3. Асинхрония МЖП наблюдалась у 6 из 33 (18,2%) пациентов с ЭКС в режиме DDD, у пациентов с режимом стимуляции VVI асинхрония МЖП встречалась на 25,1% чаще (у 13 из 30 (43,3%)) и сопровождалась более выраженной дисфункцией ЛЖ.

4. Пейсмейкерный синдром наблюдался у 3 (7,5%) пациентов с режимом электрокардиостимуляции VVI и у 1 (4,35%) пациента с режимом ЭКС DDD. После имплантации двухкамерного частотно-адаптивного ЭКС у больных первой группы и перепрограммирования ЭКС у пациента второй группы признаков пейсмейкерного синдрома не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному исследованию и анализу полученных результатов, можно констатировать, что подбор режима ЭКС следует проводить по строгим показателям, но с учетом индивидуальных особенностей организма. В целом режим DDD как более физиологичный в плане проведения импульса имеет определенные преимущества перед режимом VVI, что способствует в большей степени сохранению сократительной функции миокарда ЛЖ, в том числе за счет синхронизации сокращений МЖП.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 2020 Bradyarrhythmias and conduction disorders. Clinical Guidelines. *Russ J Cardiol.* 2021;26(4):4448. (In Russ.). [Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4448]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448
- ESC Recommendations on Pacing and Cardiac Resynchronization therapy (2021). *Russ J Cardiol.* 2022;27(7):5159. (In Russ.). [Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (2021). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5159]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5159
- Iskenderov BG, Zaitseva AV. Pathophysiological aspects and therapeutic effects of permanent cardiac pacing. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2019;7(24):5-13. (In Russ.). [Искендеров Б.Г., Зайцева А.В. Патологические аспекты и терапевтические эффекты постоянной электростимуляции сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2019;7(24):5-13]. doi: 10.24412/2311-1623-2019-24-4-13
- Sanakoeva VA, Pashaev RZ, Puhaeva AA, et al. Changes in endothelial function and intracardiac hemodynamics during implantation of different types of pacemakers. *Russ J Cardiol.* 2019;24(8):36-43. (In Russ.). [Санакоева В.А., Пашаев Р.З., Пухаева А.А., и др. Изменение эндотелиальной функции и внутрисердечной гемодинамики при имплантации разных типов электрокардиостимуляторов. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(8):36-43]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-36-43
- Zhang X, Li Y, Wang N, et al. Effects of permanent cardiac pacemaker implantation on vascular endothelial function, blood coagulation and cardiac function in patients with bradycardia. *Exp Ther Med.* 2018;16(6): 4717-4721. doi: 10.3892/etm.2018.6808
- Badykova EA, Badykov MR, Plechev VV, et al. Analysis of long-term cardiovascular events in patients with sinus node dysfunction and implanted pacemaker. *Russ J Cardiol.* 2019;(2):53-57. (In Russ.). [Бадыхова Е.А., Бадыхов М.Р., Плечев В.В., и др. Анализ отдаленных сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(2):53-57]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-53-57
- Ebert M, Jander N, Minners J, et al. Long-Term Impact of Right Ventricular Pacing on Left Ventricular Systolic Function in Pacemaker Recipients With Preserved Ejection Fraction: Results From a Large Single-Center Registry. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):e003485. doi: 10.1161/JAHA.116.003485
- Sayed AM, Badran AE, Khaled FH, et al. Predictors of right ventricular pacing-induced left ventricular dysfunction in pacemaker recipients with preserved ejection fraction. *Herzschr Elektrophys.* 2022;33(3):312-318. doi: 10.1007/s00399-022-00880-w
- Gavaghan C. Pacemaker Induced Cardiomyopathy: An Overview of Current Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(3):e010921196020. doi: 10.2174/2772432816666210901111616
- Somma V, Ha FJ, Palmer S, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm.* 2023;20(2):282-290. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.09.019
- Crevelari ES, Silva KR, Albertini CMM, et al. Efficacy, safety, and performance of isolated left vs. right ventricular pacing in patients with bradyarrhythmias: A Randomized Controlled Trial. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):410-421. doi: 10.5935/abc.20180275
- Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, et al. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):643-651. doi: 10.1002/ehfj.1427
- Aizawa Y, Nakai T, Ikeya Y, et al. AV timing in pacemaker patients with first degree AV block: which is preferable, intrinsic AV conduction or pacing? *Heart and Vessels.* 2022;37:1411-1417. doi: 10.1007/s00380-022-02037-8
- Sanakoeva VA, Rybachenko MS, Puhaeva AA, et al. Myocardial biomechanics, intracardiac hemodynamics and endothelial function in patients before and after implantation of various types of pacemakers. *CardioSomatics.* 2019;10(2):56-63. (In Russ.). [Санакоева В.А., Рыбаченко М.С., Пухаева А.А., и др. Биомеханика миокарда, внутрисердечная гемодинамика и эндотелиальная функция у пациентов до и после имплантации различных типов электрокардиостимуляторов. *КардиоСоматика.* 2019;10(2):56-63]. doi: 10.26442/22217185.2019.2.190307
- Ooka J, Tanaka H, Hatani Y, et al. Risk Stratification of Future Left Ventricular Dysfunction for Patients with Indications for Right Ventricular Pacing due to Bradycardia. *Int Heart J.* 2017;58(5):724-730. doi: 10.1536/ihj.16-415
- Sarvari SI, Sitges M, Sanz M, et al. Left ventricular dysfunction is related to the presence and extent of a septal flash in patients with right ventricular pacing. *Europace.* 2017;19(2):289-296. doi: 10.1093/europace/euw020
- Alizadeh A, Sanati HR, Haji-Karimi M, et al. Induction and aggravation of regurgitation of the atrioventricular valve in chronic apical stimulation of the right ventricle. *Europace.* 2011;13(11):1587-90. doi: 10.1093/europace/eur198
- Deberdeev HYU. Treatment of pacemaker syndrome. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2014;4(3):228. (In Russ.). [Дебердеев Х.Ю. Лечение синдрома электрокардиостимулятора. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2014;4(3):228. ID: 2014-03-4109-T-3856]. Available at: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33956165>
- Khurwolah MR, Vezi BZ. Pacemaker syndrome with subacute left ventricular systolic dysfunction in a patient with a dual-chamber pacemaker: consequence of lead switch at the header. *Cardiovasc J Afr.* 2017;28(2):134-136. doi: 10.5830/CVJA-2016-081

■ Автор для переписки

Романов Михаил Дмитриевич
Адрес: Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарева, ул. Большевикская, 68,
г. Саранск, Россия, 430005.

■ Corresponding Author

Mikhail D. Romanov
Address: Mordovia State University, 68 Bolshevistskaya st.,
Saransk, Russia, 430005.

E-mail: mdromanov@yandex.ru

УДК 617.753.2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИОПИИ ПРИ РАБОТЕ ВБЛИЗИ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ АККОМОДОГРАФИИ

М. Абида¹, О.В. Жукова¹, А.Е. Синеок¹, В.М. Малов¹, Е.Б. Ерошевская^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, (Самара, Россия)

²ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)

Для цитирования: Абида М., Жукова О.В., Синеок А.Е., Малов В.М., Ерошевская Е.Б. **Определение переносимости оптической коррекции миопии при работе вблизи по данным компьютерной аккомодографии.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023;23(4):10-14. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.10-14

■ Сведения об авторах

Абида М. – ассистент кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0002-0758-5254 E-mail: mahdiabida@outlook.com

Жукова О.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0003-1246-370X E-mail: olga-g@list.ru

Синеок А.Е. – канд. мед. наук, ассистент кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0002-5384-2514 E-mail: sineokae@mail.ru

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0001-7366-7955

E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Ерошевская Е.Б. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО; врач-офтальмолог офтальмологического дневного стационара №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Рукопись получена: 02.09.2023

Рецензия получена: 17.10.2023

Решение о публикации: 11.11.2023

■ Аннотация

Цель – изучить возможность проведения компьютерной аккомодографии у детей с миопией в условиях оптической коррекции для оценки переносимости оптической коррекции при зрительной работе на близком расстоянии.

Материал и методы. Проведено изучение переносимости оптической коррекции миопии при работе вблизи у 45 детей школьного возраста. Использованы субъективные и объективные методы исследования аккомодации: определение запаса относительной аккомодации и компьютерная аккомодография.

Результаты. Установлено, что компьютерная аккомодография, проведенная в условиях оптической коррекции, позволяет определить характер работы цилиарной мышцы при зрительной нагрузке. Данные компьютерной аккомодографии коррелируют с величиной запаса относительной аккомодации.

Выводы. Рекомендовано при назначении оптической коррекции миопии учитывать ее переносимость при работе вблизи, основываясь на показателях запаса относительной аккомодации и компьютерной аккомодографии.

■ **Ключевые слова:** миопия, оптическая коррекция, компьютерная аккомодография.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

АМФ – аккомодационные микрофлуктуации; КАО – коэффициент аккомодационного ответа; КМФ – микрофлуктуационный коэффициент; ЗАО – запас относительной аккомодации; OD – oculus dexter (правый глаз); OS – oculus sinister (левый глаз); D – диоптрия.

COMPUTER ACCOMODOGRAPHY DATA FOR ASSESSING TOLERABILITY OF OPTICAL CORRECTION FOR MYOPIA IN NEAR WORK

Mahdi Abida¹, Olga V. Zhukova¹, Andrei E. Sineok¹, Vladimir M. Malov¹, Elena B. Eroshevskaya^{1,2}

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russia)

Citation: Abida M, Zhukova OV, Sineok AE, Malov VM, Eroshevskaya EB. **Computer accomodography data for assessing tolerability of optical correction for myopia in near work.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya.* 2023;23(4):10-14. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.10-14

■ Information about authors

Mahdi Abida – assistant of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0002-0758-5254

E-mail: mahdiabida@outlook.com

Olga V. Zhukova – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0003-1246-370X

E-mail: olga-g@list.ru

Abstract

Aim – to study the results of computer accomodography in children with myopia optical correction in order to assess the optical correction tolerability during visual work at close distance.

Material and methods. The study of myopia optical correction tolerance in near work included 45 children of school age. Subjective and objective research methods were used: a relative accommodation reserve study and computer accomodography.

Results. The computer accomodography performed with glasses allowed to determine the nature of the ciliary muscle work in near vision. Computer accomodography data correlated with the value of relative accommodation reserve.

Conclusion. We recommend to study the relative accommodation reserve and to use computer accomodography when choosing the optical correction for myopic children.

■ **Keywords:** myopia, optical correction, computer accomodography.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Выбор оптимальной силы оптической коррекции миопии – чрезвычайно актуальный и дискутируемый вопрос. Сторонники полной оптической коррекции миопии указывают на необходимость создания физиологических условий для работы зрительного анализатора [1, 2]. Согласно данным С.Э. Аветисова, А.Т. Карапетян и соавторов, постоянная полная коррекция миопии улучшает состояние внутриглазной гемодинамики у пациентов с миопией слабой и средней степени и не оказывает положительного влияния у пациентов с высокой миопией [3]. В то же время многими исследованиями установлено, что постоянная полная оптическая коррекция может вызывать аккомодационную астенопию при работе вблизи [4, 5]. Большинство авторов сходятся во мнении, что оптическая коррекция для дали должна быть полной, а для работы вблизи коррекцию следует подбирать с учетом работоспособности аккомодационной системы глаза [6, 7]. Для изучения возможностей аккомодационной системы в большинстве случаев используется субъективный метод определения положительной части запаса относительной аккомодации. В последние годы все больше офтальмологов получают возможность использовать объективные методы изучения аккомодации: исследование на бинокулярном авторефрактометре «открытого поля» и компьютерном аккомодографе. Все эти исследования, за исключением аккомодографии, оценивают количественные показатели аккомодации. Аккомодография позволяет изучать качественные характеристики работы цилиарной мышцы в процессе аккомодации, но исследование проводят в условиях без коррекции аметропии, что позволяет косвенно судить о последствиях работы на близком расстоянии в очках, но не о непосредственном влиянии оптической коррекции той или иной силы на работу цилиарной мышцы при зрении вблизи [8].

ЦЕЛЬ

Изучить возможность проведения компьютерной аккомодографии у детей с миопией в условиях оптической коррекции для оценки переносимости оптической коррекции при зрительной работе на близком расстоянии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты аккомодографического исследования 45 миопов в возрасте от 10 до 16 лет (22 мальчика и 23 девочки). У всех детей была прогрессирующая «школьная» близорукость, начавшаяся в возрасте 7–9 лет. Миопия слабой степени имела место у 24 детей, средней степени – у 17, высокой степени – у 4. Роговичный астигматизм не превышал 1,5 диоптрии, корригированная острота зрения у всех детей равнялась 1,0. Все дети были обследованы по общепринятой методике: визометрия, субъективная коррекция, авторефрактометрия с узким зрачком и в состоянии циклоплегии, офтальмоскопия, ультразвуковая оптическая биометрия. До проведения циклоплегии определяли положительную часть запаса относительной аккомодации по общепринятой методике [9] и проводили компьютерную аккомодографию.

Исследование проведено на авторефрактометре с функцией аккомодографии Righton-Speedy K ver. MF-1. При работе прибора в режиме аккомодографии предъявляется зрительный стимул, имитирующий приставление к глазу отрицательных линз от 0,5 до 5,0 диоптрии с интервалом 0,5 диоптрии. Характер изменения рефракции глаза регистрируется на экране компьютера в виде столбиковой диаграммы, отражающей как количественное изменение рефракции глаза в процессе аккомодации, так и частоту аккомодационных микрофлуктуаций (АМФ) волокон цилиарной мышцы. Проводилась качественная и количественная оценка аккомодограмм. Для количественной характеристики использовались следующие показатели: коэффициент аккомодационного ответа (КАО), отражающий отношение величины аккомодационного ответа к величине аккомодационного стимула, и коэффициент микрофлуктуационный (КМФ), характеризующий среднюю частоту аккомодационных микрофлуктуаций [10]. В норме величина аккомодационного ответа составляет от половины до $\frac{3}{4}$ величины аккомодационного стимула (КАО от 0,5 до 0,7), она прогрессивно нарастает с увеличением оптической силы стимула. Физиологическая частота аккомодационных микрофлуктуаций (КМФ) колеблется в пределах от 50 до 62 микрофлуктуаций в минуту (мкф/мин.), что отражается на аккомодограмме

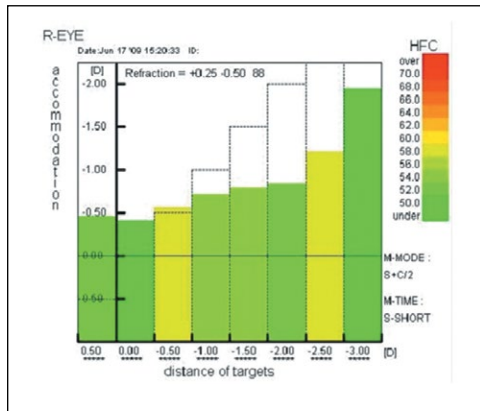


Рисунок 1. Нормальная компьютерная аккомодограмма эметропического глаза.

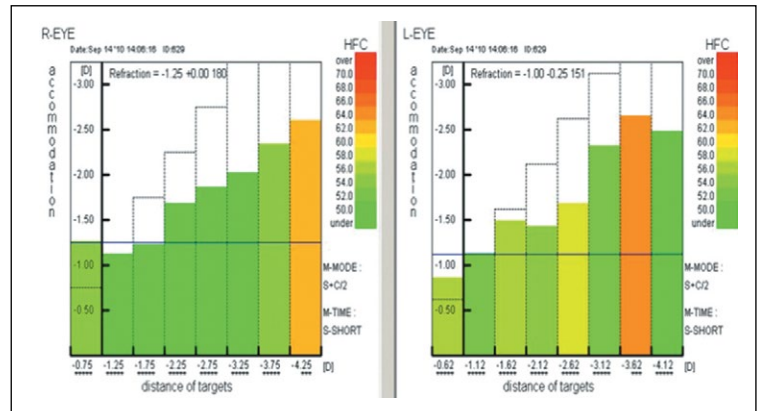


Рисунок 2. Аккомодограмма пациентки О., 13 лет, с коррекцией по 10 строке таблицы Сивцева.

Figure 1. Normal computer accommodation diagram of the emmetropic eye.

Figure 2. Accommodation diagram of patient O., 13 years old, with correction according to the 10th line of the Sivtsev table.

зеленым и желтым цветом. Более высокая частота АМФ свидетельствует о спастическом сокращении волокон цилиарной мышцы и показана на аккомодограмме оранжевым и красным цветом. Классическая методика аккомодографии предусматривает монокулярное исследование без оптической коррекции. Пример нормальной аккомодограммы представлен на рисунке 1.

Для оценки переносимости оптической коррекции при зрительной нагрузке нами был предложен способ определения переносимости оптической коррекции по данным компьютерной аккомодографии (патент на изобретение №2793380 от 31.03.2023 г.). Сущность предложенного способа заключается в следующем: пациенту подбирают линзы, корригирующие его аномалию рефракции. Затем в пробной оправе с подобранными корригирующими линзами проводится компьютерная аккомодография. Исследование выполняется монокулярно (для каждого глаза в отдельности), второй глаз при этом закрывают экраном. Исследование может проводиться в стандартной пробной оправе, но для получения более точного результата, на который не будут влиять дополнительные внешние раздражители, была создана специальная пробная оправа для проведения компьютерной аккомодографии с боковыми экранами (патент на полезную модель №204476 от 26.05.2021 г.).

Для дали подбирали полную коррекцию с учетом переносимости. Полной коррекцией считали минимальную отрицательную линзу, дающую корригированную остроту зрения 0,8–1,0 для каждого глаза, бинокулярная острота зрения равнялась 1,0. В этих условиях суммарная рефракция глаза приближается к эметропической, а условия работы цилиарной мышцы в процессе аккомодации изменяются, что отражается на аккомодограмме. Подбор очков осуществлялся после сужения зрачка. Рекомендации по коррекции для близи давались с учетом величины запаса относительной аккомодации (ЗОА) и результатов компьютерной аккомодографии.

Все результаты исследований были обработаны статистически с вычислением критерия Стьюдента. Статистические вычисления проводили на персональном компьютере в программе обеспечения STATISTICA 12, MS Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение ЗОА показало, что у большинства пациентов он был снижен по сравнению с возрастной нормой и составлял от 1,0 до 5,0 диоптрии. Величина ЗОА у обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Аккомодографию сначала проводили при полной оптической коррекции. Если аккомодограмма не соответствовала нормальной картине (была неустойчивой, КАО и КМФ превышали нормальные показатели), исследование повторяли при неполной оптической коррекции – по 5–6 строке таблицы Сивцева.

Проведенные исследования показали, что аккомодографическая характеристика аккомодационного ответа тесно коррелирует с величиной ЗОА. Чем выше был ЗОА, тем лучше дети переносили полную оптическую коррекцию при работе вблизи. В целом удовлетворительные аккомодографические показатели в полной коррекции миопии были получены у 16 обследованных школьников из 45 (35,5%). Аккомодограммы были устойчивыми, КАО составил в среднем $0,52 \pm 0,07$; КМФ равнялся $63,6 \pm 1,73$. У остальных детей в аккомодограммах отмечалось большое количество

Таблица 1 / Table 1

Величина запаса относительной аккомодации (ЗОА) у обследованных детей
The reserve relative accommodation (RRA) values in the examined children

ЗОА	Количество пациентов с миопией			ВСЕГО
	Слабая степень	Средняя степень	Высокая степень	
1,0 D и менее	–	–	3	3
1,5–2,0 D	–	6	1	7
2,5–3,0 D	12	5	–	17
3,5–4,0 D	9	5	–	14
4,5 D и более	3	1	–	4
ИТОГО	24	17	4	45

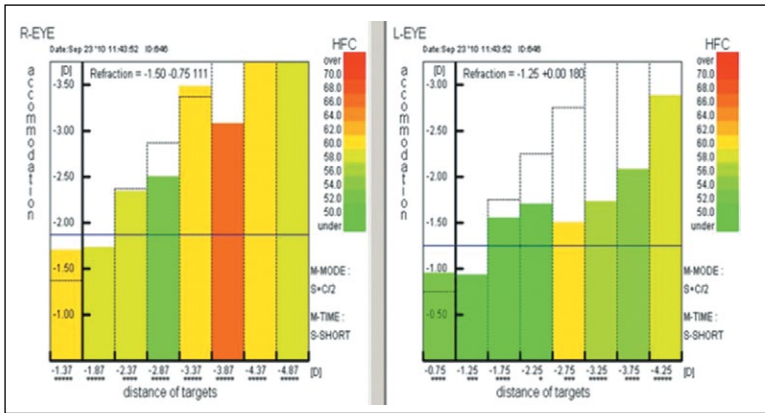


Рисунок 3. Аккомодограмма пациента Ш., 11 лет, с коррекцией по 9 строке таблицы Сивцева.

Figure 3. Accommodogram of patient Sh., 11 years old, with correction according to the 9th line of the Sivtsev table.

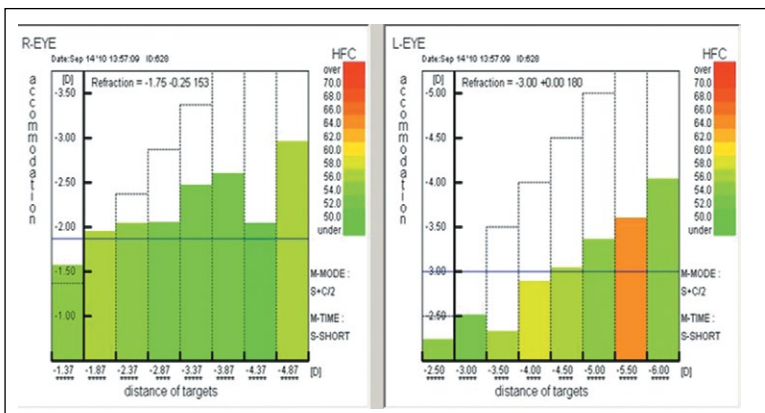


Рисунок 4. Аккомодограмма пациента Ш., 11 лет, с коррекцией по 6 строке таблицы Сивцева.

Figure 4. Accommodogram of patient Sh., 11 years old, with correction according to the 6th line of the Sivtsev table.

«пробалов», КАО и КМФ превышали средние нормальные значения.

Пациентам с удовлетворительной величиной и устойчивостью аккомодационного ответа и нормальной частотой аккомодационных микрофлуктуаций назначали использование постоянной полной (или почти полной) оптической коррекции. При наличии патологической аккомодограммы рекомендовали аддидацию для близи от 0,5 до 2,0 диоптрии. В зависимости от условий жизни и возможностей пациента это могли быть бифокальные или прогрессивные очки, отдельная пара очков для работы вблизи или очки, подобранные по 5–6 строке таблицы для каждого глаза, для использования в школе.

Клинические примеры

1. Пациентка О., 13 лет. Диагноз: прогрессирующая осложненная II степени миопия средней степени, сложный миопический астигматизм. Острота зрения OD=0,1 sph – 4,5 =1,0; OS=0,09 sph – 4,75 =1,0; запас относительной аккомодации 5,0 D. Данные авторефрактометрии: OD: sph – 4,5 cyl – 0,75 ax 177; OS: sph – 4,75 cyl – 1,0 ax 166.

У данной пациентки полная коррекция при работе вблизи вызывает аккомодационный ответ, близкий

к нормальному: устойчивый, с хорошей амплитудой и физиологической частотой. На правом глазу: КАО = 0,63, КМФ = 54,3; на левом глазу: КАО = 0,67, КМФ = 59,1 (рисунок 2).

Этой пациентке возможно рекомендовать постоянную полную коррекцию, необходимую при использовании средств для контроля миопии, с периодическим контролем зрительных функций и состояния аккомодации.

2. Пациент Ш., 11 лет. Диагноз: прогрессирующая осложненная II степени миопия средней степени, сложный миопический астигматизм. Острота зрения OD=0,08 sph – 4,75 =1,0; OS=0,08 sph – 5,0 =1,0; запас относительной аккомодации 3,0 D. Данные авторефрактометрии: OD: sph – 4,75 cyl – 1,25 ax 176; OS: sph – 5,0 cyl – 1,0 ax 5.

В данном случае, в отличие от пациентки О., имеющей аналогичные показатели рефракции, но больший запас относительной аккомодации, отмечается непереносимость полной оптической коррекции при работе вблизи: аккомодограмма неустойчива, величина аккомодационного ответа превышает величину аккомодационного стимула, частота АМФ патологически высокая OD: КАО = 1,43, КМФ = 72,6; OS: КАО = 1,28, КМФ = 68,8 (рисунок 3).

При неполной коррекции аккомодационный ответ слабый, но частота АМФ физиологическая OD: КАО = 0,41, КМФ = 55,4; OS: КАО = 0,26, КМФ = 51,7 (рисунок 4), следовательно, цилиарная мышца не переутомляется, развитие аккомодационной астенопии маловероятно.

Данному пациенту целесообразно рекомендовать аддидацию для близи в 1,0 диоптрии (в соответствии с коррекцией по 6 строке таблицы при зрении вдаль).

Таким образом, компьютерная аккомодография, выполненная в условиях оптической коррекции имеющейся у пациента миопии, позволяет определить переносимость коррекции для близи и предотвратить появление симптомов аккомодационной астенопии.

ВЫВОДЫ

1. Оптическая коррекция миопии детям должна назначаться индивидуально, в зависимости от возможностей аккомодационного аппарата глаза.
2. Метод компьютерной аккомодографии с коррекцией позволяет выбрать оптимальную силу очковых линз для работы вблизи.
3. Переносимость оптической коррекции для близи коррелирует с величиной запаса относительной аккомодации: при малой величине ЗОА велика вероятность аккомодационной астенопии при назначении постоянной полной оптической коррекции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Strakhov VV, Klimova ON, Korchagin NV. The clinical picture of active accommodation for far vision. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(1):42-51. (In Russ.). [Страхов В.В., Климова О.Н., Корчагин Н.В. Клиника активной аккомодации вдаль. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(1):42-51]. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-1-42-51
2. Strakhov VV, Gulidova EG, Mineeva LA. Accommodation regulating ophthalmic tonus. *Russian Ophthalmological Journal*. 2010;4:37-41. (In Russ.). [Страхов В.В., Гулидова Е.Г., Минеева Л.А. Аккомодативная регуляция офтальмотонуса. *Российский офтальмологический журнал*. 2010;4:37-41].
3. Avetisov SE, Karapetyan AT, Shaposhnikova NV, et al. The influence of the optical correction of myopia and visual burden on the state of ocular blood flow. In: VIII Russian National Ophthalmologic Forum: Collection of Scientific Proceedings. M., 2015:286-289. (In Russ.). [Аветисов С.Э., Карапетян А.Т., Шапошникова Н.В., и др. Влияние силы оптической коррекции миопии и зрительной нагрузки на состояние глазного кровотока. В сб.: VIII Российский общенациональный офтальмологический форум: сборник научных трудов. М., 2015:286-289].
4. Tarutta EP, Tarasova NA, Arutyunyan SG, Maksimova MV. A comparative analysis of the magnitude of the distance and lens-induced objective accommodative response in patients with different refraction. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2017;133(4):37-41. (In Russ.). [Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Арутюнян С.Г., Максимова М.В. Сравнительный анализ величины дистантного и лентс-индуцированного объективного аккомодационного ответа у пациентов с различной рефракцией. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(4):37-41]. doi: 10.17116/oftalma2017133437-41
5. Pashtae NP, Bodrova SG, Zарајskaya MM, Golubeva MV. Investigation of violations of muscle and accommodative balance in myopic children and adolescents have different ways of its correction. In: Refraction – 2014. Samara, 2014:176-182. (In Russ.). [Паштаев Н.П., Бодрова С.Г., Зарајская М.М., Голубева М.В. Исследование нарушений мышечного и аккомодационного баланса у близоруких детей и подростков, использующих различные способы ее коррекции. В кн.: Рефракция – 2014. Самара, 2014:176-182].
6. Abramov VG. The main eye disease in childhood and their clinical features. M., 1993:48-52. (In Russ.). [Абрамов В.Г. Основные заболевания глаз в детском возрасте и их клинические особенности. М., 1993:48-52]. ISBN 5-87709-003-8
7. *Ophthalmology. National Guide*. Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, eds. M., 2019:31-34. (In Russ.). [Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., и др. М., 2019:31-34]. ISBN 978-5-9704-5125-0
8. Zhukova OV, Egorova AV. Computer Accomodography. In: Accomodation. Ed. Katargin LA. M., 2012:63-66. (In Russ.). [Жукова О.В., Егорова А.В. Компьютерная аккомодография. В кн.: Аккомодация. Под ред. Катаргина Л.А. М., 2012:63-66]. ISBN 978-5-905212-16-1
9. Proskurina OV, Golubev SYu. Subjective methods of accommodation study. In: Accomodation. Ed. Katargin LA. M., 2012:40-49. (In Russ.). [Проскурина О.В., Голубев С.Ю. Субъективные методы исследования аккомодации. В кн.: Аккомодация. Под ред. Катаргина Л.А. М., 2012:40-49]. ISBN 978-5-905212-16-1
10. Zhukova OV, Egorova AV, Mykol'nikova ES. Impact of 2.5% Irifrin on the ciliary muscle's function and its evaluation by computer accomodography. *Oftal'mologicheskij zhurnal Kazahstana*. 2013;2-3:74-76. (In Russ.). [Жукова О.В., Егорова А.В., Мыкольниковская Е.С. Влияние 2,5% Ирифрина на функцию цилиарной мышцы и ее оценка методом компьютерной аккомодографии. *Офтальмологический журнал Казахстана*. 2013;2-3:74-76].

■ Автор для переписки

Абида Махди
Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, 158,
г. Самара, Россия, 443068.

■ Corresponding Author

Mahdi Abida
Address: Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital
n.a. T.I. Eroshevsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.

E-mail: mahdiabida@outlook.com

УДК 617.713

РЕПОЗИЦИЯ ДИСЛОЦИРОВАННОЙ PIGGYBACK ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ У ПАЦИЕНТА С ИНДУЦИРОВАННОЙ КЕРАТЭКТАЗИЕЙ ПОСЛЕ РАДИАЛЬНОЙ КЕРАТОТОМИИ

М.А. Артемов¹, И.С. Казаков¹, В.М. Малов², А.В. Золотарев^{1, 2}, Е.Б. Ерошевская^{1, 2}, Е.В. Карлова^{1, 2}

¹ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Артемов М.А., Казаков И.С., Малов В.М., Золотарев А.В., Ерошевская Е.Б., Карлова Е.В. **Репозиция дислоцированной piggyback интраокулярной линзы у пациента с индуцированной кератэктазией после радиальной кератотомии.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023;23(4):15-19. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.15-19

■ Сведения об авторах

Артемов М.А. – врач-офтальмолог офтальмологического микрохирургического отделения №4. ORCID: 0000-0002-4992-1957

E-mail: artemov1989@gmail.com

Казаков И.С. – заведующий офтальмологическим микрохирургическим отделением №4. ORCID: 0000-0003-3589-8618

E-mail: dr-cz@yandex.ru

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0001-7366-7955

E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Золотарев А.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО, главный врач, заведующий кафедрой глазных болезней ИПО.

ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Ерошевская Е.Б. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО, врач-офтальмолог офтальмологического дневного

стационара №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Карлова Е.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО, заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

Рукопись получена: 02.09.2023

Рецензия получена: 17.10.2023

Решение о публикации: 11.11.2023

■ Аннотация

Цель – обосновать выбор варианта хирургического лечения пациента с дислокацией интраокулярной линзы piggyback в глазу, ранее перенесшем радиальную кератотомию и факоэмульсификацию катаракты.

Данные, полученные в ходе обследования и хирургического лечения пациента с дислокацией piggyback интраокулярной линзы после перенесенной ранее радиальной кератотомии, осложнившейся кератэктазией.

Представленный клинический случай показывает, что должный учет анатомических особенностей глаза позволяет провести малоинвазивную бесшовную репозицию piggyback интраокулярной линзы у пациентов, перенесших ранее радиальную кератотомию, и может приводить к устойчивым высоким зрительно-функциональным результатам.

■ **Ключевые слова:** радиальная кератотомия, дислокация интраокулярной линзы, кератэктазия, piggyback.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ИОЛ – интраокулярная линза; РК – радиальная кератотомия; МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения; ВГД – внутриглазное давление.

REPOSITION OF DISLOCATED PIGGYBACK INTRAOCULAR LENS IN A PATIENT WITH INDUCED KERATECTASIA AFTER RADIAL KERATOTOMY

Mikhail A. Artemov¹, Ilya S. Kazakov¹, Vladimir M. Malov², Andrei V. Zolotarev^{1, 2}, Elena B. Eroshevskaya^{1, 2}, Elena V. Karlova^{1, 2}

¹Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Artemov MA, Kazakov IS, Malov VM, Zolotarev AV, Eroshevskaya EB, Karlova EV. **Reposition of dislocated piggyback intraocular lens in a patient with induced keratectasia after radial keratotomy.** *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2023;23(4):15-19. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.15-19

■ Information about authors

Mikhail A. Artemov – ophthalmologist of the Ophthalmic Microsurgery Department №4. ORCID: 0000-0002-4992-1957

E-mail: artemov1989@gmail.com

Ilya S. Kazakov – Head of the Ophthalmic Microsurgery Department №4. ORCID: 0000-0003-3589-8618 E-mail: dr-cz@yandex.ru

Vladimir M. Malov – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0001-7366-7955
E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Andrei V. Zolotarev – PhD, Associate professor, Head of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Chief Physician. ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Elena B. Eroshevskaya – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, ophthalmologist of the Ophthalmology Day Hospital №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Elena V. Karlova – PhD, Associate professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Deputy Chief Physician for innovation and technology development. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

Received: 02.09.2023

Revision Received: 17.10.2023

Accepted: 11.11.2023

Annotation

Aim – to substantiate low-traumatic sutureless surgery for piggyback intraocular lens (IOL) reposition as a method of choice in a patient after previous keratorefractive surgery and cataract phacoemulsification.

The article provides the examination and surgical treatment data of one patient with piggyback intraocular lens dislocation after previous radial keratotomy and keratectasia.

The presented clinical case shows that proper consideration of eye anatomical features allows for effective low-traumatic sutureless piggyback IOL reposition in patients who have previously undergone radial keratotomy, and may lead to sustainable high visual and functional results.

Keywords: radial keratotomy, intraocular lens dislocation, corneal ectasia, piggyback.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Радиальная кератотомия, получившая широкую известность благодаря опубликованной в 1979 году работе С.Н. Федорова и В.В. Дурнева [1], произвела революцию в офтальмохирургии и положила начало новому, крайне успешному направлению офтальмологии – рефракционной хирургии. Множество исследований продемонстрировали высокую эффективность радиальной кератотомии в отношении коррекции аномалий рефракции. Однако с течением времени были выявлены важные недостатки данного вмешательства, в частности случаи возникновение рефракционных ошибок – гиперметропии, миопии и астигматизма – в разные сроки после операции. В 1994 году были обобщены 10-летние результаты исследования PERK (Prospective Evaluation of Radial Keratotomy study), которые показали, что у 43% прооперированных пациентов развилась гиперметропия более 1.0 D [2]. Согласно данным PERK, у 28% пациентов, перенесших радиальную кератотомию, обнаружена недокоррекция более 1.0 D через 4 года после операции, а в подгруппе пациентов с миопией высокой степени этот показатель составляет 56%. Индуцированный астигматизм был обнаружен в 0,3–10% случаев, а в случаях грубого рубцевания формировался иррегулярный астигматизм. Эти данные говорят о том, что радиальная кератотомия может иметь негативные последствия и требовать дополнительной коррекции для достижения оптимального зрения.

Для исправления рефракционных ошибок после радиальной кератотомии были предложены различные методики. Для коррекции гипоефекта применяли повторные радиальные кератотомии, которые, по данным исследования PERK, были выполнены в 14% случаев. Опрос членов Американского общества катарактальных и рефракционных хирургов показал, что повторное вмешательство требовалось в 19–29% случаев. Еще одно исследование, проведенное Т.Р. Werblin и соавт. (1996), установило, что повторная радиальная кератотомия была необходима в 33% случаев [3]. Для коррекции гиперэфекта предлагались наложение роговичного непрерывного кisetного шва,

двойного кisetного шва, а также использование узловых швов, гексагональная кератотомия, терموкератокоагуляция, ламеллярная кератотомия и ламеллярная автоматизированная кератопластика [4].

Хотя в настоящее время радиальная кератотомия уступила место современным, более совершенным методикам, общее число пациентов, которые перенесли эту операцию, превышает несколько миллионов (и это по неполным статистическим данным). Учитывая высокую распространенность радиальной кератотомии в 80-90-х годах XX века, в настоящее время возраст пациентов, перенесших данное вмешательство, приближается к значениям 50–70 лет. У многих пациентов в этом возрасте возникает необходимость в хирургическом лечении катаракты, которое сопряжено с определенными трудностями, в первую очередь – с более высокой вероятностью погрешностей при расчете оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ).

Первые попытки использования стандартных подходов к расчету оптической силы ИОЛ после радиальной кератотомии, как правило, приводили к серьезным погрешностям: величина рефракционной ошибки могла достигать 6.0 D со сдвигом в сторону гиперметропии, т.е. присутствовала «недооценка» оптической силы ИОЛ. Причина заключается в значительных послеоперационных изменениях топографии роговицы в центральной зоне, что затрудняет точное измерение рефракции с помощью стандартной кератометрии [5]. Существующие на данный момент алгоритмы расчета оптической силы ИОЛ, хотя и подвергались неоднократному совершенствованию, все же не способны полностью учесть все возможные вариации кривизны роговицы после радиальной кератотомии. Дополнительные сложности в таких ситуациях связаны с тем, что кератотомия зачастую проводилась в глазах с высокой степенью миопии, при которой точный расчет ИОЛ затруднен в силу выраженной деформации заднего полюса глаза и более вероятных ошибок в ходе биометрии. Поэтому хирургия катаракты у пациентов после радиальной кератотомии в настоящее время остается сложной проблемой, один из серьезных аспектов которой – возможность появления

существенных рефракционных ошибок, требующих дополнительных операций.

Для исправления рефракционных ошибок после хирургии катаракты обычно предлагается эксплантация искусственного хрусталика, вызвавшего отклонение целевой рефракции, и имплантация новой линзы с соответствующей поправкой оптической силы ИОЛ.

Замена ИОЛ нередко сопряжена со значительной травматизацией, особенно нежелательной в глазу, ранее уже перенесшем радиальную кератотомию. В качестве альтернативного варианта возможна имплантация добавочной ИОЛ – так называемой «piggyback ИОЛ». Техника имплантации piggyback ИОЛ была предложена в 1993 году J.L. Gayton и соавт. [6]. Она заключается в размещении второй линзы в капсульной сумке или в цилиарной борозде (sulcus ciliaris). Этот метод имеет ряд преимуществ по сравнению с заменой ИОЛ, среди которых более высокий профиль безопасности, более простая хирургическая техника и возможность удаления второй линзы при необходимости. Данная методика позволяет более гибко управлять коррекцией зрения и повышает успех операции. В то же время она имеет ряд ограничений и нежелательных последствий. Среди послеоперационных осложнений встречаются случаи дислокации piggyback ИОЛ, особенно имплантированных в цилиарную борозду. Данное осложнение требует хирургического лечения – репозиции ИОЛ, ее шовной или интрасклеральной фиксации, либо эксплантации с последующей реимплантацией новой ИОЛ. Вариант с дополнительной фиксацией ИОЛ или ее эксплантацией требует от хирурга высоких хирургических навыков и довольно травматичен: необходимо накладывать дополнительные швы, выполнять новые разрезы и т.д., что в свою очередь может быть связано с индуцированием астигматизма, интраоперационным кровотечением, нарушением офтальмотонуса и другими осложнениями. Кроме того, замена ИОЛ для коррекции рефракционной ошибки в глазах после кератотомии связана с дополнительным риском повторной рефракционной ошибки, так как сложность точного расчета ИОЛ после радиальной кератотомии усугубляется при необходимости имплантации второго искусственного хрусталика, когда оптическая система глаза уже дважды подверглась искажению: после кератотомии и после имплантации первой ИОЛ.

С учетом вышеизложенного метод репозиции ИОЛ во многих случаях является предпочтительным вариантом и позволяет достичь высоких зрительных функций. Однако для обеспечения стабильности рефракционного эффекта без дополнительной травматизации органа зрения требует особенно тщательного анализа конкретной клинической ситуации в каждом случае и индивидуализированного подхода.

ЦЕЛЬ

Обосновать выбор варианта хирургического лечения пациента с дислокацией интраокулярной линзы piggyback в глазу, ранее перенесшем радиальную кератотомию и факэмульсификацию катаракты.

Пациент Г., 53 лет, обратился в ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского» в 2022 году с жалобами на низкую остроту зрения правого глаза, невозможность подбора контактной и очковой коррекции и связанные с этим ограничения профессиональной деятельности и социальной активности.

Данные анамнеза: близорукость высокой степени обоих глаз с детства. В 1989 году выполнена склеропластика обоих глаз, в 1992 году – радиальная кератотомия обоих глаз, в 2017 году – факэмульсификация катаракты с имплантацией торической ИОЛ правого глаза. Все операции прошли без осложнений. Поскольку после хирургии катаракты правого глаза с имплантацией ИОЛ острота зрения оставалась низкой ввиду рефракционной ошибки, в 2019 году по месту жительства пациента (в Оренбургской области) была имплантирована piggyback ИОЛ. В течение последующих 6 месяцев пациенту дважды потребовалась репозиция данной добавочной ИОЛ (через 2 месяца и затем через 3 месяца). В третий раз в такой операции было отказано по причине бесперспективности очередной репозиции без дополнительных мероприятий по фиксации ИОЛ, которые хирурги сочли слишком рискованными из-за состояния роговицы.

Данные осмотра в ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского» в ноябре 2022 года: максимальная корригированная острота зрения правого глаза, определялась при помощи проектора знаков и фороптера Huvitz (Южная Корея) и составила 0.01. Чтение текста невозможно. Внутриглазное давление измерялось при помощи точечной контактной тонометрии прибором ICare (Финляндия) по специальной методике [7], составило 11 мм рт. ст.

Кератотопография (выполнена на приборе CASIA-1, Tomey Corporation, Japan) выявила признаки кератэктазии и высокую степень иррегулярности топографии и пахиметрии роговицы правого глаза (**рисунок 1**).

Показатели кератометрии: K1: 39.3D, K2: 33.0D, Сул: 6.3D. Минимальная толщина роговицы составила 396 мкм. Показатель WTW (диаметр роговицы) составил 12,4 мм в горизонтальном и 11,0 мм в вертикальном меридиане, передне-задний размер глаза – 24.99 мм (исследования выполнены на оптическом биометре IOL Master 700, Zess, Germany).

При биомикроскопии переднего отрезка глаза в условиях мидриаза хорошо визуализируется край оптической части, смещенной книзу вправо к 8 часам piggyback ИОЛ, который располагается по центру зрачка, гаптические элементы ИОЛ находятся за радужкой (**рисунок 2А**).

Учитывая высокий роговичный астигматизм, логичной представлялась замена piggyback ИОЛ на добавочную торическую ИОЛ. Однако точность расчета торической ИОЛ была бы крайне низкой. С другой стороны, пациент указывал на то, что после каждой репозиции piggyback ИОЛ зрение существенно повышалось и полностью его устраивало. Это позволило нам предположить, что подбор первой торической ИОЛ был удачным (с точки зрения коррекции астигматизма), а piggyback ИОЛ была имплантирована для коррекции остаточной рефракционной ошибки. Учитывая все изложенное, а также выявленные

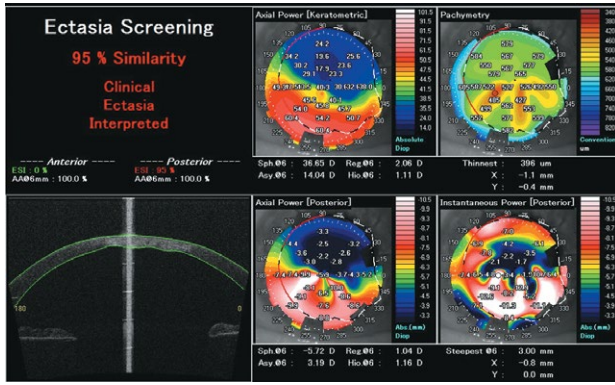


Рисунок 1. Кератотопография правого глаза пациента. Кератэктазия (CASIA-1, Tomey Corporation, Japan).

Figure 1. Corneal topography, right eye. Corneal ectasia (CASIA-1, Tomey Corporation, Japan).

грубые изменения роговицы и высокий риск осложнений эксплантации / реимплантации piggyback ИОЛ, нами было принято решение о проведении повторной хирургической репозиции piggyback ИОЛ с позиционированием гаптических элементов вдоль вертикального меридиана.

Реализованный в ходе хирургического вмешательства подход к позиционированию гаптических элементов piggyback ИОЛ вдоль вертикального меридиана позволил добиться ее устойчивого положения. На следующий день после проведенной операции пациент субъективно отметил повышение зрения правого глаза и отсутствие зрительного дискомфорта. МКОЗ правого глаза составила 0.4, чтение текста №6 на расстоянии 40 см. Уровень ВГД 12 мм рт. ст., роговица соответствует предоперационному состоянию.

При биомикроскопии переднего отрезка глаза в условиях мириаза добавочная ИОЛ находится в правильном положении, центрирована, гаптические элементы сохраняют свое расположение вдоль вертикального меридиана (рисунок 2Б).

В течение 12 месяцев после проведенной операции сохраняется стабильное положение ИОЛ, достигнутая острота зрения сохраняется. Пациент смог вернуться

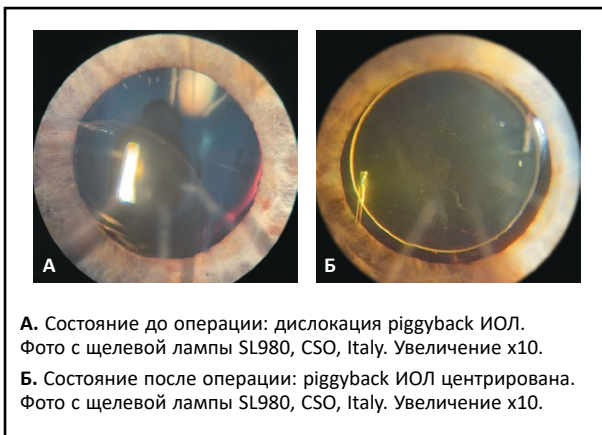


Рисунок 2. Положение piggyback ИОЛ до и после операции.

Figure 2. Piggyback IOL position before and after surgery.

к вождению автомобиля, возобновил социальную активность, вернулся к привычному образу жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что в настоящее время радиальная кератотомия практически не применяется, обследование и лечение пациентов, перенесших данное вмешательство ранее, требуют от врача-офтальмолога особого внимания.

Основные сложности связаны с расчетом оптической силы интраокулярных линз, имплантируемых данной категории пациентов в ходе хирургии катаракты, поскольку даже новые формулы расчета ИОЛ третьего поколения не всегда дают оптимальный результат. Это неизбежно приводит к появлению пациентов с остаточными аметропиями (рефракционными ошибками). Для их коррекции существует несколько хирургических методов, в том числе послабляющие роговичные разрезы, замена ИОЛ, кераторефракционная лазерная хирургия, а также имплантация piggyback ИОЛ. Такая тактика становится частым выбором хирургов благодаря своей относительной простоте и безопасности, а также минимальному воздействию на роговицу [8]. Однако в тех случаях, когда происходит дислокация piggyback ИОЛ, как в представленном клиническом примере, выбор дальнейшей хирургической тактики представляет собой сложную задачу.

С одной стороны, необходимость эксплантации трижды сместившейся ранее piggyback ИОЛ является очевидной. С другой стороны, состояние роговицы (эктазия и малая остаточная толщина) не позволяет рассчитывать на успех дополнительной лазерной рефракционной хирургии роговицы для коррекции остаточной рефракции. Эксплантация же сместившейся ИОЛ с последующей имплантацией новой ИОЛ – сложная процедура, также связанная с риском ухудшения состояния роговицы. К тому же замена piggyback ИОЛ без понимания причин неоднократного смещения предыдущей представляется неверным выбором.

Выбранная нами хирургическая тактика при дислокации piggyback ИОЛ основывалась на принципах минимальной инвазивности и была предложена с учетом топографической анатомии органа зрения. Мы предположили, что piggyback ИОЛ, установленная ранее в цилиарной борозде, смещалась вследствие нестандартного размера этой структуры у данного пациента. Так, известно, что топографически цилиарное тело представляет собой не кольцо, а овал. В горизонтальном сечении диаметр цилиарного тела часто на 1–1,5 мм больше, чем в вертикальном, о чем можно судить по показателю WTW. Поскольку piggyback ИОЛ у данного пациента была имплантирована в область цилиарной борозды, мы пришли к выводу, что вероятной причиной неоднократных дислокаций было именно различие вертикального и горизонтального диаметров sulcus ciliaris.

Учитывая эти данные, нами было принято решение о позиционировании piggyback интраокулярной линзы вдоль вертикального меридиана. Производитель и конкретная модель piggyback ИОЛ у данного пациента нам неизвестна, однако внешний диаметр таких трехсоставных

ИОЛ с «жесткими» гаптическими элементами обычно составляет 13–13,5 мм. По нашему мнению, вертикальное положение ИОЛ должно обеспечить достаточную стабильность, так как гаптические элементы добавочных линз такого типа будут более плотно фиксироваться в наиболее узкой части цилиарной борозды.

Пациент находится под наблюдением уже более 12 месяцев, положение piggyback ИОЛ и острота зрения стабильны, что говорит о том, что выбранный метод явился оптимальным в данном клиническом случае. Возможной причиной предшествующих ранее эпизодов дислокации piggyback интраокулярной линзы может служить не учтенные ранее топографические особенности цилиарного тела и расположение гаптических элементов ИОЛ в положении, отличном от предложенного нами вертикального.

Ограничения данного исследования заключаются в том, что ситуации, подобные описанной дислокации piggyback ИОЛ, достаточно редки и набор данных, необходимых для получения статистически достоверных результатов, требует длительного времени.

В нашем материале представлен клинический случай успешного лечения дислокации piggyback ИОЛ с учетом топографии цилиарной борозды. Полученный результат свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения и инициации специального клинического исследования предложенной нами тактики на большем объеме материала. Кроме того, мы уверены в важности применения знаний топографии органа зрения для достижения наилучших результатов хирургических вмешательств. Использование новых технологий и разработок в этой области также может значительно улучшить исходы операций по исправлению остаточных аномалий рефракции [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом случае хирургического лечения дислокации piggyback ИОЛ у пациента после радиальной кератотомии выбранная тактика имела преимущества по сравнению с применявшейся ранее за счет топографически обоснованного позиционирования гаптических элементов ИОЛ вдоль вертикального меридиана. Это позволило минимизировать объем и травматичность операции и достичь стойких высоких зрительно-функциональных результатов, несмотря на предшествующие неоднократные неудачи в лечении.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fedorov SN, Durnev VV. Surgical correction of complex myopic astigmatism by anterior keratotomy. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 1979;4:210-213. (In Russ.). [Федоров С.Н., Дурнев В.В. Хирургическая коррекция сложного миопического астигматизма методом передней кератотомии. *Офтальмологический журнал*. 1979;4:210-213].
2. Waring GO, Lynn MJ, McDonnell PJ. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(10):1298-308. doi: 10.1001/archoph.1994.01090220048022
3. Werblin TP, Stafford GM. Hyperopic shift after refractive keratotomy using the Casebeer System. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1996;22(8):1030-6. doi: 10.1016/s0886-3350(96)80115-5
4. Bikbov MM, Bikbulatova AA, Pasikova NV. Methods of correction of refractive errors after anterior radial keratotomy. *Tochka zreniya. Vostok – Zapad*. 2015;2. (In Russ.). [Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Пасикова Н.В. Способы коррекции рефракционных ошибок после передней радиальной кератотомии. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2015;2].
5. Avetisov SE. Radial keratotomy: history and reality. *Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(2):123-131. (In Russ.). [Аветисов С.Э. Радиальная кератотомия: история и реальность. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):123-131]. doi: 10.17116/oftalma2021137021123
6. Gayton JL, Sanders V, Van der Karr M, Raanan MG. Piggybacking intraocular implants to correct pseudophakic refractive error. *Ophthalmology*. 1999;106(1):56-9. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90005-2
7. Antonov AA, Karlova EV, Brezhnev AYU, Dorofeev DA. The current state of ophthalmotonometry. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(6):100-107. (In Russ.). [Антонов А.А., Карлова Е.В., Брежнев А.Ю., Дорофеев Д.А. Современное состояние офтальмотонометрии. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):100-107]. doi: 10.17116/oftalma2020136061100
8. Zahra Karjou, Mohammad-Reza Jafarinasab, Mohammad-Hassan Seifi, et al. Secondary Piggyback Intraocular Lens for Management of Residual Ametropia after Cataract Surgery. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(1):12-20. Published 2021 Jan 20. doi: 10.18502/jovr.v16i1.8244
9. Shilovskikh OV, Ul'yanov AN, Kremeshkov MV, Titarenko EM. Calculation of IOL in the eyes after a previous radial keratotomy. Ekaterinburg, 2015:43. (In Russ.). [Шиловских О.В., Ульянов А.Н., Кремешков М.В., Титаренко Е.М. Расчет ИОЛ на глазах после перенесенной ранее радиальной кератотомии. Екатеринбург, 2015:43]. Available at: <https://eyepress.ru/material/raschet-iol-na-glazakh-posle-perenesennoy-ranee-radial-noy-keratotomii>

■ Автор для переписки

Артемов Михаил Алексеевич
Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, 158,
г. Самара, Россия, 443068.

■ Corresponding Author

Mikhail A. Artemov
Address: Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital
n. a. T.I. Eroshevsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.

E-mail: artemov1989@gmail.com

УДК 617.741-001.6-004.1-089

СПОСОБЫ ФИКСАЦИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ В ОСЛОЖНЕННЫХ СЛУЧАЯХ ХИРУРГИИ ХРУСТАЛИКА

Ф. Бен Амор¹, А.Е. Синеок^{1,2}, О.В. Жукова^{1,2}, В.М. Малов¹, Е.Б. Ерошевская^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)

Для цитирования: Бен Амор Ф., Синеок А.Е., Жукова О.В., Малов В.М., Ерошевская Е.Б. **Способы фиксации интраокулярной линзы в осложненных случаях хирургии хрусталика.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023;23(4):20-26. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.20-26

▪ Сведения об авторах

Бен Амор Ф. – аспирант кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0009-0006-7926-8799 E-mail: benamor.firas19@outlook.fr

Синеок А.Е. – канд. мед. наук, ассистент кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0002-5384-2514 E-mail: sineokae@mail.ru

Жукова О.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0003-1246-370X E-mail: olga-g@list.ru

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0001-7366-7955

E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Ерошевская Е.Б. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО; врач-офтальмолог офтальмологического дневного стационара №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Рукопись получена: 02.09.2023

Рецензия получена: 12.10.2023

Решение о публикации: 27.10.2023

▪ Аннотация

Современная хирургия хрусталика все больше уделяет внимание осложненным случаям, где требуется получить качественный функциональный результат при минимальных объемах хирургии. Фиксация интраокулярной линзы (ИОЛ) остается основной проблемой осложненной хирургии хрусталика, связанной с недостаточной капсульной поддержкой. При этом необходимо достигнуть рефракционной цели и правильного положения ИОЛ как непосредственно после операции, так и в долгосрочной перспективе.

В обзорной статье рассмотрены современные доступные литературные данные отечественных и зарубежных авторов, посвященные проблеме фиксации ИОЛ в осложненных случаях хирургии хрусталика.

▪ **Ключевые слова:** интраокулярная линза, транссклеральное подшивание, шовная фиксация, недостаточная капсульная поддержка, дислокация.

▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

METHODS OF INTRAOCULAR LENS FIXATION IN COMPLICATED CASES OF LENS SURGERY

Firas Ben Amor¹, Andrei E. Sineok^{1,2}, Olga V. Zhukova^{1,2}, Vladimir M. Malov¹, Elena B. Eroshevskaya^{1,2}

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russia)

Citation: Ben Amor F, Sineok AE, Zhukova OV, Malov VM, Eroshevskaya EB. **Methods of intraocular lens fixation in complicated cases of lens surgery.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya.* 2023;23(4):20-26. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.20-26

▪ Information about authors

Firas Ben Amor – a postgraduate student of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education.

ORCID: 0009-0006-7926-8799 E-mail: benamor.firas19@outlook.fr

Andrei E. Sineok – PhD, assistant of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0002-5384-2514

E-mail: sineokae@mail.ru

Olga V. Zhukova – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0003-1246-370X

E-mail: olga-g@list.ru

Vladimir M. Malov – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0001-7366-7955

E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Elena B. Eroshevskaya – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, ophthalmologist of the Ophthalmology Day Hospital №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Received: 02.09.2023

Revision Received: 12.10.2023

Accepted: 27.10.2023

▪ Abstract

There is a growing attention to the lens surgery in complicated cases that require to obtain a good functional result and to minimize the surgical volume. The intraocular lens fixation remains a major problem in complicated cases in lens surgery due to the inadequate capsular support. It is essential to achieve the refractive goal and correct positioning of the intraocular lens both immediately after operation and in the long-term period.

The article reviews current available scientific literature of domestic and international authors devoted to the problem of

intraocular lens fixation in complicated cases of lens surgery.

- **Keywords:** intraocular lens, transscleral fixation, suture fixation, insufficient capsular support, dislocation.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Помутнение хрусталика является основной причиной обратимой слепоты и является причиной в 51% глобальной слепоты [1]. Единственным доступным методом лечения катаракты является хирургическое вмешательство, что предполагает замену мутного хрусталика на ИОЛ. Однако хирургическое лечение катаракты в 5–15% случаев может сопровождаться явной и в 20% случаев – скрытой сопутствующей патологией связочного аппарата хрусталика, что осложняет хирургическую технику и значительно повышает риск развития осложнений и тем самым может снизить функциональный результат операции [2–4]. Возникают условия, при которых традиционная имплантация ИОЛ в капсульный мешок невозможна по причине отсутствия ее поддержки и высокой вероятности смещения. Расположение ИОЛ в таких случаях может быть в передней камере или задней камере глазного яблока путем фиксации к радужной оболочке или склере. Причинами осложненного течения операции по удалению хрусталика могут быть травматические повреждения или первичная несостоятельность связочного аппарата хрусталика или капсульного мешка, наличие псевдоэкзофиативного синдрома, врожденные аномалии при наследственных заболеваниях или дисплазии соединительной ткани, например при синдроме Марфана или гомоцистинурии [4, 5].

ЦЕЛЬ

Анализ существующих методов и техник фиксации ИОЛ при отсутствии достаточной капсульной поддержки, определение их положительных сторон и недостатков. Были рассмотрены современные доступные литературные данные отечественных и зарубежных авторов. Из 146 проанализированных библиографических источников в статью мы включили 60 источников.

ФИКСАЦИЯ ИОЛ К РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКЕ

К наиболее ранним методам нестандартной фиксации ИОЛ в осложненной хирургии катаракты можно отнести расположение линзы в области радужки с различными методами ее фиксации в области зрачка, угла передней камеры, радужной оболочки [6, 7]. Среди бесшовной фиксации к радужке известна модель иридовитреальной линзы, линзы Artisan, основанная на фиксации механизмом «клешня краба» (iris-claw lens), а также так называемая модель Binder, фиксация которой предусматривает выполнение иридэктомических отверстий [2]. Сравнительно обнадеживающие результаты показали модели линзы типа Artisan, однако отдаленные данные показали расщепление механизма фиксации в 9,4% случаев [8, 9], по другим данным – в 14% в течение 6–7 месяцев [9, 10]. Не приобрели дальнейшего распространения модели линзы переднекамерной бесшовной фиксации с опорными элементами в углу передней камеры. Давление на угол передней камеры и подвижность ИОЛ

вызывали травму эндотелия роговицы, развитие увеита, глаукомы, дистрофии роговицы в 35–40% случаев [2].

Среди методов шовной фиксации к радужке в нашей стране большой популярностью пользовалась ирис-клипс линза С.Н. Федорова и В.Д. Захарова [2]. Ее преимуществом была одновременная коррекция травматического мириаза, однако имелись и существенные недостатки: нарушения работы сфинктера зрачка, дисперсия пигмента, дислокация опорных элементов до 13,6% случаев, развитие макулярных отеков, потеря эндотелиальных клеток, выраженный иридолиз.

С появлением новых типов гидрофильных и гидрофобных гибких моделей, позволяющих имплантировать через малые разрезы роговицы, подшивание современных типов ИОЛ к радужке получило широкое распространение в случае нестандартного течения операции. Техника остается достаточно несложной и описывает подшивание гаптических элементов к радужке в средней и периферической зоне [11–14]. Предварительно выполнив контрапертурные парацентезы роговицы иглой с полипропиленом 10/0, прокалывали радужку под гаптическим элементом, для облегчения визуализации, как правило, ИОЛ поднимали и под визуальным контролем в горизонтальном меридиане прошивали гаптический элемент ИОЛ. Проводили выкол иглы из радужки. Далее иглу проводили через переднюю камеру и выводили через роговицу у лимба. Аналогично прошивали другую гаптику, нить отрезали от иглы. Через парацентезы при помощи манипулятора ИОЛ из глаза вытягивали концы нитей. Нити завязывали, избегая сильного натяжения с целью профилактики ишемии участка радужки. Концы нитей обрезали канговыми ножницами, а узел подтягиванием смещали под радужку. Д.И. Иванов (2020) предложил оригинальную методику подшивания к радужке комплекса «ИОЛ – капсульный мешок», которая имеет видимые преимущества в позднем послеоперационном периоде при значительном фиброзе комплекса, что позволяет избежать выделения или замены ИОЛ и уменьшает вероятность осложнений [15]. В то же время в литературе отмечается, что недостатками шовной фиксации к радужке является высокий риск развития атрофии радужки, пигментной дисперсии, увеита и кистозного макулярного отека. Также данный способ фиксации повышает риск возникновения воспалительной реакции в послеоперационном периоде из-за постоянного раздражения ткани радужки [4].

ФИКСАЦИЯ ИОЛ К СКЛЕРАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКЕ

Развитие методов фиксации ИОЛ было нацелено на минимизацию травмы сосудистой оболочки глаза с сохранением заднекамерного положения ИОЛ. Клинические и гистопатологические исследования показали, что заднекамерные ИОЛ имеют несколько преимуществ по сравнению с переднекамерными линзами. Преимущества заднекамерного

расположения ИОЛ снижают риск потери эндотелия роговицы, повреждения уловых структур, зрачкового блока и ирита по сравнению с переднекамерной фиксацией ИОЛ. Кроме того, оптические характеристики ИОЛ намного лучше проявляются в локализации в задней камере [16]. Заднекамерная фиксация ИОЛ особенно важна при хирургической коррекции афакии у пациентов с ранее существовавшими аномалиями передней камеры, глаукомой и дефектами радужной оболочки (например, аниридии) и поэтому может быть показана в глазах с низким количеством клеток эндотелиальных клеток роговицы [17]. Кроме того, у пациентов с увеитом есть сообщения о хороших функциональных результатах после использования заднекамерной фиксации ИОЛ [18].

Трансклеральная фиксация ИОЛ к склере включает как шовные, так и бесшовные подходы. Способы фиксации к склере различают по типу проведения фиксирующего шва: *ab interno* – изнутри кнаружи или *ab externo* – снаружи внутрь; по количеству точек фиксации ИОЛ (двухточечные, трехточечные, четырехточечные) [17].

Появление методов фиксации склеры началось с пришивания ИОЛ, помещенных в цилиарную борозду. Один из первых методов шовной фиксации ИОЛ был описан E.S. Malbran и соавт. (1986), когда пришиваемая линза имплантирована после интракапсулярной экстракции катаракты. Шовные петли вводили в глаз *ab externo* с помощью иглы 28-го калибра, а гаптики фиксировали к склере в положениях на 3 и 9 часов, на расстоянии 2 мм от лимба [19]. При этом выполняли отсепаровку конъюнктивы напротив каждой стороны лимба, предпочтительно избегая положений на 3 и 9 часов, чтобы не повредить цилиарные артерии (например, 2 и 8 часов для правого глаза и 4 и 10 часов для левого глаза). После выполнения доступов и передней витректомии переднюю камеру наполняли вискоэластиком и прямой иглой с нитью полипропилен 10-0 вводили через один из склеральных лоскутов параллельно радужной оболочке на 1,5 мм кзади от лимба до тех пор, пока она не визуализируется. Иглу калибра 28G, установленную на инсулиновом шприце, вводили через второй склеральный лоскут; использовали как проводник, фиксировали и выводили из глаза, неся нить, которая должна визуализироваться в передней камере. С помощью крючка нить вытягивали через корнеосклеральный доступ, а затем разрезали пополам. Свободные концы шовного материала привязывали к каждой гаптке ИОЛ. С помощью пинцета для линз ИОЛ вводили в переднюю камеру через корнеосклеральный разрез, а натяжение швов регулировали симметрично до достижения желаемого положения. Завершали операцию наложением квадратного шва в склере и зашиванием конъюнктивы.

J.S. Lewis и соавт. (1991) еще больше популяризировали технику *ab externo*, при которой швы накладывались через создание склерального лоскута, а узел прятали в ложе склеры [20]. W.E. Smiddy и соавт. (1990) описали технику *ab interno*, при которой шовные петли проводили изнутри глаза наружу с помощью иглы небольшого калибра [21]. Хотя они не сообщили о каких-либо серьезных осложнениях этой техники из-за использования корнеосклерального разреза, основной проблемой этой техники было слепое введение

иглы на 1 мм кзади от лимба изнутри глаза. Авторы предлагали переднюю витректомию в качестве стандарта у всех пациентов до наложения швов, чтобы избежать ущемления стекловидного тела и его миграции в переднюю камеру, что наблюдалось в нескольких послеоперационных случаях [21]. A. Hadayer и соавт. (2019) описали *ab interno* как методику подшивания складной цельной (гидрофильной акриловой) ИОЛ с использованием швов Gore-Tex путем имплантации через корнеосклеральный разрез 2,4 мм [22].

Традиционные методы крепления ИОЛ к склере основывались на привязывании полипропиленовой нити к гаптке ИОЛ и выводе ее наружу через склеру [23–25]. При этом игнорировалась опасность внешнего узла шва, который мог прорезаться через ткани, что приводило к очевидной проблеме открытых узлов шва и риску эндофтальмита. Чтобы снизить риск эрозии и обнажения узла, K. Solomon и соавт. (1993) опубликовали методику, которая включала создание треугольных склеральных лоскутов на лимбе для закрытия полипропиленового шовного узла 10-0 [26]. Ретроспективное исследование выявило 73% эрозий узлов через склеру и 17% через конъюнктиву за период от 9 до 12 месяцев. Исследователи пришли к выводу, что создание склеральных лоскутов частично задерживало эрозию узлов швов, но не предотвращало полностью. Это привело к дальнейшим модификациям методов трансклеральной фиксации ИОЛ с формированием склеральных карманов [27–29].

P.S. Hoffman и соавт. (2006) описали технику создания склеральных карманов без необходимости рассечения конъюнктивы [30]. На лимбе делают два противоположных разреза прозрачной роговицы с задней диссекцией для создания склеральных карманов. Перед каждым разрезом роговицы делают парацентез для входа в переднюю камеру. Двусторонний полипропиленовый шов 10-0 вводится через парацентез, пропущенный через гаптку ИОЛ на противоположном конце, и выводится наружу с помощью иглы проводника 27G через склеральный карман. На противоположной стороне повторяются те же действия, петля выводится наружу через парацентез роговицы и завязывается. Узел погружается в склеральный карман. Дополнительное использование фибринового клея помогало упростить этапы шивания склерального лоскута и закрытия узлов внутри склеры [31, 32]. L. Yeung и соавт. (2018) в ретроспективном исследовании рассмотрели визуальные результаты и осложнения после внедрения карманов Хоффмана для закрытия узла после трансклеральной фиксации цельной складной ИОЛ [25]. Из 40 глаз не было каких-либо серьезных интраоперационных осложнений, кроме незначительного кровоизлияния в стекловидное тело, микрогифемы и транзитного повышения внутриглазного давления. В 8% глаз развилась КМО, и в 3% глаз была децентрация ИОЛ через 2 месяца. Не было сообщений о случаях обнажения узлов или эндофтальмита. Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 6 месяцев [33].

P. Szurman и соавт. (2010) описали технику с использованием зигзагообразной схемы шва (Z-образный шов) для крепления ИОЛ к склере [28]. Это было достигнуто повторным введением нити вблизи точки первоначального

прокола склеры и повторением маневра 5 раз. Затем шов разрезают на уровне склеры без шовного узла, что исключает необходимость склерального лоскута или заглабления узла. Методика была реализована в общей сложности на 45 глазах. Преходящее цилиарное кровоизлияние наблюдалось в трех глазах. ИОЛ была прочно прикреплена к борозде во всех случаях, средний период наблюдения составил 22 месяца. Не было сообщений о случаях наклона ИОЛ, эрозии шва, рашатывании или атрофии [28]. Однако в другом исследовании с использованием техники Z-образного шва с использованием полипропилена 9-0 и более длительной средней продолжительностью наблюдения (64 месяца) сообщалось о частоте вывихов ИОЛ 13,8%, что было сопоставимо с зарегистрированной частотой этого осложнения в предыдущих исследованиях [34]. Кроме того, другое долгосрочное ретроспективное исследование для оценки результатов техники Z-образного шва выявило 16,7% разрывов швов в течение 7,4 года и оценило вероятность разрыва швов в 40% в течение 10-летнего периода.

ИОЛ можно пришивать к склере с 1, 2, 3, 4 или даже 6 точками фиксации [23, 35-42]. Первоначальная техника, описанная E.S. Malbran (1986), использовала двухточечную фиксацию [19]. С тех пор были опубликованы различные исследования с различными точками фиксации для улучшения стабильности и центрирования ИОЛ, а также для улучшения рефракционных результатов.

A.L. Young и соавт. (2005) разработали технику фиксации четырехточечным швом с использованием полипропиленовых нитей 10-0. Цельная линза из полиметилметакрилата имплантировалась в цилиарную борозду, узлы завязывали на расстоянии 2 мм от лимба, поворачивали и погружали в склеру с последующим закрытием конъюнктивы. Авторы не выявили ни одного осложнения, связанного со швами, таких как эрозия, перекручивание или обнажение, в течение среднего периода наблюдения 18,3 месяца. Умеренное кровоизлияние в стекловидное тело было отмечено в 20% случаев, при этом в 10% случаев наблюдалась ограниченная отслойка хориоидеи. Оба эти осложнения разрешились без какого-либо дальнейшего вмешательства. O.N. Fass и соавт. (2010) использовали специально разработанную складную цельную гидрофильную акриловую линзу (Akreos®, Bausch & Lomb) с четырехточечной фиксацией, используя разрез роговицы 2,75–3,0 мм. [23]. Четыре глаза (44%) имели кровоизлияние в стекловидное тело, все из которых разрешились спонтанно. В недавнем исследовании использовалась техника фиксации шеститочечным швом без необходимости рассечения конъюнктивы. Использовался двусторонний полипропиленовый шов 8-0 с 3-петлевой гаптической, цельной, гидрофильной складной акриловой линзой. Авторы выполнили эту технику у 21 пациента и наблюдали результаты 8 месяцев. У четырех пациентов (19%) был транзиторный отек роговицы, а у трех пациентов (14,3%) – транзиторное повышение внутриглазного давления. Случаев супрахориоидального кровоизлияния, кровоизлияния в стекловидное тело, отслойки сетчатки, разрыва швов или обнажения узла, дислокации или децентрации ИОЛ выявлено не было. Исследователи обнаружили, что гаптическая конструкция

линзы с замкнутой петлей обеспечивает надежную фиксацию и центрирование ИОЛ [43].

ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ

Традиционно для различных методов фиксации склеры (как описано выше) использовались полипропиленовые нити 10-0. Для повышения долговечности и снижения риска разрыва шовного материала использовались другие типы шовного материала, такие как полипропилен 9-0 и Gore-Tex 8-0 [44, 45]. Нить Gore-Tex используется в кардиоторакальной хирургии более 20 лет с минимальными признаками разрыва нити с течением времени и, как сообщается, имеет превосходную прочность на растяжение, улучшающую стабильность нити [46]. M.A. Khan и соавт. (2016) использовали цельную линзу из полиметилметакрилата и цельную гидрофильную акриловую складную линзу с шовным материалом Gore-Tex 8-0 [47]. В первоначальной методике использовалась система 23-го калибра с высокой частотой послеоперационной гипотонии (9,4%), которая значительно улучшилась при использовании иглы 27-го калибра. Интересно, что не было случаев разрыва швов в периоде наблюдения 11 месяцев (83 глаз) [47, 48]. Другое ретроспективное исследование 20 пациентов, перенесших четырехточечную фиксацию линзой Akreos, показало благоприятное улучшение зрения ($p < 0,0001$) с минимальными послеоперационными осложнениями. Не было никаких признаков децентрации ИОЛ, но число случаев было небольшим (только 6 из 20 глаз), а средняя продолжительность наблюдения составила всего 9 месяцев [48]. В исследовании, проведенном в Китае с использованием полипропиленовых швов 10-0 с S-образным интрасклеральным швом, не было зарегистрировано осложнений, связанных с наложением швов, в 69 глазах, наблюдаемых в течение 34 месяцев [49]. Проспективное испанское исследование показало благоприятные результаты при использовании нерассасывающихся нитей из полиэфириного волокна 10-0 (Mersilene). Из 25 глаз одному пациенту потребовалось повторное наложение швов после децентрации ИОЛ. Однако исследование было ограничено небольшим размером выборки и средней продолжительностью наблюдения 18 месяцев [50].

Поздний разрыв полипропиленовых швов 10-0 был отмечен в исследовании B.Y. Vote и соавт. (2006) в случаях, когда применялась техника двухточечной фиксации и витректомиа pars-plana [51]. Частота разрывов швов составила 28% при среднем интервале 4 года после первоначальной операции. По другим данным описывается возникновение эрозий и разрывов швов из полипропилена 10-0, достигающее 18–28% случаев в отдаленном периоде до 10 лет, и разрыв шва на одном глазу в 47% случаев [52]. Подчеркивалась необходимость длительного наблюдения за пациентами, которым были проведены различные методы имплантации линзы при отсутствии зоналярной или капсулярной поддержки и решение вопроса использования бесшовной фиксации ИОЛ. В то же время результаты исследования G. Vading и соавт. (2007) в течение 4 лет с фиксацией полипропиленовых швов 10-0 в склеральных лоскутах показали частоту подвывиха ИОЛ в 6,3% случаев [53]. Авторы пришли

к выводу, что шовная фиксация ИОЛ полипропиленовыми нитями 10-0 является достаточно безопасным и эффективным вариантом вторичной имплантации ИОЛ.

Таким образом, остается актуальным выбор типа и толщины фиксирующих швов для сохранения стабильности долгосрочного результата.

БЕСШОВНАЯ ФИКСАЦИЯ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ К СКЛЕРЕ

Выявление перечисленных недостатков шовной фиксации интраокулярной ИОЛ к склере, в том числе возможной эрозии шва, децентрации ИОЛ, привело к тому, что G.V. Scharioth и соавт. (2010) впервые описали бесшовную технику крепления ИОЛ к склере. Авторы использовали передний доступ, который заключался в погружении гаптика в склеральные туннели [54]. Дальнейший анализ методики исследования был объединен в рамках многоцентрового исследования 2010 года с участием 63 пациентов из четырех европейских учреждений, показал наличие осложнений в виде транзиторного отека роговицы (7,9%), стойкого повышения внутриглазного давления (3,2%), дислокации ИОЛ (3,2%), кровоизлияния в стекловидное тело (3,2%) и захвата радужной оболочки (2%). Трем пациентам потребовалась дополнительная операция по стабилизации хрусталика. Был сделан вывод, что бесшовная фиксация линзы дает благоприятные функциональные результаты. Модификация этой техники с использованием троакаров 23G с задним доступом была описана I.L. Prentner и соавт. [55] в 2012 году. Через год после применения методики сообщалось о смещении ИОЛ у 12% пациентов, хотя наблюдалось статистически значимое улучшение остроты зрения.

Одна из самых популярных бесшовных техник в последнее время была предложена S. Yamane и соавт. (2014) [56]. Техника включала использование игл 27-го калибра для одновременного извлечения обеих гаптик из глаза методом «двойной иглы», которые затем вводили в лимбальные туннели. Первоначальное исследование (35 глаз) не выявило признаков дислокации ИОЛ при среднем периоде наблюдения 10 месяцев. Зрачковый захват ИОЛ наблюдался в 9% случаев за этот короткий период. Интересно, что исследование показало, что средний угол наклона ИОЛ составляет 2,3 градуса, что существенно не отличается от наклона ИОЛ, отмеченного после имплантации «в капсульный мешок» после обычной операции по удалению катаракты. Модификация техники группой S. Yamane (2017) включала использование коагуляции для создания «фланцевой» фиксации гаптики ИОЛ без рассечения склеры [57]. Из 100 глаз, подвергшихся этой методике, наблюдалось статистически значимое улучшение остроты зрения в течение 24 месяцев после процедуры. Средний угол наклона ИОЛ составил 3,4 градуса, со средней разницей рефракции $-0,2 + 0,99$ D. Послеоперационные осложнения включали захват радужной оболочки (8%), кровоизлияние в стекловидное тело (5%), гипотонию (2%) и макулярный отек (1%).

Хорошие результаты фиксации ИОЛ получены с фибриновым клеем, с помощью которого узлы из полипропилена прятали под лоскутами склеры [31, 32]. A. Agarwal и соавт. (2013) производили создание склеральных лоскутов

и выведение гаптики в лоскут, затем склеивание лоскутов [58]. Авторы включили в свой анализ 53 глаза и сообщили о децентрации ИОЛ в 5% случаев в течение 1 года, с кистозным макулярным отеком в 7,5% глаз.

Y. McKee и соавт. в 2014 году следовали методике Agarwal, описанной выше, с небольшими изменениями, указали частоту транзиторной гипотонии (22%), причем одному пациенту потребовалась повторная процедура для герметизации наружной фильтрации [59]. Один глаз нуждался в повторной операции по поводу разрыва гапτικο-оптического соединения через 3 месяца после первоначальной операции. Среди основных осложнений данной техники были оптический захват (5,7%), децентрация ИОЛ (2,6%), увеит (0,5%), гаптическое смещение (2%) и гаптическая экстррузия (0,5%).

B. Todorich и соавт. (2016) описали технику транссклеральной фиксации с использованием троакарных канюль 25-го или 27-го калибра на расстоянии 2 мм кзади от лимба для подшивания трехкомпонентной складной линзы (Alcon MA60AC). Пинцеты 27-го калибра использовались для выведения гаптики через склеростомы [60]. В недавнем большом ретроспективном анализе 122 последовательных пациентов, перенесших эту технику, было обнаружено, что наиболее частым осложнением было кровоизлияние в стекловидное тело (22%). Средний срок наблюдения составил 1,5 года. Самопроизвольное разрешение кровотечения произошло в 67% случаев [60]. Хотя существуют опасения по поводу эрозии конъюнктивы гаптическим элементом при бесшовной фиксации: считается, что укрытие кончика гаптического элемента в склеральный туннель уменьшает это осложнение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отсутствие оптимального хирургического способа фиксации интраокулярной линзы при недостаточной капсульной поддержке или ее отсутствии говорит о необходимости дальнейшей работы в этом направлении. Нет четкого понимания критериев стабильности долгосрочного результата, причин, влияющих на нарушение целостности швов в отдаленном периоде. Требуется разработка комплекса мер по оценке эффективности хирургического способа фиксации ИОЛ на основе топографии расположения ИОЛ, рефракции глаза, подсчете эндотелиальных клеток.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organisation Blindness and Vision Impairment Prevention. (accessed on 15 September 2020). Available at: <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index1.html>
2. Pashtaeв NP. *Surgery of a subluxated and dislocated lens into the vitreous body*. Cheboksary, 2007. (In Russ.). [Пахтаев Н.П. *Хирургия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика*. Чебоксары, 2007]. ISBN 978-5-902655-06-0
3. Ioshin IE. Intracapsular ring in cataract surgery for lens subluxation (experience of 15 years of implantation).

- Vestnik oftal'mologii*. 2012;2:43-9. (In Russ.). [Иошин И.Э. Внутрикапсульное кольцо в хирургии катаракты при подвывихе хрусталика (опыт 15 лет имплантаций). *Вестник офтальмологии*. 2012;2:43-49]. doi: 10.17116/oftalma2020136041105
4. Kozhukhov AA, Kapranov DO. Modern methods of fixation of rear-camera intraocular lenses after facoemulsification of the cataract complicated by the violation of capsule support of the lumbler. *Klinicheskaya praktika*. 2018;9(1):39-43. (In Russ.). [Кожухов А.А., Капранов Д.О. Современные методы фиксации заднекамерных интраокулярных линз после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика. *Клиническая практика*. 2018;9(1):39-43]. doi: 10.17816/clinpract09139-43
 5. Yamane S, Sato S, Maruyama-Inoue M, Kadonosono K. Flanged Intrasceral Intraocular Lens Fixation with Double-Needle Technique. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1136-1142. doi: 1136-42. 10.1016/j.ophtha.2017.03.036
 6. Stem MS, Todorich B, Woodward MA, et al. Scleral-Fixated Intraocular Lenses. *J Vitreoretin Dis*. 2017;1:144-52. doi: 10.1177/2474126417690650
 7. Negretti GS, Lai M, Petrou P, et al. Anterior chamber lens implantation in vitrectomised eyes. *Eye*. 2018;32:597-601. doi: 10.1038/eye.2017.261
 8. Toro MD, Longo A, Avitabile T, et al. Five-year follow-up of secondary iris-claw intraocular lens implantation for the treatment of aphakia: Anterior chamber versus retropupillary implantation. *PLoS One*. 2019;14. doi: 10.1371/journal.pone.0214140
 9. Choi EY, Lee CH, Kang HG, et al. Long-term surgical outcomes of primary retropupillary iris claw intraocular lens implantation for the treatment of intraocular lens dislocation. *Sci Rep*. Published online. doi: 10.1038/s41598-020-80292-3 Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-80292-3>
 10. Gonnermann J, Klamann MKJ, Maier AK, et al. Visual outcome and complications after posterior iris-claw aphakic intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(12):2139-43. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.07.035
 11. Bogomolov AV. *Method of suturing an intraocular lens to the iris*. Patent RUS №2681108/2019. (In Russ.). [Богомолов А.В. Способ подшивания интраокулярной линзы к радужной оболочке. Патент РФ №2681108/2019]. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2681108C1_20190304
 12. Chang D.F. Siesper slipknot for McCannel iris- suture fixation of subluxated intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30(12):1170-1176. doi: 10.1016/j.jcrs.2003.10.025
 13. Zhaboedov DG. Suture fixation of IOL SL-907. *Centrix DZ to the iris for capsular support failure*. In: Problemi ekologichnoї ta medicinoї genetiki i klinichnoї imunologii. 2014;3:210-215. (In Russ.). [Жабоедов Д.Г. Шовная фиксация ИОЛ SL-907. *Centrix DZ к радужке при несостоятельности капсульной поддержки*. В кн.: Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. 2014;3:210-215].
 14. Zeh WG, Price FW. Iris fixation of posterior chamber intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26:1028-34. doi: 10.1016/S0886-3350(00)00322-9
 15. Ivanov DI, Nikitin VN. The Variants of Technologies of Suture Fixation in Case of IOL-Capsular Bag Complex III-IV Degree Dislocation. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):585-591. (In Russ.). [Иванов Д.И., Никитин В.Н. Варианты техники подшивания комплекса «ИОЛ – капсульный мешок» III-IV степени дислокации. *Офтальмология*. 2020;17(3S):585-591]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-3S-585-591
 16. Smiddy WE, Sawusch MR, O'Brien TP, et al. Implantation of scleral-fixated posterior chamber intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 1990;16:691-6. doi: 10.1016/S0886-3350(13)81007-3
 17. Shahid SM, Flores-Sánchez BC, Chan RE, et al. Scleral-fixated intraocular lens implants—evolution of surgical techniques and future developments. *Eye (Lond)*. 2021;35(11):2930-2961. doi: 10.1038/s41433-021-01571-5
 18. Todorich B, Thanos A, Yonekawa Y, et al. Transconjunctival sutureless intrasceral fixation of secondary intraocular lenses in patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26:456-60. doi: 10.1080/09273948.2016.1231328
 19. Malbran ES, Malbran E, Negri I. Lens guide suture for transport and fixation in secondary IOL implantation after intracapsular extraction. *Int Ophthalmol*. 1986;9:151-60. doi: 10.1007/BF00159844
 20. Lewis JS. Ab externo sulcus fixation. *Ophthalm Surg*. 1991;22:692-5. doi: 10.3928/1542-8877-19911101-14
 21. Smiddy WE, Sawusch MR, O'Brien TP, et al. Implantation of scleral-fixated posterior chamber intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 1990;16:691-6. doi: 10.1016/S0886-3350(13)81007-3
 22. Hadayer A, Puri S, Fassbender Adeniran J, et al. Minimally Invasive Ab Interno Four-Point Scleral Fixation of Intraocular Lens. *Retina*. 2019;39(1):S21-S23. doi: 10.1097/IAE.0000000000002138
 23. Eum SJ, Kim MJ, Kim HK A. Comparison of Clinical Outcomes of Dislocated Intraocular Lens Fixation between In Situ Refixation and Conventional Exchange Technique Combined with Vitrectomy. *J Ophthalmol*. 2016:5942687. doi: 10.1155/2016/5942687
 24. Fass ON, Herman WK. Four-point suture scleral fixation of a hydrophilic acrylic IOL in aphakic eyes with insufficient capsule support. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:991-6. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.12.043
 25. Yeung L, Wang NK, Wu WC, Chen KJ. Combined 23-gauge transconjunctival vitrectomy and scleral fixation of intraocular lens without conjunctival dissection in managing lens complications. *BMC*. 2018;23;18(1):108. doi: 10.1186/s12886-018-0776-4
 26. Solomon K, Gussler JR, Gussler C, Van Meter WS. Incidence and management of complications of transsclerally sutured posterior chamber lenses. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19:488-93. doi: 10.1016/S0886-3350(13)80612-8
 27. Long C, Wei Y, Yuan Z, et al. Modified technique for transscleral fixation of posterior chamber intraocular lenses. *BMC Ophthalmol*. 2015;15. doi: 10.1186/s12886-015-0118-8
 28. Zsurman P, Petermeier K, Aisenbrey S, et al. Z-suture: A new knotless technique for transscleral suture fixation of intraocular implants. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:167-9. doi: 10.1136/bjo.2009.162180
 29. Luk ASW, Young AL, Cheng LL. Long-term outcome of scleral-fixated intraocular lens implantation. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1308-11. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303625
 30. Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Scleral fixation without conjunctival dissection. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1907-12. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.05.029
 31. Oh SY, Lee SJ, Park JM. Comparison of surgical outcomes of intraocular lens refixation and intraocular lens exchange with perfluorocarbon liquid and fibrin glue-assisted sutureless scleral fixation. *Eye*. 2015;29:757-763. doi: 10.1038/eye.2015.22
 32. Agrawal S, Singh V, Gupta S, et al. Transscleral fixation of closed loop haptic acrylic posterior chamber intraocular lens in aphakic nonvitrectomized eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(8):649-53. doi: 10.4103/0301-4738.169797
 33. Dimopoulos S, Dimopoulos V, Blumenstock G, et al. Long-term outcome of scleral-fixated posterior chamber intraocular lens implantation with the knotless Z-suture technique. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(2):182-185. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.11.009
 34. Dinç E, Vatansever M, Dursun Ö, et al. Scleral fixated intraocular lens implantation with a modified Z-suture

- technique. *Int Ophthalmol.* 2018;38(6):2357-2361. doi: 10.1007/s10792-017-0735-8
35. Yang JM, Yoon KC, Ji YS. Transscleral fixation of single-piece foldable acrylic lens with eyelets at the optic-haptic junction. *Can J Ophthalmol.* 2015;50(5):367-72. doi: 10.1016/j.cjco.2015.07.006
 36. Kershner RM. Simple method of transscleral fixation of a posterior chamber intraocular lens in the absence of the lens capsule. *J Refract Corneal Surg.* 1994;10(6):647-51. doi: 10.3928/1081-597X-19941101-10
 37. Zhao H, Wang W, Hu Z, Chen B. Long-term outcome of scleral-fixed intraocular lens implantation without conjunctival peritomies and sclerotomy in ocular trauma patients. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):164. doi: 10.1186/s12886-019-1172-4
 38. Kaynak S, Ozbek Z, Pasa E, et al. Transscleral fixation of foldable intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(4):854-7. doi: 10.1016/j.jcrs.2003.09.050
 39. Baykara M, Avci R. Prevention of suture knot exposure in posterior chamber intraocular lens implantation by 4-point scleral fixation technique. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013;35(5):379-382. doi: 10.3928/1542-8877-20040901-06
 40. Young AL, Leung GYS, Cheng LL, Lam DSC. A modified technique of scleral fixated intraocular lenses for aphakic correction. *Eye.* 2005;19:19-22. doi: 10.1038/sj.eye.6701412
 41. Krause L, Bechrakis NE, Heimann H, et al. Implantation of scleral fixated sutured posterior chamber lenses: a retrospective analysis of 119 cases. *Int Ophthalmol.* 2009;29(4):207-12. doi: 10.1007/s10792-008-9217-3
 42. Kim SJ, Lee SJ, Park CH, et al. Long-term stability and visual outcomes of a single-piece, foldable, acrylic intraocular lens for scleral fixation. *Retina.* 2009;29(1):91-7. doi: 10.1097/IAE.0b013e318188c7fc
 43. Ni S, Wang W, Chen X, et al. Clinical observation of a novel technique: Transscleral suture fixation of a foldable 3-looped haptics one-piece posterior chamber intraocular lens implantation through scleral pockets with intact conjunctiva. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):105. doi: 10.1186/s12886-019-1113-2
 44. Khan MA, Gupta OP, Smith RG, et al. Scleral fixation of intraocular lenses using Gore-Tex suture: clinical outcomes and safety profile. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:638-43. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306839.
 45. Wasiluk E, Krasnicki P, Dmuchowska DA, et al. The implantation of the scleral-fixed posterior chamber intraocular lens with 9/0 polypropylene sutures—Long-term visual outcomes and complications. *Adv Med Sci.* 2019; 64:100-3. doi: 10.1016/j.advms.2018.08.005
 46. Khan MA, Gerstenblith AT, Dollin ML, et al. Scleral fixation of posterior chamber intraocular lenses using gore-tex suture with concurrent 23-gauge pars plana vitrectomy. *Retina.* 2014;34:1477-80. doi: 10.1097/IAE.0000000000000233
 47. Khan MA, Rahimy E, Gupta OP, Hsu J. Combined 27-gauge pars plana vitrectomy and scleral fixation of an akreos AO60 intraocular lens using Gore-Tex suture. *Retina.* 2016;36:1602-4. doi: 10.1097/IAE.0000000000001147
 48. Terveen DC, Fram NR, Ayres B, Berdahl JP. Small-incision 4-point scleral suture fixation of a foldable hydrophilic acrylic intraocular lens in the absence of capsule support. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(2):211-6. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.10.068
 49. Goel N. Clinical outcomes of combined pars plana vitrectomy and trans-scleral 4-point suture fixation of a foldable intraocular lens. *Eye.* 2018;32(6):1055-1061. doi: 10.1038/s41433-018-0018-2
 50. Nadal J, Kudsieh B, Casaroli-Marano RP. Scleral fixation of posteriorly dislocated intraocular lenses by 23-gauge vitrectomy without anterior segment approach. *J Ophthalmol.* 2015;391619. doi: 10.1155/2015/391619
 51. Vote BJ, Tranos P, Bunce C, et al. Long-term outcome of combined pars plana vitrectomy and scleral fixated sutured posterior chamber intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(2):308-312. doi: 10.1016/j.ajo.2005.09.012
 52. Kristianslund O, Sandvik GF, Drolsum L. Long-Term Suture Breakage After Scleral Fixation of a Modified Capsular Tension Ring with Polypropylene 10-0 Suture. *Clinical Ophthalmology.* 2021;15 2473-2479. doi: 10.2147/OPHT.S310648
 53. Bading G, Hillenkamp J, Sachs HG, et al. Long-term Safety and Functional Outcome of Combined Pars Plana Vitrectomy and Scleral-Fixated Sutured Posterior Chamber Lens Implantation. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(3):371-377. doi: 10.1016/j.ajo.2007.05.014
 54. Scharioth GB, Prasad S, Georgalas I, et al. Intermediate results of sutureless intrascleral posterior chamber intraocular lens fixation. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:254-9. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.09.024
 55. Prenner JL, Feiner L, Wheatley HM, Connors D. A novel approach for posterior chamber intraocular lens placement or rescue via a sutureless scleral fixation technique. *Retina.* 2012;32:853-5. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182479b61
 56. Yamane S, Inoue M, Arakawa A, et al. 27-gauge needle-guided intrascleral intraocular lens implantation with lamellar scleral dissection. *Ophthalmology.* 2014;121:61-66. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.043
 57. Yamane S, Sato S, Maruyama-Inoue M, Kadonosono K. Flanged Intrascleral Intraocular Lens Fixation with Double-Needle Technique. *Ophthalmology.* 2017;124(8):1136-1142. doi: 1136-42. 10.1016/j.ophtha.2017.03.036
 58. Agarwal A, Jacob S, Kumar DA, et al. Handshake technique for glued intrascleral haptic fixation of a posterior chamber intraocular lens. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39:317-22. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.01.019
 59. McKee Y, Price FW, Feng MT, Price MO. Implementation of the posterior chamber intraocular lens intrascleral haptic fixation technique (glued intraocular lens) in a United States practice: Outcomes and insights. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:2099-105. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.027
 60. Todorich B, Thanos A, Woodward MA, Wolfe JD. Sutureless intrascleral fixation of secondary intraocular lens using 27-gauge vitrectomy system. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47:376-9. doi: 10.3928/23258160-20160324-14

■ Автор для переписки

Синеок Андрей Евгеньевич
Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, 158,
г. Самара, Россия, 443068.

■ Corresponding Author

Andrei E. Sineok
Address: Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital
n.a. T.I. Eroshevsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.

E-mail: sineokae@mail.ru

УДК 617.713-089.844

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ: РАННИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В.Н. Германова^{1,2}, А.В. Сорокин², А.В. Золотарев^{1,2}, Е.В. Карлова^{1,2}, В.М. Малов¹, М.В. Радайкина^{1,2}, О.В. Жукова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)

Для цитирования: Германова В.Н., Сорокин А.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Малов В.М., Радайкина М.В., Жукова О.В. **Применение микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: ранние результаты.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023;23(4):27-31. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.27-31

■ Сведения об авторах

Германова В.Н. – канд. мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО; врач-офтальмолог офтальмологического микрохирургического отделения №3. ORCID: 0000-0002-0497-9813 E-mail: vngermanova@gmail.com

Сорокин А.В. – врач-офтальмолог офтальмологического микрохирургического отделения №3. ORCID: 0009-0009-5659-8500 E-mail: andreysticky14@gmail.com

Золотарев А.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО, главный врач, заведующий кафедрой глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Карлова Е.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО, заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0001-7366-7955 E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Радайкина М.В. – аспирант кафедры глазных болезней ИПО; заведующая глаукомным отделением. ORCID: 0000-0002-3644-6296 E-mail: masha1310@yandex.ru

Жукова О.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0003-1246-370X E-mail: olga-g@list.ru

Рукопись получена: 09.09.2023

Рецензия получена: 19.10.2023

Решение о публикации: 23.10.2023

■ Аннотация

Цель – оценить эффективность и безопасность применения мЦФК у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материал и методы. Исследование было проведено с участием 21 пациента с ПОУГ с некомпенсированным внутриглазным давлением (ВГД) на фоне медикаментозного лечения. Всем пациентам была выполнена мЦФК на аппарате IRIDEX Cyclo G6. Срок наблюдения составил 1 месяц. В течение этого времени оценивали остроту зрения, динамику ВГД, наличие осложнений, а также количество применяемых гипотензивных препаратов. Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения STATISTICA 12.0.

Результаты. Среди пациентов со II и III стадиями глаукомы процент снижения ВГД от исходных значений составил 46,7 (3,3; 64,3) % к концу периода наблюдения. Давление цели было достигнуто у 30,7% пациентов. У 75% пациентов, достигших целевых значений ВГД, количество применяемых гипотензивных капель было снижено на 1 компонент. У всех пациентов с IV стадией глаукомы был купирован болевой синдром, а ВГД снизилось на 35,5 (8,4; 41,1) %. Ни в одном случае не было зарегистрировано интра- или послеоперационных осложнений.

Заключение. мЦФК может быть рассмотрена как относительно безопасный вспомогательный метод достижения давления цели в дополнение к применяемой медикаментозной терапии у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы, а также как способ купирования болевого синдрома у пациентов с терминальной стадией заболевания.

■ **Ключевые слова:** микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция, глаукома, циклодеструктивные вмешательства, лазерные методы лечения глаукомы, внутриглазное давление.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ВГД – внутриглазное давление; мЦФК – микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция; ВГЖ – внутриглазная жидкость.

MICROPULSE CYCLOPHOTOCOAGULATION IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA: EARLY RESULTS

Viktoriya N. Germanova^{1,2}, Andrei V. Sorokin², Andrei V. Zolotarev^{1,2}, Elena V. Karlova^{1,2}, Vladimir M. Malov¹, Mariya V. Radaykina^{1,2}, Olga V. Zhukova^{1,2}

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russia)

Citation: Germanova VN, Sorokin AV, Zolotarev AV, Karlova EV, Malov VM, Radaykina MV, Zhukova OV. **Micropulse cyclophotocoagulation in patients with primary open-angle glaucoma: early results.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya.* 2023;23(4):27-31. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.27-31

Information about authors

Viktoriya N. Germanova – PhD, Associate professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, ophthalmologist of Ophthalmic Microsurgery Department No. 3. ORCID: 0000-0002-0497-9813 E-mail: vngermanova@gmail.com
Andrei V. Sorokin – ophthalmologist of Ophthalmic Microsurgery Department No. 3. ORCID: 0009-0009-5659-8500
 E-mail: andreysticky14@gmail.com

Andrei V. Zolotarev – PhD, Associate professor, Head of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Chief Physician. ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Elena V. Karlova – PhD, Associate professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Deputy Chief Physician for innovation and technology development. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

Vladimir M. Malov – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0001-7366-7955
 E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Mariya V. Radaykina – a postgraduate student of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education; Head of the Ophthalmic Microsurgery Department No. 3. ORCID: 0000-0002-3644-6296 E-mail: masha1310@yandex.ru

Olga V. Zhukova – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0003-1246-370X
 E-mail: olga-g@list.ru

Received: 09.09.2023

Revision Received: 19.10.2023

Accepted: 23.10.2023

Abstract

Aim – to evaluate the efficacy and safety of micropulse transscleral cyclophotocoagulation (MP-TSCPC) procedure in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

Material and methods. The study was conducted in 21 patients with POAG and uncompensated intraocular pressure (IOP) using pharmacotherapy. All patients underwent MP-TSCPC procedure with IRIDEX Cyclo G6 device. The follow-up period lasted for 1 month. During this time, the visual acuity, IOP dynamics, complications, as well as the number of hypotensive drugs used were evaluated. Statistical analysis was performed using STATISTICA 12.0 software.

Results. Among patients with moderate and advanced glaucoma, the IOP reduced by 46.7 (3.3; 64.3) % from baseline values by the end of the follow-up period. The target IOP was achieved in 30.7% of patients. In 75% of patients who achieved target IOP, the number of hypotensive drops used was reduced by 1 component. In all patients with terminal stage glaucoma, pain was relieved, and IOP was reduced by 35.5 (8.4; 41.1) %. No intra- or postoperative complications were reported in any case.

Conclusion. MP-TSCPC can be considered as a relatively safe adjunctive method to achieve target IOP in addition to medical treatment in patients with moderate and advanced glaucoma, as well as appropriate method to control pain in patients with the terminal stage of the disease.

Keywords: micropulse transscleral cyclophotocoagulation, glaucoma, cyclodestructive interventions, laser methods of glaucoma treatment, intraocular pressure.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день основным направлением в лечении пациентов, страдающих глаукомой, является снижение и стабилизация внутриглазного давления (ВГД), являющегося ключевым модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования заболевания. Снижения ВГД достигают медикаментозными, лазерными и хирургическими методами [1–3].

Лазерное лечение может применяться как изолированно, так и в комбинации с медикаментозным и хирургическим. Лазерное излучение, применяемое в лечении открытоугольной глаукомы, изменяет структуру тканей для снижения ВГД либо посредством увеличения оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) (аргон-лазерная трабекулопластика, селективная лазерная трабекулопластика), либо за счет уменьшения ее продукции (циклофотокоагуляция – транссклеральная либо эндоскопическая) [3].

Циклодеструктивные вмешательства стали применять для лечения рефрактерной глаукомы, устойчивой к медикаментозному и хирургическому лечению, еще с 1930-х годов [4, 5]. Механизм циклофотокоагуляции заключается в лазерном воздействии на отростки цилиарного тела, осуществляющие продукцию и секрецию ВГЖ. При этом происходит коагуляционный некроз тканей цилиарного тела, что сопровождается снижением объема продукции ВГЖ. Тем не менее гистологические исследования зоны вмешательства выявили деструкцию не только отростков цилиарного тела,

но и других прилегающих тканей (склеры, плоской части цилиарного тела, корня радужной оболочки) [4–7]. Лазерная транссклеральная циклофотокоагуляция эффективна в отношении снижения ВГД и технически проста в применении. Однако из-за широкого спектра осложнений, сопровождающих данную процедуру, включающих боль, гифему, снижение остроты зрения, гипотонию и субатрофию глазного яблока, циклофотокоагуляцию до недавнего времени широко применяли лишь при лечении пациентов с терминальной болящей глаукомой для купирования болевого синдрома, а также при лечении пациентов с рефрактерной глаукомой при условии неудовлетворительного прогноза в отношении зрительных функций [5, 6].

В настоящее время все большее распространение получает усовершенствованная технология циклодеструктивного лазерного вмешательства – микроимпульсная транссклеральная диодлазерная циклофотокоагуляция (мЦФК). При данном режиме работы лазерная энергия подается в виде коротких импульсов (“on-time”), чередующихся с интервалами «отдыха» (“off-time”). Во время подачи короткого импульса происходит нагревание и ограниченный коагуляционный некроз пигментированных тканей цилиарного тела, а во время интервалов между импульсами ткани охлаждаются, что предотвращает излишнюю деструкцию. В данном режиме работы лазера ткани, не содержащие меланин, в частности беспигментный эпителий отростков цилиарного тела, не подвергаются некрозу, что снижает риск

стойкой послеоперационной гипотонии, снижения остроты зрения и развития субатрофии глазного яблока [4–9].

В исследованиях, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности непрерывно-волновой ЦФК и мЦФК выявлена достоверно меньшая распространенность послеоперационных осложнений при применении мЦФК при отсутствии различий в гипотензивной эффективности вмешательств [10, 11].

Более высокий профиль безопасности выполнения мЦФК позволил расширить спектр показаний для ее проведения и выполнять у пациентов с высокими зрительными функциями [12–15].

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность применения микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие пациенты с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), направленные на гипотензивное лечение в условиях круглосуточного стационара СОКОБ им. Т.И. Ерошевского (n=21), подписавшие добровольное информированное согласие на проведение мЦФК. Распределение пациентов по стадиям выглядело следующим образом: II стадия – 3 человека, III – 14 человек, IV – 4 человека.

Всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее в себя визиометрию, бесконтактную тонометрию (роговично-компенсированную), биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию.

После соответствующей медикаментозной подготовки всем пациентам была выполнена мЦФК на аппарате IRIDEX Cyclo G6 (Iridex, США). Анестезиологическое пособие включало ретробульбарную анестезию раствором лидокаина 2%. Лазерное вмешательство выполняли последовательно в 4 квадрантах глазного яблока с параметрами лазерного излучения, рекомендуемыми производителем. Суммарная экспозиция составила 160 секунд (по 40 секунд на каждые 90 градусов) при мощности 2500 мВт.

В послеоперационном периоде пациенты получали местное противовоспалительное лечение глюкокортикостероидами. Все пациенты были выписаны из стационара на следующий день после вмешательства. Контрольные осмотры были проведены на 1, 3, 7 дни после операции и через 1 месяц.

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения STATISTICA 12.0. Поскольку выборка была небольшой и имела распределение, отличное от нормального, при выполнении анализа были применены непараметрические критерии (критерий Фридмана). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В тексте данные представлены в виде значений медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика пациентов Clinical characteristics of patients

Возраст, лет	69 (62; 74)	
Стаж глаукомы, лет	5,0 (3,0; 7,0)	
Стадия глаукомы	II	3
	III	14
	IV	4
Исходное ВГД	35,0 (33,0; 43,0)	
Количество применяемых гипотензивных препаратов до вмешательства, шт.	3,0 (3,0; 4,0)	

У большинства пациентов наблюдали снижение ВГД в сравнении с исходными значениями уже на следующий день после вмешательства (рисунки 1, 2), когда средние значения ВГД составили 19,0 (15,0; 30,0) мм рт. ст., а разница с исходным ВГД составила 17,0 (8,0; 27,0) мм рт. ст. ($p = 0,0002$). Через неделю уровень ВГД у исследуемых пациентов был равен 18,0 (15,0; 28,0) мм рт. ст., что меньше исходного ВГД на 18,0 (10,0; 26,0) мм рт. ст. ($p = 0,0001$). Через месяц наблюдали снижение гипотензивного эффекта у некоторых пациентов, и уровень ВГД составил 29,0 (16,0; 40,0) мм рт. ст., но тем не менее был достоверно ниже исходных значений на 18,0 (8,0; 33,0) мм рт. ст. ($p = 0,0052$).

У пациентов со II и III стадиями глаукомы значения ВГД через 1 месяц после проведения мЦФК составили 20,0 (15,0; 34,0) мм рт. ст. Давление цели было достигнуто у 30,7% пациентов. При этом процент снижения ВГД от исходных значений у данных пациентов составил 46,7 (3,3; 64,3) %. Также у пациентов со II и III стадиями глаукомы наблюдали достоверное снижение количества применяемых капель через 1 месяц после операции ($p = 0,04$). Так, у 75% пациентов, достигших целевых значений ВГД, количество применяемых гипотензивных капель было снижено на 1 компонент.

У всех пациентов с IV стадией был купирован болевой синдром, а ВГД снизилось на 35,5 (8,4; 41,1) % от исходных значений без снижения количества применяемых гипотензивных капель.

Ни у одного из исследуемых пациентов не было выявлено осложнений мЦФК ни во время вмешательства,

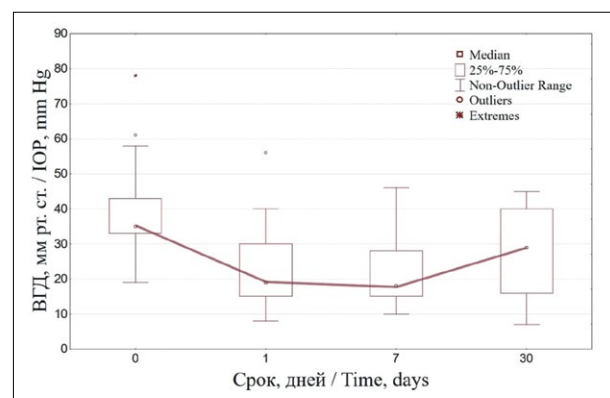


Рисунок 1. Значения ВГД в течение периода наблюдения.

Figure 1. IOP levels during the follow-up period.

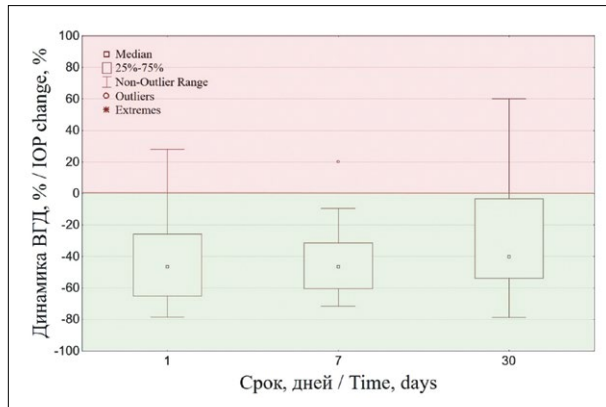


Рисунок 2. Гипотензивный эффект мЦФК (изменение ВГД в % от исходного уровня).

Figure 2. Hypotensive effect of MP-TSCPC (IOP compared to baseline level, %).

ни в течение периода наблюдения. Максимально корригируемая острота зрения не подвергалась изменениям в течение периода наблюдения.

Пациенты со II и III стадиями глаукомы, у которых не было достигнуто давление цели, были направлены на хирургическое гипотензивное вмешательство. За остальными пациентами продолжается наблюдение с контролем ВГД 1 раз в 2 недели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании было доказано наличие гипотензивного эффекта мЦФК в ранние сроки после вмешательства – на 46,7 (3,3; 64,3) % у пациентов со II-III стадиями глаукомы и на 35,5 (8,4; 41,1) % у пациентов с терминальной глаукомой, что соответствует данным литературы, согласно которым применение мЦФК позволяет достичь снижения ВГД на 27,3–59,9% [6].

Также в проведенном нами исследовании была подтверждена возможность уменьшения количества применяемых гипотензивных препаратов на 1 компонент у 75% пациентов, что соответствует ранее опубликованным данным, согласно которым количество применяемых препаратов уменьшалось на 0,5–1,6 единиц после проведения мЦФК [6].

В рамках нашего исследования не наблюдали осложнений мЦФК ни во время, ни после вмешательства, как и в ряде ранее опубликованных работ [16–21]. Тем не менее в некоторых исследованиях отмечали явления воспаления в передней камере в 4–65% случаев [22–25], снижение остроты зрения (4–17%) [11, 22, 25, 26], гипотонию (5,3–18,0%) [22, 27, 28], гифему (11–17,5%) [23, 28], отек роговицы (2,5–5,3 %) [22, 27], макулярный отек (2,0–5,0%) [22, 29]. В одном исследовании развилась субатрофия глазного яблока у 2 пациентов (2,5%) [22]. Однако следует отметить, что большее количество осложнений наблюдали в исследованиях с более длительным воздействием на цилиарное тело (150–160 с на каждую полусферу [22, 23] против 80 с в нашем исследовании и 50–90 с в работах, в которых не наблюдали осложнений мЦФК [16–21]), что указывает на целесообразность более короткой экспозиции для увеличения профиля безопасности вмешательства.

У пациентов с IV стадией глаукомы мЦФК в нашем исследовании позволила купировать болевой синдром у всех пациентов, что и являлось целью вмешательства в данном случае.

При отборе пациентов для проведения мЦФК следует учитывать исходные значения ВГД. Исходя из полученных нами данных, при дооперационных значениях ВГД, превышающих давление цели более чем на 46,7%, применение мЦФК, вероятно, не позволит полностью достичь давления цели у пациентов со II-III стадиями глаукомы. У пациентов с менее значительным превышением исходного ВГД применение мЦФК может быть рассмотрено как менее инвазивный в сравнении с хирургией глаукомы метод достижения давления цели в дополнение к медикаментозному лечению.

Следует отметить, что представленные нами результаты были получены при исследовании небольшой выборки (21 пациент, из которых 17 со II и III стадиями глаукомы) в течение 1 месяца и требуют проведения дальнейшего исследования и расширения выборки. Однако уже на данном, раннем, этапе исследования нами были получены данные о необходимых критериях отбора пациентов для проведения мЦФК, в частности об исходном уровне ВГД и стадиях глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о том, что при отборе пациентов для проведения мЦФК следует учитывать стадию глаукомы, исходные значения ВГД и цель вмешательства. Так, у пациентов со II и III стадиями глаукомы возможно достижение давления цели с помощью мЦФК при исходном ВГД, не превышающем целевое более чем на 46,7%. У пациентов с IV стадией глаукомы мЦФК позволяет купировать болевой синдром и снизить ВГД на 35,5%. С целью минимизации риска развития осложнений при применении мЦФК целесообразно ограничение времени воздействия лазерного излучения на цилиарное тело до 80 с на каждую полусферу глазного яблока.

Таким образом, микроимпульсная циклофотокоагуляция может быть рассмотрена как относительно безопасный вспомогательный метод достижения давления цели в дополнение к применяемой медикаментозной терапии у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы, а также как способ купирования болевого синдрома у пациентов с терминальной стадией заболевания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuroyedov AV, Brezhnev AYU, Lovpache JN, et al. The feasibility of adopting ("stepwise") initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2018;17(4):27-54. (In Russ.). [Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Дж.Н., и др. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2018;17(4):27-54]. doi: 10.25700/NJG.2018.04.03
2. Egorov EA, Petrov SYU, Gorodnichy VV, et al. Tonometric intraocular pressure in adult population: a population study. *National Journal glaucoma*. 2020;19(2):39-50. (In Russ.). [Егоров Е.А., Петров С.Ю.,

- Городничий В.В., и др. Тонометрическое внутриглазное давление у взрослого населения: популяционное исследование. *Национальный журнал Глаукома*. 2020;19(2):39-50]. doi: [10.25700/NJG.2020.02.05](https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.05)
3. Ma A, Yu SWY, Wong JKW. Micropulse laser for the treatment of glaucoma: A literature review. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(4):486-497. doi: [10.1016/j.survophthal.2019.01.001](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.01.001)
 4. Ndulue JK, Rahmatnejad K, Sanvicente C, et al. Evolution of Cyclophotocoagulation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(1):55-61. doi: [10.4103/jovr.jovr_190_17](https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_190_17)
 5. Sokolovskaya TV, Tikhonova MI. Cyclodestructive interventions in refractory glaucoma treatment: history, reality, perspectives. *Ophthalmology Reports*. 2019;12(3):45-58. (In Russ.). [Соколовская Т.В., Тихонова М.И. Циклодеструктивные вмешательства при лечении глаукомы: история, реальность, перспективы. *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(3):45-58]. doi: [10.17816/OV11132](https://doi.org/10.17816/OV11132)
 6. Khodzhaev NS, Sidorova AV, Starostina AV, Eliseeva MA. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(2):105-111. (In Russ.). [Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(2):105-111]. doi: [10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111)
 7. Allbon D, Meyer JJ. Cyclodiode Laser Glaucoma Therapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 3, 2022.
 8. Al Habash A, Al Ahmadi AS. Outcome of MicroPulse® Transscleral Photocoagulation In Different Types Of Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2353-2360. doi: [10.2147/OPTH.S226554](https://doi.org/10.2147/OPTH.S226554)
 9. Kaba Q, Somani S, Tam E, Yuen D. The Effectiveness and Safety of Micropulse Cyclophotocoagulation in the Treatment of Ocular Hypertension and Glaucoma. *Ophthalmology Glaucoma*. 2020;3(3):181-189. doi: [10.1016/j.ogla.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ogla.2020.02.005)
 10. Eliseeva MA, Khodzhaev NS, Sidorova AV, Starostina AV. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in combined surgical treatment of refractory glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019;4:95-98. (In Russ.). [Елисеева М.А., Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;4:95-98]. doi: [10.25276/2312-4911-2019-4-95-98](https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-4-95-98)
 11. Aquino MC, Barton K, Tan AM, et al. Micropulse versus continuous wave trans-scleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(1):40-46. doi: [10.1111/ceo.12360](https://doi.org/10.1111/ceo.12360)
 12. Preda MA, Karancsi OL, Munteanu M, Stanca HT. Clinical outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma-18 months follow-up. *Lasers Med Sci*. 2020;35(7):1487-1491. doi: [10.1007/s10103-019-02934-x](https://doi.org/10.1007/s10103-019-02934-x)
 13. Ioshin IE, Tolchinskaya AI, Maksimov IV, Rakova AV. Repeated micropulse cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. A clinical experience. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(3):18-25. (In Russ.). [Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., Ракова А.В. Микроимпульсная циклофотокоагуляция при лечении рефрактерной глаукомы. Опыт повторной процедуры. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(3):18-25]. doi: [10.21516/2072-0076-2022-15-3-18-25](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-18-25)
 14. Ioshin IE, Tolchinskaya AI, Rakova AV, Maksimov IV. Results of micropulse cyclophotocoagulation in patients with early stages of primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2022;21(4):22-28. (In Russ.). [Иошин И.Э., Толчинская А.И., Ракова А.В., Максимов И.В. Результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2022;21(4):22-28]. doi: [10.53432/2078-4104-2022-21-4-22-28](https://doi.org/10.53432/2078-4104-2022-21-4-22-28)
 15. Egorov VV, Postupaev AV, Postupaeva NV. Micropulse cyclophotocoagulation – a new approach to the surgical treatment of glaucoma. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2021;90(4):43-47. (In Russ.). [Егоров В.В., Поступаев А.В., Поступаева Н.В. Микроимпульсная циклофотокоагуляция – новый подход к хирургическому лечению глаукомы. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2021;90(4):43-47]. doi: [10.33454/1728-1261-2021-4-43-47](https://doi.org/10.33454/1728-1261-2021-4-43-47)
 16. Egorov VV, Postupaev AV, Postupaeva NV. The results of using micropulse cyclophotocoagulation for the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(4):204-209. (In Russ.). [Егоров В.В., Поступаев А.В., Поступаева Н.В. Результаты применения микроимпульсной циклофотокоагуляции в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2022;22(4):204-209]. doi: [10.32364/2311-7729-2022-22-4-204-209](https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-4-204-209)
 17. Noecker RJ. The benefits of micropulse TSCPC for early-stage glaucoma. *Ophthalmol Times Eur*. 2017:30-32.
 18. Gavris MM, Olteanu I, Kantor E, et al. IRIDEX MicroPulse P3: innovative cyclophotocoagulation. *Rom J Ophthalmol*. 2017;61(2):107-11. doi: [10.22336/rjo.2017.20](https://doi.org/10.22336/rjo.2017.20)
 19. Sanchez FG, Lerner F, Sampaolesi J, et al. Efficacy and safety of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2018;93(12):573-9. doi: [10.1016/j.oftale.2018.08.006](https://doi.org/10.1016/j.oftale.2018.08.006)
 20. Sarrafpour S, Saleh D, Ayoub S, Radcliffe NM. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: A look at long-term effectiveness and outcomes. *Ophthalmology Glaucoma*. 2019;2 (Issue 3 May-June):167-71. doi: [10.1016/j.ogla.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.02.002)
 21. Nguyen AT, Maslin JS, Noecker JR. Early results of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2019;303. doi: [10.1177/1120672119839303](https://doi.org/10.1177/1120672119839303)
 22. Williams AL, Moster MR, Rahmatnejad K, et al. Clinical efficacy and safety profile of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27(5):445-449. doi: [10.1097/IJG.0000000000000934](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000934)
 23. Emanuel ME, Grover DS, Fellman RL, et al. Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(8):726-9. doi: [10.1097/IJG.0000000000000715](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000715)
 24. Lee JH, Shi Y, Amoozgar B, et al. Outcomes of micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2017;26(10):936-939. doi: [10.1097/IJG.0000000000000757](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000757)
 25. Zaarour K, Abdelmassih Y, Arej N, et al. Outcomes of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2019;28(3):270-275. doi: [10.1097/IJG.0000000000001174](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001174)
 26. Toyos MM, Toyos R. Clinical outcomes of micropulsed trans-scleral cyclophotocoagulation in moderate to severe glaucoma. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2016;7:620. doi: [10.4172/2155-9570.1000620](https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000620)
 27. Kuchar S, Moster MR, Reamer CB, Waisbourd M. Treatment outcomes of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med Sci*. 2016;31(2):393-6. doi: [10.1007/s10103-015-1856-9](https://doi.org/10.1007/s10103-015-1856-9)
 28. Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(3):266-272. doi: [10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x)
 29. Yelenskiy A, Gillette TB, Arosemena A, et al. Patient outcomes following micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation: intermediate-term results. *J Glaucoma*. 2018;27(10):920-5. doi: [10.1097/IJG.0000000000001023](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001023)

■ Автор для переписки

Германова Виктория Николаевна
Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, 158,
г. Самара, Россия, 443068.

E-mail: vngermanova@gmail.com

■ Corresponding Author

Viktoriya N. Germanova
Address: Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital
n.a. T.I. Eroshovsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.

УДК 617.741-089.87

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ И АСТЕРОИДНЫМ ГИАЛОЗОМ

А.М. Данилов¹, А.Г. Гринев^{1, 2}, Е.Б. Ерошевская³

¹ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» (Екатеринбург, Россия)

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург, Россия)

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Данилов А.М., Гринев А.Г., Ерошевская Е.Б. **Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с катарактой и астероидным гиалозом.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023;23(4):32-37. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.32-37

■ Сведения об авторах

Данилов А.М. – врач-офтальмолог офтальмологического отделения консультативно-диагностической поликлиники.

ORCID: 0000-0002-2535-0838 E-mail: lexaugma@gmail.com

Гринев А.Г. – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии. ORCID: 0000-0003-1968-5655 E-mail: usma@usma.ru

Ерошевская Е.Б. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО, врач-офтальмолог офтальмологического дневного стационара №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Рукопись получена: 29.06.2023

Рецензия получена: 22.09.2023

Решение о публикации: 30.10.2023

■ Аннотация

Цель – изучить результаты хирургического лечения, а также субъективный уровень удовлетворенности у пациентов с катарактой и астероидным гиалозом в отдаленном периоде.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 120 пациентов (120 глаз) с установленным диагнозом: «катаракта, астероидный гиалоз». В рамках исследования пациенты были разделены рандомизированно на три равнозначные группы по 40 человек в каждой, в зависимости от методики хирургического лечения. В первой группе пациентам выполнена факовитрэктомия через задний капсулорексис, во второй группе выполнена тотальная трехпортовая факовитрэктомия, в третьей группе выполнена факоэмульсификация катаракты. Всем пациентам в предоперационном периоде, в день выписки, через 1, 3 и 6 месяцев от операции выполнено стандартное офтальмологическое обследование, дополненное оценкой субъективного уровня «качество жизни» посредством валидизированного офтальмологического опросника The Visual Function test (VF-14).

Результаты. Острота зрения в срок до 1–3 месяцев после операции была сопоставима во всех группах. Субъективный уровень удовлетворенности оценивался существенно выше в группах, где была выполнена факовитрэктомия (первая и вторая группы) вне зависимости от срока давности операции. Часть пациентов третьей группы обратилась повторно за хирургическим лечением по причине низкой удовлетворенности результатами предыдущего хирургического лечения.

Выводы. При одновременном наличии у пациента катаракты и деструкции стекловидного тела в виде астероидного гиалоза рекомендовано выполнение факовитрэктомии с целью достижения высокого функционального результата, а также улучшения субъективного уровня качества жизни пациента.

■ **Ключевые слова:** катаракта, астероидный гиалоз, факовитрэктомия, деструкция стекловидного тела, задняя гиалоидная мембрана.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ **Этическая экспертиза.** Исследование прошло экспертизу этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ. Выписка из протокола №5 от 18 мая 2018 года.

■ Список сокращений

ФЭК – факоэмульсификация катаракты; ФВЭ – факовитрэктомия; ЗК – задний капсулорексис; АГ – астероидный гиалоз; ИОЛ – интраокулярная линза; ОКТ – оптическая когерентная томография; МКОЗ – максимально корригируемая острота зрения.

LONG-TERM OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT FOR CATARACT AND ASTEROID HYALOSIS

Aleksei M. Danilov¹, Andrei G. Grinev^{1, 2}, Elena B. Eroshvskaya³

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia)

²Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

³Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Danilov AM, Grinev AG, Eroshvskaya EB. **Long-term outcomes of surgical treatment for cataract and asteroid hyalosis.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhya.* 2023;23(4):32-37. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.32-37

■ Information about authors

Aleksei M. Danilov – ophthalmologist, Ophthalmology Department of the Consultative and Diagnostic Polyclinic. ORCID: 0000-0002-2535-0838 E-mail: lexaugma@gmail.com

■ Abstract

Aim – to assess long-term surgical treatment outcomes and subjective level of satisfaction in patients with cataract and asteroid hyalosis.

Material and methods. The study involved 120 patients (120 eyes) diagnosed with cataract and asteroid hyalosis. During the study, the patients were randomly assigned into 3 equivalent groups of 40 people each, depending on the surgical treatment method. Group I was formed of patients after phacovitrectomy through posterior capsulorhexis, group II included patients after total three-port phacovitrectomy, group III - patients after cataract phacoemulsification. Before the surgery, on the day of discharge, 1, 3 and 6 months after the operation, all patients received standard ophthalmological check-up and answered validated visual function questionnaire "The Visual Function test" (VF-14) assessing their subjective perception of life quality.

Results. Visual acuity was comparable in all groups up to 1-3 months after surgery. The subjective level of satisfaction was significantly higher in patients after phacovitrectomy (groups I and II), regardless of the time passed after the operation. Some patients of group III applied for surgical treatment again due to unsatisfactory results of the previous operation.

Conclusion. In patients with cataract with underlying vitreous destruction in the form of asteroid hyalosis, it is recommended to perform phacovitrectomy in order to achieve high functional result, as well as to improve the patient's subjective feeling of the life quality.

■ **Keywords:** cataract, asteroid hyalosis, phacovitrectomy, vitreous destruction, posterior hyaloid membrane.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

■ **Ethics expertise.** The study was approved by the Ethics Committee of the Ural State Medical University. Extract from Protocol No. 5 dated May 18, 2018.

ВВЕДЕНИЕ

Катаракта является одним из самых распространенных заболеваний, снижающих остроту зрения и качество жизни, по всему миру. Как первопричина обратимой слепоты, слабовидения, а также выраженного снижения качества жизни пациентов катаракта по-прежнему является одной из главных медико-социальных проблем как в развивающихся, так и в развитых странах [1–3].

Деструкция стекловидного тела в виде астероидного гиалоза представляет собой дегенеративное состояние стекловидного тела, впервые описанное Venon в 1894 году, при котором выявляются мелкие белесоватые (белесовато-желтые) включения – астероидные тельца в стекловидном теле, которые активно смещаются при движениях глазом. Единые эпидемиологические данные по астероидному гиалозу в настоящее время отсутствуют, однако ежегодно число публикаций по данной проблеме неизменно растет. Согласно разным данным, частота встречаемости в популяции варьирует от 0,8% до 2%, а также существует возраст-ассоциированная прогрессия частоты встречаемости [4]. Некоторые авторы приводят данные о частоте встречаемости астероидного гиалоза вплоть до 76%, и при этом у каждого третьего отмечается дополнительно снижение зрения [5, 6]. Пациенты с астероидным гиалозом отмечают выраженное снижение субъективного показателя качества жизни, что связано с персистирующими плавающими помутнениями в пределах поля зрения, однако исследование уровня воздействия астероидного гиалоза на показатель качества жизни имеет определенные сложности. В настоящее время наиболее практичными и распространенными методами анализа показателя качества жизни являются методы анкетирования с использованием офтальмологических опросников [7, 8].

Наличие катаракты и помутнений (деструкции) стекловидного тела может быть рассмотрено как показание

к выполнению одномоментной комбинированной операции – факовитрэктомии [9]. В рамках факовитрэктомии витреальное вмешательство может быть выполнено трансклерально через плоскую часть цилиарного тела [10, 11] либо через непрерывный задний капсулорексис [12, 13].

Фотография и снимок В-скана с астероидным гиалозом представлены на рисунке 1.

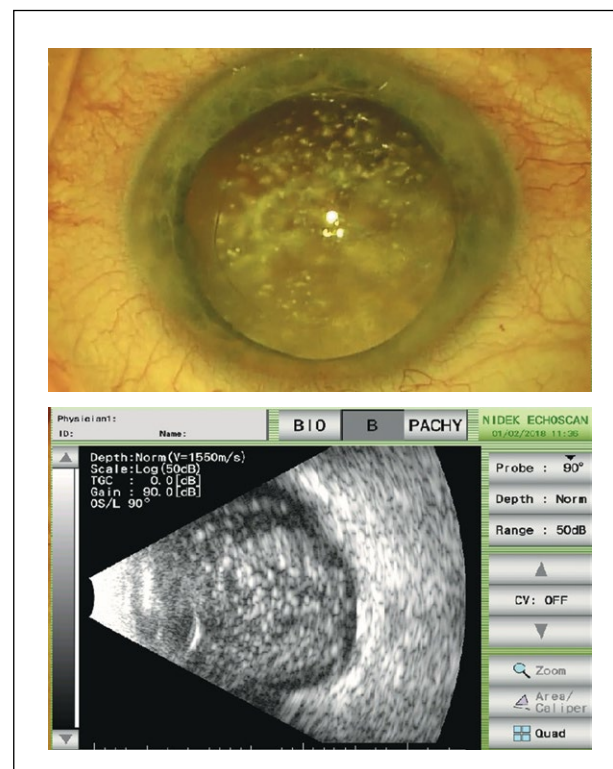


Рисунок 1. Фотография и В-скан астероидного гиалоза.

Figure 1. Asteroid hyalosis in a photograph and B-scan image.

Таблица 1 / Table 1

Показатель остроты зрения пациентов до операции и после операции в различные сроки наблюдения
Patients' visual acuity index before surgery and after surgery at different timepoints of the follow-up period

Группа	МКОЗ до операции	МКОЗ в день выписки	МКОЗ через 1 месяц	МКОЗ через 3 месяца	МКОЗ через 6 месяцев
I	0.35±0.11	0.7±0.19 (p≤0.001)	0.84±0.09 (p≤0.01)	0.85±0.07 (p≥0.05)	0.86±0.07 (p≥0.05)
II	0.34±0.12	0.82±0.11 (p≤0.001)	0.87±0.08 (p≤0.01)	0.88±0.08 (p≥0.05)	0.87±0.08 (p≥0.05)
III	0.36±0.1	0.61±0.23 (p≤0.001)	0.81±0.15 (p≤0.01)	0.83±0.07 (p≥0.05)	0.72±0.09 (p≤0.001)

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе первого офтальмологического отделения ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» в период с 2018 по 2022 год. В исследование вошли 120 пациентов (120 глаз) в возрасте 64,3 ± 5,7 года, из них 68 мужчин (56,7%), 52 женщины (43,3%). Всем пациентам до операции, в день выписки (1–3 сутки от операции), через 1, 3, 6 месяцев после операции выполнялись следующие диагностические исследования: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, визометрия, тонометрия, авторефрактокератометрия, биомикроскопия, АВ-сканирование (Tomey, Япония), оптическая когерентная томография (Cirrus-400, Carl Zeiss, Германия), тест-опрос при помощи валидизированного офтальмологического опросника The Visual Function test (VF-14) для оценки показателя качества жизни.

Критерии включения пациентов в исследование: диагноз «возрастная катаракта, астероидный гиалоз», относительная стабильность связочного аппарата хрусталика, возможность послеоперационного осмотра и наблюдения пациента в срок до 6 месяцев.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие сопутствующей соматической патологии (возрастных мнестических расстройств), которые не позволяют качественно обследовать пациента перед операцией и в послеоперационном периоде; сопутствующие глазные заболевания, существенно влияющие на функциональный результат лечения.

В рамках исследования пациенты были разделены рандомизированно на три равнозначные группы по 40 человек в каждой, в зависимости от методики хирургического лечения. Решение выбора методики между изолированной факоэмульсификацией катаракты и комбинированной факовитрэктомией принималось совместно

с конкретным пациентом на основании субъективного желания пациента устранить симптом «плавающих мушек». Все операции выполнены одним хирургом на офтальмохирургическом комбайне CONSTELLATION® Vision System (Alcon, США) с имплантацией различных моделей интраокулярных линз (ИОЛ).

В первой группе пациентов (40 глаз) была выполнена комбинированная операция – факовитрэктомия через задний капсулорексис. После выполнения факоэмульсификации катаракты и удаления остаточных кортикальных масс полость капсульного мешка заполнялась гелевидным вискоэластичным раствором, проводилась капсулотомия задней капсулы, вводилось небольшое количество вискоэластичного раствора под заднюю капсулу для предотвращения пролапса передней гиалоидной мембраны, выполнялся непрерывный круговой задний капсулорексис при помощи цангового пинцета. Затем, после имплантации заднекамерной интраокулярной линзы в капсульный мешок, ирригационная канюля вводилась в переднюю камеру через верхний парацентез, витреотом вводился под ИОЛ через задний капсулорексис в витреальную полость и выполнялась субтотальная витрэктомия.

Пациентам второй группы (40 глаз) была выполнена факовитрэктомия через плоскую часть цилиарного тела. После факоэмульсификации катаракты и имплантации ИОЛ через транссклеральные порты калибра 25 гейдж выполнена тотальная трехпортовая витрэктомия.

Пациентам третьей группы (40 глаз) выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ без витреального вмешательства (витрэктомии).

После операции проводился анализ максимально регистрируемой остроты зрения (МКОЗ), а также выполнялся тест-опрос посредством опросника VF-14.

Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение Statistica 13.3 (StatSoft Russia), Microsoft Office Excel (версия 18.2303.1201.0). Обработанные данные представлены в формате $M \pm \sigma$. Параметрический анализ данных выполнен посредством парного t-критерия Стьюдента и t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Уровень достоверности (p) принимали значимым, если вероятность составляла не менее 95%, при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов послеоперационный период протекал адекватно, пациенты были выписаны на 1–3 сутки после операции. Осложнения после хирургического вмешательства в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде отсутствовали, однако у одного пациента из второй

Таблица 2 / Table 2

Критерий значимости различий по параметру МКОЗ между группами в различные сроки наблюдения

Statistically significant difference criterion for BCVA parameter between groups at different timepoints of the follow-up period

Срок	Сравниваемые группы по МКОЗ		
	I группа и III группа	II группа и III группа	I группа и II группа
В день выписки	p≤0.001	p≤0.001	p≤0.001
Через 1 месяц	p≥0.05	p≤0.05	p≥0.05
Через 3 месяца	p≥0.05	p≤0.05	p≥0.05
Через 6 месяцев	p≤0.001	p≤0.05	p≥0.05

Таблица 3 / Table 3

Показатель качества жизни пациентов до операции и после операции в различные сроки наблюдения
Patients' life quality indices before surgery and after surgery at various timepoints of the follow-up period

Группа	Баллы VF-14 до операции	Баллы VF-14 в день выписки		Баллы VF-14 через 1 месяц		Баллы VF-14 через 3 месяца		Баллы VF-14 через 6 месяцев	
			(p≤0.001)		(p≤0.001)		(p≤0.001)		(p≤0.001)
I	35.8 ± 5.13	83.8 ± 5.12	(p≤0.001)	86.6 ± 3.2	(p≤0.001)	90.1 ± 2.43	(p≤0.001)	91.25 ± 2.41	(p≤0.001)
II	35.3 ± 4.82	84.4 ± 5.09	(p≤0.001)	89.5 ± 3.43	(p≤0.001)	91.1 ± 2.89	(p≤0.001)	92.1 ± 1.94	(p≤0.001)
III	35.7 ± 5.14	79.77 ± 3.35	(p≤0.001)	72.45 ± 4.57	(p≤0.001)	55.7 ± 5.86	(p≤0.001)	48.1 ± 6.2	(p≤0.001)

группы через 8 месяцев от операции была диагностирована эпиретинальная мембрана. На момент осмотра острота зрения составляла 0,5, пациент был взят на динамический ОКТ контроль. По окончании срока наблюдения 2 пациента (5%) из первой группы и 9 пациентов из третьей группы (22,5%) выразили желание избавиться от остаточных единичных «плавающих мушек», и им в плановом порядке была выполнена тотальная витрэктомия.

В таблице 1 представлены данные остроты зрения пациентов всех групп до и после операции.

В таблице 2 представлены критерии значимости отличий при сравнении показателя МКОЗ всех групп между собой в различные сроки.

В таблице 3 представлены данные по тест-опроснику VF-14.

В таблице 4 представлены критерии значимости отличий при сравнении показателя «качество жизни» всех групп между собой в различные сроки.

Во всех группах отмечается статистически достоверная значимость изменения показателя МКОЗ до операции и после операции в различные сроки (p=0.001). При сравнении первой и третьей групп отмечается статистически значимая разница в день выписки и к концу срока наблюдения (p≤0.001). Во все сроки наблюдения отмечена статистически значимая разница между второй и третьей группами (от p<0.05 до p≤0.001), однако значимой разницы МКОЗ между первой и второй группами после дня выписки не отмечено (p≥0.05). Внутри каждой из групп нет статистически значимой разницы МКОЗ после операции (p≥0.05) после 1 месяца от операции, однако к концу периода наблюдения (6 месяцев от операции) у части пациентов третьей группы отмечено снижение показателя остроты зрения, что обусловлено

частичным фиброзированием задней капсулы («вторичная катаракта») и наличием показаний к выполнению YAG-лазерной дисцизии задней капсулы.

Во всех группах отмечается статистически достоверная значимость изменения показателя VF-14 до операции и после операции в различные сроки (p=0.001). При сравнении первой и третьей групп, а также второй и третьей групп отмечается статистически значимая разница во все сроки после операции (p≤0.001). Статистически значимая разница показателя качества жизни между пациентами первой и второй групп в большей части сроков наблюдения не отмечена (p≤0.05).

Во всех группах отмечается статистически достоверная значимость изменения показателя среднего значения баллов теста-опросника VF-14 до операции и в день выписки (p≤0.001). В третьей группе в период наблюдения после операции в сроки 1, 3, 6 месяцев от операции отмечено прогрессирующее снижение среднего показателя субъективного уровня качества жизни (p≤0.001). Прогрессирующее снижение уровня качества жизни обусловлено персистирующими плавающими помутнениями на фоне улучшения остроты зрения, что обусловлено повышением прозрачности оптических сред, которое приводит к усилению симптомов «мелькания мушек» и пониженной контрастной чувствительности, особенно в условиях пониженной освещенности. Таким образом, к концу наблюдения (6 месяцев) от операции отмечены статистически значимые различия субъективного уровня «качество жизни» при сравнении пациентов первой и второй групп по отношению к пациентам третьей группы.

Данные предоперационной диагностики не выявили сопутствующей патологии переднего или заднего отрезка глаза каждого пациента, которая могла существенно исказить интерпретацию полученных результатов. По данным предоперационной диагностики, из всех трех групп пациентов выявлен 31 глаз с полной отслойкой задней гиалоидной мембраны (25,8%), 43 глаза (35,8%) с неполной задней отслойкой гиалоидной мембраны с фиксацией к макуле / диску зрительного нерва без тракционного компонента,

Таблица 4 / Table 4

Критерий значимости различий по параметру «качество жизни» (VF-14) между группами в различные сроки наблюдения

Statistically significant difference criterion for "life quality" parameter (VF-14) between groups at different timepoints of the follow-up period

Срок	Сравниваемые группы по VF-14		
	I группа и III группа	II группа и III группа	I группа и II группа
В день выписки	p≤0.001	p≤0.001	p≥0.05
Через 1 месяц	p≤0.001	p≤0.001	p≤0.001
Через 3 месяца	p≤0.001	p≤0.001	p≤0.05
Через 6 месяцев	p≤0.001	p≤0.001	p≤0.05

Таблица 5 / Table 5

Состояние ЗГМ до операции в каждой из групп
State of the posterior hyaloid membrane before surgery in each group

Состояние ЗГМ	I группа	II группа	III группа
Полная отслойка ЗГМ	12	11	8
Неполная отслойка ЗГМ	13	19	11
Полное прилегание ЗГМ	17	13	16

в остальных 46 глазах (38,3%) отмечалось полное прилегание задней гиалоидной мембраны (таблица 5).

В послеоперационном периоде к концу срока наблюдения пациентов третьей группы (40 человек = 40 глаз) у части пациентов (4 пациента, 10%) выявлен фиброз задней капсулы без изменения состояния задней гиалоидной мембраны, однако снижение зрения выявлено у 11 пациентов (27,5%). Из 11 пациентов на предоперационном этапе – 3 пациента (27,2%) имели неполную заднюю отслойку гиалоидной мембраны с макулярной фиксацией, 2 пациента (18,1%) имели неполную заднюю отслойку гиалоидной мембраны с фиксацией у диска зрительного нерва, 2 пациента (18,1%) имели полную заднюю отслойку гиалоидной мембраны, у остальных 4 пациентов (36,3%) – полное прилегание задней гиалоидной мембраны. На шестом месяце обследования данных пациентов (11 человек) по данным В-сканирования произошло отделение задней гиалоидной мембраны от подлежащих структур. Полученные данные позволяют с относительной уверенностью подтвердить гипотезу о возможности деструкции стекловидного тела снижать остроту зрения при миграции базиса стекловидного тела с астроидными тельцами к задней капсуле хрусталика.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство пациентов с установленным клиническим диагнозом «астероидный гиалоз» не имеют выраженных офтальмологических симптомов, поскольку сохраняется удовлетворительный показатель остроты зрения, несмотря на выраженную плотность и диффузную распространенность астероидных телец, что зачастую не позволяет качественно выполнить офтальмоскопию структур глазного дна [14]. Однако в ряде случаев полная задняя отслойка стекловидного тела приводит к смещению и тем самым к концентрированию астероидных телец непосредственно вблизи задней капсулы хрусталика, что может привести к снижению остроты зрения [4, 15]. Полученные и представленные данные нашего исследования подтверждают сведения научной литературы

В научной литературе представлены данные о возможности астероидного гиалоза в формировании мембран на задней поверхности ИОЛ [16–20]. Так, по данным Yun Ji Lee и соавт. (2019), пациент с артефакцией (силиконовая ИОЛ) и астероидным гиалозом после выполнения YAG лазерной дисцизии вторичной катаракты повторно обратился за медицинской помощью по причине снижения зрения. При выполнении биомикроскопии переднего отрезка глаза выявлены бело-серые депозитные мембранные отложения на задней поверхности ИОЛ, которые были успешно удалены повторным YAG – лазерным вмешательством [21]. Таким образом, выполнение одномоментной факоvitректомии при имплантации силиконовой ИОЛ позволяет избежать подобного осложнения в отдаленном периоде.

Выполнение факоvitректомии через плоскую часть цилиарного тела является одним из методов лечения при катаракте и астероидном гиалозе [22–24]. В исследовании Т. Kitagaki и соавт. (2018) представлено 2 случая хирургического лечения пациентов с катарактой, астероидным

гиалозом и идиопатическим макулярным отверстием. Пациентам была выполнена стандартная факоэмульсификация катаракты, а во время проведения витректомии через плоскую часть цилиарного тела авторы исследования отметили выраженную витроретинальную адгезию в области средней периферии, что привело к нескольким ятрогенным ретинальным разрывам [25].

Факоvitректомию через задний капсулорексис является методом с меньшим объемом хирургической травмы, позволяющим достичь высоких функциональных результатов как в раннем, так и в отдаленном послеоперационных периодах [26].

Выполнение факоэмульсификации катаракты с последующей субтотальной витректомией через задний капсулорексис является достойной альтернативой факоvitректомии через трансклеральные порты, что обусловлено достижением сопоставимых функциональных результатов при меньшем объеме хирургической травмы.

Выводы

Проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с катарактой и астероидным гиалозом. Комбинированное хирургическое лечение (факоvitректомию) позволяет во время одной операции устранить две патологические нозологии. В отдаленном периоде факоvitректомию имеет ряд преимуществ перед изолированной факоэмульсификацией: она существенно улучшает показатель качества жизни пациента, снижая влияние симптомов «плавающих мушек» на ежедневную деятельность, а также позволяет избежать повторной витректомии в отсроченное время.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yu JM, Yang DQ, Wang H, et al. Prevalence and risk factors of lens opacities in rural populations living at two different altitudes in China. *Int J Ophthalmol.* 2016;(9):610-6. doi: 10.18240/ijo.2016.04.23
2. Flaxman SR, Bourne RR, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5:e1221-e34. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
3. Mahdi AM, Rabiu M, Gilbert C, et al. Prevalence and risk factors for lens opacities in Nigeria: results of the National Blindness and Low Vision Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:2642-51. doi: 10.1167/iov.12-10303
4. Khoshnevis M, Rosen S, Sebag J. Asteroid hyalosis—A comprehensive review. *Surv Ophthalmol.* 2019;64:452-462. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.01.008
5. Webb BF, Webb JR, Schroeder MC, North CS. Prevalence of vitreous floaters in a community sample of smartphone users. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(3):402-405. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.27
6. de Nie KF, Crama N, Tilanus MA, et al. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters: clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(5):1373-1382. doi: 10.1007/s00417-012-2205-3
7. Doga AV, Pedanova EK, Klepinina OB, et al. Analysis of functional parameters in patients with vitreous opacities after YAG laser vitreolysis. *Modern technologies in*

- ophthalmology*. 2017;1:73-77. (In Russ.). [Дюга А.В., Педанова Е.К., Клепинина О.Б., и др. Анализ функциональных показателей у пациентов с помутнениями стекловидного тела после YAG-лазерного витреолизиса. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;1:73-77]. Available at: [oai:eyepress.ru/article23279](http://oai.eyepress.ru/article23279)
8. Mamou J, Wa CA, Yee KM, et al. Ultrasound-based quantification of vitreous floaters correlates with contrast sensitivity and quality of life. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):1611-1617. doi: [10.1167/iovs.14-15414](https://doi.org/10.1167/iovs.14-15414)
 9. Stalmans PA. Comparative Study of 23-Gauge and 27-Gauge Vitrectomy for Puckers or Floaters, Including Evaluation of the Effect of Combined Phaco-Vitrectomy Surgery on Postoperative Outcome. *Ophthalmologica*. 2021;244(3):245-249. doi: [10.1159/000515118](https://doi.org/10.1159/000515118)
 10. Fink S, Kumar JB, Cunningham MA. Small-Gauge Pars Plana Vitrectomy for Visually Significant Vitreous Floaters. *J Vitreoretin Dis*. 2020;5(3):247-250. doi: [10.1177/2474126420961736](https://doi.org/10.1177/2474126420961736)
 11. Wu RH, Jiang JH, Gu YF, et al. Pars plana vitrectomy relieves the depression in patients with symptomatic vitreous floaters. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(3):412-416. doi: [10.18240/ijo.2020.03.07](https://doi.org/10.18240/ijo.2020.03.07)
 12. Boiko EV, Churashov SV, Kulikov AN, Maltsev DS. Clear Corneal Phacovitrectomy with Posterior Capsulorhexis and IOL Implantation in Management of Selective Vitreoretinal Cases. *J Ophthalmol*. 2015;1:1-9. doi: [10.1155/2015/474072](https://doi.org/10.1155/2015/474072)
 13. Rozegnal-Madej A, Wlaź A, Żarnowski T. Limbal Approach Phacovitrectomy to Treat Cataract with Clinically Significant Asteroid Hyalosis-Presentation of the Technique and Preliminary Results. *J Clin Med*. 2021;10(15):3338. doi: [10.3390/jcm10153338](https://doi.org/10.3390/jcm10153338)
 14. Scott DAR, Møller-Lorentzen TB, Faber C, et al. Spotlight on Asteroid Hyalosis: A Clinical Perspective. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2537-2544. doi: [10.2147/OPTH.S272333](https://doi.org/10.2147/OPTH.S272333)
 15. Ochi R, Sato B, Morishita S, et al. Case of asteroid hyalosis that developed severely reduced vision after cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):68. doi: [10.1186/s12886-017-0467-6](https://doi.org/10.1186/s12886-017-0467-6)
 16. Vlasman JM, van den Berg TJTP, Reus NJ. Straylight due to intraocular lens opacification in a patient with asteroid hyalosis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;5(19):100857. doi: [10.1016/j.ajoc.2020.100857](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100857)
 17. Platt SM, Iezzi R, Mahr MA, Erie JC. Surgical removal of dystrophic calcification on a silicone intraocular lens in association with asteroid hyalosis. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(12):1608-1610. doi: [10.1016/j.jcrs.2017.09.026](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.09.026)
 18. Espandar L, Mukherjee N, Werner L, et al. Diagnosis and management of opacified silicone intraocular lenses in patients with asteroid hyalosis. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(1):222-5. doi: [10.1016/j.jcrs.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.11.009)
 19. Stringham J, Werner L, Monson B, et al. Calcification of different designs of silicone intraocular lenses in eyes with asteroid hyalosis. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1486-92. doi: [10.1016/j.ophtha.2009.12.032](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.032)
 20. Ullman DI, Gupta S. Pars plana vitrectomy for dystrophic calcification of a silicone intraocular lens in association with asteroid hyalosis. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(7):1228-31. doi: [10.1016/j.jcrs.2014.04.022](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.04.022)
 21. Lee YJ, Han SB. Laser treatment of silicone intraocular lens opacification associated with asteroid hyalosis. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019;9(1):49-52. doi: [10.4103/tjo.tjo_65_18](https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_65_18)
 22. Patel SB, Snyder ME, Riemann CD, et al. Combined phacoemulsification surgery with multifocal intraocular lens implantation and pars plana vitrectomy for symptomatic vitreous opacities. *Retin Cases Brief Rep*. 2021;15(6):724-729. doi: [10.1097/ICB.0000000000000873](https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000873)
 23. Lam DS, Leung HY, Liu S, et al. Two-port pars plana anterior and central core vitrectomy (lam floaterectomy) in combination with phacoemulsification and intraocular lens implantation under topical anesthesia for patients with cataract and significant floaters: results of the first 50 consecutive cases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(1):33-36. doi: [10.22608/APO.201735](https://doi.org/10.22608/APO.201735)
 24. Sebag J, Yee KMP, Nguyen JH, Nguyen-Cuu J. Long-Term Safety and Efficacy of Limited Vitrectomy for Vision Degrading Vitreopathy Resulting from Vitreous Floaters. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(9):881-887. doi: [10.1016/j.oret.2018.03.011](https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.03.011)
 25. Kitagaki T, Suzuki H, Kohmoto R, et al. Idiopathic macular hole with asteroid hyalosis: Two case reports. *Medicine*. 2018;97:e11243. doi: [10.1097/MD.00000000000011243](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011243)
 26. van der Geest LJ, Siemerink MJ, Mura M, et al. Refractive outcomes after phacovitrectomy surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(6):840-5. doi: [10.1016/j.jcrs.2016.03.034](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.03.034)

■ Автор для переписки

Данилов Алексей Михайлович
Адрес: Свердловская областная клиническая больница №1,
ул. Волгоградская, 185, г. Екатеринбург, Россия, 620028.

E-mail: lexaugma@gmail.com

■ Corresponding Author

Aleksei M. Danilov
Address: Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1,
185 Volgogradskaya st., Ekaterinburg, Russia, 620028.

УДК 617.713-089.844

ПРОИСХОЖДЕНИЕ РЕТИНОПАТИИ I-II СТЕПЕНИ

А.Ю. Лазуткина

Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД» (Хабаровск, Россия)

Для цитирования: Лазуткина А.Ю. Происхождение ретинопатии I-II степени. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(4):38-43. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43**■ Сведения об авторе**Лазуткина А.Ю. – канд. мед. наук, ведущий инспектор-врач отдела организации медицинской помощи. ORCID: 0000-0003-3024-8632
E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Рукопись получена: 05.06.2023

Рецензия получена: 13.07.2023

Решение о публикации: 30.07.2023

■ Аннотация**Цель** – изучить причины формирования и прогрессирования начальных стадий ретинопатии.**Материал и методы.** На материале 6-летнего проспективного наблюдения натуральной группы исходно здоровых 7959 мужчин 18–66 лет определили предикторы РП I-II степени. С этой целью применили 4-польную таблицу 2×2, многофакторную регрессионную модель и оценили относительный риск факторов.**Результаты.** Формирование ретинопатии I-II степени вызвали: возраст 26–66 лет, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, гипергликемия, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, ожирение I-III степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, микроальбуминурия, сахарный диабет 2 типа, креатининемия, атеросклеротическая бляшка / утолщение комплекса интима-медиа, атеросклероз аорты. Все предикторы в примененных математических моделях имели статистически значимый результат, кроме курения, ожирения I, III степени, атеросклероза аорты.**Заключение.** Статистическая неоднородность предикторов РП I-II степени, вероятно, имеет связь с качественными специфическими характеристиками предикторов РП и уникальной реализацией их эффекта повреждения в формировании и прогрессировании РП I-II степени.**■ Ключевые слова:** ретинопатия, взаимодействие, микроциркуляторное русло, предикторы.**■ Конфликт интересов:** не заявлен.**■ Список сокращений**

МЦР – поражение микроциркуляторного русла; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ССС – сердечно-сосудистой система; РП – ретинопатия; ДРП – диабетическая ретинопатия; ГРП – гипертензивная ретинопатия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – фактор риска; ДЛП – дислипидемия; ГГ – гипергликемия; САР – семейный анамнез ранних [сердечно-сосудистых заболеваний]; ОЖ – ожирение; ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; МАУ – микроальбуминурия; КР – креатининемия; АСБ – атероматозная бляшка; ТИМ – комплекс интима-медиа; АТ.АО – атеросклероз аорты; ИМТ – индекс массы тела; ЧПА – чрезмерное потребление алкоголя; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ПОМ – поражения органов-мишеней; ХБП – хроническая болезнь почек; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; МС – метаболический синдром.

ORIGIN OF STAGE I-II RETINOPATHY

Anna Yu. Lazutkina

Far Eastern Directorate of Healthcare – a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare – a branch of Russian Railways (Khabarovsk, Russia)

Citation: Lazutkina AYU. *Origin of stage I-II retinopathy*. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(4):38-43. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43**■ Information about author**Anna Yu. Lazutkina – PhD, Leading inspector-physician of the Department of Health Services Administration. ORCID: 0000-0003-3024-8632
E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Received: 05.06.2023

Revision Received: 13.07.2023

Accepted: 30.07.2023

■ Abstract**Aim** – to study the causes of retinopathy (RP) formation and progression at the initial stages.**Material and methods.** The data of a 6-year prospective follow-up of a natural group of initially healthy male workers aged 18-66 years (n = 7,959) were used to determine the predictors of stage I-II RP. For this purpose, a 2×2 confusion matrix and a multivariate regression model were used, and the relative risk factors were assessed.**Results.** Stage I-II retinopathy was caused by such factors as age from 26 to 66 years, arterial hypertension, smoking, dyslipidemia, hyperglycemia, family history of early cardiovascular diseases, degree I-III obesity, left ventricular myocardial hypertrophy, microalbuminuria, type 2 diabetes mellitus, creatininemia, atherosclerotic plaque / thickening of the intima-media complex, aortic atherosclerosis. All predictors except for smoking, degree I-III obesity and aortic atherosclerosis had a statistically significant result in the applied mathematical models.

Conclusion. Statistical heterogeneity of the stage I-II RP predictors is likely to be related to the qualitative specific characteristics of RP predictors and their unique damage effect in the development of stage I-II RP.

- **Keywords:** retinopathy, interaction, microcirculatory bed, predictors.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Поражение микроциркуляторного русла (МЦР) при атеросклерозе, артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД) и ремоделирование органов-мишеней сердечно-сосудистой системы (ССС) находятся в тесной взаимосвязи. Установлена связь патологических изменений МЦР с поражением всех органов-мишеней ССС: почек, глаз, сердца, аорты и крупных артерий [1–6]. Эти данные подтверждаются мнением ряда авторов о существовании микровазкулярной болезни [7, 8]. МЦР пластично и всегда реагирует на влияние патогенного фактора среды как целостная система. Таких факторов может быть огромное множество. Их комбинации могут складываться в свои сложные системы воздействия, поэтому установить конкретную причинно-следственную связь и конкретных происходящих в МЦР изменений крайне сложно [9]. Значительная разветвленность внутри органов, невероятно малые размеры микрососудов и неоднородность эндотелия даже в пределах одного органа [10, 11] делают изучение процессов формирования и прогрессирования нарушений МЦР чрезвычайно трудной задачей. Глазное дно является одним из наиболее доступных мест в теле человека, позволяющих качественно оценить состояние МЦР [12]. Проявления РП III-IV степени (кровоизлияния в сетчатку глаза, микроаневризмы, твердые, мягкие или ватные экссудаты, отек соска зрительного нерва, макулярный отек) являются сильными предшественниками смертности. Изменения I-II степени (местное или распространенное сужение артериол, артериовенозный перекрест) выявляются на ранней стадии гипертонической РП [9, 13]. Ее прогностическое значение для кардиоваскулярной заболеваемости и смертности остается обсуждаемым и не определено точно [14]. Изучение причин формирования и прогрессирования РП открывает новые возможности в управлении не только патологией МЦР глаза, но и доклиническими и клиническими поражениями всех органов-мишеней ССС в плане снижения смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости. Поэтому достижения в этой области являются чрезвычайно полезными и актуальными.

ЦЕЛЬ

Изучить причины формирования и прогрессирования начальных стадий РП в изначально здоровой группе людей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2008 по 2013 год наблюдали изначально здоровых 7959 мужчин 18–66 лет, являющихся работниками локомотивных бригад (РЛБ) РЖД [3, 4], которые в соответствии с нормативным приказом [15] не имели сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), кроме 1 степени, а также I, II стадий гипертонической болезни. Всем участникам исследования во время врачебно-экспертных комиссий выявляли факторы ССЗ, поражения органов-мишеней (ПОМ)

по рекомендациям РМОАГ, ВНОК по АГ 2008, 2011 гг. [1, 2]. Присутствие факторов риска (ФР) у респондентов не противоречило требованиям приказа и в то же время не позволяло обследуемым быть здоровыми вечно, что за 6 лет наблюдения реализовалось в 337 случаев РП I-II степени (РП I-II). Диагностика РП I-II определялась условием приказа [15], не допускающим к профессии РЛБ лиц с гипертонической РП более высокой степени. Обследование РЛБ имеет заключение ЛЭК №30 от 09.11.11 г. ФГБОУ ВО «ЧГМА» и проведено медицинскими специалистами на современном, сертифицированном оборудовании общепринятыми методами диагностики.

Выбор проекта исследования основан на том, что в однородной натуральной популяции здоровых мужчин связь между триггерами и конечной точкой (исходом) можно исследовать в естественном формировании совместно с вмешивающимися факторами (конфаудерами), что позволяет выяснить их естественные свойства и анализировать влияние триггеров на конечный исход с высокой доказательной мощностью [16–18]. РП I-II учитывали и изучали как конечный исход. Статистический анализ собранных данных проводили в Statistica 6.0 и KrelRisk 1.1. Для определения связи между возможными триггерами (ФР, ПОМ) и РП I-II сравнили две группы респондентов (не имевших и имевших РП I-II). Точным двусторонним критерием Фишера сравнили бинарные переменные, количественные сравнили критериями Манна – Уитни, χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Далее провели многофакторный анализ для определения предикторов РП I-II и оценили их ОР [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнения в таблице 2x2 показали переменные, имеющие значимую связь с РП I-II: АГ, ожирение (ОЖ) I-III, курение, дислипидемия (ДЛП), гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (САР ССЗ), гипергликемия (ГГ), атеросклероз аорты (АТ.АО), креатининемия (КР), атероматозная бляшка комплекс интима-медиа (АСБ/ТИМ), микроальбуминурия (МАУ), СД 2 типа и возраст. Многофакторный анализ определил предикторами РП I-II: АГ, возраст, АСБ/ТИМ, ГМЛЖ, МАУ, СД, КР, ОЖ II, САР ССЗ, ДЛП, ГГ. У всех предикторов РП I-II была значимая оценка ОР в границах 95% ДИ [19], кроме такого ФР, как курение (таблицы 1, 2).

По данным R. Sun (2020), Н.М. Kang и соавт. (2019), атеросклеротическое поражение сосудов сетчатки и сонных артерий имеет сходство. Распад атеросклеротической бляшки сонной артерии, аорты предшествует окклюзионной эмболии центральной ретинальной артерии и острой ишемии сетчатки. При атеросклеротическом стенозировании сонных артерий и снижении перфузии артерий глаза возникает ишемия зрительного нерва и сетчатки глаза [20–22].

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ на отличия между лицами, имевшими и не имевшими исход ретинопатия I-II степени [3, 4]
Comparative analysis for differences between persons having and not having I-II degree retinopathy as an outcome [3, 4]

Факторы риска, поражения органов-мишеней (n = 7959)	РП (-) n=7622		РП (+) n=337		χ^2 Пирсона		χ^2 с поправкой Йетса		ρ^\dagger	% ^o / _o Δ
	% Δ	n Δ	% ^o	n ^o	χ^2	ρ	χ^2	ρ		
АГ	22,3	1700	98,8	333	993,2	0,00	989,1	0,00	1,50	4,4
ИМТ=25,0-29,9 Избыточный вес	39,5	3007	38,0	128	-	-	-	-	-	-
ИМТ=30,0-34,9 ОЖ I ст.	14,6	1110	31,2	105	68,7	0,00	67,4	0,00	3,78	2,1
ИМТ=35,0-39,9 ОЖ II ст.	2,6	199	10,4	35	68,4	0,00	65,7	0,00	2,60	4,0
ИМТ \geq 40,0 ОЖ III ст.	0,3	21	0,9	3	4,1	0,04	2,3	0,13	0,04	3,0
Курение	62,1	4733	54,9	185	7,1	0,01	6,8	0,01	0,00	0,9
ДЛП	30,9	2353	53,7	181	77,6	0,00	76,5	0,00	2,09	1,7
ГМЛЖ	5,8	439	46,9	158	786,5	0,00	780,6	0,00	1,04	8,1
Психосоциальный стресс	20,7	1574	18,1	61	-	-	-	-	-	-
САР ССЗ	10,5	797	32,3	109	153,2	0,00	151,1	0,00	2,84	3,1
ГГ	5,5	416	8,6	29	6,05	0,01	5,5	0,01	0,01	1,6
АТАО	5,3	402	16,6	56	76,6	0,00	74,5	0,00	1,46	3,1
ЧПА	0,9	66	1,5	5	-	-	-	-	-	-
АСБ/ТИМ	0,1	10	4,2	14	173,7	0,00	160,6	0,00	5,42	11,0
СРПВ > 12 м/с	0,2	17	0,6	2	-	-	-	-	-	-
КР	1,3	97	5,6	19	42,81	0,00	39,8	0,00	0,000	4,3
МАУ	0,1	5	0,9	3	21,85	0,00	14,4	0,00	0,001	9,0
Сниженная СКФ	0,1	6	0	0	-	-	-	-	-	-
Лодыжечно-плечевой индекс < 0,9	0,1	4	0,3	1	-	-	-	-	-	-
СД 2 типа	0,4	31	4,2	14	80,6	0,000	74,1	0,00	3,61	10,5

Примечания. Показаны только статистически значимые результаты. Возраст лиц без исхода «РП I-II» 38,2 \pm 10,3 года, Me – 38; Min – 18; Max – 66; P₂₅ – 29; P₇₅ – 48 и лиц с исходом «РП I-II» 49,2 \pm 6,6 года, Me – 51; Min – 26; Max – 63; P₂₅ – 46; P₇₅ – 54. Сравнение по критерию Манна – Уитни U=511080,0; Z = -18,73; ρ < 0,001. ИМТ лиц без исхода «РП I-II» 26,0 \pm 4,0; Me – 25,5; Min – 16,3; Max – 43,7; P₂₅ – 23; P₇₅ – 28,4 и лиц с исходом «РП I-II» 28,9 \pm 4,6; Me – 28,7; Min – 18,6; Max – 41,5; P₂₅ – 25,5; P₇₅ – 32. Сравнение выполнено по критерию Манна – Уитни U=805537,0; Z = -11,59; ρ < 0,001.

Оценка точного критерия ρ^\dagger Фишера проведена в <https://www.cog-genomics.org/software/sta>

Одним из микроциркуляторных осложнений СД 2 типа является диабетическая РП (ДРП) [23]. На ранней стадии ДРП набухание нервных волокон предшествует повреждению микрососудов сетчатки, вызывает их сдавление и стеноз. СД нарушает метаболизм нейронов сетчатки, глиальных клеток и ведет к дегенерации нервной ткани глаза [24, 25]. Основными ФР ДРП T.Y. Wong и соавт. (2016) считают длительность СД 2 типа, плохой гликемический контроль и сопутствующую АГ [26]. Исследование Y. Wang (2015) показало, что проблема почек является одним из ФР, связанных с ДРП [27]. МЦР почек и глаза, имея анатомическое сходство, одинаково реагирует на колебания гемодинамики осложнениями в обоих органах. Истончение сетчатки, уменьшение объема макулы глаза на начальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) С. Balmforth и соавт. (2016) считают проявлением системного поражения МЦР [28]. А.Ж. Фурсовой и соавт. (2021) обнаружен рост уровня сывороточного КР при прогрессировании ХБП, сужение артериол сетчатки, снижение их плотности и нарушение их функции. Изменения МЦР глаза следовали за ростом КР, экскрецией альбумина и прогрессировали они вместе [29].

Предполагаемая связь ДРП и ГГ заключается в ускорении метаболизма полиола или полиолового пути обмена глюкозы, ускоренном формировании конечных продуктов гликирования, активации диацилглицеролпротеинкиназного пути или протеинкиназы С, карбоангидразы, ренин-ангиотензиновой системы, усилении фактора роста эндотелия

Таблица 2 / Table 2

Многофакторный анализ. Прогностическое значение предикторов РП I-II степени

Multivariate analysis. Prognostic value of I-II degree retinopathy predictors

Предикторы R ² > 0,184; F = 105,19; ρ < 0,000	Ретинопатия I-II степени (n = 337)		
	B	ди -95% ОР +95% ди	ρ
АГ	0,22	90,64 242,63 649,43	0,00
Возраст 26-66 лет	0,04	10,34 73,60 523,62	0,00
АСБ/ТИМ	0,11	10,05 14,33 20,43	0,00
ГМЛЖ	0,17	8,94 10,88 13,25	0,00
МАУ	0,04	3,63 8,93 21,97	0,00
СД 2 типа	0,06	4,87 7,62 11,93	0,00
КР	0,06	2,64 4,04 6,18	0,00
ОЖ II степени ИМТ=35,0-39,9	0,05	2,76 3,83 5,29	0,00
САР ССЗ	0,08	2,99 3,72 4,63	0,00
ДЛП	0,03	2,02 2,48 3,06	0,04
ГГ	-0,22	1,1 1,59 2,30	0,045

Примечания. Верхняя и нижняя границы диапазона ОР показаны в виде подстрочных знаков справа и слева от точечных оценок установленных показателей. ОР факторов риска: курение (0,61 0,75 0,93), ОЖ I (2,63 3,25 3,99), ОЖ III (1,02 2,97 8,60), АТАО (2,49 3,26 4,28).

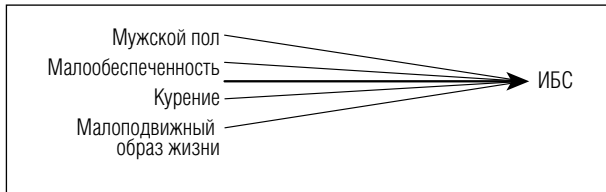


Рисунок 1. Влияние патогенных факторов на примере «ишемическая болезнь сердца» [18].

Figure 1. Influence of pathogenic factors on the occurrence of «coronary artery disease» [18].

сосудов, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), в гемодинамических и нейроваскулярных изменениях, окислительном стрессе, субклиническом воспалении, лейкостазе, метаболическом синдроме (МС) и ОЖ [30]. Полагают, что хроническое воспаление при СД 2 типа, ОЖ, МС благоприятствуют нейрональному, глиальному и микрососудистым поражениям сетчатки. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия при ожирении через ИФР-1 могут влиять на формирование пролиферативной ДРП.

Также установлено, что высокие уровни лептина плазмы при ожирении связаны с гипертензивной РП (ГРП) и ДРП [30]. Непролиферативная ДРП на фоне ожирения часто сочетается с дислипидемией и АГ. Переход в препролиферативную стадию ДРП сопровождается ростом частоты дислипидемии. Диагностика пролиферативной стадии ДРП на фоне ожирения сочетается с ростом дислипидемии, гипертриглицеридемии и АГ [31].

Признано, что ГРП является распространенным и наиболее рано обнаруживаемым ПОМ. Риск развития ГРП при АГ определяется ее длительностью, а также фактом курения, САР ССЗ по АГ и возрастом [32–34]. Их влияние повышает тонус артериол сетчатки, формирует локальное или системное их сужение [35]. В нидерландском исследовании изолированная ГРП была обнаружена у 31% респондентов, ГМЛЖ – у 15%, МАУ – у 11% [36]. ГМЛЖ практически отсутствовала у лиц без ГРП и редко выявлялась при ГРП 1-2 степени [37].

Таким образом, РП I-II имеет причинно-следственную связь с АГ, ОЖ, курением, ГМЛЖ, АТ.АО, МАУ, КР, СД, ДЛП, ГГ, САР ССЗ, АСБ/ТИМ и возрастом, что подтверждают опубликованные результаты других авторов по изучению этой проблематики.

Вместе с тем при использовании таблицы сопряженности 2x2 и регрессионной многофакторной модели установили предикторы РП, которые имели статистически значимый результат при их оценке в двух моделях: ФР возраст, АГ, ОЖ II, ДЛП, ГМЛЖ, САР ССЗ, ГГ, АСБ/ТИМ, КР, МАУ и СД тип 2. Были определены предикторы, которые показали статистически значимый результат только в таблице сопряженности: ФР «курение», ОЖ I, III и АТ.АО. ФР «курение» тоже не выдержал оценки ОР, что потребовало объяснения полученного результата, тем более что ранее потенциальные ФР РП I-II были исследованы сравнением переменных-кандидатов одновыборочным t-критерием. При этом использовалась способность отдельных компьютерных пакетов создавать фиктивные количественные

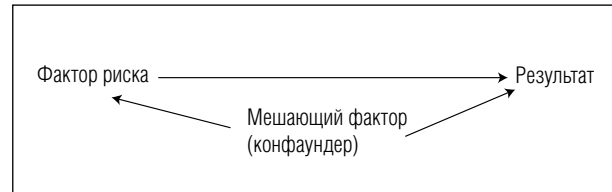


Рисунок 2. Влияние конфаундера [18].

Figure 2. Influence of the confounder [18].

переменные автоматически, из переменных категорических [19]. Этими переменными-предикторами были: ОЖ I-II; ДЛП; ГМЛЖ; САР ССЗ; АГ, АТ.АО, ИМТ $28,9 \pm 4,6$ и средний возраст диагностированной РП I-II $49,2 \pm 6,6$ года [9].

Эпидемиологический словарь определяет воздействие фактора среды как источник болезни, патологический агент, способный при соприкосновении с ним проникнуть в организм и вызвать определенное нарушение, расстройство (болезнь). Фактор может иметь негативное или защитное влияние [16, 17]. Результаты определения неправильного перечня переменных в математической модели могут быть, если не включена та, которая должна быть включена, или включена та, которая не должна быть в статистическом уравнении. Непроизводительность математической модели заключается не только в неправильной спецификации в ней переменных. Изменения перечня факторов даже при отсутствии внутри их перечня какой-либо взаимосвязи могут повлиять на поведение всех факторов. Таким образом проявляется их взаимодействие [38], возникающее, когда влияние ФР на конечный исход зависит от значения составленной сложной переменной, из двух или более похожих независимых переменных, когда разности зависимого признака между показателями влияющего фактора различны для одного или более уровней другого влияющего фактора. При этом составленная сложная переменная не является независимым предиктором или конфаундером [18, 19] (рисунок 1). Возможно в сложной переменной положительное влияние протективных факторов на МЦР, которые в нашем исследовании не выявлялись, так как они неизвестны, но влияние на формирование и прогрессирование РП вероятно оказывали. Эти факторы необходимо выяснить и изучить с целью дальнейшего их применения в восстановительных и лечебно-профилактических программах.

На связь «ФР → заболевание» могут влиять вмешивающиеся в этот процесс факторы – конфаундеры, влияющие на ФР и непосредственно на сам конечный результат (рисунок 2).

Конфаундер способен вызвать или предотвратить конечный исход (заболевание). Конфаундеры не относятся к промежуточно-причинной цепи, но оказывают влияние на изучаемое воздействие и формирование конечного исхода. Если в анализе невозможно сделать поправки на эффект конфаундера, то его воздействие не будет отличаться от влияния изучаемого фактора (или факторов) [16]. Определить в статистическом многофакторном анализе, какой фактор является независимым предиктором, а какой конфаундером, сложно, а иногда невозможно. Одна

и та же переменная может влиять на результат и быть вмешивающимся фактором, влияющим на другую переменную. Методом учета влияния конфаундинг-эффектов или их исключения в математическом анализе считают многомерный анализ [18]. Таким образом, взаимодействие факторов среды – это эффект модификации, проявляющийся в сочетанном влиянии (взаимодействии) нескольких переменных, который может усиливать влияние на конечную точку факторов (положительный эффект) и ослаблять влияние на конечный исход (отрицательный эффект) [17]. Выделяют типы взаимодействия факторов: аддитивность – суммирование действия; синергизм – обоюдное усиление действия; антагонизм – взаимное ослабление влияния [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Формирование РП I-II в первоначально здоровой группе 7959 обследуемых определили следующие предикторы: возраст 26–66 лет, АГ, курение, ДЛП, ГГ, САР ССЗ, ОЖ I-III ст., ГМЛЖ, МАУ, КР, СД тип 2, АСБ/ТИМ, АТ.АО.

2. Предикторы РП I-II в различных математических моделях показали статистическую неоднородность, которая обнаружилась в различной их статистической результативности в примененных анализах. Обнаруженная особенность триггеров РП, по-видимому, имеет связь с их оригинальными качественными характеристиками и уникальным исполнением их эффекта повреждения на уровне ткани органа-мишени. Это уникальное влияние предикторов на МЦР глаза может проявляться оригинальными динамическими молекулярными биохимическими, ультраструктурными изменениями в эндотелии в процессе нарастания мощности их эффекта повреждения во времени и патологии клетки при формировании и прогрессировании РП I-II. Это может осуществляться через самостоятельное воздействие или взаимодействие с другими предикторами в разных комбинациях, при разном их наборе у пациента в каждом частном случае до формирования конкретной патологии (в данном случае РП I-II).

3. Результаты исследования показали необходимость продолжить изучение предикторов РП в других видах статистического анализа до выяснения их специфических качеств и роли в формировании данного патологического симптома, а также необходимость изучения протективных факторов среды РП с целью их дальнейшего практического применения.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMSAH and RSSC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6);Suppl.2:1-32. (In Russ.). [Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6);(прил.2):1-32].
2. Cardiovascular prevention. Recommendations RSSH. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6);Suppl.2:1-64. (In Russ.). [Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6);(прил.2):1-64].

3. Lazutkina AYu, Gorbunov VV. *The continuum of sudden death*. Khabarovsk, 2017. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. *Континуум внезапной сердечной смерти*. Хабаровск, 2017]. ISBN: 978-5-85797-364-6
4. Lazutkina AYu. *Cardiorenocerebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & Return to sudden cardiac death and chronic kidney disease)*. Khabarovsk, 2019. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю. *Кардиореноцереброваскулярный континуум: (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек)*. Хабаровск, 2019]. ISBN: 978-5-85797-394-3
5. Lazutkina AYu, Gorbunov VV. Predictors of chronic kidney disease in workers of locomotive crews. *Clinical Nephrology*. 2015;2-3:21-6. (In Russ.). Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Предикторы хронической болезни почек у работников локомотивных бригад. *Клиническая нефрология*. 2015;2-3:21-6].
6. Lazutkina AYu, Gorbunov VV. Assessing the influence of predictors the development of chronic obliterating diseases of lower-limb arteries. *Angiology and Vascular Surgeons*. 2016;22(4):30-5. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Оценка влияния предикторов развития хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):30-5].
7. Maric-Bilkan C, Flynn ER, Chade AR. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(3):F308-15.
8. Wong TY. Improving the prediction of hypertensive target organ damage using novel markers: lessons from retinal vascular imaging research. *Hypertension*. 2014;64(2):233-4.
9. Lazutkina AYu, Gorbunov VV. Causal-effect conditionality of I-II degree retinopathy of systemic atherosclerosis. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2015;3:1-8. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Причинно-следственная обусловленность ретинопатии I-II степени при системном атеросклерозе. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;3:1-8].
10. Sycheva YuA, Popov DA, Gorbacheva IA, et al. Changes of microcirculation of the mucous membrane of the oral cavity and violation of the regional hemodynamics in patients with heart failure. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2016;23(3):60-4. (In Russ.). [Сычева Ю.А., Попов Д.А., Горбачева И.А., и др. Изменения микроциркуляции слизистой оболочки полости рта и нарушения региональной гемодинамики у больных сердечной недостаточностью. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2016;23(3):60-4]. doi: 10.24884/1607-4181-2016-23-3-60-64
11. *Endothelial dysfunction. Pathogenetic importance and correction methods*. Ed. N.N. Petrishchev SPb., 2007. (In Russ.). [Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 2007].
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(105):7-94. (In Russ.). [Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;1(105):7-94].
14. Direev AO, Munts IV, Kuleshova ON, et al. Pathological changes of the eye retina at cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2020;16(20):49-62. (In Russ.). [Диреев А.О., Мунц И.В., Кулешова О.Н., и др. Патологические изменения сетчатки глаза при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете. *Атеросклероз*. 2020;16(20):49-62].
15. «On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work». Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation №796 dated December 19, 2005. (In Russ.). [«Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам,

- непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». Приказ Минздравсоцразвития РФ №796 от 19.12.2005 г.]. Available at: <http://base.consultant.ru>
16. *Epidemiological dictionary*. Ed. J.M. Last. Trans. from English. M., 2009. (In Russ.). [Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж.М. Ласта. Пер. с англ. М., 2009].
 17. Kornysheva EA, Platonov DYu, Rodionov AA, Shabashov AE. *Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine*. Tver, 2009. (In Russ.). [Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. Тверь, 2009].
 18. Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):48-56. (In Russ.). [Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. Проблемы эндокринологии. 2009;55(6): 48-56].
 19. Petri MA, Sebin K. *Medical Statistics at a Glance*. Transl. Ed. V.P. Leonov. M., 2010. (In Russ.). [Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. М., 2010]. ISBN: 978-5-9704-1676-1
 20. Sun R, Liu D, Zhou Q. A review of the carotid artery stenosis and ocular ischemic disease from the perspective of integrative medicine. *Integrative Ophthalmology*. Singapore: Springer. 2020.133-6. doi: 10.1007/978-981-13-7896-6
 21. Kang HM, Choi JH, Koh HJ, et al. Significant changes of the choroid in patients with ocular ischemic syndrome and symptomatic carotid artery stenosis. *PLoS One*. 2019;14(10). doi: 10.1371/journal.pone.0224210
 22. Pliukhova AA, Balatskaia NV, Budzinskaia MV. Ocular changes in systemic atherosclerosis. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(1):71-74. (In Russ.). [Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В. Изменения органа зрения при системном атеросклерозе. Вестник офтальмологии. 2013;129(1):71-74].
 23. Lev IV, Milyusin VE, Yastrebtev MD. Diabetic retinopathy among ophthalmological complications of diabetes mellitus and other ophthalmopathology. *Scientific journal Current problems of health care and medical statistics*. 2023;1:240-251. (In Russ.). [Лев И.В., Милусин В.Е., Ястребцев М.Д. Диабетическая ретинопатия среди офтальмологических осложнений сахарного диабета и другой офтальмологии. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023;1:240-251]. doi: 10.24412/2312-2935-2023-1-240-251
 24. Yau JW. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. doi: 10.2337/dc11-1909
 25. Li J. Serum neuron-specific enolase is elevated as a novel indicator of diabetic retinopathy including macular edema. *Diabet Med*. 2015;32(1):102-7. doi: 10.1111/dme.12597
 26. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1-16. doi: 10.1038/nrdp.2016.12
 27. Wang Y. Interaction between peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and overweight on diabetic retinopathy in a Chinese case-control study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21647-21652.
 28. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, et al. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. *JCI Insight*. 2016;1(20):e89173. doi: 10.1172/jci.insight.89173
 29. Fursova AZh, Vasil'eva MV, Derbeneva AS, et al. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of retinal microvascular changes in chronic kidney disease (clinical observations). *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(3):97-104. (In Russ.). [Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С., и др. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микроваскулярных изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения). Вестник офтальмологии. 2021;137(3):97-104]. doi: 10.17116/oftalma202113703197
 30. Kyryliuk ML, Ishchenko VA. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2019;15(7):567-575. (In Russ.). [Кирилук М.Л., Ищенко В.А. Патогенез диабетической ретинопатии: обзор литературы. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(7):567-575]. doi: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061
 31. Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: Hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51(9):1574-80. doi: 10.1007/s00125-008-0989-9
 32. Zhang Y, Zhao L, Li H, Wang Y. Risk factors for hypertensive retinopathy in a Chinese population with hypertension: The Beijing Eye study. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):453-8. doi: 10.3892/etm.2018.6967
 33. Wei W, Xia Z, Gao H, et al. Correlation of retinopathy with leukoaraiosis in patients with anterior circulation infarcts *J Clin Neurosci*. 2016;33:105-10. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.042
 34. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
 35. Moshetova LK, Vorobyeva IV, Dgebuadze A. Defect of ocular blood flow in arterial hypertension. System and local changes. *Tavricheskiy biomedical bulletin*. 2018;21(3):186-193. (In Russ.). [Мошетьова Л.К., Воробьева И.В., Дгебуадзе А. Нарушение глазного кровотока при артериальной гипертензии. Системные и локальные изменения. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(3):186-193].
 36. Kolman SA, van Sijl AM, van der Sluijs FA, van de Ree MA. Consideration of hypertensive retinopathy as an important end-organ damage in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2017;31(2):121-5. doi: 10.1038/jhh.2016.49
 37. Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, et al. The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodeling in systemic hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(4):224-230. doi: 10.1177/1753944716630869
 38. Dougherty C. *Introduction to econometrics*. New York, 1992. ISBN 0-19-504346-4
 39. Zabolotskikh VV, Vasil'ev AV, Tereshchenko YuP. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *The Proceeding of the Samara Scientific Academy of Science*. 2016;18(5-2):290-4. (In Russ.). [Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016;18(5-2):290-4].

■ Автор для переписки

Лазуткина Анна Юрьевна
Адрес: Дальневосточная дирекция здравоохранения,
ул. Воронежская, 49, г. Хабаровск, Россия, 680022.

E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

■ Corresponding Author

Anna Yu. Lazutkina
Address: Far Eastern Directorate of Healthcare,
49 Voronezhskaya st., Khabarovsk, Russia, 680022.

УДК 617.713-089.844

СУПРАХОРИОИДАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИДА У ПАЦИЕНТОВ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ВИТРЕКТОМИЕЙ: ТЕХНИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ

А.Е. Першакова¹, И.С. Казаков¹, М.А. Артемов¹, А.В. Золотарев^{1, 2}, О.В. Жукова^{1, 2}, Е.В. Карлова^{1, 2}, Е.Б. Ерошевская^{1, 2}, В.М. Малов²

¹ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Першакова А.Е., Казаков И.С., Артемов М.А., Золотарев А.В., Жукова О.В., Карлова Е.В., Ерошевская Е.Б., Малов В.М. Супрахоориоидальное введение триамцинолона ацетонида у пациентов с макулярным отеком, ассоциированным с витректомией: техника и результаты. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(4):44-50. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.44-50

■ Сведения об авторах

Першакова А.Е. – врач-офтальмолог офтальмологического микрохирургического отделения №4. ORCID: 0000-0002-7107-7115
E-mail: anastasia.pershakova@mail.ru

Казаков И.С. – заведующий офтальмологическим микрохирургическим отделением №4. ORCID: 0000-0003-3589-8618
E-mail: dr-cz@yandex.ru

Артемов М.А. – врач-офтальмолог офтальмологического микрохирургического отделения №4. ORCID: 0000-0002-4992-1957
E-mail: artemov1989@gmail.com

Золотарев А.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО, главный врач, заведующий кафедрой глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Жукова О.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0003-1246-370X E-mail: olga-g@list.ru

Карлова Е.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО, заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

Ерошевская Е.Б. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО, врач-офтальмолог офтальмологического дневного стационара №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0001-7366-7955 E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Рукопись получена: 23.09.2023

Рецензия получена: 28.10.2023

Решение о публикации: 29.10.2023

■ Аннотация

Цель – изучение эффективности введения триамцинолона ацетонида (ТА) в супрахоориоидальное пространство с помощью микроиглы для лечения макулярного отека (МО), ассоциированного с витректомией.

Материал и методы. В процессе исследования был проведен анализ результатов супрахоориоидального введения ТА 8 пациентам (8 глаз), наблюдавшимся с МО, возникшим как осложнение после проведения витректомии. Офтальмологическое обследование включало визометрию, бесконтактную тонометрию, непрямую офтальмоскопию с линзой 78 D, а также ОКТ макулярной области. МКОЗ до операции составила от 0,1 до 0,8 (0,25 (0,1; 0,5), толщина сетчатки в фовеолярной области по данным ОКТ варьировала от 342 до 728 мкм (513 (443; 585,5)). В ходе операции всем пациентам проводили введение 0,1 мл ТА с помощью микроиглы в супрахоориоидальное пространство на расстоянии 3,5–4,0 мм от лимба.

Результаты. Через 1 месяц после супрахоориоидального введения ТА наблюдали статистически значимые уменьшение высоты МО до 327,5 (309; 380,5) мкм ($p=0,011719$) и повышение МКОЗ до 0,45 (0,25; 0,8) ($p=0,027709$). Через 3 месяца после операции толщина сетчатки в макулярной области равнялась 333,5 (311,5; 503) ($p=0,068704$). Отсутствие статистической значимости в уменьшении МО спустя 3 месяца после супрахоориоидального введения ТА объясняется тем, что у 3 из 8 пациентов (37,5%) спустя 3 месяца произошел рецидив МО. Тем не менее МКОЗ достоверно повысилась и составила 0,6 (0,25; 0,9) ($p=0,043115$). У 5 из 8 пациентов (62,5%) в течение 3 месяцев был достигнут стабильный положительный результат в виде купирования МО. Повышение ВГД отмечалось лишь в 2 случаях измерений в ходе послеоперационного наблюдения у пациентов, наблюдающихся по поводу вторичной глаукомы в качестве сопутствующего диагноза, и было успешно купировано в обоих случаях после проведения коррекции гипотензивного режима.

Выводы. Данная методика эффективна в лечении макулярного отека, ассоциированного с витректомией, а также безопасна, что может быть основанием для дальнейшего ее изучения.

■ **Ключевые слова:** супрахоориоидальное пространство, триамцинолона ацетонид, макулярный отек, микроигла, витректомия.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

КМО – кистозный макулярный отек, МО – макулярный отек, ВГД – внутриглазное давление, РОС – регматогенная отслойка сетчатки, СХП – супрахоориоидальное пространство, ОКТ – оптическая когерентная томография, ЛС – лекарственное средство, ТА – триамцинолона ацетонид.

SUPRACHOROIDAL ADMINISTRATION OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE IN PATIENTS WITH MACULAR EDEMA AFTER VITRECTOMY: TECHNIQUE AND RESULTS

Anastasiya E. Pershakova¹, Ilya S. Kazakov¹, Mikhail A. Artemov¹, Andrei V. Zolotarev^{1, 2}, Olga V. Zhukova^{1, 2}, Elena V. Karlova^{1, 2}, Elena B. Eroshevskaya^{1, 2}, Vladimir M. Malov²

¹Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Pershakova AE, Kazakov IS, Artemov MA, Zolotarev AV, Zhukova OV, Karlova EV, Eroshevskaya EB, Malov VM. **Suprachoroidal administration of triamcinolone acetonide in patients with macular edema after vitrectomy: Technique and results.** *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(4):44-50. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.44-50

Information about authors

Anastasiya E. Pershakova – ophthalmologist of the Ophthalmic Microsurgery Department №4. ORCID: 0000-0002-7107-7115

E-mail: anastasia.pershakova@mail.ru

Ilya S. Kazakov – Head of the Ophthalmic Microsurgery Department №4. ORCID: 0000-0003-3589-8618 E-mail: dr-cz@yandex.ru

Mikhail A. Artemov – ophthalmologist of the Ophthalmic Microsurgery Department №4. ORCID: 0000-0002-4992-1957

E-mail: artemov1989@gmail.com

Andrei V. Zolotarev – PhD, Associate professor, Head of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Chief

Physician. ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Olga V. Zhukova – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0003-1246-370X

E-mail: olga-g@list.ru

Elena V. Karlova – PhD, Associate professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Deputy Chief Physician for

innovation and technology development. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

Elena B. Eroshevskaya – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, ophthalmologist of the

Ophthalmology Day Hospital №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Vladimir M. Malov – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. ORCID: 0000-0001-7366-7955

E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Received: 23.09.2023

Revision Received: 28.10.2023

Accepted: 29.10.2023

Abstract

Aim – to study the effectiveness of triamcinolone acetonide (TA) injection into the suprachoroidal space using a microneedle for the treatment of macular edema after vitrectomy.

Material and methods. During the study, the results of suprachoroidal administration of triamcinolone acetonide were analyzed in 8 patients (8 eyes) who were observed with macular edema as a complication of vitrectomy. Ophthalmological examination included visometry, non-contact tonometry, indirect ophthalmoscopy with lens 78 D, and optical coherence tomography (OCT) of the macular area. Best corrected visual acuity (BCVA) before the operation ranged from 0.1 to 0.8 (0.25 (0.10; 0.50), retinal thickness in the foveolar area varied from 342 to 728 μm (513.0 (443.0; 585.5) according to OCT data. During the operation, all patients underwent the injection of 0.1 ml of triamcinolone acetonide using a microneedle into the suprachoroidal space 3.5-4.0 mm posterior to the limbus.

Results. One month after suprachoroidal injection of TA, the thickness of macular edema statistically significantly decreased to 327.5 (309.0; 380.5) μm ($p = 0.011719$) and BCVA increased to 0.45 (0.25; 0.80) ($p = 0.027709$). Three months after surgery, the retinal thickness in the macular area was 333.5 (311.5; 503.0) ($p = 0.068704$). The lack of statistical significance in the reduction of macular edema 3 months after suprachoroidal TA injection is explained by the fact that 3 out of 8 patients (37.5%) experienced a recurrence of macular edema after 3 months. However, BCVA has significantly increased to 0.6 (0.25; 0.90) ($p = 0.043115$). In 5 out of 8 patients (62.5%) a stable positive result was achieved within 3 months in the form of relief of macular edema. In the postoperative period, an increase in intraocular pressure was noted only in 2 cases of measurements, in patients observed for secondary glaucoma as a concomitant diagnosis. Intraocular pressure was compensated in both cases after correction of the treatment regimen.

Conclusion. The presented technique is effective in treatment of macular edema associated with vitrectomy, as well as safe, which may be the reason for its further study.

Keywords: suprachoroidal space, triamcinolone acetonide, macular edema, microneedle, vitrectomy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

Кистозный макулярный отек (КМО) является частой, хотя и мало исследованной причиной низкого зрения после витреоретинальной хирургии. Длительно существующий КМО приводит к необратимому структурному повреждению клеток наружного ядерного слоя сетчатки, что может являться причиной стойкого снижения остроты зрения. Хотя этиология КМО, возникающего после витрэктомии pars plana, до конца не изучена, известно, что асептическое внутриглазное воспаление является одним из основных факторов в его развитии [1].

C.J. Chang и соавт. (1995) подтвердили, что апоптоз клеток сетчатки и макулярный отек (МО) могут наблюдаться уже через несколько часов после возникновения регматогенной отслойки сетчатки (РОС) и лишь усиливаются в процессе ее существования [2–3]. Частота выявления МО после проведения витрэктомии pars plana по поводу РОС, согласно данным исследователей, составляет 6–36% [4–5]. Низкая максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ), тяжелые стадии пролиферативной витреоретинопатии, хирургия катаракты в течение 6 месяцев после хирургического лечения отслойки сетчатки являются

факторами риска возникновения МО в течение года после хирургического лечения РОС [6]. Пилинг внутренней пограничной мембраны в ходе витрэктомии по поводу РОС с пролиферативной витреоретинопатией направлен на уменьшение послеоперационного МО, однако не всегда является достаточно эффективным: МО после операции в таких случаях выявляется с частотой 12–47% [7–9].

Тракционное механическое воздействие на макулярную область, возникающее при наличии эпиретинального фиброза и витреомакулярного тракционного синдрома, приводит к повреждению сосудов сетчатки и высвобождению медиаторов воспаления, нарушающих работу гематоофтальмического барьера. Таким образом, витреомакулярный тракционный синдром может быть причиной возникновения как тракционного, так и экссудативного КМО [10–11]. Классификация отека, выявленного в таком случае после витрэктомии, может быть затруднительной: он может как персистировать после разрешения тракции, так и быть самостоятельным осложнением после витрэктомии.

Лечение МО, возникшего после витрэктомии pars plana, осложняется тем, что период полувыведения лекарственных средств после интравитреального введения существенно уменьшается в авитреальных глазах.

В результате интравитреального введения имплантата дексаметазона у 17 пациентов с МО, возникшим после витрэктомии, А. Thanos и соавт. (2018) было установлено статистически значимое уменьшение высоты отека через 1 месяц после операции. Однако у всех пациентов через 3 месяца после операции был выявлен рецидив отека, что привело к необходимости повторного введения имплантата [12].

Таким образом, имеющиеся данные о методах купирования КМО, возникшего после витрэктомии, являются недостаточными, чтобы рекомендовать их в качестве адекватных путей лечения.

В последнее время супрахориоидальное пространство (СХП) стало рассматриваться как потенциальный путь для введения лекарственных веществ и доставки их к задним отделам глазного яблока [13]. СХП располагается между хориоидеей и склерой, имеет толщину 10–34 мкм, начинается на расстоянии 2–3 мм от выхода зрительного нерва и заканчивается, не доходя примерно 3 мм до места прикрепления цилиарного тела. В норме СХП почти не выражено, но в условиях воспаления и отека может достигать значительных размеров вследствие скопления экссудата, раздвигающего супрахориоидальные пластинки.

Согласно результатам проведенных исследований, благодаря проведению супрахориоидальной инъекции можно достичь десятикратного увеличения концентрации лекарственных средств (ЛС) в тканях сетчатки и хориоидеи и значительного уменьшения его содержания в структурах переднего сегмента глазного яблока (влага передней камеры, хрусталик) по сравнению с интравитреальным путем введения ЛС [14]. Использование микроигл для введения ЛС в СХП было впервые предложено S.R. Patel в 2011 году [15]. Преимуществами данного способа введения ЛС является доставка ЛС к хориоидеи, сетчатке и пигментному эпителию сетчатки без необходимости

в нарушении целостности внутренней пограничной мембраны [13], а также ограничение доступа ЛС к структурам переднего отрезка глазного яблока и предотвращение возникновения связанных с этим побочных эффектов, таких как повышение внутриглазного давления (ВГД) и помутнение хрусталика [16–18]. Супрахориоидальное введение (СХВ) ЛС является альтернативным методом введения ЛС, который может обеспечить более длительное нахождение, а следовательно, и действие лекарственного вещества, что обуславливает снижение инъекционной нагрузки на пациента.

Кроме того, данная процедура имеет высокий профиль безопасности, что подтверждает отсутствие таких осложнений, как возникновение супрахориоидальных кровоизлияний, эндофтальмита, а также отслойки сетчатки в ходе проведения клинических исследований.

Ряд исследований (TANZANITE, SAPPHIRE, TOPAZ; HULK, TYBEE; PEACHTREE, MAGNOLIA; AZALEA) показали высокую эффективность супрахориоидального введения триамцинолона ацетонида (ТА) в лечении диабетического МО, посттромботического МО, а также МО, возникшего на фоне неинфекционного увеита [19–20].

В литературе описываются лишь два случая применения методики СХВ ТА с помощью микроиглы в качестве метода лечения МО, возникшего после витрэктомии pars plana, выполненной по поводу эпимакулярного фиброза; применение данной методики в этих случаях сопровождалось достоверным увеличением МКОЗ и уменьшением высоты МО при отсутствии интра- и послеоперационных осложнений [21].

Использование СХВ ТА для лечения МО, возникшего после витрэктомии pars plana, представляется интересным и многообещающим методом лечения данной патологии, заслуживающим изучения.

ЦЕЛЬ

Изучение эффективности введения триамцинолона ацетонида в супрахориоидальное пространство с помощью микроиглы для лечения макулярного отека, ассоциированного с витрэктомией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В процессе исследования был проведен анализ результатов супрахориоидального введения триамцинолона ацетонида 8 пациентам (8 глаз) в возрасте от 64 до 72 лет (70,5 (64,5; 71,5); из них 4 мужчины и 4 женщины, находившимся на лечении в СОКОБ им. Т.И. Ерошевского в 2022 году.

До операции, на следующий день, а также через 1 и 3 месяца после операции пациентам проводили офтальмологическое обследование, которое включало визометрию (таблица Сивцева – Головина), пневмотонометрию при помощи бесконтактного пневмотонометра Reichert 7CR (США), непрямую офтальмоскопию за щелевой лампой с линзой VOLK 78 D, оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области на аппарате Optopol Technology Revo NX (SOCT Copernicus REVO NX, Польша). Перед операцией пациентам проводили ОКТ переднего отрезка глаза с помощью аппарата Anterior (Heidelberg Engineering,

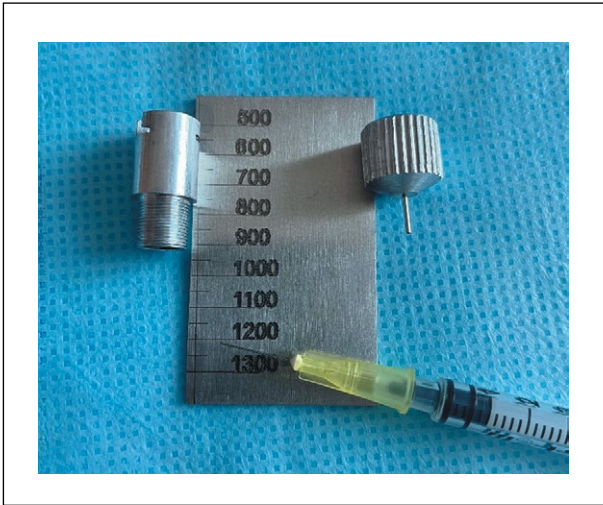


Рисунок 1. Устройство для введения триамцинолона ацетонида в разобранном виде.

Figure 1. Device for the injection of triamcinolone acetonide in dissembled form.

Германия) с целью измерения толщины склеры в 3,5–4 мм от лимба. Согласно анамнестическим данным, макулярный отек возникал как осложнение витрэктомии по поводу РОС (4 пациента); витрэктомии по поводу эпимакулярного фиброза (1 пациент); комбинированной хирургии катаракты (факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ) и РОС (витрэктомия) (1 пациент); комбинированной хирургии катаракты (факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ) и эпимакулярного фиброза (витрэктомия) (2 пациента). МКОЗ до операции составила от 0,1 до 0,8 (0,25 (0,1; 0,5), толщина сетчатки в фовеолярной области по данным ОКТ варьировала от 342 до 728 мкм (513 (443; 585,5). Все глаза были артефакчными. 7 из 8 пациентов (87,5%), получивших лечение, наблюдались по поводу глаукомы в качестве сопутствующего диагноза, из них 4 пациента (50%) страдали вторичной глаукомой, вызванной эмульгированием силиконового масла после перенесенной эндовитреальной силиконовой тампонады, 3 пациента (37,5%) наблюдались по поводу открытоугольной глаукомы; ВГД до операции у всех пациентов было в пределах нормы (15,5 (13,5; 18) мм рт. ст.). Пациенты находились под динамическим наблюдением от 3 до 6 месяцев. *Критериями исключения* из группы исследования являлись заболевания и состояния, которые могли вызвать МО, такие как посттравматическая ретинопатия, диабетическая ретинопатия, задний увеит, а также травма органа зрения в анамнезе.

В условиях операционной всем пациентам проводили стандартную обработку операционного поля 5% раствором Повидона йода двукратно с экспозицией 5 минут, эпibuльбарную анестезию 0,5% раствором проксиметакаина. Иглу 30-gauge устанавливали в специальный фиксатор (**рисунки 1, 2**), с помощью которого длину иглы регулировали в соответствии с результатами измерений толщины склеры (**рисунки 3**), полученными при выполнении ОКТ переднего отрезка глаза (800–850 мкм), после чего проводили введение 0,1 мл (4 мг) триамцинолона ацетонида перпендикулярно склере в супрахориоидальное пространство на расстоянии

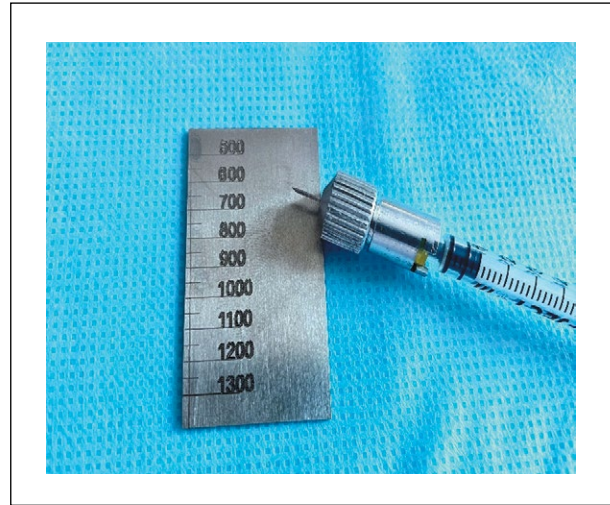


Рисунок 2. Устройство для введения триамцинолона ацетонида в собранном виде.

Figure 2. Device for the injection of triamcinolone acetonide in assembled form.

3,5–4,0 мм от лимба в верхне-височном или верхне-назальном квадрантах глазного яблока.

Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, такие как супрахориоидальное кровоизлияние, гемофтальм, отслойка сетчатки, эндофтальмит, окклюзия центральной артерии сетчатки, а также пенетрация в стекловидное тело, отсутствовали. 3 пациентам СХВ ТА проводилось в условиях круглосуточного стационара, 5 пациентам – амбулаторно. В послеоперационном периоде всем пациентам назначались инстилляци бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония 4 раза в день на протяжении 7 дней. В процессе динамического наблюдения не применялось никаких дополнительных мер для купирования МО.

Ввиду небольшого размера выборки и отличного от нормального распределения анализируемых показателей,

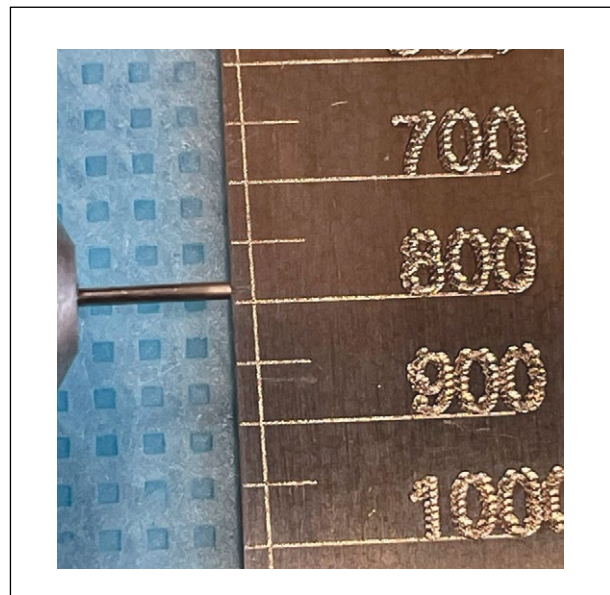


Рисунок 3. Измерение длины микроиглы с помощью линейки.

Figure 3. Measuring the length of the microneedle with a ruler.

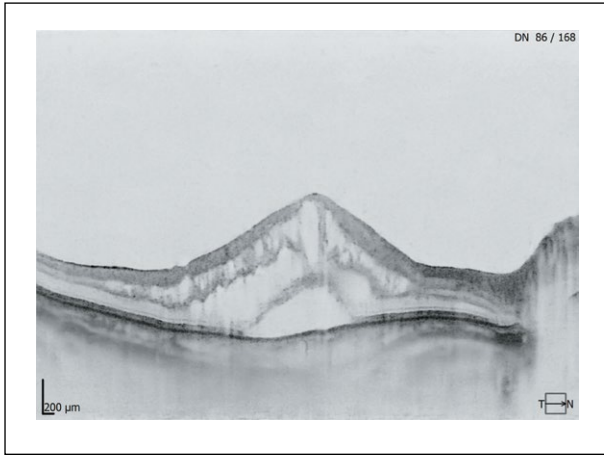


Рисунок 4. Пациент К., диагноз «Макулярный отек. Оперированная отслойка сетчатки. Авитрия». МКОЗ до операции 0,1 н/к. Толщина сетчатки в макулярной области по данным ОКТ макулы до операции 728 мкм.

Figure 4. Patient K., diagnosis «Macular edema. Operated retinal detachment. Avitria». BCVA before operation was 0,1. Retinal thickness in the macular area according to OCT results before operation was 728 μm .

в данном исследовании использовали непараметрические методы статистического анализа. Данные представлены в виде значений медианы и квартилей 1 и 3 (Me (Q1; Q3)). Для определения достоверности изменения величины показателей в сравнении с исходными в течение исследования использовали критерий Уилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Центральная толщина сетчатки уменьшилась с 513 (443; 585,5) мкм до 352 (289,5; 487) мкм на следующий день после операции ($p=0,011719$). В раннем послеоперационном периоде ВГД у всех пациентов сохранялась в пределах нормы (15 (13;17) мм рт. ст.) ($p=0,916512$); МКОЗ не изменилась и составила 0,3 (0,15; 0,6) ($p=0,067890$).

Через 1 месяц после супрахориоидального введения ТА наблюдали статистически значимые уменьшение высоты МО до 327,5 (309; 380,5) мкм ($p=0,011719$) и повышение МКОЗ до 0,45 (0,25; 0,8) ($p=0,027709$). Уровень ВГД не изменился в сравнении с исходными показателями ($p=0,062980$) и находился в пределах нормальных значений (17,5 (16; 20)).

Через 3 месяца после операции толщина сетчатки в макулярной области равнялась 333,5 (311,5; 503) ($p=0,068704$). Отсутствие статистической значимости в уменьшении МО спустя три месяца после супрахориоидального введения ТА объясняется тем, что у 3 из 8 пациентов (37,5%) спустя 3 месяца произошел рецидив МО, в связи с чем пациентам было предложено повторить введение препарата. Тем не менее, МКОЗ через 3 месяца послеоперационного наблюдения достоверно повысилась и составила 0,6 (0,25; 0,9) ($p=0,043115$). ВГД равнялось 18,0 (15,5; 20,5) и статистически значимо не отличалось от исходных значений ($p=0,105646$). У 5 из 8 пациентов (62,5%) в течение 3 месяцев был достигнут стабильный положительный результат в виде купирования МО (рисунки 4, 5).

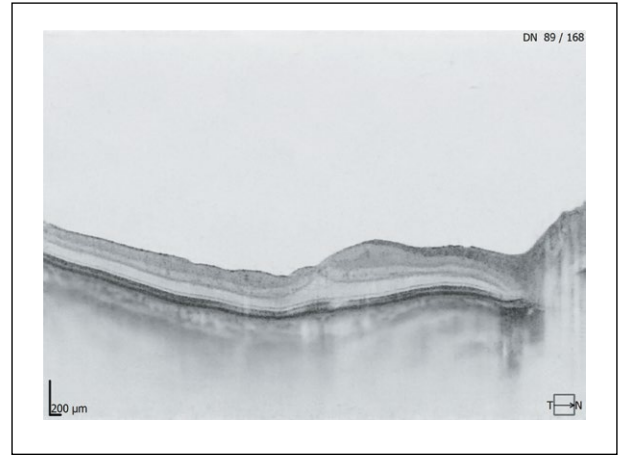


Рисунок 5. Пациент К., 6 месяцев после операции. МКОЗ=0,9 н/к. Толщина сетчатки в макулярной области по данным ОКТ макулы 311 мкм.

Figure 5. Patient K., 6 months after surgery. BCVA=0,9. Retinal thickness in the macular area according to OCT results is 311 μm .

Повышение ВГД отмечалось лишь в 2 случаях измерений у пациентов, наблюдающихся по поводу вторичной глаукомы в качестве сопутствующего диагноза, до 24 и 26 мм рт. ст. через 1 и через 3 месяца после операции соответственно. Офтальмогипертензия была успешно купирована в обоих случаях после проведения коррекции гипотензивного режима.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент существуют разнообразные методики введения ЛС в СХП. Использование микрокатетера для доступа в СХП и введения в СХП комбинации ТА и бевацизумаба *in vivo* описана М. Tetz и соавт. (2012). После проведения внутривенной седации и ретробульбарной анестезии проводился разрез на всю толщину склеры с помощью скальпеля длиной 2–3 мм в верхне-височном квадранте. Микрокатетер, присоединенный к шприцу объемом 1 мл и содержащий в своем просвете фиброволокно, обеспечивающее локализацию светящегося диода вблизи наконечника катетера, вводился в СХП через разрез и продвигался к заднему полюсу глаза. Расположение микрокатетера мониторировалось с помощью операционного микроскопа путем визуализации через одноразовую линзу для витрэктомии светящегося кончика катетера под сетчаткой. При достижении его расположения под макулой проводилось введение лекарственного препарата, катетер извлекался, на склеральный и конъюнктивальный разрезы накладывался шов викриловой нитью 8/0. Хотя авторы методики докладывают об отсутствии случаев пенетрации в стекловидное тело в ходе выполнения операции, нельзя не отметить, что данная процедура инвазивна, требует анестезиологического пособия и проведения ретробульбарной анестезии и сложна для использования в рутинной офтальмологической практике [22].

Запатентованный одноразовый микроинжектор (Clearside Biomedical, США), разработанный специально для введения ТА в СХП, прост в использовании, методика

его применения схожа с методикой выполнения интравитреальной инъекции. Выполнение инъекции ТА в СХП с помощью микроинжектора производится в 3,5–4 мм от лимба с использованием микроиглы длиной 900 мкм, вводимой перпендикулярно склере. После введения иглы на поршень шприца микроинжектора оказывается легкое давление; в данный момент хирург может отмечать умеренное сопротивление потоку вводимого ЛС, так как в норме СХП находится в состоянии коллапса, в связи с чем некоторое давление со стороны нагнетаемого потока жидкости необходимо для его раскрытия. В процессе введения ЛС СХП начинает расширяться, ЛС проникает в СХП, в ходе чего ощущается снижение сопротивления при давлении на поршень микроинжектора. Если хирург продолжает ощущать сопротивление потоку жидкости, рекомендуется сменить микроиглу на аналогичную длиной 1100 мкм [23]. Данный метод отличается высоким профилем безопасности согласно результатам клинических испытаний [24], однако высокая стоимость, а также отсутствие сертификации в РФ ограничивают его применение.

D.D. Zhang и соавт. (2022) предложили использовать одноразовую микроиглу 30-gauge длиной 1,27 см, присоединенную к шприцу объемом 1 мл для введения ТА в СХП. Инъекция проводилась в 3,5–4 мм от лимба параллельно ему под углом 15–20 градусов; для ограничения подвижности глазного яблока использовалось фиксационное кольцо. После погружения среза иглы в толщу склеры хирург начинал оказывать умеренное давление на поршень шприца, продолжая введение иглы; признаком проникновения иглы в СХП было уменьшение сопротивления поршня шприца давлению, необходимому для введения ЛС. Однако данная манипуляция требует определенного навыка. Авторы методики описывают 2 случая пенетрации цилиарного тела и непреднамеренного введения ТА интравитреально, что они связывают с недостаточной фиксацией глазного яблока во время манипуляции [21].

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, демонстрируют, что описанная нами методика дает возможность легко, безопасно и минимально инвазивно проводить инъекции в СХП. Предварительное измерение толщины склеры в зоне введения ТА с помощью ОКТ переднего отрезка глаза и регулирование длины микроиглы в соответствии с полученными показателями позволяют осуществлять таргетное введение ЛС и избежать риска пенетрации в стекловидное тело. Кроме того, данный метод обладает такими преимуществами, как быстрое достижение терапевтического эффекта, что подтверждается увеличением МКОЗ и уменьшением высоты МО уже на следующий день после лечения, и низкая стоимость процедуры.

Приведенные в статье показатели безопасности и эффективности введения ТА в СХП с помощью микроиглы позволяют предположить, что описанная нами методика в некоторых случаях, в особенности при авитрии, может быть альтернативой проведению интравитреальных инъекций. В связи с простотой выполнения данной манипуляции возможно проведение ее в амбулаторных условиях.

ВЫВОДЫ

В результате анализа анатомических и функциональных результатов введения ТА в СХП с помощью микроиглы можно сделать вывод, что данная методика эффективна в лечении МО, ассоциированного с витреэктомией, а также безопасна, что может быть основанием для дальнейшего ее изучения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Romano V, Angi M, Scotti F, et al. Inflammation and macular oedema after pars plana vitrectomy. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:971758. doi: 10.1155/2013/971758
- Chang CJ, Lai WW, Edward DP, Tso MO. Apoptotic photoreceptor cell death after traumatic retinal detachment in humans. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(7):880-886. doi: 10.1001/archophth.1995.01100070054025
- Berglin L, Algvere PV, Seregard S. Photoreceptor decay over time and apoptosis in experimental retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235(5):306-312. doi: 10.1007/BF01739640
- Delolme MP, Dugas B, Nicot F, et al. Anatomical and functional macular changes after rhegmatogenous retinal detachment with macula off. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):128-136. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.010
- Yang JY, Kim HK, Kim SH, Kim SS. Incidence and Risk Factors of Cystoid Macular Edema after Vitrectomy with Silicone Oil Tamponade for Retinal Detachment. *Korean J Ophthalmol.* 2018;32(3):204-210. doi: 10.3341/kjo.2017.0050
- Merad M, Vêrité F, Baudin F, et al. Cystoid Macular Edema after Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair with Pars Plana Vitrectomy: Rate, Risk Factors, and Outcomes. *J Clin Med.* 2022;11(16):4914. doi: 10.3390/jcm11164914
- Odrobina DC, Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. High-speed, high-resolution spectral optical coherence tomography in patients after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for proliferative vitreoretinopathy retinal detachment. *Retina.* 2010;30(6):881-886. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c96952
- Schocket LS, Witkin AJ, Fujimoto JG, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in patients with decreased visual acuity after retinal detachment repair. *Ophthalmology.* 2006;113(4):666-672. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.003
- Kiss CG, Richter-Müksch S, Sacu S, et al. Anatomy and function of the macula after surgery for retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):872-877. doi: 10.1016/j.ajo.2007.08.001
- Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:537-567.
- Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2001;108(1):15-22. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00519-4
- Thanos A, Todorich B, Yonekawa Y, et al. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of recalcitrant macular edema after rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina.* 2018;38(6):1084-1090. doi: 10.1097/IAE.0000000000001720
- Chiang B, Jung JH, Prausnitz MR. The suprachoroidal space as a route of administration to the posterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;126:58-66. doi: 10.1016/j.addr.2018.03.001
- Patel SR, Berezovsky DE, McCarey BE, et al. Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of

- the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):4433-4441. doi: [10.1167/iovs.12-9872](https://doi.org/10.1167/iovs.12-9872)
15. Patel SR, Lin AS, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Suprachoroidal drug delivery to the back of the eye using hollow microneedles. *Pharm Res.* 2011;28(1):166-176. doi: [10.1007/s11095-010-0271-y](https://doi.org/10.1007/s11095-010-0271-y)
 16. Chen M, Li X, Liu J, et al. Safety and pharmacodynamics of suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide as a controlled ocular drug release model. *J Control Release.* 2015;203:109-117. doi: [10.1016/j.jconrel.2015.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.02.021)
 17. Hancock SE, Wan CR, Fisher NE, et al. Biomechanics of suprachoroidal drug delivery: From benchtop to clinical investigation in ocular therapies. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;18(6):777-788. doi: [10.1080/17425247.2021.1867532](https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1867532)
 18. Goldstein DA, Do D, Noronha G, et al. Suprachoroidal Corticosteroid Administration: A Novel Route for Local Treatment of Noninfectious Uveitis. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(6):14. doi: [10.1167/tvst.5.6.14](https://doi.org/10.1167/tvst.5.6.14)
 19. Naftali Ben Haim L, Moisseiev E. Drug Delivery via the Suprachoroidal Space for the Treatment of Retinal Diseases. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):967. doi: [10.3390/pharmaceutics13070967](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070967)
 20. Campochiaro PA, Wykoff CC, Brown DM, et al. Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Retinal Vein Occlusion: Results of the Tanzanite Study. *Ophthalmol Retina.* 2018;2(4):320-328. doi: [10.1016/j.oret.2017.07.013](https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.07.013)
 21. Zhang DD, Che DY, Zhu DQ. A simple technique for suprachoroidal space injection of triamcinolone acetonide in treatment of macular edema. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(12):2017-2021. doi: [10.18240/ijo.2022.12.18](https://doi.org/10.18240/ijo.2022.12.18)
 22. Tetz M, Rizzo S, Augustin AJ. Safety of submacular suprachoroidal drug administration via a microcatheter: retrospective analysis of European treatment results. *Ophthalmologica.* 2012;227(4):183-189. doi: [10.1159/000336045](https://doi.org/10.1159/000336045)
 23. Wan CR, Kapik B, Wykoff CC, et al. Clinical Characterization of Suprachoroidal Injection Procedure Utilizing a Microinjector across Three Retinal Disorders. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(11):27. doi: [10.1167/tvst.9.11.27](https://doi.org/10.1167/tvst.9.11.27)
 24. Yeh S, Khurana RN, Shah M, et al. Efficacy and Safety of Suprachoroidal CLS-TA for Macular Edema Secondary to Noninfectious Uveitis: Phase 3 Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2020;127(7):948-955. doi: [10.1016/j.ophtha.2020.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.006)

■ Автор для переписки

Першакова Анастасия Евгеньевна
Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, 158,
г. Самара, Россия, 443068.

■ Corresponding Author

Anastasiya E. Pershakova
Address: Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital
n.a. T.I. Eroshevsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.

E-mail: anastasia.pershakova@mail.ru

УДК 617.713

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗБЫТОЧНОГО РУБЦЕВАНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ

М.В. Радайкина^{1, 2}, А.В. Золотарев^{1, 2}, Е.В. Карлова^{1, 2}, В.М. Малов¹, Е.Б. Ерошевская^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)

Для цитирования: Радайкина М.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Малов В.М., Ерошевская Е.Б. Фармакологическая коррекция избыточного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(4):51-58. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.51-58

■ Сведения об авторах

Радайкина М.В. – аспирант кафедры глазных болезней ИПО; заведующая глаукомным отделением. ORCID: 0000-0002-3644-6296 E-mail: masha1310@yandex.ru

Золотарев А.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО, главный врач, заведующий кафедрой глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Карлова Е.В. – д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней ИПО; заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. ORCID: 0000-0001-7366-7955 E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Ерошевская Е.Б. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО, врач-офтальмолог офтальмологического дневного стационара №2. ORCID: 0000-0002-2137-7769 E-mail: vision63@yandex.ru

Рукопись получена: 10.09.2023

Рецензия получена: 10.11.2023

Решение о публикации: 11.11.2023

■ Аннотация

Избыточное рубцевание в зоне гипотензивного хирургического вмешательства при глаукоме продолжает оставаться нерешенной проблемой в офтальмологии и является основной причиной повышения внутриглазного давления (ВГД) в послеоперационном периоде в различные сроки. Используемые в настоящее время антипролиферативные фармакологические препараты для профилактики послеоперационного рубцевания либо недостаточно эффективны, либо имеют низкий профиль безопасности.

В литературном обзоре представлено краткое описание патофизиологии раневого процесса и цитокинов, участвующих в нем. Также рассмотрены механизмы действия и результаты действия препаратов, влияющих на процессы заживления ран и используемых в качестве антипролиферативных агентов для профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы.

■ **Ключевые слова:** глаукома, избыточное рубцевания, антипролиферативные препараты.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ВГД – внутриглазное давление, ГКС – глюкокортикостероиды, ЦОГ – циклооксигеназа, ИЛ – интерлейкины, ФП – фильтрационная подушечка, 5-ФУ – 5-фторурацил, ММС – митомицин С, VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов, ЦсА – циклоспорин А, mTOR – механистическая мишень рапамицина, TGF- β – трансформирующий фактор роста β , MMP – матриксные металлопротеиназы.

PHARMACOLOGICAL MODULATION OF WOUND HEALING IN GLAUCOMA SURGERY

Mariya V. Radaykina^{1, 2}, Andrei V. Zolotarev^{1, 2}, Elena V. Karlova^{1, 2}, Vladimir M. Malov¹, Elena B. Eroshevskaya^{1, 2}

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russia)

Citation: Radaykina MV, Zolotarev AV, Karlova EV, Malov VM, Eroshevskaya EB. **Pharmacological modulation of wound healing in glaucoma surgery.** *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(4):51-58. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.51-58

■ Information about authors

Mariya V. Radaykina – a postgraduate student of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education; Head of the Ophthalmic Microsurgery Department №3. ORCID: 0000-0002-3644-6296 E-mail: masha1310@yandex.ru

Andrei V. Zolotarev – PhD, Associate professor, Head of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Chief Physician. ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Elena V. Karlova – PhD, Associate professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education, Deputy Chief Physician for innovation and technology development. ORCID: 0000-0003-4929-8832 E-mail: karlova@inbox.ru

■ Abstract

Excessive scarring in the area of hypotensive glaucoma surgery is still a challenge in ophthalmology as it is the main cause of postoperative IOP elevation. The antiproliferative pharmacologic agents currently used for wound healing modulation are either not effective enough or have poor safety profile.

The review provides a brief description of wound healing physiology including cytokines involved in it. It also represents the mechanisms of action and effects of drugs that influence wound healing and are used as antiproliferative agents for prevention of excessive scarring in glaucoma surgery.

■ **Keywords:** glaucoma, excessive scarring, antiproliferative agents.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время этиотропного лечения глаукомы не существует и основным методом лечения данного заболевания является снижение внутриглазного давления (ВГД). Существует несколько способов снижения ВГД: медикаментозный, лазерный и хирургический [1]. Согласно клиническим рекомендациям в лечении первичной открытоугольной глаукомы, необходимо придерживаться «ступенчатой» схемы, когда последовательно применяются вышеперечисленные методы снижения ВГД. При неэффективности или непереносимости медикаментозного и лазерного лечения для снижения ВГД и сохранения зрительных функций прибегают к гипотензивным хирургическим вмешательствам, направленным на создание новых путей оттока внутриглазной жидкости [2]. Однако эффективность гипотензивных операций оставляет желать лучшего и, по данным разных авторов, варьирует от 58% до 68,9% [3], а нуждаемость в повторных гипотензивных вмешательствах доходит до 30% [4]. Основной причиной неудачи хирургического лечения глаукомы является рубцевание вновь созданных путей оттока, которое может быть локализовано субконъюнктивально, эписклерально и в зоне послеоперационной фистулы [5]. Ситуацию усугубляет длительное использование пациентами гипотензивных препаратов, особенно содержащих консерванты, которые оказывают негативное влияние на состояние глазной поверхности, вызывают накопление в конъюнктиве цитокинов, коллагена, фибробластов, лимфоцитов. Это приводит к увеличению интенсивности послеоперационного воспаления и способствует снижению эффективности антиглаукомных операций [6]. Одним из способов профилактики послеоперационного рубцевания в зоне гипотензивного вмешательства является использование фармакологических препаратов, обладающих антифибротическим и противовоспалительным действием. Однако большинство из них либо недостаточно эффективны, либо имеют низкий профиль безопасности. В последние десятилетия появились новые фармакологические препараты, способные оказывать избирательное влияние на отдельные механизмы репаративного процесса и рассматриваемые в качестве антипролиферативных агентов для профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы.

ЦЕЛЬ

Обзор основных механизмов репаративного процесса и поиск оптимальных препаратов, влияющих на процессы заживления ран и имеющих потенциал для использования их в качестве антипролиферативных агентов для профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы.

Публикации по данной теме были найдены с помощью поисковых запросов Medline/PubMed и eLIBRARY.RU. При поиске использовались ключевые слова: глаукома, антипролиферативные агенты, рубцевание. Был проведен поиск литературы, опубликованной до июня 2023 года включительно. В результате указанного поиска было получено 350 источников. Дублирующие и недоступные публикации были исключены из исследования. На основе оригинальности и актуальности для данной темы в обзор включен 41 источник.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Восстановление тканей в зоне гипотензивной операции подчиняется патофизиологическим законам раневого процесса, который условно делится на 4 фазы: коагуляционная, фаза воспаления, пролиферативная фаза и фаза ремоделирования [7].

Коагуляционная фаза. Любая рана сопровождается кровотечением, во время которого в рану вместе с кровью попадают плазменные белки, форменные элементы крови, тромбоциты с такими биологически активными веществами, как лейкотриены, серотонин, гистамин, простагландины. При контакте крови с коллагеном тканей происходит дегрануляция тромбоцитов и активация фактора Хагемана, что приводит к тромбообразованию и развитию коагуляционных процессов, направленных на остановку кровотечения.

Фаза воспаления знаменуется появлением в ране нейтрофилов, способных высвобождать гидролитические ферменты, разрушающие некротизированные ткани и цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкины), поддерживающие воспаление. Также эти иммунные клетки отвечают за фагоцитоз микроорганизмов. Ко вторым суткам активируются макрофаги, их максимальная концентрация в ране приходится на третий день после травмы. Они играют основную роль в фагоцитозе некротизированных тканей, инородных частиц, а также выделяют факторы роста, активирующие

пролиферацию фибробластов и ангиогенез. Данная фаза завершается к пятым суткам полным очищением раны.

Пролиферативная фаза характеризуется образованием фибриновой матрицы и фибронектина, которые способствуют клеточной адгезии и выполняют роль «направляющей дорожки» для фибробластов и эпителиоцитов. Фибробласты начинают активно синтезировать коллаген, эластин, гликозаминогликаны, протеогликины, цитокины и ферменты, в частности коллагеназу, регулирующую содержание коллагена в ране. Параллельно под действием ангиогенных цитокинов происходит процесс реваскуляризации. Данная фаза длится с третьего по четырнадцатый день.

Фаза ремоделирования начинается на седьмые сутки и может длиться более одного года. Она характеризуется реорганизацией экстрацеллюлярного матрикса. Изначально беспорядочно расположенные волокна коллагена подвергаются кроссликингу и организуются в пучки, придавая ткани упругость и прочность на разрыв. В эту фазу происходит реэпителизация раны и окончательное формирование рубца [8].

Если для многих хирургических вмешательств полное восстановление целостности тканей является положительным результатом, то в хирургии глаукомы образование рубцовой ткани нежелательно, поскольку для обеспечения эффективности гипотензивного вмешательства необходимо добиться незавершенного заживления послеоперационной раны. Однако фармакологическая коррекция избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы является сложной задачей из-за сложности репаративного процесса, который характеризуется вовлечением множества факторов, циркулирующих клеток, факторов роста и медиаторов воспаления. В решении данной проблемы может помочь интра- и послеоперационное использование противовоспалительных и антипролиферативных фармакологических средств.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Глюкокортикостероиды (ГКС) оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, антипролиферативное действие. Противовоспалительный эффект основан на индуцировании синтеза липокортина, который угнетает активность фосфолипазы А₂, вызывающей гидролиз мембранных фосфолипидов поврежденных тканей с образованием арахидоновой кислоты. Как следствие прекращается ее дальнейший метаболизм как по циклооксигеназному пути – с выключением синтеза простагландинов, так и по липоксигеназному пути – с последующим ингибированием синтеза лейкотриенов. Кроме того, ГКС способны тормозить экспрессию генов ЦОГ-2, что также приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления. Стероиды угнетают миграцию макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления и вызывают нарушение их функциональной активности. Иммунодепрессивное действие ГКС основано на подавлении продукции интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-8, фактор некроза опухолей – альфа, гранулоцитмакрофагоколониестимулирующий фактор, в результате чего происходит снижение функции Т-хелперов, Т-супрессоров,

цитотоксических Т-лимфоцитов. Антипролиферативное действие ГКС обусловлено подавлением синтеза нуклеиновых кислот, нарушением дифференцировки фиброцитов из фибробластов и уменьшением их функциональной активности. Таким образом, стероиды воздействуют на все фазы раневого процесса. В целях воздействия на процессы рубцевания после гипотензивных операций ГКС используют в виде инстилляций капель, субконъюнктивальных, субтеноновых инъекций, насыщают ими дренажи и вводят в фильтрационную подушечку (ФП) [9].

Рандомизированное проспективное исследование R. Starita (1985) показало, что успех синустрабекулэктомии был значительно лучше при использовании местных кортикостероидов (1% раствор преднизолона) по сравнению с группой контроля, а применение системных стероидов не дало каких-либо дополнительных преимуществ по сравнению с местным применением [10]. Китайскими коллегами был проведен метаанализ четырех рандомизированных клинических исследований с участием 230 пациентов для изучения влияния инъекций триамцинолона ацетонида на результаты хирургического лечения глаукомы. Было выявлено, что в целом по сравнению с контрольной группой триамцинолона ацетонид значительно повышает вероятность успеха гипотензивной операции в сроки до 6 месяцев [11]. Е.В. Попова (2016) предложила имплантацию под поверхностный лоскут гемостатической губки, пропитанной раствором дексаметазона, с целью уменьшения избыточного рубцевания в послеоперационном периоде. В исследовании вошли 18 пациентов (24 глаза), пациентам выполнялась микроинвазивная глубокая склерэктомия, сроки наблюдения 6 месяцев. Автор сообщает, что давление цели было достигнуто в 92% случаев, у 87% пациентов была сформирована плоская разлитая ФП [12]. Итальянскими коллегами было проведено пилотное исследование по применению глазного импланта дексаметазона, применяемого в лечении макулярных отеков, для профилактики избыточного рубцевания в зоне гипотензивного вмешательства. В исследовании участвовали 3 пациентки, которым выполнялась трабекулэктомия, во время операции под конъюнктиву позади поверхностного лоскута помещали и фиксировали к склере имплант с дексаметазоном пролонгированного действия в дозе 0,7 мкг. Результат оценивали через 7 дней, 1 месяц и 2 месяца. Через 2 месяца ВГД снизилось с $19,3 \pm 2,3$ мм рт. ст. до $15,7 \pm 0,6$ мм рт. ст. без медикаментозной поддержки. У всех пациенток избыточного рубцевания конъюнктивы в зоне операции не наблюдалось. Побочных эффектов со стороны глаз или послеоперационных осложнений выявлено не было [13].

Следует отметить, что применение глюкокортикостероидов в виде капель недостаточно эффективно ввиду временной неравномерности концентрации препарата в конъюнктиве, поэтому для повышения эффективности необходимо разрабатывать системы доставки или использовать пролонгированные формы. Различные варианты применения различных пролонгированных форм глюкокортикостероидов для профилактики рубцевания в хирургии глаукомы активно разрабатываются, однако их применение на практике требует проведения полноценных клинических исследований [13].

АНТИМЕТАБОЛИТЫ И ЦИТОСТАТИКИ

Наиболее известными и применяемыми препаратами данной группы являются 5-фторурацил (5-ФУ) и митомин С (ММС). 5-ФУ относится к группе антиметаболитов и ингибирует тимидилат-синтазу, участвующую в синтезе пиримидиновых нуклеотидов, что приводит к нарушению синтеза ДНК и гибели клетки посредством апоптоза [7]. 5-FU применяют в виде серии субконъюнктивных инъекций после гипотензивной операции или методом интраоперационной аппликации на губке. Обе методики являются достаточно эффективными, но субконъюнктивные инъекции позволяют повысить эффективность операции в 77,8% случаев на протяжении пятилетнего наблюдения [14]. Однако применение 5-ФУ сопровождается высоким риском развития таких осложнений, как увеиты [15], наружная фильтрация ФП, токсическое действие на эпителий роговицы [16].

ММС является алкилирующим цитостатиком, вызывающим кросслинкинг молекулы ДНК, в результате чего происходит подавление ее репликации, прекращение синтеза белков и запускается процесс апоптоза клетки [7]. Интраоперационная аппликация 0,02% ММС при трабекулэктомии в течение 3 минут позволяет добиться стабилизации ВГД у 80% пациентов на протяжении 1 года и у 60% пациентов спустя 6 лет наблюдения [17]. Также выявлено, что ММС оказывает более выраженный и длительный антипролиферативный эффект в сравнении с 5-ФУ [7]. Вместе с высокой эффективностью применение ММС демонстрирует высокую вероятность развития тяжелых осложнений. К ним относятся формирование тонкостенных ФП (31%), длительная гипотония (15–32,7%), сопровождающаяся мелкой передней камерой, отслойка сосудистой оболочки, развитие гипотонической макулопатии (8,9%), поздняя наружная фильтрация (3,7–17,9%) и инфицирование ФП с развитием блебита (6,3%) и эндофтальмита (7,5%) [18]. Кроме того, попадая в переднюю камеру, ММС вызывает снижение плотности эндотелиальных клеток, что в последующем приводит к дистрофии роговицы [19].

Таким образом, данные препараты обладают высокой эффективностью в профилактике послеоперационного рубцевания, однако не могут широко применяться из-за высокого риска развития тяжелых осложнений, ведущих к слепоте.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА

VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) – это цитокин, влияющий на процесс ангиогенеза. В течении раневого процесса ангиогенез играет важную роль, поэтому возможно опосредованное влияние VEGF на развитие фиброза через его ангиогенный эффект [5]. В настоящее время известно 7 изоформ VEGF, но наибольший интерес представляют VEGF (165), стимулирующий ангиогенез, VEGF (189), оказывающий фибропластическое действие, и VEGF (121), вызывающий оба эффекта [20]. Серией экспериментальных работ на кроликах установлено, что неселективный ингибитор ангиогенеза (бевацизумаб) тормозит пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов

теноновой капсулы, что приводит к повышению эффективности гипотензивной операции [21]. Чаще всего для улучшения результатов хирургического лечения глаукомы используют неселективные ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт) в виде субконъюнктивных и интравитреальных инъекций. Интравитреально анти-VEGF вводятся при неоваскулярной глаукоме для профилактики геморрагических осложнений за счет уменьшения неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры [22], однако в работе J.B. Jonas и соавт. (2014) указано на снижение ВГД на 23 ± 15 мм рт. ст. ($48 \pm 22\%$) через 6 месяцев после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза [23]. Исследование В.Р. Мамиконяна и соавт. (2016) продемонстрировало эффективность субконъюнктивных инъекций ранибизумаба на второй день после операции. В группе пациентов с субконъюнктивными инъекциями ранибизумаба отмечался более выраженный и длительный гипотензивный эффект в сравнении с контрольной группой [20]. В клиническом рандомизированном исследовании S. Sengupta и соавт. (2016) изучали эффективность субконъюнктивного введения бевацизумаба. Препарат вводили непосредственно перед операцией, сразу после операции и на 7-е сутки. Авторы отметили эффективность данной методики, сопоставимую с эффективностью интраоперационной аппликации ММС, но с меньшим числом послеоперационных осложнений [24]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Nilforushan и соавт. (2016) сравнили результаты трабекулэктомии с субконъюнктивными инъекциями бевацизумаба и ММС (проведено у 34 пациентов) [25]. Авторы выявили снижение ВГД через 6 месяцев на 34% и 56% в группах бевацизумаба и ММС соответственно и отметили, что в группе ММС наблюдался значительно лучший контроль ВГД, тогда как группе бевацизумаба для контроля ВГД требовалось применение гипотензивных препаратов. Говоря о безопасности применения ингибиторов ангиогенеза, следует отметить, что в группах с применением анти-VEGF частота наружной фильтрации была выше, чем в группах плацебо, однако статистически не отличалась от аналогичного показателя в группах с ММС [24]. В литературе описан случай локального некроза конъюнктивы и два случая несостоятельности послеоперационных швов с расхождением краев раны после инъекции бевацизумаба [25].

Представители данной группы препаратов могли бы иметь большие перспективы для использования их в качестве оптимальных антипролиферативных агентов, но результаты исследований являются ограниченными и противоречивыми, что требует проведения дополнительных исследований.

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

Наиболее известным и применяемым в офтальмологии препаратом указанной группы является циклоспорин А (ЦсА). Ингибируя кальцинейрин, необходимый для синтеза ИЛ-2, он оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие.

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β

В офтальмологии препарат применяется в виде инстилляций для лечения синдрома сухого глаза, предотвращения отторжения трансплантата роговицы. Системное применение ЦСА показано при увеитах, ассоциированных с ювенильным ревматоидным артритом. Экспериментальное исследование на кроликах, изучающее эффективность конъюнктивальных инстилляций 2% раствора ЦСА в послеоперационном периоде, продемонстрировало улучшение результатов гипотензивных вмешательств при сроке наблюдения 2 месяца [26]. Изучение влияния эпибульбарного применения 0,05% эмульсии ЦСА у пациентов после гипотензивной хирургии выявило положительное воздействие на гипотензивный эффект проведенных операций в одних исследованиях [27] и незначительное влияние на уровень ВГД в других [28]. Проведенные исследования по изучению токсичности ЦСА в отношении тканей и клеток глаза показали безопасность препарата для эндотелия роговицы, конъюнктивы и пигментного эпителия сетчатки [26].

Еще одним представителем группы иммунодепрессантов, перспективным в отношении профилактики послеоперационного рубцевания, является эверолимус. Он относится к ингибиторам механистической мишени рапамицина (mTOR) и оказывает иммунодепрессивное и антипролиферативное действие [29]. Препараты этой группы используются в онкологии и трансплантологии, и исследователи указанных областей медицины отмечали появление осложнений, связанных с замедлением заживления ран у пациентов, перенесших операции по поводу лечения данных видов патологии и получавших в послеоперационном периоде ингибиторы mTOR [30]. R. Cinik и соавт. (2016) провели рандомизированное исследование на 30 кроликах по изучению влияния эверолимуса на рубцевание в зоне фильтрующего гипотензивного вмешательства в сравнении с ММС и группой контроля. Авторы выявили увеличение продолжительности функционирования ФП в группе эверолимуса по сравнению с группой ММС и группой контроля. Кроме того, группа эверолимуса продемонстрировала более продолжительный гипотензивный эффект хирургического вмешательства и сниженную экспрессию трансформирующего фактора роста, металлопротеиназ и ядерного антигена пролиферативных клеток [31]. В.Н. Германова (2022) в своей экспериментальной работе на кроликах изучала влияние пролонгированного действия ЦСА и эверолимуса на процессы послеоперационного рубцевания путем насыщения дренажей из полилактида указанными препаратами и имплантации их в зону хирургического вмешательства. Было доказано, что данная методика позволяет повысить эффективность операции за счет уменьшения интенсивности процессов послеоперационного рубцевания и формирования длительно функционирующих ФП по сравнению с группой контроля в сроки наблюдения 6 месяцев [26].

Данные препараты показали эффективность в отношении профилактики избыточного рубцевания и достаточно высокий профиль безопасности, однако для использования их в клинической практике требуется проведение дополнительных клинических исследований.

Исследования *in vitro* показали, что высвобождение TGF- β стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов теновой оболочки человека, а также синтез коллагена, что, безусловно, влияет на процессы ранозаживления и формирование рубца [32]. В настоящее время существует немало фармакологических препаратов, оказывающих ингибирующее влияние на TGF- β , а также попытки использовать их в качестве средств профилактики послеоперационного рубцевания.

Траниласт относится к противоязвенным препаратам и оказывает ингибирующее действие на TGF- β 1, простагландин E2 и ИЛ-1 β посредством снижения выброса гистамина. Было проведено исследование с участием 52 пациентов (52 глаз), которым закапывали данный препарат в течение 3 месяцев после проведенной синустрабекулектомии. Авторы указали на более выраженное снижение ВГД в исследуемой группе по сравнению с группой контроля при сроке наблюдения 2 года [33].

Сурамин – антипаразитарный препарат, который ингибирует TGF- β 1, факторы роста фибробластов и тромбоцитов. Его действие было исследовано в сравнении с ММС и группой плацебо. На протяжении 18 месяцев исследуемая группа и группа ММС демонстрировали лучшие результаты гипотензивных вмешательств в сравнении с группой плацебо [34].

CAT-152 является рекомбинантным моноклональным человеческим антителом к TGF- β 2. В исследованиях *in vivo* на кроликах, которым вводили препарат под конъюнктиву в концентрации 1 мг/мл на 0, 1, 2, 3 и 7-й дни после вмешательства, выявлено улучшение морфофункционального состояния ФП в сравнении с группой контроля. Однако в ходе клинических испытаний не удалось подтвердить положительное влияние CAT-152 на исходы гипотензивной операции [35].

Декорин – это небольшой протеогликан клеточного матрикса, который является компонентом соединительной ткани. Взаимодействуя с коллагенами I и II типа он ингибирует образование коллагеновых фибрилл, кроме того декорин блокирует передачу сигналов TGF- β [36]. В исследовании субконъюнктивального применения декорина у 35 кроликов авторы отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие таких побочных эффектов, как воспаление, развитие катаракты, токсическое действие на роговицу. Было выявлено, что применение данного препарата способствовало формированию аваскулярных и разлитых ФП, без признаков рубцевания [37]. По сравнению с CAT-152 эта макромолекула может быть более эффективной, так как может ингибировать не только TGF- β , но и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), и фактор роста соединительной ткани (CTGF) [38].

Исследования данной группы препаратов показали неоднозначные результаты и требуют дальнейшего более углубленного изучения.

Аптамер S58. Аптамеры являются одноцепочечными ДНК или РНК-олигонуклеотидами, характеризующимися способностью связываться с белком-мишенью, высокой

селективностью и низкой токсичностью. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что аптамер S58 способен связываться с рецепторами к TGF- β 2 и уменьшать фиброз, вызванный активацией TGF- β 2. В группе, где применялся аптамер S58, наблюдалось меньше миофибробластов по сравнению с группами, где использовался митомоцин С. Однако в связи с быстрым разрушением аптамера S58 для лучшей эффективности последнего необходимо использовать экзосомальные системы доставки [39], кроме того, клинические исследования в отношении применения данного препарата не проводились.

ИНГИБИТОРЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММП)

Матриксные металлопротеиназы являются протеолитическими ферментами, участвующими в деградации экстрацеллюлярного матрикса и вызывающими сокращение коллагена в процессе заживления ран [40]. Высокие концентрации матриксных металлопротеиназ ассоциированы с избыточным рубцеванием тканей глаза. Иломастат – ингибитор ММП – в опытах на кроликах продемонстрировал антипролиферативный эффект, сопоставимый с ММС, но без побочных эффектов последнего. Однако на данный момент сведения о проведении клинических исследований данного препарата в литературе отсутствуют [41].

ОБСУЖДЕНИЕ

Избыточное рубцевание в зоне гипотензивного хирургического вмешательства при глаукоме продолжает оставаться нерешенной проблемой в офтальмологии и является основной причиной повышения ВГД в послеоперационном периоде в различные сроки. Мировым офтальмологическим сообществом предложено несколько путей разрешения данной проблемы: использование бесконсервантной гипотензивной терапии для консервативного лечения глаукомы, своевременное принятие решения и направление пациента на хирургическое лечение, минимизация операционной травмы, использование различных видов дренажей. Однако ни одна из этих методик не позволяет добиться желаемого результата. Наиболее перспективным является использование фармакологических препаратов, которые воздействуют на те или иные звенья патофизиологического процесса заживления послеоперационной раны. Эффективность антиметаболитов и цитостатиков в борьбе с избыточным рубцеванием в хирургии глаукомы доказана многочисленными исследованиями, проводимыми как зарубежными, так и отечественными учеными. Тем не менее высокая эффективность ММС и 5-ФУ сопряжена с высокими рисками развития грозных осложнений, приводящих к значительному снижению остроты зрения и даже к слепоте. Чуть менее эффективными, но более безопасными представляются ингибиторы ангиогенеза. Основными их недостатками, не позволяющими использовать их в широкой практике, являются короткий период полувыведения, требующий частых введений данных препаратов, и высокая стоимость. Новые молекулы, предложенные

для профилактики фиброза в зоне операции (цитостатики, ингибиторы TGF- β , ММП и др.), обладают высокой избирательностью действия на определенное звено патогенеза, что, с одной стороны, обеспечивает высокий профиль безопасности, а с другой – может быть причиной их недостаточной эффективности. Кроме того, применение указанных препаратов недостаточно изучено и требует проведения клинических рандомизированных исследований. Применение глюкокортикостероидов, особенно их пролонгированных форм, выглядит весьма перспективным направлением для коррекции избыточного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. Данная группа препаратов воздействует на все звенья патогенеза заживления ран и при местном применении не вызывает тяжелых осложнений. Однако клинических исследований в данном направлении проведено недостаточно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современной литературы показал, что идеального фармакологического препарата для коррекции избыточного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы на данный момент не существует. Описанные средства либо недостаточно эффективны, либо имеют низкий профиль безопасности, либо недостаточно изучены. Поэтому для поиска путей решения данной проблемы, отвечающих требованиям безопасности и эффективности, требуется проведение дальнейших исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendacii_POUG.2020.* (In Russ.). [Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная. 2020]. Available at: http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf Ссылка активна на 25.09.2023.
2. Egorov EA, Elichev VP, eds. *National Guidelines for Glaucoma for Practitioners.* 4th ed. M., 2019. (In Russ.). [Егоров Е.Ф., Еричев В.П., ред. *Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей.* 4-е изд. М., 2019]. doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384
3. Antonova AV, Nikolaenko VP, Brzhesky VV, Vuks AY. The efficacy of sinustrabeculectomy in the modern clinical practice. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2023;23(1):21-26. (In Russ.). [Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В., Вукс А.Я. Эффективность синустрабекулэктомии в современной клинической практике. *РМЖ. «Клиническая офтальмология».* 2023;23(1):21-26]. doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-21-26
4. Mathew RG, Parvizi S, Murdoch IE. Success of trabeculectomy surgery in relation to cataract surgery: 5-year outcomes. *British Journal of Ophthalmology.* 2019;103:1395-1400. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312972
5. 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.). [Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Противовоспалительные препараты и новые

- тенденции. *Офтальмология*. 2017;14(2):99-105]. doi: [10.18008/1816-5095-2017-2-99-105](https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-2-99-105)
6. Malyugin BE, Sidorova AV, Starostina AV, et al. Pharmacological modulation of wound healing in glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2022;138(4):136-143. (In Russ.). [Малюгин Б.Э., Сидорова А.В., Старостина А.В., и др. Фармакотерапевтические подходы к управлению репаративными процессами в хирургии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(4):136-143]. doi: [10.17116/oftalma2022138041136](https://doi.org/10.17116/oftalma2022138041136)
 7. Germanova VN, Karlova EV, Zolotarev AV. Medicated prevention of scarring after glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):130-137. (In Russ.). [Германова В.Н., Карлова Е.В., Золотарев А.В. Медикаментозная профилактика послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):130-137]. doi: [10.17116/oftalma2020136041130](https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041130)
 8. Muromtseva EV, Sergatskiy KI, Nikol'skiy VI, et al. Wound treatment depending on the phase of the wound process. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;3:93-109. (In Russ.). [Муромцева Е.В., Сергацкий К.И., Никольский В.И., и др. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2022;3:93-109]. doi: [10.21685/2072-3032-2022-3-9](https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-3-9)
 9. Zyryanov SK, Butranova OI. Topical glucocorticoids in ophthalmology: a comparative analysis of efficacy and safety. *Russian ophthalmological journal*. 2023;16(2):166-72. (In Russ.). [Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды в офтальмологии: сравнительный анализ эффективности и безопасности. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(2):166-72]. doi: [10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172)
 10. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, et al. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1985;92(7):938-46. doi: [10.1016/s0161-6420\(85\)33931-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(85)33931-3)
 11. Linglong M, Aiming W, Xuwei Z. The influence of triamcinolone acetonide on glaucoma surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(6):6469-6476.
 12. Popova EV. Prophylaxis of operating zone scarring in the primary open-angle glaucoma surgery. *Practical medicine*. 2016. (In Russ.). [Попова Е.В. Профилактика рубцевания операционной зоны при хирургии первичной открытоугольной глаукомы. *Практическая медицина*. 2016]. Available at: <http://pmarchive.ru/profilaktika-rubcevaniya-operacionnoj-zony-pri-xirurgii-pervichnoj-otkrytougolnoj-glaukomy>
 13. Collotta D, Colletta S, Carlucci V, et al. Pharmacological Approaches to Modulate the Scarring Process after Glaucoma Surgery. *Pharmaceuticals*. 2023;16:898. doi: [10.3390/ph16060898](https://doi.org/10.3390/ph16060898)
 14. Group TFFSS. Five-year Follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(4):349-366. doi: [10.1016/S0002-9394\(14\)70431-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)70431-3)
 15. Masoumpour M, Nowroozzadeh M, Razeghinejad M. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries. *Open Ophthalmol J*. 2016;10(suppl 1:M5):68-85. doi: [10.2174/1874364101610010068](https://doi.org/10.2174/1874364101610010068)
 16. Wong T, Khaw P, Aung T, et al. The Singapore 5-fluorouracil trabeculectomy study. *Ophthalmology*. 2009;116(2):175-184. doi: [10.1016/j.ophtha.2008.09.049](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.049)
 17. Beckers HJM, Kinders KC, Webers CAB. Five-year results of trabeculectomy with mitomycin C. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(2):106-110. doi: [10.1007/s00417-002-0621-5](https://doi.org/10.1007/s00417-002-0621-5)
 18. Holló G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules. *Glaucoma Surgery*. 2017;80-89. doi: [10.1159/000458488](https://doi.org/10.1159/000458488)
 19. Fan Gaskin J, Nguyen D, Ang G, et al. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery – conventional practices and new perspectives: The role of antifibrotic agents (Part I). *Current Journal of Glaucoma Practice with DVD*. 2014;8:37-45. doi: [10.5005/jp-journals-10008-1159](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1159)
 20. Mamikonyan VP, Petrov SYu, Safonova DM. VEGF inhibitors in glaucoma surgery. *Ophthalmology Reports*. 2016;9(1):47-55. (In Russ.). [Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Ингибиторы VEGF в глаукозной хирургии. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(1):47-55]. doi: [10.17816/ov9147-55](https://doi.org/10.17816/ov9147-55)
 21. Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5217-5225. doi: [10.1167/iovs.08-2662](https://doi.org/10.1167/iovs.08-2662)
 22. SooHoo JR, Seibold LK, Pantcheva MB, Kahook MY. Aflibercept for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(9):803-807. doi: [10.1111/ceo.12559](https://doi.org/10.1111/ceo.12559)
 23. Waisbourd M, Shemesh G, Kurtz S, et al. Topical Bevacizumab for Neovascular Glaucoma: A Pilot Study. *Pharmacology*. 2014;93(3-4):108-112. doi: [10.1159/000358600](https://doi.org/10.1159/000358600)
 24. Andrés-Guerrero V, Perucho-González L, García-Feijoo J, et al. Current perspectives on the use of anti-VEGF drugs as adjuvant therapy in glaucoma. *Advances in Therapy*. 2016;34(2):378-395. doi: [10.1007/s12325-016-0461-z](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0461-z)
 25. Mirafrafti A, Nilforushan N. Wound Dehiscence and Device Migration after Subconjunctival Bevacizumab Injection with Ahmed Glaucoma Valve Implantation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(1):112-115. doi: [10.4103/2008-322X.180703](https://doi.org/10.4103/2008-322X.180703)
 26. Germanova VN, Karlova EV, Volova LT, et al. PLA-PEG Implant as a Drug Delivery System in Glaucoma Surgery: Experimental Study. *Polymers (Basel)*. 2022;14(16):3419. Published 2022 Aug 21. doi: [10.3390/polym14163419](https://doi.org/10.3390/polym14163419)
 27. Fakhraie G, Lopes JF, Spaeth GL, et al. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (Restasis) following glaucoma surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(9):842-8. doi: [10.1111/j.1442-9071.2009.02134.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02134.x)
 28. Turaçlı E, Gündüz K, Aktan G, Tamer C. A Comparative Clinical Trial of Mitomycin C and Cyclosporin a in Trabeculectomy. *Eur J Ophthalmol*. 1996;6(4):398-401. doi: [10.1177/112067219600600410](https://doi.org/10.1177/112067219600600410)
 29. Sabatini DM. Twenty-five years of mTOR: Uncovering the link from nutrients to growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(45):11818-11825. doi: [10.1073/pnas.1716173114](https://doi.org/10.1073/pnas.1716173114)
 30. Watanabe R, Wei L, Huang J. mTOR signaling, function, novel inhibitors, and therapeutic targets. *J Nucl Med*. 2011;52(4):497-500. doi: [10.2967/jnumed.111.089623](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.089623)
 31. Cinik R, Yüksel N, Pirhan D, et al. The Effect of Everolimus on Scar Formation in Glaucoma Filtering Surgery in a Rabbit Model. *Curr Eye Res*. 2016;41(11):1438-1446. doi: [10.3109/02713683.2015.1125506](https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1125506)
 32. Masoumpour MB, Nowroozzadeh MH, Razeghinejad MR. Current and Future Techniques in Wound Healing Modulation after Glaucoma Filtering Surgeries. *Open Ophthalmol J*. 2016;10(1):68-85. doi: [10.2174/1874364101610010068](https://doi.org/10.2174/1874364101610010068)
 33. Chihara E, Dong J, Ochiai H, Hamada S. Effects of Tranilast on Filtering Blebs: A Pilot Study. *J Glaucoma*. 2002;11(2):127-133. doi: [10.1097/00061198-200204000-00008](https://doi.org/10.1097/00061198-200204000-00008)
 34. Mietz H, Chevez-Barríos P, Feldman RM, et al. Suramin inhibits wound healing following filtering procedures for glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;82(7):816-820. doi: [10.1136/bjo.82.7.816](https://doi.org/10.1136/bjo.82.7.816)
 35. Khaw P, Grehn F, Holló G. A Phase III Study of subconjunctival human anti-transforming growth factor $\beta 2$ monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first-time trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1822-1830. doi: [10.1016/j.ophtha.2007.03.050](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.050)

36. Xie C, Mondal DK, Ulas M, et al. Oncosuppressive roles of decorin through regulation of multiple receptors and diverse signaling pathways. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(3):554-566. doi: [10.1152/ajpcell.00016.2022](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00016.2022)
37. Schneider M, Pawlak R, Weber GR, et al. A novel ocular function for decorin in the aqueous humor outflow. *Matrix Biology.* 2021;97:1-19. doi: [10.1016/j.matbio.2021.02.002](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2021.02.002)
38. Tuerk C, Gold L. Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase. *Science.* 1990;249:505-510. doi: [10.1126/science.2200121](https://doi.org/10.1126/science.2200121)
39. Lin QY, Leng Y, Zhu XM, et al. Exosome-mediated aptamer S58 reduces fibrosis in a rat glaucoma filtration surgery model. *Int J Ophthalmol.* 2022;15:690-700.
40. Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2019;2:3-16. (In Russ.). [Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2019;2:3-16]. doi: [10.24411/2587-7836-2019-10040](https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040)
41. Martorana GM, Schaefer JL, Levine MA, et al. Sequential therapy with saratin, bevacizumab and ilomastat to prolong bleb function following glaucoma filtration surgery in a rabbit model. *PLOS ONE.* 2015;10(9):e0138054. doi: [10.1371/journal.pone.0138054](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138054)

■ Автор для переписки

Радайкина Мария Владимировна
Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского,
ул. Ново-Садовая, 158, г. Самара, Россия, 443068.

■ Corresponding Author

Mariya V. Radaykina
Address: Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital
n.a. T.I. Eroshevsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.

E-mail: masha1310@yandex.ru

УДК 616.71-74

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА ГРАНУЛИРОВАННОГО КОСТНОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ

Д.В. Мальчикова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Мальчикова Д.В. Предварительная подготовка гранулированного костнопластического материала для оптимизации репаративной регенерации костных дефектов челюстей. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(4):59-65. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.59-65

■ Сведения об авторе

Мальчикова Д.В. – аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. ORCID: 0000-0001-9077-2888
 E-mail: dvmalchikova@gmail.com

Рукопись получена: 04.05.2023

Рецензия получена: 28.10.2023

Решение о публикации: 29.10.2023

■ Аннотация

Цель – разработать метод подготовки гранулированного костнопластического материала (ГКМ) для использования в клинических условиях в целях оптимизации качества репаративного остеогенеза костных дефектов челюстей.

Материал и методы. Исследование выполнено *in vitro* на 9 образцах (по 3 образца в каждой группе исследования). В группе 1 интактные образцы – Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия). В группе 2 – Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия), но после двухэтапного воздействия на них дегазации и экстракции пыли по разработанному нами методу. В группе 3 в качестве контроля использовалась культура мезенхимально-стромальных клеток (МСК), полученных из пупочного канатика человека. Для оценки цитотоксичности разработанного нами метода были использованы МСК человека. Определяли пролиферативный индекс и скорость удвоения культуры. Топографический анализ поверхности образца проводили с помощью сканирующей электронной микроскопии. Для оценки скорости дегазации эксперимент проводился в трех повторностях. Фиксировали объем жидкости каждые 2,5 мин. Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Результаты. После проведения подготовки исследованных фракций ГКМ группы 2 методом дегазации и экстракции пыли выявлено уменьшение содержания крупнодисперсной и мелкодисперсной фракционной пыли на наружных и внутренних поверхностях пор и устьев межпоровых каналов и пустот во всех образцах. Фракция ГКМ, подготовленная к использованию методом дегазации и экстракции пыли, не оказывает токсического воздействия на рост и жизнеспособность клеточной культуры МСК человека.

Заключение. Предварительная подготовка ГКМ по разработанной нами методике дегазации и экстракции пыли в клинических условиях *ex tempore* значительно оптимизирует адсорбционные и дренажные свойства его фракции.

■ **Ключевые слова:** гранулированный костнопластический материал; дегазация; факторы роста кости; репаративный остеогенез, васкулогенез.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ГКМ – гранулированный костнопластический материал; МСК – мезенхимально-стромальная клетка; КДЧ – костный дефект челюсти; НКР – направленная костная регенерация; СЭМ – сканирующая электронная микроскопия.

PRE-TREATMENT OF GRANULAR OSTEOPLASTIC MATERIAL FOR IMPROVING THE REPARATIVE REGENERATION OF JAW BONE DEFECTS

Darya V. Malchikova

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Malchikova DV. Pre-treatment of granular osteoplastic material for improving the reparative regeneration of jaw bone defects. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(4):59-65. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.59-65

■ Information about author

Darya V. Malchikova – a postgraduate student of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry. ORCID: 0000-0001-9077-2888
 E-mail: dvmalchikova@gmail.com

Received: 04.05.2023

Revision Received: 28.10.2023

Accepted: 29.10.2023

Abstract

Aim – to develop a method for preliminary preparation of a granular osteoplastic material (GOM) for improving the quality of reparative osteogenesis of jaw bone defects that can be used in clinical setting.

Material and methods. The *in vitro* study was performed using 9 samples (3 samples in each study group). Group 1 included intact samples of grafting material Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Germany). In group 2, the samples of Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Germany) were subject to degassing and dust extraction in two stages using the original method developed by the author. In group 3, a culture of mesenchymal-stromal cells (MSC) obtained from the human umbilical cord was used as a control. The developed method was assessed for cytotoxicity using human MSC. The proliferative index and cell doubling time were registered. A topographic analysis of the sample surface was performed using scanning electron microscopy. To assess the rate of degassing, the experiment included three replicates. The fluid volume was recorded every 2.5 minute. For statistical data processing, we used SPSS 25.0 software (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Results. In Group 2, that included the samples of GOM fractions with the preliminary degassing and dust extraction, we revealed a decreased content of coarse and fine fraction dust on the outer and inner surfaces of the pores and mouths of interpore channels and voids in all samples. The granular osteoplastic material prepared for the use by the method of degassing and dust extraction proved to have no toxic effect on the growth and viability of human mesenchymal-stromal cells.

Conclusion. A preliminary preparation of GOM by the method of degassing and dust extraction developed by the author in clinical conditions *ex tempore* significantly optimizes the adsorption and drainage properties of the GOM fraction.

▪ **Keywords:** granular osteoplastic material; degassing; bone growth factors; reparative osteogenesis, vasculogenesis.

▪ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Для устранения костных дефектов челюстей (КДЧ) применяются костнопластические материалы. Считается, что «золотым стандартом» регенерации кости при критических размерах дефекта являются аутологичные костные трансплантаты [1, 2]. В то же время часто наблюдаются осложнения донорских участков [3]. Преодолеть недостатки аутологичных трансплантатов позволяет применение гранулированных костнопластических материалов (ГКМ) [4].

Основными требованиями, предъявляемыми к ГКМ, являются следующие: биосовместимость; контролируемая биоразлагаемость со скоростью элиминации, соответствующей темпу формирования новой костной ткани в месте дефекта; обеспечение трехмерной стабильности реконструкции; отсутствие цитотоксичности; способность инициировать процессы регенерации костной ткани [5].

ГКМ дают предсказуемые результаты лечения в процедурах направленной костной регенерации (НКР), поскольку обладают явными физическими преимуществами [6]. Их высокопористая структура с сообщающейся системой пор, макропоры, сквозные каналы, геометрия пор и топографические характеристики влияют на биологические свойства, такие как клеточная адгезия и пролиферация, а также остеогенная дифференцировка стволовых клеток и клеток-предшественников. Развитая система пор позволяет создать условия для поддержания пролиферации и дифференцировки клеток, обеспечивая возможность газообмена и циркуляции жидкостей [7].

Локальная геометрия поверхностей и трехмерная архитектура гранул ГКМ создают биологическую среду, которая по сравнению с плоскими поверхностями влияет на генетическую экспрессию и форму клеток, мигрирующих на имплантированный биоматериал, оказывает влияние на пространственно-временную организацию клеток и тканей [8, 9]. Искривление поверхности пористых материалов, асимметрия и наличие вогнутостей на их поверхностях повышают клеточную адгезию и выживание [10, 11].

ГКМ не только должны стимулировать остеобласты, рекрутировать их, но и участвовать в их механическом

кондиционировании [7]. Однако при производстве ГКМ образуется мелкодисперсная пыль, которая покрывает поверхности гранул, включая поверхности пор и устья каналов. Мелкодисперсная пыль изменяет геометрию пор и герметизирует отверстия каналов. В каналах образуются препятствия из пыли и воздушных пробок. Блокирование пространств каналов воздушными пробками и пылью уменьшает площадь доступных поверхностей ГКМ, препятствует соединению пор в единую дренажную систему и снижает адсорбционную емкость ГКМ, поэтому необходимо определить условия повышения дренажных возможностей ГКМ.

ЦЕЛЬ

Разработать метод подготовки ГКМ перед использованием в клинических условиях для оптимизации качества репаративной регенерации КДЧ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа с исходным материалом и клеточными культурами проходила в культуральном боксе в помещении класса С в стерильных условиях ламинаров (класс А) в центре «БиоТех» СамГМУ. Ростовые среды в процессе культивирования клеток регулярно контролировали на стерильность, контаминацию микоплазмами и вирусами, наличие грибковой флоры. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол №235 от 29.09.2021).

Исследование выполнено *in vitro* на 9 образцах (по 3 образца в каждой группе исследования). В группе 1 интактные образцы – Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия). В группе 2 – Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия), но после дегазации и экстракции пыли по разработанному нами методу [12].

Метод дегазации и экстракции пыли реализуется в 2 этапа. Первый этап – пассивная дегазация и экстракция пыли (удаление крупнодисперсной фракционной пыли и воздуха с поверхностей и пустот). Данный этап осуществляли в физиологическом растворе. В термостате температуру

физиологического раствора до $+37^{\circ}\text{C}$. В пробирку помещали фракцию ГKM, заливали физиологическим раствором в соотношении 1:2, где на каждый мл ГKM добавляли 2 мл физиологического раствора и инкубировали в термостате при температуре $+37^{\circ}\text{C}$. Через 20 минут отделяли фракцию ГKM от физиологического раствора с помощью пипеточного дозатора (дозатор механический одноканальный с переменным объемом 20–200 мкл). Второй этап – активная дегазация и экстракция (удаление мелкодисперсной фракционной пыли и остаточных газов из устьев межпоровых каналов и пустот). Согласно данным [13], фракцию ГKM заливали раствором лимонной кислоты (рН1) при $+37^{\circ}\text{C}$ на 10 минут. Насыщенный раствор кислоты готовили путем медленного добавления безводной лимонной кислоты к 50 мл дистиллированной воды с использованием магнитной мешалки (Microfix, JP Selecta) для перемешивания раствора. Добавление кристаллов лимонной кислоты проводили до получения рН 1, который определяли с помощью рН-метра. К каждому мл ГKM добавляли 2 мл лимонной кислоты с рН 1 и инкубировали при $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. После десяти минут нахождения ГKM в растворе лимонной кислоты запускали ультразвуковые генераторы и проводили активную дегазацию и экстракцию пыли в ультразвуковой ванне (УЗУ - 0,25, Россия) с частотой 18 кГц, мощностью 250 Вт и временем экспонирования 60 секунд. После обработки ультразвуком лимонную кислоту отделяли от материала с помощью пипеточного дозатора. Для удаления остатков кислоты фракцию ГKM помещали в физиологический раствор при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ и ультразвуковую ванну (УЗУ - 0,25, Россия) с частотой 18 кГц, мощностью 250 Вт и временем экспонирования 60 секунд.

В группе 3 использовали в качестве контроля культуру мезенхимально-стромальных клеток (МСК), полученных из пупочного канатика человека.

Анализ фракции ГKM, подготовленного по методу дегазации и экстракции пыли, на цитотоксичность

Для оценки цитотоксичности разработанного нами метода дегазации и экстракции пыли использовали МСК, полученные из пупочного канатика человека (донор №7000400025628), культуры 2-го пассажа. Жизнеспособность клеток при заморозке составляла 96%. Перед введением в эксперимент МСК размораживали на водяной бане при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 2,5 минуты. В условиях ламинарного шкафа KS-12 Herasafe (Thermo Scientific, США) МСК двукратно отмывали от криопротектора стерильным раствором фосфатно-солевого буфера (раствор Дальбекко (DPBS, «Биолот», Россия)). Жизнеспособность клеток перед введением в эксперимент составляла 94% в количестве 5,8 млн.

Образцы каждой группы помещали в культуральные чашки Петри 100 см² (SPL, Корея). В группах 1 и 2 на поверхность материала с помощью дозатора переменного объема переносили 500 000 клеток. В группе 3 использовали чашку Петри площадью 100 см² с таким же количеством посаженных клеток. Через 15 минут после введения клеточной суспензии в каждую культуральную чашку добавляли ростовую среду – α -MEM жидкая, с L-глутамином, стерильная («Биолот», Россия), 2mM L-глутамина (ООО

«Биолот», Россия). Образцы в среде помещали в CO₂ инкубатор СВ 210 (Binder, Германия) и инкубировали при стандартных условиях в течение 8 суток. Ежедневно проводился визуальный осмотр культуры и оценивалась морфология клеток. На восьмые сутки чашки трипсинизировались (раствор трипсина-ЭДТА («ПанЭко», Россия)), производилась дезагрегация клеток с пластика.

Для оценки жизнеспособности МСК в культуре использовали счетчик клеток Countess II FL Automated Cell Counter (Thermo Fisher Scientific, USA). Определяли пролиферативный индекс и скорость удвоения культуры. Оценку морфологии культивируемых клеток проводили в динамике на всех этапах культивирования с помощью микроскопа AXIO Observer A1 (Carl Zeiss, Германия).

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)

Фрагменты фракции ГKM 1 и 2 групп устанавливали на углеродную проводящую ленту с двойным покрытием, затем напыляли золотом с использованием UNICOAT 600T. Топографический анализ поверхности образца проводили с использованием сканирующего электронного микроскопа Tescan Vega с микроанализатором Inga Energy (TES-CAN, Чехия) в режиме обнаружения вторичных электронов. Рабочее расстояние корректировали для получения подходящего увеличения. Ускоряющее напряжение было установлено 30 кВ.

Фрагменты фракции ГKM 1 и 2 групп после культивирования фиксировали в 4% формальдегиде на фосфатном буфере Ph 7.0-7.4. Перед исследованием препараты высушивались естественным образом при комнатной температуре в течение 10 минут. Дополнительная химическая дегидратация не проводилась. Препараты устанавливали на алюминиевые столики и крепили с помощью двустороннего карбонового скотча (SPI, США), напыляли золотом в SPI-Module Sputter Coater (SPI, США), толщина слоя 5 нм. Анализировали в сканирующем двулучевом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D (FEI Company, США) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовали программное обеспечение: SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Для оценки скорости дегазации проводили эксперимент в трех повторностях. Фиксировали объем жидкости каждые 2,5 минуты. В интервале от 0 минут (начало дегазации) до 20 минут (окончание выхода пузырьков газа) в каждый изучаемый момент времени вычисляли среднее арифметическое оставшегося объема жидкости, его стандартное отклонение, ошибку средней, границы 95% доверительного интервала. Экспериментальные данные – 9 временных точек по 3 измерения в каждой, итого 27 пар наблюдений – с высокой степенью точности сглаживаются 4-параметрической логистической кривой, уравнение которой в общем виде следующее:

$$f(t) = d + (c-d) / (1 + \exp(-a(t-b))),$$

где:

$f(t)$ – процент от исходного объема жидкости; t – время в минутах; d – максимальный процент (без дегазации), в настоящем исследовании мы приняли его равным 100%; c – параметр, отражающий минимальный процент



Рисунок 1. ГКМ Cerabone на этапе пассивной дегазации и экстракции пыли.

Figure 1. GOM Cerabone at the stage of passive degassing and dust extraction.

исходного объема жидкости после завершения дегазации; а – параметр, отражающий скорость дегазации; b – параметр, характеризующий время, в которое происходит половинная дегазация.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Опытным путем мы установили, что на стадии пассивной дегазации при погружении фракции

ГКМ на 20 минут в физиологический раствор при +37°C из ГКМ происходит выделение пузырей газа и мелкодисперсной пыли (рисунок 1).

На рисунке 2 видно, что начальный спуск кривой наблюдается через 2,5 минуты после погружения ГКМ в физиологический раствор при +37°C, что соответствует уменьшению исходного объема жидкости и выделению

Таблица 1 / Table 1

Процент исходного объема жидкости в зависимости от времени: средние значения и их 95% доверительные интервалы

Percentage of initial fluid volume versus time: mean values and their 95% confidence intervals

Время, мин.	% исходного объема, средние значения	% исходного объема, нижняя граница 95% ДИ	% исходного объема, верхняя граница 95% ДИ
0,0	100,0	100,0	100,0
2,5	99,6	98,2	101,0
5,0	98,3	96,4	100,3
7,5	95,9	93,3	98,4
10,0	91,2	87,7	94,6
12,5	85,0	82,4	87,7
15,0	82,3	80,7	84,0
17,5	81,5	79,1	83,9
20,0	81,3	80,4	82,1

Таблица 2 / Table 2

Показатели жизнеспособности МСК в культуре, их пролиферативного индекса, скорости удвоения культуры и описательная статистика в виде средних и стандартных отклонений (M±SD)

Indicators of viability of mesenchymal-stromal cells in culture, their proliferative index, culture doubling rate and descriptive statistics in the form of mean and standard deviations (M±SD)

Группа	Количество посаженных клеток в 1 мл*10 ⁶	Жизнеспособность, %	Количество собранных клеток в 1 мл* 10 ⁶	Скорость удвоения в день
1	0,4	94,3	3,44 ± 0,29	0,4884 ± 0,2457
2	0,4	94,6	3,51 ± 0,38	0,5162 ± 0,1148
3	0,4	96,0	3,62 ± 0,24	0,5212 ± 0,2354

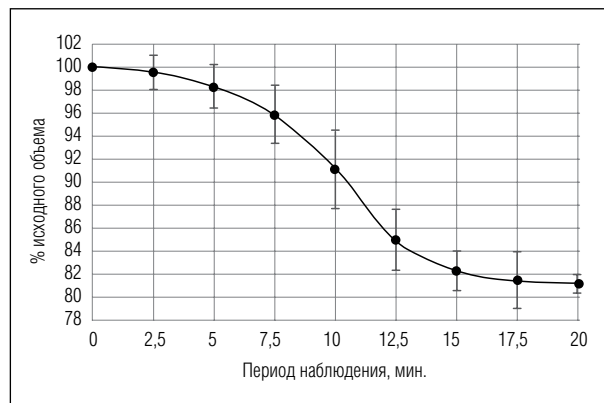


Рисунок 2. Этап пассивной дегазации и экстракции пыли ГКМ.

Figure 2. Stage of passive degassing and extraction of GOM dust.

пузырей газа из ГКМ. Наибольшее выделение пузырей газа происходит между 7,5 до 12,5 минуты. С 13 по 17 минуте образуется мелкодисперсная пыль в виде взвеси. Затем следует плато между 17,5 и 20 минутами, когда выделения пузырей газа выявлено не было.

Мы определили изменения исходного объема жидкости при дегазации и экстракции пыли, средние значения и их 95% доверительные интервалы (таблица 1).

В среде статпакета SPSS проведена аппроксимация наблюдаемых значений S-образной функцией – 4-параметрической логистической регрессией. Получены следующие значения регрессионных коэффициентов и их стандартных ошибок, отражающие параметры зависимости процента дегазации от времени: А 0,51±0,04; В 10,10±0,17; С 81,01±0,35.

Уравнение зависимости процента дегазации от времени t следующее:

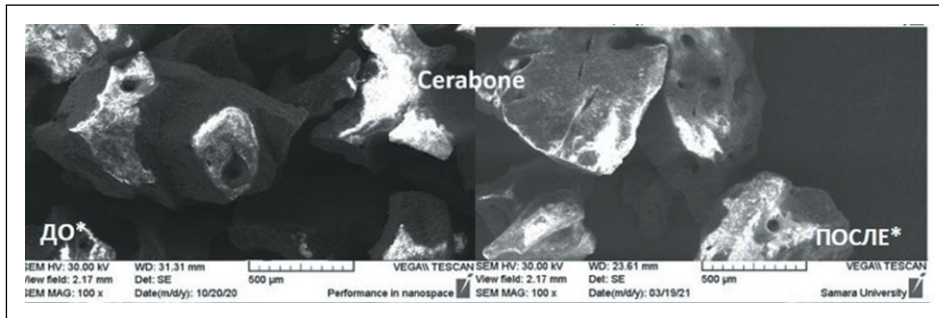
$$f(t) = 100 + (81,01 - 100) / (1 + \exp(-0,51(t - 10,10)))$$

Коэффициент детерминации построенной модели R²=99%, что характеризует ее как очень точную.

Согласно построенной математической модели процесса дегазации и экстракции пыли установлено, что через 10 минут происходит выход половины имеющегося в пустотах ГКМ газа, а через 20 минут от начала дегазации и экстракции пыли кривая выходит на плато.

СЭМ

Проведенный топографический анализ поверхности образцов 1 и 2 групп для определения площади наружных и внутренних поверхностей каналов и пор, объема пор и каналов, а также отношения пор к каналам в ГКМ позволил выявить, что исследуемые образцы Cerabone обладают сквозными каналами внутри частиц с распределением по размерам от 50 до 190 мкм.



Примечания. ДО * – поверхность исследованных ГКМ группы 1 без подготовки по методу дегазации и экстракции пыли. На наружных и внутренних поверхностях визуализируется крупнодисперсная и мелкодисперсная фракционная пыль. ПОСЛЕ * – поверхность исследованных ГКМ группы 2, подготовленных по методу дегазации и экстракции пыли. Наружные поверхности ГКМ освободились от крупнодисперсной фракционной пыли, внутренние поверхности пор и устьев межпоровых каналов и пустот – от мелкодисперсной пыли.

Рисунок 3. СЭМ-микрофотографии, Cerabone.

Figure 3. SEM micrographs, Cerabone.

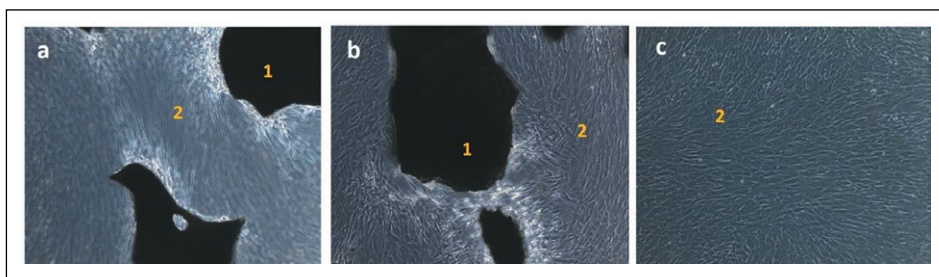


Рисунок 4. а – ГКМ Cerabone без подготовки по методу дегазации и экстракции пыли, группа 1; б – ГКМ Cerabone, подготовленный по методу дегазации и экстракции пыли, группа 2; с – контроль – группа 3. 1 – Cerabone, 2 – культивируемые МСК человека.

Figure 4. a – GOM Cerabone without preparation according to the protocol of degassing and dust extraction, group 1; b – the GOM Cerabone, prepared according to the protocol of degassing and dust extraction, group 2; c – control – group 3. 1 – Cerabone, 2 – cultured human MSC.

После проведения подготовки исследованных фракций ГКМ группы 2 методом дегазации и экстракции пыли мы выявили уменьшение содержания крупнодисперсной и мелкодисперсной фракционной пыли на наружных и внутренних поверхностях пор и устьев межпоровых каналов и пустот во всех образцах группы 2 (**рисунок 3**). Площадь свободных поверхностей пор и устьев сквозных пор увеличилась.

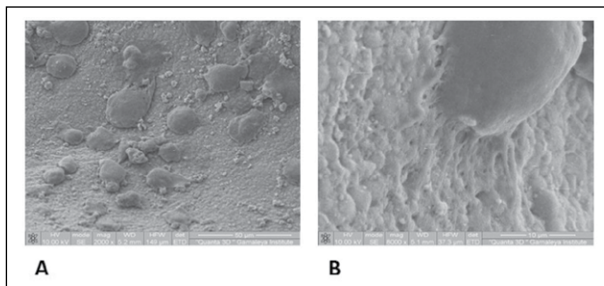


Рисунок 5. СЭМ. МСК человека, размещенные на ГКМ на культуральной среде *in vitro*. А. Прикрепление, миграция и пролиферация клеток на поверхности ГКМ, x2000; В. МСК через 8 дней после размещения на ГКМ, x8000.

Figure 5. SEM of MSC placed on GOM *in vitro* on a culture medium. A. Attachment, migration and proliferation of cells on the surface of the GOM, x2000; B. MSC 8 days after placement on the GOM, x8000.

Анализ фракции ГКМ, подготовленный по методу дегазации и экстракции пыли, на цитотоксичность

Исследование показателей жизнеспособности МСК человека в культуральной среде *in vitro* показало, что количество снятых клеток не имеет значительных расхождений в группах 1 и 2, группы 1 и 2 сопоставимы между собой и группой 3 (**таблица 2**).

На всем протяжении культивирования МСК имели типичную веретенообразную морфологию, края цитоплазмы ровные; признаков апоптоза отмечено не было. При микроскопическом исследовании в 1 и 2 группах отмечалось краевое прикрепление МСК к поверхностям гранул ГКМ (**рисунок 4**).

Таким образом, подготовленная к использованию фракция ГКМ по разработанному нами

методу дегазации и экстракции пыли не оказывает токсического воздействия на рост и жизнеспособность клеточной культуры МСК человека. Мы не выявили цитотоксического влияния на МСК человека, размещенные на фракции ГКМ и культивируемые *in vitro* (**рисунок 5**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ксеногенные ГКМ бычьего происхождения известны своей биосовместимостью, низкой скоростью резорбции или ее отсутствием, а также сходством с человеческой костью за счет сохраненной микроструктуры костного каркаса [14–16].

Мы использовали коммерчески доступный ксеногенный ГКМ Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия). Cerabone производится путем трехступенчатой температурной обработки, включая окончательное спекание при температуре >1200°C, в результате чего удаляются все органические соединения и потенциальные прионы, бактерии и вирусы. Кроме того, высокая температура спекания повышает кристалличность и стабильность объема [17, 18]. Сообщалось, что спеченный при высокой температуре Cerabone показал лучшую жизнеспособность клеток остеобластов человека и их метаболическую активность по сравнению с другими ГКМ бычьего происхождения, приготовленными при более низких температурах [19, 20].

Необходимым условием для оптимизации репаративного остеогенеза и увеличения площади поверхности фракции ГKM считается наличие макропор [21, 22]. Поры с большими размерами в диаметре улучшают диффузию кислорода во внутренние пространства ГKM, это повышает жизнеспособность клеток [23]. Считается, что бимодальное распределение пор со средним размером 38,3 мкм повышает эффективность посева клеток, жизнеспособности клеток и пролиферации [24].

Успех устранения костных дефектов челюстей методом направленной костной регенерации определяется способностью ГKM к прогрессивному клеточно-тканевому росту по всему объему.

Известно, что пролиферативная активность на поверхностях гранул при наличии пыли существенно снижается [25]. На этапах производственного цикла в каналах ГKM создаются препятствия из пыли и воздушных пробок. Эта физическая причина приводит к подавлению миграции факторов роста кости и продвижению внутрь фракции ГKM сосудов и волокнистых структур из реципиентного ложа и мягкотканного окружения. Сосудистая система является не только источником кислорода и питательных веществ, необходимых для остеогенной дифференцировки, но и несет с собой кроме биологически активных веществ еще и МСК, способные дифференцироваться в ангиогенные клетки [26, 27]. Ангиогенные источники клеток, такие как эндотелиальные клетки или остеопрогениторные клетки, являются центральным и основным источником неоваскуляризации, участвуют в васкулогенезе и могут стимулировать неогенез. Таким образом, недостаток кислорода и питательных веществ препятствует миграции клеток на расстояние более 500 мкм от поверхности гранул и снижает их выживаемость [28].

Следовательно, для повышения дренажных возможностей ГKM необходимо проводить подготовку фракции ГKM нашим методом дегазации и экстракции пыли. СЭМ показала, что после проведения дегазации и удаления производственной пыли на наружных и внутренних поверхностях гранул в порах и устьях каналов сквозных пор произошло уменьшение содержания крупнодисперсной и мелкодисперсной пыли. Таким образом, на этапе пассивной дегазации освобождаются наружные поверхности фракции ГKM от крупнодисперсной пыли и воздуха. На этапе активной дегазации освобождаются внутренние поверхности пор, сквозных пор и пустот гранул ГKM от мелкодисперсной пыли и остаточных газов. Ультразвук, используемый на этапе активной дегазации, создает эффект кавитации, который инициирует гидроудары на наружно-внутренних поверхностях гранул, неровности этих поверхностей приводят к возникновению интерференции и дифракции волн, в результате чего происходит выход газов и свободной мелкодисперсной пыли из гранул материала в омывающую жидкость. Наблюдается стабильный процесс удаления гидродинамических заслонок за счет объединения мелких воздушных пузырей в крупные с последующим их схлопыванием и выделением из пространств ГKM в омывающий раствор [29]. Очищенные поры и каналы сквозных пор увеличивают площадь контакта факторов роста кости

с внутренними поверхностями фракции ГKM компонентов микроциркуляторного русла и жидкости, клеточных элементов, мигрирующих с периферии реципиентного ложа в глубь ГKM.

Выводы

1. Предварительная подготовка ГKM по разработанной нами методике дегазации и экстракции пыли в клинических условиях *ex tempore* значительно оптимизирует адсорбционные и дренажные свойства фракции ГKM.

2. Увеличение соотношения площади свободных поверхностей к объему наружных и внутренних пространств фракции ГKM повышает диффузию тканевой жидкости и плазмы крови, оптимизирует фиксацию и миграцию клеток, создает условия для инвазии кровеносных сосудов и неогенеза в свободных пространствах фракции ГKM.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miron R, Hedbom E, Saulacic N, et al. Osteogenic potential of autogenous bone grafts harvested with four different surgical techniques. *J Dent Res*. 2011;90:1428-33. doi: 10.1177/0022034511422718
- Shalash M, Rahman H, Azim A, et al. Evaluation of horizontal ridge augmentation using beta tricalcium phosphate and demineralized bone matrix: a comparative study. *J Clin Exp Dent*. 2013;5(5):e253-9. doi: 10.4317/jced.51244
- Grabowski G, Cornett C. Bone graft and bone graft substitutes in spine surgery: current concepts and controversies. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21:51-60. doi: 10.5435/JAAOS-21-01-51
- Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20:124-33. doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01776.x
- Tsiourvas D, Sapalidis A, Papadopoulos T. Hydroxyapatite/chitosan-based porous three-dimensional scaffolds with complex geometries. *Mater Today Commun*. 2016;7:59-66. doi: 10.3390/molecules25204785
- Wang R, Lang N. Ridge preservation after tooth extraction. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23:147-56. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02560.x
- Bing W, Chengmin F, Yiming L, et al. Recent advances in biofunctional guided bone regeneration materials for repairing defective alveolar and maxillofacial bone: A review. *Japanese Dental Science Review*. 2022;58:233-248. doi: 10.1016/j.jdsr.2022.07.002
- Lee S, Choi B, Li J, et al. Comparison of corticocancellous block and particulate bone grafts in maxillary sinus floor augmentation for bone healing around dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(3):324-8. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.12.020
- Mohd A, Buenzli P. Modeling the Effect of Curvature on the Collective Behavior of Cells Growing New Tissue. *Biophysical Journal*. 2017;112:193-204. doi: 10.1016/j.bpj.2016.11.3203
- Mour M, Das D, Winkler T, et al. Advances in Porous Biomaterials for Dental and Orthopaedic Applications. *Materials*. 2010;3:2947-2974. doi: 10.3390/ma3052947
- Hegarty-Cremer S, Simpson M, Andersen T, et al. Modelling cell guidance and curvature control in evolving biological tissues. *J Theor Biol*. 2021;520:110658. doi: 10.1016/j.jtbi.2021.110658
- Slesarev OV, Bairicov IM, Malchikova DV, et al. *Method for degassing granular osteoconductive osteoplastic material.*

- Patent RUS №2758570 C1/29.10.2021. (In Russ.). [Слесарев О.В., Байриков И.М., Мальчикова Д.В., и др. *Способ дегазации гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала*. Патент РФ на изобретение №2758570 C1/ 29.10.2021]. Available at: <https://patent.ru/patent/RU2758570C1>
13. Shetty B, Dinesh A, Seshan H. Comparative effects of tetracyclines and citric acid on dentin root surface of periodontally involved human teeth: A scanning electron microscope study. *J Indian Soc Periodontol*. 2008;12(1):8-15. doi: 10.4103/0972-124X.44090
 14. Klein M, Kämmerer P, Götz H, et al. Long-term bony integration and resorption kinetics of a xenogeneic bone substitute after sinus floor augmentation: histomorphometric analyses of human biopsy specimens. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2013;33:101-110. doi: 10.11607/prd.1469
 15. Dau M, Kämmerer P, Henkel K, et al. Bone formation in mono cortical mandibular critical size defects after augmentation with two synthetic nanostructured and one xenogenous hydroxyapatite bone substitute - *in vivo* animal study. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27:597-603. doi: 10.1111/clr.12628
 16. Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res*. 2018;62:152-161. doi: 10.1016/j.jpor.2017.08.010
 17. Kusrini E, Sontang M. Characterization of x-ray diffraction and electron spin resonance: effects of sintering time and temperature on bovine hydroxyapatite. *Radiat Phys Chem*. 2012;81:118-125. doi: 10.1016/j.radphyschem.2011.10.006
 18. Riachi F, Naaman N, Tabarani C, et al. Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment. *Int J Dentis*. 2012;737262. doi: 10.1155/2012/737262
 19. Kyyak S, Blatt S, Schiegnitz E, et al. Activation of human osteoblasts via different bovine bone substitute materials with and without injectable platelet rich fibrin *in vitro*. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:71. doi: 10.3389/fbioe.2021.599224
 20. Rajkovski B, Jaunich M, Beuer F, et al. Hydrophilicity, Viscoelastic, and Physicochemical Properties Variations in Dental Bone Grafting Substitutes. *Materials*. 2018;11:215. doi: 10.3390/ma11020215
 21. Bertazzo S, Zambuzzi W, Campos D, et al. Hydroxyapatite surface solubility and effect on cell adhesion. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010;78(2):177-84. doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.02.027
 22. Cyster L, Grant D, Howdle S, et al. The influence of dispersant concentration on the pore morphology of hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2005;26(7):697-702. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.03.017
 23. Zambuzzi W, Oliveira R, Pereira F, et al. Rat subcutaneous tissue response to macrogranular porous anorganic bovine bone graft. *Braz Dent J*. 2006;17(4):274-8. doi: 10.1590/s0103-64402006000400002
 24. Salerno A, Guarnieri D, Iannone M, et al. Effect of micro- and macroporosity of bone tissue three-dimensional-poly(epsilon-caprolactone) scaffold on human mesenchymal stem cells invasion, proliferation, and differentiation *in vitro*. *Tissue Eng Part A*. 2010;16(8):2661-73. doi: 10.1089/ten.tea.2009.0494
 25. Turco G, Porrelli D, Marsich E, et al. Three-Dimensional Bone Substitutes for Oral and Maxillofacial Surgery: Biological and Structural Characterization. *J Funct Biomater*. 2018;9(4). doi: 10.3390/jfb9040062
 26. Tian T, Zhang T, Lin Y, et al. Cai. Vascularization in Craniofacial Bone Tissue Engineering. *Journal of Dental Research*. 2018;97(9): 969-976. doi: 10.1177/0022034518767120
 27. Helder M, Bravenboer N, BruGOMenkate C, et al. Bone Tissue Regeneration in the Oral and Maxillofacial Region: A Review on the Application of Stem Cells and New Strategies to Improve Vascularization. Hindawi. *Stem Cells International*. 2019;6279721:15. doi: 10.1155/2019/6279721
 28. Fernandez G, Keller L, Idoux-Gillet Y, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *Journal of Tissue Engineering*. 2018;9:18. doi: 10.1177/2041731418776819
 29. Hu Y, Jiang R, Li X, et al. Effect of Ultrasonic-Assisted Casting on the Hydrogen and Lithium Content of Al-Li Alloy. *Materials*. 2022;15(3):1081. doi: 10.3390/ma15031081

■ Автор для переписки

Мальчикова Дарья Вячеславовна
 Адрес: Самарский государственный университет,
 ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Darya V. Malchikova
 Address: Samara State Medical University,
 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: dvmalchikova@gmail.com

УДК 615.322

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОПОЛЯ БЕЛОГО (*POPULUS ALBA* L.) И ТОПОЛЯ ЧЕРНОГО (*POPULUS NIGRA* L.)

А.А. Косенко, А.В. Куркина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Косенко А.А., Куркина А.В. Сравнительное фитохимическое исследование тополя белого (*Populus alba* L.) и тополя черного (*Populus nigra* L.). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(4):66-71. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.66-71

▪ Сведения об авторах

Косенко А.А. – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологий. ORCID: 0000-0003-3402-4302

E-mail: a.a.kosenko@samsmu.ru

Куркина А.В. – д-р фарм. наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологий.

ORCID: 0000-0002-5028-9186 E-mail: a.v.kurkina@samsmu.ru

Рукопись получена: 01.11.2022

Рецензия получена: 17.10.2023

Решение о публикации: 20.10.2023

▪ Аннотация

Цель – сравнительное фитохимическое исследование листьев, почек, побегов, коры двух представителей рода Тополь – тополя белого и тополя черного.

Материал и методы. В качестве объектов исследования использованы листья, побеги, почки, кора тополя черного (*Populus nigra* L.), тополя белого (*Populus alba* L.), а также стандартные образцы (СО). Метод тонкослойной хроматографии осуществлялся на пластинках «Сорбфил-ПТСХ-АФ-А-УФ» в системах н-бутанол–уксусная кислота–вода (4:1:2) и хлороформ–этиловый спирт–вода (25:18:2). Метод спектрофотометрии осуществлялся на спектрофотометре марки Specord 40 (Analytik Jena) в кюветках толщиной слоя 10 мм в диапазоне волн от 190 до 500 нм. Раствор сравнения – спирт этиловый 96% концентрации.

Результаты. В извлечениях листьев данных видов тополя обнаружено наличие рутина и других фенольных соединений. В почках, побегах и коре обнаружены пиностробин и пиноцембрин, а также фенольные вещества. Батохромный сдвиг длинноволновой полосы в ультрафиолетовых спектрах растворов исследуемых извлечений свидетельствует о наличии флавоноидов.

Заключение. Во всех случаях наибольший вклад в кривые поглощения спектров вносят флавоноиды, в частности, флаваноны (пиноцембрин, пиностробин и др.), а также фенилпропаноиды (кофейная кислота и другие коричные кислоты). В листьях, побегах и почках растения содержатся вещества фенольной природы, в том числе флавоноиды. Состав коры тополя белого представлен в основном фенольными соединениями – фенилпропаноидами и простыми фенолами.

▪ **Ключевые слова:** тополь белый, *Populus alba*, *Populus nigra*, почки, листья, кора, побеги, фенольные соединения, флавоноиды, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия.

▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

A COMPARATIVE PHYTOCHEMICAL STUDY OF WHITE POPLAR (*POPULUS ALBA* L.) AND BLACK POPLAR (*POPULUS NIGRA* L.)

Anna A. Kosenko, Anna V. Kurkina

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Kosenko AA, Kurkina AV. A comparative phytochemical study of white poplar (*Populus alba* L.) and black poplar (*Populus nigra* L.). *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(4):66-71. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.66-71

▪ Information about authors

Anna A. Kosenko – a postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology with a course of Biotechnologies.

ORCID: 0000-0003-3402-4302 E-mail: a.a.kosenko@samsmu.ru

Anna V. Kurkina – PhD, Associate professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course of Biotechnologies.

ORCID: 0000-0002-5028-9186 E-mail: a.v.kurkina@samsmu.ru

Received: 01.11.2022

Revision Received: 17.10.2023

Accepted: 20.10.2023

▪ Abstract

Aim – to conduct a comparative phytochemical study of leaves, wood buds, shoots, bark of two representatives of the genus poplar – white poplar and black poplar.

Material and methods. For the experiment, we have chosen leaves, wood shoots, buds, bark of black poplar (*Populus nigra* L.), white poplar (*Populus alba* L.) and also reference standards (RS). The thin-layer chromatography was carried out on the plates Sorbfil-PTSH-AF-A-UV in the systems n-butanol-acetic acid-water (4:1:2) and chloroform-ethyl alcohol-water (25:18:2). The spectrophotometry was carried out on a Specord 40 spectrophotometer (Analytik Jena) in cuvettes with a layer thickness of 10 mm in the wavelength range from 190 to 500 nm. The comparison solution was ethyl alcohol of 96% concentration.

Results. In the water-alcohol extracts of the leaves of poplar species the presence of rutin and other phenolic compounds was detected. Pinostrobin and pinocembrin were observed in wood shoots, buds and bark of the plants. The bathochromic shift of the long-wavelength line in the ultraviolet spectra of the studied extracts solutions indicated the presence of flavonoids.

Conclusion. In all cases, flavonoids made the greatest contribution to the absorption curves of the spectra, in particular: flavanones (pinocembrin, pinostrobin, and others), and phenylpropanoids (caffeic acid and other cinnamic acids). The leaves, wood shoots and buds of the plants contained substances of a phenolic nature, including flavonoids. The composition of the bark of the white poplar was mainly represented by phenolic compounds – phenylpropanoids and simple phenols.

■ **Keywords:** white poplar, *Populus alba*, *Populus nigra*, buds, leaves, bark, wood shoots, phenolic compounds, flavonoids, thin-layer chromatography, spectrophotometry.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации насчитывается около 20 видов тополя, но лишь некоторые виды являются фармакопейными: тополь черный (*Populus nigra* L.), тополь канадский (*Populus deltoides* Marsh.), тополь душистый (*Populus suaveolens* Fisch.), тополь лавролиственный (*Populus laurifolia* Ledeb.) и тополь бальзамический (*Populus balsamifera* L.). Государственная фармакопея РФ XIV издания содержит фармакопейную статью на почки вышеперечисленных видов тополя (ФС.2.5.0042.15) [1–3]. Химический состав почек достаточно разнообразен: сырье содержит около 30% флавоноидов – пиностробин, пиноцембрин, пинобаксин, альпинин, хризин, тектохризин, апигенин, изальпинин, кемпферол, кверцетин – всего выделено из почек тополя свыше 20 флавоноидов, а также фенилпропаноиды, прежде всего коричные кислоты (п-кумаровая, кофейная, коричная, феруловая и др.) [4–10]. Ко второй группе биологически активных веществ относится эфирное масло около 0,5–2,0%, представленное терпеноидами [4, 5, 8, 11, 12]. К сопутствующим веществам относятся простые фенолы – производные салицилового спирта, а также фенолкарбоновые кислоты и смола [1, 3, 13, 14].

Наиболее характерными флавоноидами почек тополя, имеющими диагностическое значение для видов рода Тополь, являются флаваноны – пиностробин (5-гидрокси-7-метоксифлаванон) и пиноцембрин (5,7-дигидрокси-флаванон) [1, 2, 4, 13, 15,16] (рисунок 1). Именно данные вещества определяют характер кривой поглощения ультрафиолетовых (УФ) спектров экстрактов почек видов рода *Populus* [1, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 17, 18].

Препараты на основе почек тополя применяют как противогрибковые, противовоспалительные, антисептические, антиоксидантные и ранозаживляющие средства при инфекционных и гнойно-воспалительных поражениях кожи и мягких тканей как в нашей стране, так и за рубежом [1, 3, 8, 19, 20]. В настоящее время зарубежными учеными также изучается противораковая активность и использование экстрактов тополя в офтальмологической и стоматологической практике [16, 21–24].

Однако существуют современные литературные данные о том, что другие виды тополя обладают антимикробными свойствами, обусловленными фенольными соединениями, в частности, флавоноидами и фенилпропаноидами.

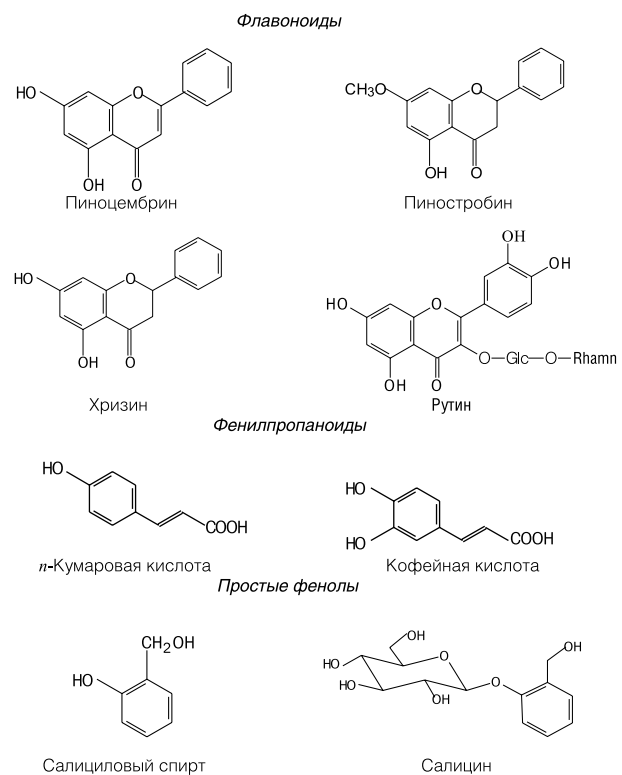
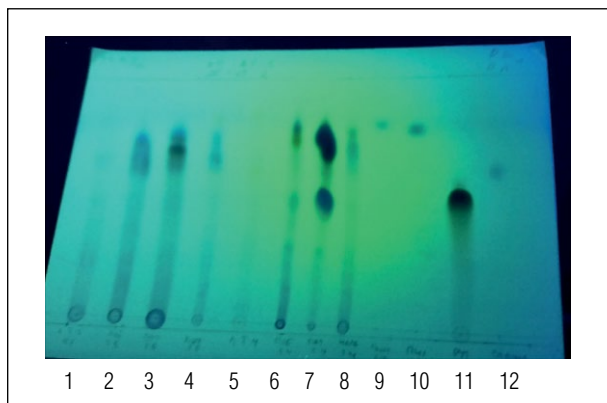


Рисунок 1. Химические структуры важнейших фенольных биологически активных соединений.

Figure 1. Chemical structures of the most important phenolic biologically active compounds.

Таким видом может выступать тополь белый, для которого имеются сведения о содержании действующих веществ, в частности, флавоноидов в коре, листьях и почках тополя белого [5, 8, 9, 13, 14, 17]. В этом отношении представляют фармакологический интерес и побего видов рода Тополь.

Тополь серебристый (белый) (*Populus alba* L.) – древесное растение высотой 18–35 м с широкой кроной и очень светлой в молодости гладкой, у старых деревьев зеленовато-серой с неглубокими трещинами корой [5]. Почки, листья, побеги и кора тополя белого содержат флавоноиды (пиностробин, пиноцембрин, рутин) и другие фенольные соединения, в том числе салицин. На наш взгляд, для анализа флавоноидов и других фенольных соединений видов рода Тополь в сырье возможными методами являются



Обозначения: 1 – листья тополя белого; 2 – побеги тополя белого; 3 – почки тополя белого; 4 – кора тополя белого; 5 – листья тополя черного; 6 – побеги тополя черного; 7 – почки тополя черного; 8 – кора тополя черного; 9 – СО пиностробин; 10 – СО пиноцембрин; 11 – СО рутин; 12 – СО салицин.
Designations: 1 – white poplar leaves; 2 – white poplar wood shoots; 3 – white poplar buds; 4 – white poplar bark; 5 – black poplar leaves; 6 – black poplar wood shoots; 7 – black poplar buds; 8 – black poplar bark; 9 – RS pinostrobin; 10 – RS pinocembrin; 11 – RS rutin; 12 – RS salicin.

Рисунок 2. ТСХ-хроматограмма водно-спиртовых извлечений тополя белого и тополя черного. Хроматографическая система: хлороформ–этиловый спирт–вода (25:18:2), детекция при 254 нм.

Figure 2. TLC-chromatogram of water-ethanol extracts of white poplar and black poplar. Chromatographic system: chloroform-ethanol-water (25:18:2), detection at 254 nm.

тонкослойная хроматография, УФ-спектрофотометрия и высокоэффективная жидкостная хроматография.

ЦЕЛЬ

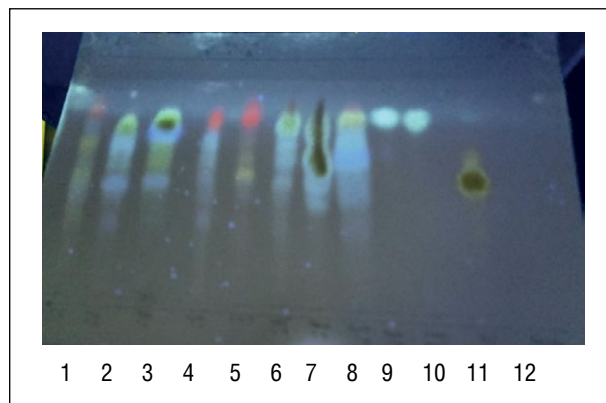
Сравнительное фитохимическое исследование листьев, почек, побегов, коры двух представителей рода Тополь – тополя белого и тополя черного.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами были собраны листья, побеги, почки, кора тополя белого и тополя черного вблизи поселка Алексеевка Самарской области в мае – октябре 2022 года. Собранный материал был высушен в помещении без прямых солнечных лучей.

Метод тонкослойной хроматографии осуществлялся на пластинках «Сорбфил-ПТСХ-АФ-А-УФ» в системах н-бутанол–уксусная кислота–вода (4:1:2) и хлороформ–этиловый спирт–вода (25:18:2). После хроматографирования пластинки высушивали на воздухе, просматривали в видимом свете, в УФ-свете при длине волны 254 и 366 нм. Далее хроматограммы проявляли спиртовым раствором алюминия хлорида и щелочным раствором диазобензолсульфо кислоты, позволяющими обнаружить фенольные соединения, включая флавоноиды. В качестве растворов сравнения использовали стандартные образцы (СО) пиностробина, пиноцембрин, рутина, салицина.

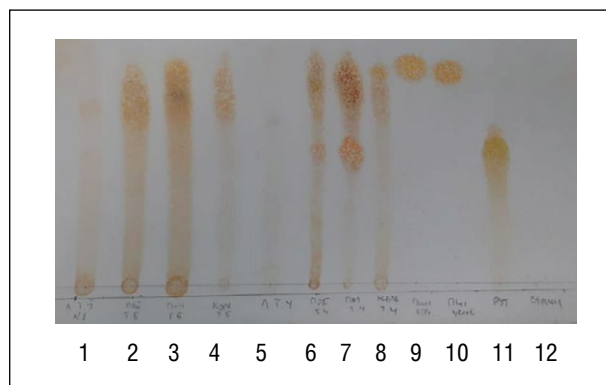
Метод спектрофотометрии осуществлялся на спектрофотометре марки Specord 40 (Analytik Jena) в кюветах толщиной слоя 10 мм в диапазоне волн от 190 до 500 нм. Раствор сравнения – спирт этиловый 96% концентрации.



Обозначения: см. рисунок 2.
Designations: see Figure 2.

Рисунок 3. ТСХ-хроматограмма водно-спиртовых извлечений тополя белого и тополя черного. Хроматографическая система: хлороформ–этиловый спирт–вода (25:18:2). Обработка спиртовым раствором алюминия хлорида, детекция при 366 нм.

Figure 3. TLC-chromatogram of water-ethanol extracts of white poplar and black poplar. Chromatographic system: chloroform-ethanol-water (25:18:2). Treatment with an ethanolic solution of aluminum chloride, detection at 366 nm.



Обозначения: см. рисунок 2.
Designations: see Figure 2.

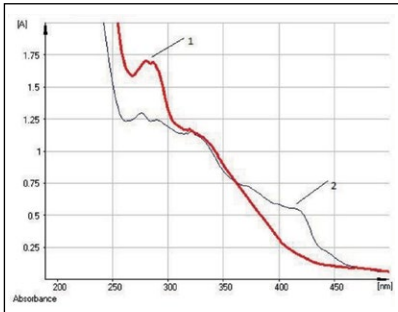
Рисунок 4. ТСХ-хроматограмма водно-спиртовых извлечений тополя белого и тополя черного. Хроматографическая система: хлороформ–этиловый спирт–вода (25:18:2), обработка раствором диазобензолсульфо кислоты.

Figure 4. TLC-chromatogram of water-ethanol extracts of white poplar and black poplar. Chromatographic system: chloroform-ethanol-water (25:18:2), detection after the processing with diazobenzenesulfonic acid.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что компонентный состав варьирует в зависимости от видов сырья (листья, побеги, почки, кора), так и от вида тополя. Так, для побегов, листьев и побегов обоих видов характерным является наличие флавоноидов пиностробина, пиноцембрин и рутина, тогда как в коре исследуемых растений в основном преобладают фенилпропаноиды, в частности, гидроксикоричные кислоты (рисунки 2-3).

Сравнительное исследование извлечений из побегов и почек, а также коры анализируемых растений методом

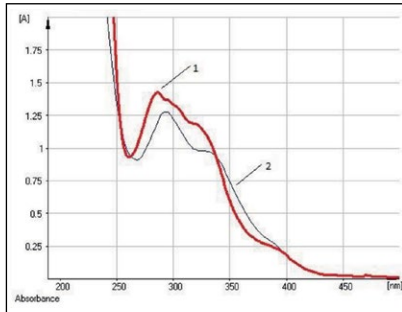


Обозначения: 1 – извлечение из листьев тополя белого; 2 – извлечение из листьев тополя черного.

Designations: 1 – extraction from the leaves of white poplar; 2 – extraction from the leaves of black poplar.

Рисунок 5. Электронные спектры водно-спиртовых извлечений из листьев тополя белого (1) и тополя черного (2).

Figure 5. Electronic spectra of water-ethanol extracts from the leaves of white poplar (1) and black poplar (2).

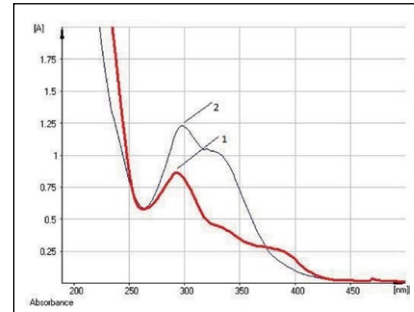


Обозначения: 1 – извлечение из побегов тополя белого; 2 – извлечение из побегов тополя черного.

Designations: 1 – extraction from white poplar shoots; 2 – extraction from black poplar shoots.

Рисунок 6. Электронные спектры водно-спиртовых извлечений из побегов тополя белого (1) и тополя черного (2).

Figure 6. Electronic spectra of water-ethanol extracts from wood shoots of white poplar (1) and black poplar (2).

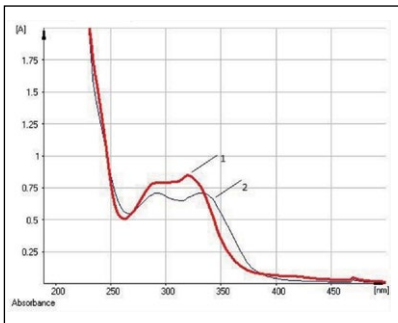


Обозначения: 1 – извлечение из почек тополя белого; 2 – извлечение из почек тополя черного.

Designations: 1 – extraction from the buds of white poplar; 2 – extraction from the buds of black poplar.

Рисунок 7. Электронные спектры водно-спиртовых извлечений из почек тополя белого (1) и тополя черного (2).

Figure 7. Electronic spectra of water-ethanol extracts from the buds of white poplar (1) and black poplar (2).

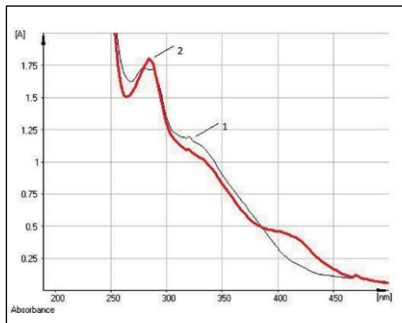


Обозначения: 1 – извлечение из коры тополя белого; 2 – извлечение из коры тополя черного.

Designations: 1 – extraction from the bark of white poplar; 2 – extraction from the bark of black poplar.

Рисунок 8. Электронные спектры водно-спиртовых извлечений из коры тополя белого (1) и тополя черного (2).

Figure 8. Electronic spectra of water-ethanol extracts from the bark of white poplar (1) and black poplar (2).

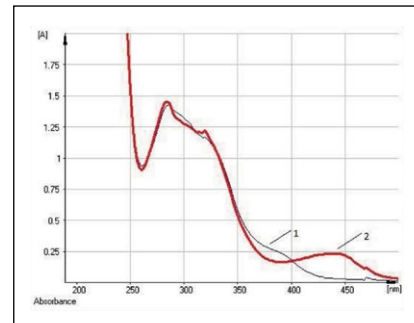


Обозначения: 1 – исходное извлечение; 2 – извлечение в присутствии $AlCl_3$.

Designations: 1 – initial extraction; 2 – extraction in the presence of $AlCl_3$.

Рисунок 9. Электронные спектры водно-спиртовых извлечений из листьев тополя белого.

Figure 9. Electronic spectra of water-ethanol extracts from leaves of white poplar.



Обозначения: 1 – исходное извлечение; 2 – извлечение в присутствии $AlCl_3$.

Designations: 1 – initial extraction; 2 – extraction in the presence of $AlCl_3$.

Рисунок 10. Электронные спектры водно-спиртовых извлечений из побегов тополя белого.

Figure 10. Electronic spectra of water-ethanol extracts from wood shoots of white poplar.

ТСХ-анализа показало (**рисунок 4**) на наличие пятен желто-оранжевого цвета (пиностробин) на уровне SO пиностробина (R_f около 0,8) и оранжевых пятен (пиноцембрин) с величиной R_f около 0,7. В листьях обнаруживается пятно желто-зеленого цвета на уровне пятна SO рутина. Кроме того, на хроматограммах присутствуют и другие пятна, соответствующие веществам фенольной природы.

Сравнительное исследование электронных спектров водно-спиртовых извлечений из листьев, побегов, почек и коры тополя белого и тополя черного показывает (**рисунки 5–8**), что характер кривых поглощения соответствующих органов имеет общие признаки: максимум поглощения около 290 нм, характерный для флаванонов (пиноцембрин и пиностробин) и флаванонолов, и «плечо», или максимум поглощения, около 330 нм (в случае

водно-спиртового извлечения из коры), обусловленные гидроокискоричными кислотами, в частности, кофейной кислотой (фенилпропаноиды).

Сравнительное исследование электронных спектров водно-спиртовых извлечений из различных органов тополя белого в условиях реакции комплексообразования с раствором алюминия хлорида показывает (**рисунки 9–12**), что в УФ-спектрах водно-спиртовых извлечений из листьев, побегов, почек и коры данного растения наблюдается батохромный сдвиг длинноволновой полосы, что свидетельствует о наличии флавоноидов. При этом различия заключаются в том, что в электронном спектре водно-спиртового извлечения из листьев тополя белого наблюдается «плечо» в области 410 нм, что свидетельствует о преобладании гликозидов флавонолов, в частности,

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Braslavsky VB. *Willow, poplar and propolis in medicine and pharmacy*. Samara, 2012. (In Russ.). [Браславский В.Б. Ива, тополь и прополис в медицине и фармации. Самара, 2012].
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 4. M., 2018. (In Russ.). [Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 4. М., 2018]. Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>
3. Kurkin VA. *Pharmacognosy*. Samara, 2020:372-377. (In Russ.). [Куркин В.А. Фармакогнозия. Самара, 2020:372-377].
4. Kurkin VA, Kupriyanova EA, Daeva ED, Kadencev VI. Components of *Populus nigra* leaves. *Chemistry of natural compounds*. 2020;56:137-138. (In Russ.). [Куркин В.А., Куприянова Е.А., Даева Е.Д., Каденцев В.И. Компоненты листьев *Populus nigra*. *Химия природных соединений*. 2020;56:137-138]. doi: [10.1007/s10600-020-02964-w](https://doi.org/10.1007/s10600-020-02964-w)
5. Kurkin VA, Kupriyanova EA. Comparative study of flavonoid composition of leaves of pharmacopoeial species of the genus *Populus*. *Chemistry of plant raw materials*. 2020;1:117-124. (In Russ.). [Куркин В.А., Куприянова Е.А. Сравнительное исследование флавоноидного состава листьев фармакопейных видов рода *Populus*. *Химия растительного сырья*. 2020;1:117-124]. doi: [10.14258/jcprm.2020015818](https://doi.org/10.14258/jcprm.2020015818)
6. Kurkin VA, Zapesochnaya GG, Braslavskij VB. Flavonoids in buds of *Populus balsamifera*. *Chemistry of natural compounds*. 1990;(2):272-273. (In Russ.). [Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Браславский В.Б. Флавоноиды почек *Populus balsamifera*. *Химия природных соединений*. 1990;2:272-273]. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00607554>
7. Kurkin VA, Braslavskij VB, Zapesochnaya GG, Tolkachev VO. Flavonoids in buds *Populus deltoides*. *Chemistry of natural compounds*. 1990;4:548-550. (In Russ.). [Куркин В.А., Браславский В.Б., Запесочная Г.Г., Толкачев В.О. Флавоноиды почек *Populus deltoides*. *Химия природных соединений*. 1990;4:548-550]. doi: [10.1007/BF00599013](https://doi.org/10.1007/BF00599013)
8. Kurkin VA, Zapesochnaya GG, Braslavskij VB. Standardization of raw materials and preparations of poplar and propolis. *Pharmacy*. 2009;57(4):53-56. (In Russ.). [Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Браславский В.Б. Стандартизация сырья и препаратов тополя и прополиса. *Фармация*. 2009;57(4):53-56].
9. Kupriyanova EA. *Comparative pharmacognostic study of representatives of the genus Poplar (Populus L.)* [dissertation]. Samara, 2020. (In Russ.). [Куприянова Е.А. Сравнительное фармакогностическое исследование представителей рода Тополь (*Populus L.*). Дис. ...канд. фарм. наук. Самара, 2020]. Available at: <https://samsmu.ru/files/referats/2020/kupriyanova/dissertation.pdf>
10. Kurkin VA, Kupriyanova EA. The Phytochemical Study of the *Populus nigra* L. Leaves. *Res J Pharm Technol*. 2021;14(8):4192-4196. doi: [10.52711/0974-360X.2021.00726](https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00726)
11. Kupriyanova EA, Kurkin VA. The development of approaches to standardization of the *Populus nigra* leaves. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2018;5-6:17-22. (In Russ.). [Куприянова Е.А., Куркин В.А. Разработка подходов к стандартизации листьев тополя черного. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;5-6:17-22]. doi: [10.17816/2072-2354.2018.18.3.17-21](https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.17-21)
12. Kupriyanova EA, Kurkin VA. The study of the composition of phenolic compounds of the *Populus nigra* leaves. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2019;5-6:128-131. (In Russ.). [Куприянова Е.А., Куркин В.А. Изучение состава фенольных соединений листьев тополя черного. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2019;5-6:128-131]. doi: [10.17816/2072-2354.2019.19.3.128-134](https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.3.128-134)
13. *Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use; Paeoniaceae family*. L., 1986:105-114. (In Russ.). [Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Раеониасеae – *Thymelaeaceae*. Л., 1986:105-114].
14. Nassima B, Nassima B, Riadh K. Antimicrobial and antibiofilm activities of phenolic compounds extracted from *Populus nigra* and *Populus alba* buds (Algeria). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;55:e18114. doi: [10.1590/s2175-97902019000218114](https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000218114)
15. Kurkina AV. *Flavonoids of pharmacopoeia plants*. Samara, 2012. (In Russ.). [Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений. Самара, 2012].
16. Vardar-Ünlü G. Composition and in vitro antimicrobial activity of *Populus* buds and poplar-type propolis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2008;24(7):1011-1017. doi: [10.1007/s11274-007-9566-5](https://doi.org/10.1007/s11274-007-9566-5)
17. Poblocka-Olech L, Migas P, Krauze-Baranowska M. TLC determination of some flavanones in the buds of different genus *Populus* species and hybrids. *Acta Pharm*. 2018;68(2):199-210. doi: [10.2478/acph-2018-0018](https://doi.org/10.2478/acph-2018-0018)
18. Singh S, Meena A, Luqman S, Meena A. Acacetin and pinostrobin as a promising inhibitor of cancer-associated protein kinases. *Food Chem Toxicol*. 2021;151:112091. doi: [10.1016/j.fct.2021.112091](https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112091)
19. Kupriyanova EA, Kurkin VA, Ryzhov VM, et al. Antimicrobial activity of infusions of buds and shoots of black poplar. *Pharmacy*. 2019;68(3):44-48. (In Russ.). [Куприянова Е.А., Куркин В.А., Рыжов В.М., и др. Антимикробная активность настоек почек и побегов тополя черного. *Фармация*. 2019;68(3):44-48]. doi: [10.29296/25419218-2019-03-08](https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-08)
20. Kupriyanova EA, Kurkin VA, Ryzhov VM, et al. Comparative study of the antibacterial activity of extracts from the leaves of black poplar in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis. *Bulletin of the VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2019;4:88-93. (In Russ.). [Куприянова Е.А., Куркин В.А., Рыжов В.М., и др. Сравнительное изучение антибактериальной активности извлечений из листьев тополя черного в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом. *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2019;4:88-93]. doi: [10/29296/25419218-2019-03-08](https://doi.org/10/29296/25419218-2019-03-08)
21. Adekenov SM, Zhabayeva AN, Itzhanova KI, et al. Development of the composition and technology of a new dental gel with anti-inflammatory and antimicrobial action. *Eurasian Chemical-Technological Journal*. 2020;22(2):117-122. doi: [10.18321/ectj958](https://doi.org/10.18321/ectj958)
22. Kis B, Avram S, Pavel IZ, et al. Recent advances regarding the phytochemical and therapeutic uses of *Populus nigra* L. buds. *Plants (Basel)*. 2020;9(11):1464. doi: [10.3390/plants9111464](https://doi.org/10.3390/plants9111464)
23. Poblocka-Olech L, Inkielewicz-Stepniak I, Krauze-Baranowska M. Anti-inflammatory and antioxidative effects of the buds from different species of *Populus* in human gingival fibroblast cells: Role of bioflavonones. *Phytomedicine*. 2019;56:1-9. doi: [10.1016/j.phymed.2018.08.015](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.015)
24. Stanciauskaite M, Marksa M, Ivanauskas L, et al. Ophthalmic in situ gels with balsam poplar buds extract: Formulation, rheological characterization, and quality evaluation. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):953. doi: [10.3390/pharmaceutics13070953](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070953)

■ Автор для переписки

Куркина Анна Владимировна
 Адрес: Самарский государственный университет,
 ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Anna V. Kurkina
 Address: Samara State Medical University,
 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: a.v.kurkina@samsmu.ru

УДК 615.322:582.736

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ТРАВЫ АСТРАГАЛА БЕЛОСТЕБЕЛЬНОГО (*ASTRAGALUS ALBICAULIS* DC)

Т.А. Позднякова¹, Р.А. Бубенчиков²

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» Минобрнауки России (Орел, Россия)

²АО «Научно-производственное объединение «Микроген» Минздрава России (Москва, Россия)

Для цитирования: Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Изучение полисахаридов травы астрагала белостебельного (*Astragalus albicaulis* DC). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(3):72-76. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.72-76

■ Сведения об авторах

Позднякова Т.А. – канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации.

ORCID: 0000-0002-6058-6619 E-mail: pozdnyakova.tatyana.72@mail.ru

Бубенчиков Р.А. – д-р фарм. наук, доцент, начальник отдела стандартизации и внедрения управления научных разработок,

стандартизации и внедрения. ORCID: 0000-0003-0955-6892 E-mail: fg.ksmu@mail.ru

Рукопись получена: 30.01.2023

Рецензия получена: 21.09.2023

Решение о публикации: 13.10.2023

■ Аннотация

Цель – выделение и изучение полисахаридов травы астрагала белостебельного.

Материал и методы. Объектом исследования служила трава астрагала белостебельного, заготовленная в Курской области в 2022 году в период массового цветения растения. Для выделения полисахаридного комплекса из сырья предварительно удаляли полифенольные соединения, высушивали и последовательно выделяли из полученного шрота водорастворимый полисахаридный комплекс, пектиновые вещества, гемицеллюлозу А и гемицеллюлозу Б. В качестве экстрагентов были использованы: для выделения водорастворимого полисахаридного комплекса – вода очищенная, для экстрагирования пектиновых веществ – смесь 0,5% растворов кислоты щавелевой и аммония оксалата (1:1), для получения гемицеллюлоз – 10% водный раствор щелочи с последующей нейтрализацией кислотой уксусной. Состав полученных веществ устанавливали после кислотного гидролиза с помощью бумажной хроматографии.

Результаты. Выход водорастворимых полисахаридов из травы астрагала белостебельного составил $9,41\% \pm 0,46\%$, пектиновых веществ – $17,49\% \pm 0,62\%$, гемицеллюлозы А – $0,86\% \pm 0,04\%$, гемицеллюлозы Б – $5,36 \pm 0,25\%$. После кислотного гидролиза в комплексе водорастворимых полисахаридов были обнаружены 5 моносахаридов: рамноза, ксилоза, арабиноза, галактоза и глюкуроновая кислота, из которых преобладающими являются арабиноза и галактоза. Моносахаридный состав пектиновых веществ представлен ксилозой, арабинозой, глюкозой, галактозой и галактуроновой кислотой, преобладает галактуроновая кислота. В результате идентификации продуктов гидролиза гемицеллюлозы А и Б были обнаружены рамноза, ксилоза и глюкоза, преобладающим моносахаридом является ксилоза.

Заключение. Впервые из травы астрагала белостебельного были выделены и изучены по фракциям комплексы полисахаридов – водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А и Б, установлен их качественный состав. Полученные данные свидетельствуют о том, что трава астрагала белостебельного может быть использована в качестве источника природных полисахаридов.

■ **Ключевые слова:** астрагал белостебельный, полисахаридный комплекс, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А, гемицеллюлоза Б.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ВРПС – водорастворимый полисахаридный комплекс; ПВ – пектиновые вещества; Гц А – гемицеллюлоза А; Гц Б – гемицеллюлоза Б.

POLYSACCHARIDE CONTENT AND COMPOSITION ANALYSIS IN THE HERB *ASTRAGALUS ALBICAULIS* DC

Tatyana A. Pozdnyakova¹, Roman A. Bubenchikov²

¹Orel State University named after I.S. Turgenev (Orel, Russia)

²Scientific and Production Association “Microgen” (Moscow, Russia)

Citation: Pozdnyakova TA, Bubenchikov RA. Polysaccharide content and composition analysis in the herb *Astragalus albicaulis* DC. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(4):72-76. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.72-76

■ Information about authors

Tatyana A. Pozdnyakova – PhD, Associate professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy.

ORCID: 0000-0002-6058-6619 E-mail: pozdnyakova.tatyana.72@mail.ru

Roman A. Bubenchikov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Standardization and Implementation.

ORCID: 0000-0003-0955-6892 E-mail: fg.ksmu@mail.ru

Received: 30.01.2023

Revision Received: 21.09.2023

Accepted: 13.10.2023

■ Abstract

Aim – to isolate and analyze the polysaccharides content in the herb *Astragalus albicaulis*.

Material and methods. The object of the study was the herb *Astragalus albicaulis* harvested in the Kursk region in 2022 during the period of mass flowering. To isolate the polysaccharide complex, polyphenolic compounds were previously removed from the raw material. After drying, a water-soluble polysaccharide complex, pectin substances, hemicellulose A and hemicellulose B were sequentially isolated from the extraction cake. As extractants, purified water was used to isolate the water-soluble polysaccharide complex, a mixture of 0.5% solutions of oxalic acid and ammonium oxalate (1:1) was used for pectin substances extraction, to obtain hemicelluloses – a 10% aqueous solution of alkali followed by neutralization with acetic acid. The composition of the obtained substances was analyzed after acid hydrolysis using paper chromatography.

Results. It was found that the yield of water-soluble polysaccharides from the herb *Astragalus albicaulis* was $9.41\% \pm 0.46\%$, pectin substances – $17.49\% \pm 0.62\%$, hemicellulose A – $0.86\% \pm 0.04\%$, hemicellulose B – $5.36\% \pm 0.25\%$. After acid hydrolysis, 5 monosaccharides were found in the complex of water-soluble polysaccharides: rhamnose, xylose, arabinose, galactose, and glucuronic acid, of which arabinose and galactose were predominant. The monosaccharide composition of pectin substances was represented by xylose, arabinose, glucose, galactose and galacturonic acid, galacturonic acid predominated. As a result of the identification of hydrolysis products of hemicellulose A and B, rhamnose, xylose and glucose were found, the predominant monosaccharide was xylose.

Conclusion. For the first time, complexes of polysaccharides – water-soluble polysaccharides, pectin substances, hemicellulose A and B – were isolated and studied by fractions from the herb *Astragalus albicaulis*, their qualitative composition was registered. The data obtained indicates that the herb *Astragalus albicaulis* can be used as a source of natural polysaccharides.

■ **Keywords:** *Astragalus albicaulis* DC, polysaccharide complex, pectin substances, hemicellulose A, hemicellulose B.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

Невозможно представить существование живых организмов без полисахаридов. Эти вещества первичного биосинтеза растений являются строительным материалом для клеток, обеспечивают их энергией и выполняют роль запасных питательных веществ. Также природные полисахаридные комплексы играют важную роль в онтогенезе растений, повышают их морозостойкость, выполняют защитную роль во взаимоотношениях растений с фитопатогенами, способствуют ликвидации повреждений и выходу растения из состояния стресса. Их макромолекулы являются определяющими в прорастании семян и росте растений, в созревании и хранении овощей и фруктов, а структура может существенно меняться в процессе роста и развития растения [1]. В результате многочисленных научных исследований доказано, что природные полисахаридные комплексы обладают выраженной антиоксидантной активностью, ингибируют Р-гликопротеин [2, 3]. Содержащиеся в их составе биологически активные вещества обладают иммуностимулирующей и гиполипидемической активностью, проявляют антимикробные и фунгицидные свойства, ускоряют процессы пролиферации [4–8]. Кроме того, полисахариды могут быть использованы в медицинской практике в качестве отхаркивающих, обволакивающих, слабительных средств и энтеросорбентов [9, 10]. При этом, являясь веществами природного происхождения, они биосовместимы с организмом человека и безопасны. Наиболее перспективными источниками прородных полисахаридов являются лекарственные растения, в частности, представители рода астрагал (*Astragalus*) семейства бобовых (*Fabaceae*). На наш взгляд, интерес для изучения представляет астрагал белостебельный (*Astragalus albicaulis* DC), поскольку он имеет разнообразный химический состав и достаточно широко распространен на территории России [11, 12]. Растение издавна используется в народной медицине разных стран при различных патологиях – как диуретическое средство при отеках различного генеза и локализации; как отхаркивающее средство при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся образованием мокроты; при болезнях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением эвакуации пищи. Особенно часто

астрагал используется при нефротических и сердечных отеках, а также при заболеваниях почек за счет диуретического действия [13].

ЦЕЛЬ

Выделение и изучение полисахаридов травы астрагала белостебельного (*Astragalus albicaulis* DC).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась трава астрагала белостебельного, заготовленная в Курской области летом 2022 года во время массового цветения растения и высушенная до воздушно-сухого состояния. Для выделения полисахаридного комплекса воздушно-сухое измельченное сырье предварительно обрабатывали 70% спиртом этиловым для удаления полифенольных соединений. Шрот, оставшийся после получения полифенольных соединений, высушивали и последовательно выделяли водорастворимый полисахаридный комплекс (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ) и гемицеллюлозы (Гц А, Гц Б). Для получения ВРПС воздушно-сухой шрот экстрагировали водой в соотношении 1:20 к массе сырья при нагревании до 95°C в течение 120 минут при постоянном перемешивании. Повторное извлечение полисахаридов проводили дважды водой в соотношении 1:10. Растительный материал отделяли центрифугированием, и объединенные экстракты упаривали на водяной бане до 1/5 первоначального объема. Помимо фильтрования была проведена дополнительная очистка от фенольных соединений на полиамидном сорбенте на воронке Бюхнера, затем сорбент промывали водой и присоединяли к элюату. Полисахариды выделяли из элюата осаждением путем замены растворителя – добавляли в трехкратном объеме 96% спирт этиловый. Выпавшие в осадок водорастворимые полисахариды отделяли, промывали этанолом, затем ацетоном, высушивали и взвешивали [14–16].

После выделения водорастворимых полисахаридов использовали оставшийся шрот для выделения пектиновых веществ, экстрагент – смесь 0,5% растворов кислоты щавелевой и аммония оксалата (1:1) при $80\text{--}85^{\circ}\text{C}$. Экстракцию вели трижды, в первом случае в соотношении

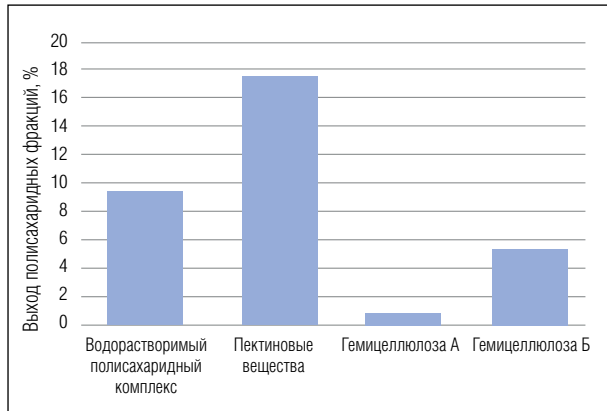


Рисунок 1. Количественное содержание полисахаридных фракций в траве астрагала белостебельного.

Figure 1. Quantity of polysaccharide fractions in the herb *Astragalus albicaulis*.

«сырье – экстрагент» 1:20 в течение 120 минут, далее в соотношении 1:10 в течение 60 минут. Извлечения объединяли, концентрировали и осаждали пектиновые вещества спиртом 96% в пятикратном количестве. Выделенные пектиновые вещества отделяли, промывали тем же растворителем, высушивали и взвешивали [16, 17].

Шрот, оставшийся после выделения ПВ, заливали пятикратным объемом 10% водного раствора щелочи и оставляли при комнатной температуре на 12 часов. Затем отфильтровывали через четыре слоя марли. К полученному фильтрату прибавляли два объема кислоты уксусной. Образовавшийся осадок отфильтровывали через фильтр. На фильтре получился осадок Гц А в виде зеленовато-коричневой массы. К фильтрату добавляли двукратный объем 96% спирта этилового для осаждения Гц Б. Полученный осадок отфильтровывали через фильтр, промывали спиртом этиловым, высушивали и определяли массу [14–16].

Для установления моносахаридного состава ВРПС, ПВ, Гц А и Б проводили их гидролиз 2Н кислотой серной. Для этого навески веществ (0,05 г) помещали в ампулу емкостью 10 мл, прибавляли 2,5 мл раствора кислоты серной, запаивали ампулы и гидролизовали при температуре 100–105°C в течение 6 часов (для ВРПС), 24 часов (для ПВ) и 48 часов (для Гц А, Гц Б). После проведения гидролиза содержимое ампул переносили в стаканчики, ампулы омывали водой и переносили в тот же стаканчик, раствор нейтрализовали до pH 7 кристаллическим карбонатом бария. Нейтрализованный раствор фильтровали и доводили до 10 мл водой. Далее к раствору гемицеллюлозы А и Б и водорастворимых полисахаридов добавляли по 30 мл спирта этилового 96%, а к раствору пектиновых веществ – 50 мл спирта этилового 96%, оставляли на 2 часа и фильтровали выпавшие осадки. Фильтраты переносили в выпарительные чашки, выпаривали до 0,5 мл – в результате получали раствор для идентификации нейтральных моносахаридов. Осадки с фильтра снимали и растворяли в воде, подкисляли с помощью катионита КУ-2 и также выпаривали до 0,5 мл – получали раствор для идентификации кислых моносахаридов [14].

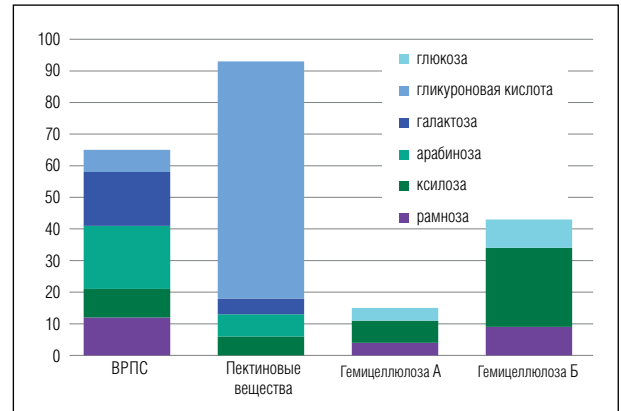


Рисунок 2. Моносахаридный состав полисахаридных фракций травы астрагала белостебельного.

Figure 2. Monosaccharide composition of polysaccharide fractions of the herb *Astragalus albicaulis*.

Установление состава продуктов кислотного гидролиза полисахаридов проводили бумажной хроматографией – использовали бумагу FN-1. Анализ растворов нейтральных моносахаридов осуществляли при помощи нисходящей хроматографии в камере, насыщенной смесью н-бутанол–пиридин–вода (6:4:3), с использованием растворов стандартных образцов моносахаридов. Восходящей хроматографией в системе этилацетат–уксусная кислота–муравьиная кислота–вода (18:3:1:4) анализировали растворы кислых моносахаридов со стандартными растворами глюконовой и галактуроновой кислот. По окончании хроматографии хроматограммы высушивали и проявляли раствором анилингидрофталата, нагревали при температуре 100–105°C в сушильном шкафу [14].

Каждое исследование было повторено 5 раз, доверительный интервал вычисляли статистическими методами с использованием коэффициента Стьюдента (доверительная вероятность 0,95).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что выход водорастворимых полисахаридов из травы астрагала белостебельного составил $9,41 \pm 0,46\%$ (рисунок 1).

Для подтверждения наличия водорастворимых полисахаридов были проведены реакции их осаждения из водных растворов ацетоном и спиртом, а также с реактивом Фелинга после гидролиза в кислой среде. Выход пектиновых веществ из травы астрагала белостебельного составил $17,49\% \pm 0,62\%$. Их наличие было подтверждено положительной реакцией взаимодействия с 1% раствором алюминия сульфата. Выход гемицеллюлозы А из травы астрагала белостебельного составил $0,86\% \pm 0,04\%$, гемицеллюлозы Б – $5,36\% \pm 0,25\%$.

Физико-химические характеристики выделенных комплексов полисахаридов представлены в таблице 1.

После кислотного гидролиза в комплексе водорастворимых полисахаридов были обнаружены 5 моносахаридов: рамноза, ксилоза, арабиноза, галактоза и глюконовая кислота (рисунок 2), из которых преобладающими являются арабиноза и галактоза.

Таблица 1 / Table 1

Физико-химические свойства полисахаридных комплексов, выделенных из травы астрагала белостебельного
Physical and chemical properties of polysaccharide complexes isolated from the herb *Astragalus albicaulis*

Наименование	Внешний вид	Растворимость			
		Спирт 70%	Вода	Кислота серная разб.	Гидроксид натрия 5%
Водорастворимые полисахариды	аморфный порошок темно-коричневого цвета	–	+	+ (светло-коричневый раствор)	± (раствор светло-желтого цвета)
Пектиновые вещества	аморфный порошок цвета слоновой кости	–	+ (опалесценция)	+ (опалесценция)	+ (раствор светло-желтого цвета)
Гемицеллюлоза А	аморфный порошок коричневого цвета	–	±	±	± (раствор коричневого цвета)
Гемицеллюлоза Б	аморфный порошок серо-коричневого цвета	–	±	±	± (раствор коричневого цвета)

Примечания: « – » нерастворим, « + » растворим, « ± » малорастворим.

Хроматографический анализ продуктов гидролиза пектиновых веществ, проведенный в кислой среде, показал наличие ксилозы, арабинозы, глюкозы, галактозы, также галактуроновой кислоты, среди них преобладает галактуронозная кислота. В результате идентификации продуктов гидролиза гемицеллюлозы А и Б в кислой среде были обнаружены рамноза, ксилоза и глюкоза, при этом преобладающим моносахаридом является ксилоза.

Анализ литературных источников показал, что растения рода астрагал содержат разнообразные группы биологически активных соединений. Во многих растениях этого рода присутствуют полисахариды, однако в большинстве видов их количественное содержание незначительно. В частности, в официальном виде – астрагале шерстистоцветковом – преобладают тритерпеновые сапонины и флавоноиды, которые отвечают за фармакологическую активность растения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований из травы астрагала белостебельного впервые были выделены и изучены по фракциям комплексы полисахаридов – водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А и Б. После гидролиза выделенных комплексов и идентификации моносахаридов установлен их качественный состав. Преобладающими моносахаридами в траве астрагала белостебельного являются следующие: в комплексе водорастворимых полисахаридов – арабиноза и галактоза, в комплексе пектиновых веществ – галактуронозная кислота, в комплексе гемицеллюлозы А и Б – ксилоза. Полученные данные свидетельствуют о том, что трава астрагала белостебельного может быть использована в качестве источника природных полисахаридов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ovodov DS. Polysaccharides of flowering plants: structure and physiological activity. *Bioorgan Khim.* 1998;24(7):483-501. (In Russ.). [Оводов Д.С. Полисахариды цветковых растений: структура и физиологическая активность *Биоорганическая химия.* 1998;24(7):483-501].
- Bocci G, Moreau A, Vayer P, et al. New insights in the *in vitro* characterisation and molecular modelling of the P-glycoprotein inhibitory promiscuity. *Europ J Pharmac Sci.* 2018;121:85-94. doi: 10.1016/j.ejps.2018.04.039
- Zhang M, Zhao H, Shen Y, et al. Preparation, characterization and antioxidant activity evaluation *in vitro* of *Fritillaria ussuriensis* polysaccharidezinc complex. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2020;146:462-474. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.002
- Ligacheva AA, Gulina EI, Shabanova YuV, et al. Immunotropic effect of water-soluble polysaccharides from plants of the genus *Saussurea* on the activity of NO-synthase in peritoneal macrophages of mice. *Development and registration of medicinal products.* 2022;11:2:59-64. (In Russ.). [Лигачева А.А., Гулина Е.И., Шабанова Ю.В., и др. Иммунотропное влияние водорастворимых полисахаридов растений рода *Saussurea* на активность NO-синтазы перитонеальных макрофагов мышей. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11:2:59-64]. doi: 10.33380/2305-2066-2022-11-2-59-64
- Tawfik S, Hefni H. Synthesis and antimicrobial activity of polysaccharide alginate derived cationic surfactantmetal (II) complexes. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2016;82:562-572. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.09.043
- Polezhaeva TV, Shirokikh IG, Sergushkina MI, et al. Influence of *Herichium erinaceus* BP 16 polysaccharides on the phagocytic activity of human blood neutrophils. *Theoretical and applied ecology.* 2020;2:166-171. (In Russ.). [Полежаева Т.В., Широких И.Г., Сергушкина М.И., и др. Влияние полисахаридов *Herichium erinaceus* БП 16 на фагоцитарную активность нейтрофилов крови человека. *Теоретическая и прикладная экология.* 2020;2:166-171]. doi: 10.25750/1995-4301-2020-2-166-171
- Hino S, Funada R, Sugikawa K, et al. Mechanism toward Turn-on of Polysaccharide-Porphyrin Complexes for Fluorescence Probes and Photosensitizers in Photodynamic Therapy in Living Cells. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery.* 2021;16(5):793-803. doi: 10.1002/cmdc.202000656
- Rovkina KI, Buyko EE, Ivanov VV, et al. Lipid-lowering activity of polysaccharides of plant origin. *Traditional medicine.* 2019;2(57):39-44. (In Russ.). [Ровкина К.И., Буйко Е.Е., Иванов В.В., и др. Гиполипидемическая активность полисахаридов растительного происхождения. *Традиционная медицина.* 2019;2(57):39-44]. EDN: GMDGIU
- Lukomets VM, Zelentsov SV, Saenko GM, et al. Fungicidal activity of mucus-forming polysaccharides of common flax *Linum usitatissimum* L. *Russian agricultural science.* 2020;2:21-24. (In Russ.). [Лукомец В.М., Зеленцов С.В., Саенко Г.М., и др. Фунгицидная активность слизеобразующих полисахаридов льна обыкновенного *Linum usitatissimum* L. *Российская сельскохозяйственная наука.* 2020;2:21-24]. doi: 10.31857/S2500-2627-2020-2-21-24

10. Glagoleva LE, Korneeva OS, Shuvaeva GP. Characterization of sorption properties of plant non-starch polysaccharide complexes. *Chemistry of plant raw materials*. 2012;1:215-216. (In Russ.). [Глаголева Л.Э., Корнеева О.С., Шуваева Г.П. Характеристика сорбционных свойств растительных некрахмальных полисахаридных комплексов. *Химия растительного сырья*. 2012;1:215-216].
11. Budantsev AL. Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their composition and biological activity. Vol. 3. *Fabaceae-Apiaceae* families. SPb.–M., 2010. (In Russ.). [Буданцев А.Л. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.3. Семейства *Fabaceae-Apiaceae*. СПб.–М., 2010]. ISBN 978-5-87317-693-9
12. Mayevskii PF. Flora of the middle zone of the European part of Russia. M., 2014. (In Russ.). [Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. М., 2014]. ISBN 978-5-87317-958-9
13. Nepokoichitskii GA. Complete encyclopedia of traditional medicine. M., 2003. (In Russ.). [Непокойчицкий Г.А. Полная энциклопедия народной медицины. М., 2003]. ISBN 5-94849-072-6
14. Bubenchikova VN, Kondratova YuA. Study of polysaccharide complex isolated from the herb *Veronica austriaca* L. *Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2012;10(129):43-45. (In Russ.). [Бубенчикова В.Н., Кондратова Ю.А. Исследование полисахаридного комплекса, выделенного из травы вероники австрийской (*Veronica austriaca* L.). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;10(129):43-45]. EDN: RBWLLH
15. Sychev IA, Alimkina TV. Isolation and determination of some physicochemical properties of the polysaccharide of black elderberry flowers. *Bulletin of the Tver State University. Series: Biology and ecology*. 2020;3(59):95-101. (In Russ.). [Сычев И.А., Алимкина Т.В. Выделение и определение некоторых физико-химических свойств полисахарида цветков бузины черной. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология*. 2020;3(59):95-101]. doi: 10.26456/vtbio163
16. Bubenchikov RA, Pozdnyakova TA. Study of the polysaccharide complex of the herb *Geranium sibiricum* L. *Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2012;22(141):140-141. (In Russ.). [Бубенчиков Р.А., Позднякова Т.А. Исследование полисахаридного комплекса травы герани сибирской (*Geranium sibiricum* L.). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;22(141):140-141]. EDN: RMUDGB
17. Pozdnyakova TA, Bubenchikov RA. Quantitative determination of functional groups of pectin substances of the herb *Geranium sibiricum* L. *Basic Research*. 2014;11:1:110-113. (In Russ.). [Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Количественное определение функциональных групп пектиновых веществ травы герани сибирской (*Geranium sibiricum* L.). *Фундаментальные исследования*. 2014;11:1:110-113]. EDN: TDXLUN

■ Автор для переписки

Позднякова Татьяна Александровна
Адрес: ул. Нормандия-Неман, 10, г. Орел, Россия, 302026.

■ Corresponding Author

Tatyana A. Pozdnyakova
Address: 10 Normandie-Niemen st., Orel, Russia, 302026.

E-mail: pozdnyakova.tatyana.72@mail.ru

УДК 616.441-008.61-07-08

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.С. Шпигель, Е.А. Лебедева, С.В. Булгакова, Р.М. Романов, В.Н. Кудашкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Макаров И.В., Галкин Р.А., Шпигель А.С., Лебедева Е.А., Булгакова С.В., Романов Р.М., Кудашкин В.Н. **Актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов с токсическими формами зоба.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023;23(4):77-86.

doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.77-86

■ Сведения об авторах

Макаров И.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института педиатрии. ORCID: 0000-0002-1068-3330

E-mail: i.v.makarov@samsmu.ru

Галкин Р.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии Института педиатрии. ORCID: 0000-0003-3665-3161

E-mail: r.a.galkin@samsmu.ru

Шпигель А.С. – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.

ORCID: 0000-0001-6573-3035 E-mail: a.s.shpigel@samsmu.ru

Лебедева Е.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.

ORCID: 0000-0001-6494-3778 E-mail: e.a.lebedeva@samsmu.ru

Булгакова С.В. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии. ORCID: 0000-0003-0027-1786

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Романов Р.М. – ассистент кафедры хирургии Института педиатрии. ORCID: 0000-0001-7799-4865 E-mail: romanovr2009@rambler.ru

Кудашкин В.Н. – студент 5 курса Института педиатрии. ORCID: 0000-0001-9099-3517 E-mail: kudashkin445@gmail.com

Рукопись получена: 08.06.2023

Рецензия получена: 28.09.2023

Решение о публикации: 06.11.2023

■ Аннотация

Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является диффузный токсический зоб (ДТЗ) – от 75 до 80% случаев, в 20–25% случаев наблюдается многоузловой токсический зоб (МТЗ). В работе проведен обзор статей, представленных в международных базах данных и связанных с различными аспектами диагностики и лечения токсических форм зоба.

■ **Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, многоузловой токсический зоб, токсические формы зоба, распространенность, диагностика и лечение тиреотоксикоза.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ЩЖ – щитовидная железа; ДТЗ – диффузный токсический зоб; МТЗ – многоузловой токсический зоб; а/т к рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона; а/т к ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; а/т к ТГ – антитела к тиреоглобулину; ТФЗ – токсическая форма зоба; ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; РЙТ – радиоiodтерапия; ПТУ – пропилтиоурацил; СРЩЖ – субтотальная резекция щитовидной железы; ПОППТ – послеоперационный гипопаратиреоз; ВГН – возвратный гортанный нерв; ИОНМ – интраоперационный нейромониторинг; КЖ – качество жизни; ТЭ – тиреоидэктомия.

TOPICAL ISSUES OF TOXIC GOITER DIAGNOSIS AND TREATMENT

Igor V. Makarov, Rudolf A. Galkin, Aleksandr S. Shpigel, Elena A. Lebedeva, Svetlana V. Bulgakova, Roman M. Romanov, Vyacheslav N. Kudashkin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Makarov IV, Galkin RA, Shpigel AS, Lebedeva EA, Bulgakova SV, Romanov RM, Kudashkin VN. **Topical issues of toxic goiter diagnosis and treatment.** *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2023;23(4):77-86. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.77-86

■ Information about authors

Igor V. Makarov – PhD, Professor, Head of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics. ORCID: 0000-0002-1068-3330

E-mail: i.v.makarov@samsmu.ru

Rudolf A. Galkin – PhD, Professor, Department of Surgery of the Institute of Pediatrics. ORCID: 0000-0003-3665-3161

E-mail: r.a.galkin@samsmu.ru

Aleksandr S. Shpigel – PhD, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Outpatient Care and Transfusiology.

ORCID: 0000-0001-6573-3035 E-mail: a.s.shpigel@samsmu.ru

Elena A. Lebedeva – PhD, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Outpatient Care and Transfusiology.

ORCID: 0000-0001-6494-3778 E-mail: e.a.lebedeva@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova – PhD, Associate professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics. ORCID: 0000-0003-0027-1786

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Roman M. Romanov – assistant of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics. ORCID: 0000-0001-7799-4865

E-mail: romanovr2009@rambler.ru

Abstract

Among the causes of thyrotoxicosis, the diffuse toxic goiter is found in 75-80% of cases, the toxic multinodular goiter is observed in 20-25% of cases. The article presents the data on various aspects of surgical treatment of thyroid diseases found in international databases.

Keywords: Graves' disease, diffuse toxic goiter, toxic multinodular goiter, toxic goiter, prevalence, diagnosis and treatment of thyrotoxicosis.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным ВОЗ, среди всей эндокринной патологии распространённость заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) занимает второе место после сахарного диабета. По результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик заболеваний щитовидной железы среди населения РФ за период 2009–2018 гг., частота зоба различной этиологии среди населения РФ остается высокой: 1230 случаев на 100 000 населения. При этом медиана ежегодного прироста распространённости составляет 7,5 случая на 100 000 населения. Распространённость тиреотоксикоза различной этиологии составляет 132 случая, а медиана ежегодного прироста – 3,1 случая на 100 000 населения [1–4]. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза являются диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса (БГ) – 75–80% случаев, а также многоузловой токсический зоб (МТЗ) – 20–25% случаев. Как правило, тиреотоксикозом чаще страдают женщины, мужчины заболевают в 8 раз реже. Соотношение женщин к мужчинам составляет, по данным различных авторов, от 5:1 до 13:1 [5–7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Длительное время основной причиной возникновения ДТЗ называли факторы внешнего воздействия. Полагали, что ведущими из них являются условия внешней среды, инфекционные заболевания, тяжелые операционные вмешательства и некоторые лекарственные препараты [8]. Другие авторы отмечали возросшую роль йоддефицитной эндемичности радиационное поражение щитовидной железы [9]. Курение, высокое потребление йода с пищей, стресс и беременность также предрасполагают к возникновению ДТЗ [10, 11]. Современная точка зрения на этиологию и патогенез ДТЗ основана на аутоиммунном характере заболевания, характеризующемся инфильтрацией тиреоидных антиген-специфических Т-клеток в ткани, экспрессирующие рецептор тиреотропного гормона. Стимулирующие аутоантитела активируют рецепторы ТТГ, что приводит к гиперплазии щитовидной железы и нерегулируемой продукции и секреции ее гормонов. Наиболее показательными являются антитела к рецептору тиреотропного гормона (а/т к рТТГ), а также антитела к тиреоидной пероксидазе (а/т к ТПО) и к тиреоглобулину (а/т к ТГ) [12, 13]. Исследования близнецов, страдающих ДТЗ, показали, что 80% предрасположенность к данной патологии является генетической [14].

В свою очередь тиреотоксикоз у пациентов с многоузловым зобом имеет совсем другую природу и возникает

вследствие развития функциональной автономии узла или узлов ЩЖ. Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора – ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве. Различают многоузловой зоб с гиперфункционирующими узлами и нефункционирующей экстранодулярной паренхимой (60–80% случаев); с нефункционирующими узлами и гиперфункционирующей экстранодулярной паренхимой (10–20%), а также с одновременно гиперфункционирующими узлами и экстранодулярной паренхимой (3–5%) [5].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика токсических форм зоба (ТФЗ) основана на определении уровня cT_4 , cT_3 , ТТГ, уровня антител к рецепторам ТТГ (а/т к рТТГ), ультразвуковом исследовании ЩЖ и скинтиграфии [5, 8].

Измерение уровня ТТГ в сыворотке крови имеет самую высокую чувствительность и специфичность из всех анализов крови, используемых при оценке подозрения на гипертиреоз, и должно использоваться в качестве начального скринингового теста [11]. Антитела к рецепторам ТТГ являются высокочувствительным и специфичным методом и выявляются у 99–100% при тиреотоксикозе аутоиммунной этиологии, что позволяет провести дифференциальную диагностику ДТЗ и узловой / многоузловой форм токсического зоба [11, 15]. Антитела к ТГ и ТПО до недавнего времени большинством авторов рассматривались как ведущие аутоантитела и довольно часто использовались в диагностике ДТЗ и МТЗ. Однако в настоящее время установлено, что данные антитела выявляются лишь у 40–60% больных токсическим зобом аутоиммунной этиологии, поэтому использование данного метода лабораторной диагностики не рекомендуется [4, 5, 13].

УЗИ щитовидной железы – наиболее удобный, неинвазивный, быстрый и точный метод диагностики. Не подвергая пациента воздействию ионизирующего излучения, УЗИ позволяет определить размеры и структуру ЩЖ, особенности кровоснабжения и в какой-то степени этиологию тиреотоксикоза, выявить наличие или отсутствие узлов щитовидной железы и их характеристику [16–18].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ является методом прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловых образованиях ЩЖ и позволяет провести дифференциальный диагноз заболеваний, проявляющихся узловым зобом, и в большинстве случаев

сориентировать врача на возможное злокачественное поражение ЩЖ.

Чувствительность ТАБ в выявлении рака составляет 70–98%, а специфичность – 70–100%. В специализированных центрах доля неинформативных пункций составляет около 5–10% [16, 19, 20].

Показаниями для проведения ТАБ ЩЖ являются: узловые образования ЩЖ равные или превышающие в диаметре 1 см; узловые образования менее 1 см в диаметре, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм рака ЩЖ; клинически значимое увеличение ранее выявленного узлового образования ЩЖ при динамическом наблюдении [14].

Для диагностики ТФЗ и дифференциальной диагностики узловых форм зоба используется сцинтиграфия ЩЖ. При данном исследовании ЩЖ чаще используется изотоп технеция и/или йода: ^{99m}Tc , ^{123}I , реже ^{131}I . ^{99m}Tc имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. Сцинтиграфия с пертехнетатом для оценки узлов ЩЖ показывает функциональную активность узла. При сцинтиграфии ЩЖ узлы по степени накопления препарата железой делят на: холодные (нефункционалирующие); теплые (изофункционалирующие); горячие (гиперфункционалирующие). При наличии холодного узла более 1–1,5 см необходимо исключить рак ЩЖ, так как вероятность его возникновения составляет 10%; при обнаружении теплого узла требуется динамическое наблюдение под контролем УЗИ. Горячий узел всегда является доброкачественным, но при его размерах до 3 см наблюдается тиреотоксикоз [13]. При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. В ряде случаев автономия может носить диффузный характер за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ [13, 19–21].

Рентгенография органов грудной клетки обычно не используется для визуализации ЩЖ, но она может быть методом, косвенно указывающим на загрудинное расположение ЩЖ, в виде объемного образования, связанного с сужением трахеи, отклонением трахеи или расширением верхнего средостения [22]. При наличии клинических проявлений компрессионного синдрома выполняется рентгенография шейного отдела с контрастированием пищевода [10, 22].

При зобе больших размеров, подозрении на его загрудинную локализацию показано проведение МРТ или КТ [23]. Проведение КТ без контраста не всегда дает точную информацию, а применение йодсодержащего контраста может провоцировать рецидив тиреотоксикоза и противопоказано пациентам с высокой вероятностью малигнизации узлов ЩЖ [24].

ЛЕЧЕНИЕ

Большинство ученых считает, что целью лечения больных ДТЗ является достижение эутиреоидного состояния с минимальными осложнениями для пациента [25, 26].

В начале лечения ДТЗ перед врачом имеется выбор трех методов лечения: антигипертиреоидная тиреостатическая терапия, радиоiodтерапия (РИТ) либо хирургические методы лечения [1, 4, 27]. В США врачи чаще предпочитают РИТ. В Европе и Японии врачи в большей степени отдают предпочтение антигипертиреоидной тиреостатической терапии или хирургическому вмешательству [28, 29].

Выбор необходимого метода лечения часто сложен и неоднозначен. Нередко он определяется сложившейся практикой, принадлежностью специалистов к той или иной научно-практической школе, уровнем развития и обеспечения системы здравоохранения. Очевидно лишь одно – при выборе тактики лечения необходимо ориентироваться на тяжесть заболевания, пол, размер щитовидной железы, возраст больного, наличие сопутствующей патологии, эффект от предшествующего лечения [14, 30].

Консервативная терапия. Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или радиоiodтерапией, а также в отдельных группах пациентов в качестве базового длительного курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии. В первую очередь речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 40 мл). Длительную консервативную терапию целесообразно планировать у пациентов с выраженными осложнениями тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, остеопороз и др.). Важным условием планирования длительной тиреостатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи. Тиамазол (тирозол) является в настоящее время препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ) [14].

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы. У всех пациентов, получающих тиреостатики, при фебрильных состояниях и при фарингите, ангине следует определять уровень лейкоцитов и лейкоформулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется [13, 31].

Тиамазол или ПТУ в начале назначается в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (на 2 приема), с уменьшением дозы препарата на 5 мг через 2 недели приема или ПТУ – 300–400 мг (на 3–4 приема) также с уменьшением дозы препарата на 50 мг через 2 недели приема под контролем лейкоцитов крови и ТТГ. На фоне такой терапии спустя 4–6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня сT_4 .

Следует помнить и о довольно часто встречающихся побочных эффектах тиреостатиков (чаще тиамазола): сыпь, крапивница, артралгия (1–5%). Незначительные

кожные реакции купируются одновременной антигистаминной терапией без остановки тиреостатической терапии. Они могут разрешиться спонтанно или после замены на альтернативный тиреостатик [32]. В случае серьезной аллергической реакции назначать альтернативный препарат не рекомендуется. Редкие, но серьезные побочные эффекты включают гепатит, антифосфолипидный синдром и агранулоцитоз (количество нейтрофилов <500 / мл), который встречается в 0,1–1,0% случаев [8, 11, 15, 26].

Агранулоцитоз, как правило, возникает внезапно в течение 3 месяцев после начала терапии. Кумулятивная частота индуцированного тиреостатической терапией агранулоцитоза и панцитопении через 100 и 150 дней после начала тиреостатической терапии наблюдается в 0,28 и 0,29% соответственно [5, 32]. ПТУ редко вызывает агранулоцитоз, но может вызвать некроз печени, очень редко васкулит мелких сосудов [32, 33].

Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита.

Если в качестве основной терапии ДТЗ выбран тиамазол, прием препарата следует продолжать в течение 12–18 месяцев, затем постепенно прекратить прием при достижении референсных значений ТТГ [33]. Уровень ремиссии, по-видимому, выше в Европе и Японии; долгосрочное европейское исследование показало, что частота ремиссии составляет 50–60% после 5–6 лет лечения [34].

Более низкий уровень ремиссии был описан у мужчин, курильщиков (также особенно среди мужчин) и людей с зобом больших размеров (≥ 80 г). Этим пациентам следует обследовать чаще и с более короткими интервалами после отмены антигипотиреоидных препаратов. Напротив, у пациентов с легкой формой заболевания, небольшим зобом и нормальным уровнем а/т к рТТГ частота ремиссии превышает 50%, что делает использование антигипотиреоидных препаратов потенциально более благоприятным для этой группы пациентов [18, 29].

Наряду со значительным количеством побочных эффектов имеются исследования, подтверждающие высокую частоту рецидивов тиреотоксикоза после терапии антигипотиреоидными препаратами (52,7%) по сравнению с РИТ – 15% или хирургическим вмешательством – 10% [34].

Суммируя данные литературы, для тиреостатической терапии ДТЗ предложены следующие показания [24, 32]: пациенты с высокой вероятностью ремиссии (пациенты, особенно женщины, с легкой формой заболевания, небольшим зобом и низким титром а/т к рТТГ); пожилые люди или другие люди с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими хирургический риск; лица, находящиеся в домах престарелых или других лечебных учреждениях, которые не могут соблюдать правила радиационной безопасности; пациенты, у которых ранее выполнялись операции на шее либо проводилась лучевая терапия заболеваний шеи; невозможность обращения в специализированный хирургический центр.

На сегодняшний день не существует метода лечения, обладающего 100-процентной эффективностью и приводящего к достижению стойкого эутиреоза у абсолютного большинства пациентов. Любой метод имеет свои ограничения и противопоказания [13, 35].

Радиойодтерапия. РИТ при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12–18 месяцев), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным [5, 30].

Во всем мире большая часть пациентов с болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получает именно РИТ. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться при оперативном лечении. Единственными противопоказаниями к лечению ^{131}I являются беременность и грудное вскармливание, а также ДТЗ или МТЗ IV-V степени по О.В. Николаеву с компрессионным синдромом [5]. Однако при изучении отдаленных результатов лечения ДТЗ радиоактивным йодом было выявлено достоверное увеличение частоты развития рака легкого, почек, мозга, костей, желудка, молочной железы, также наблюдали развитие бесплодия и тяжелого остеопороза у женщин, находящихся в менопаузе [7].

Для РИТ предложены следующие показания [24, 32]: женщины, планирующие беременность в будущем (более чем через 4–6 месяцев после радиойодтерапии, при условии нормального уровня гормонов щитовидной железы); лица с сопутствующими заболеваниями, повышающими хирургический риск; пациенты, у которых ранее выполнялись операции на шее либо проводилась лучевая терапия заболеваний шеи; невозможность обращения в специализированный хирургический центр; наличие противопоказаний антигипотиреоидной тиреостатической терапии.

Хирургическое лечение. Вопрос о том, является ли хирургический метод лечения более эффективным, чем РИТ, в качестве окончательного лечения, предотвращающего рецидивы гипертиреоза, является дискуссионным. Периодические систематические обзоры результатов этих двух методов лечения противоречивы: они либо показывают преимущество тиреоидэктомии, либо не показывают существенных различий между двумя методами лечения [32].

В нашей стране среди методов лечения заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом, одним из основных является хирургический. Показания к оперативному лечению при ДТЗ возникают в 50–70% случаев [8]. При этом единой точки зрения на объем хирургического вмешательства при ТФЗ нет. Основными видами операций, выполняемыми хирургами в нашей стране и за рубежом, являются тиреоидэктомия и – реже – субтотальная резекция ЩЖ [8, 17, 21].

Показаниями к хирургическому лечению ТФЗ являются: неэффективность тиреостатической терапии, рецидив

или возникновение аллергических реакций, осложнений при ее проведении; зоб больших размеров; компрессионный синдром; подозрение на неопластический процесс на фоне ДТЗ; большие молодого возраста, беременные или планирующие беременность на ближайший срок; необходимость быстрого устранения тиреотоксикоза в кратчайший срок; низкая приверженность пациентов к консервативному лечению; наличие осложнений тиреотоксикоза: тиреотоксическое сердце, мерцательная аритмия, эндокринная офтальмопатия [36].

Тиреоидэктомия остается операцией выбора [8], однако допускается при технических сложностях, невозможности удалить железу, не травмируя ВГН, выполнение субтотальной резекции щитовидной железы (СРЩЖ) [36, 37]. Многие авторы считают целесообразным выполнение СРЩЖ в различных модификациях [20, 24, 32, 38].

В 1902 году Т. Kocher предложил свой способ хирургического лечения ДТЗ. Суть заключалась в выполнении перевязки четырех щитовидных артерий и субтотальной резекции обеих долей ЩЖ с оставлением 4–6 г ткани. В нашей стране данная методика субтотальной резекции щитовидной железы получила широкое распространение в модификации О.В. Николаева (1952) [5]. По данному способу выполняется субтотальная субфасциальная резекция ЩЖ с внутрикапсулярной перевязкой сосудов и оставлением 2–6 г ткани ЩЖ в виде кусочка ладьевидной формы по бокам от трахеи. Перешеек при этом удаляется. Несмотря на то что данная методика применяется давно и техника ее выполнения детально изучена, даже опытному хирургу нелегко оценить размеры оставляемой ткани щитовидной железы. Недооценка объема тиреоидного остатка ткани приводит к развитию гипотиреоза или рецидиву тиреотоксикоза в послеоперационном периоде. Перечисленные недостатки реже встречаются при способе субтотальной резекции щитовидной железы, который был предложен Е.С. Драчинской в 1963 году. Он заключается в тотальном субфасциальном удалении одной из долей щитовидной железы с перешейком и резекции контрлатеральной доли. Оставляют часть ткани верхнего полюса около 3–6 г и питающей его верхней щитовидной артерией. В большинстве случаев (до 80%) при данном объеме операции развивался гипотиреоз. Таким образом, основной задачей на данном этапе развития хирургии ЩЖ при ДТЗ была профилактика гипотиреоза путем сохранения наиболее адекватного объема остатка щитовидной железы. С появлением синтетического аналога тироксина и выявлением основных патогенетических механизмов тиреотоксикоза основным видом вмешательств стала тиреоидэктомия [11, 39, 40].

ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Основными осложнениями операций на ЩЖ и тиреоидэктомии в частности являются кровотечения, парез мышц гортани, послеоперационная гипокальциемия и/или гипопаратиреоз [5].

Кровотечение – довольно редкое, но потенциально серьезное осложнение хирургии щитовидной железы, встречающееся в 0,3–4,2% случаев. Интраоперационное

кровотечение затрагивает важные структуры и усиливает влияние других анатомических осложнений. Обычно у пациентов наблюдается отек шеи, боль в шее, а также признаки и симптомы обструкции дыхательных путей (одышка, стридор, гипоксия) в наихудших сценариях [41].

Повреждение трахеи, связанное с тиреоидэктомией, отмечается менее чем у 1% пациентов и обычно рассматривается как техническое событие во время операции, ведущее к необходимости специализированного лечения [37].

Послеоперационный гипопаратиреоз (ПОГПТ) является часто встречающимся осложнением хирургического вмешательства на ЩЖ, обусловленным травмой или удалением околощитовидных желез [25, 42]. По данным различных авторов, после тиреоидэктомии транзиторный гипопаратиреоз встречается существенно чаще (в 0,9–68% случаев), чем стойкий гипопаратиреоз (частота 1–10%) [11, 26]. Частота возникновения ПОГПТ зависит от объема оперативного вмешательства на ЩЖ, а также от опыта хирурга. В специализированных центрах после тиреоидэктомии гипокальциемия отмечается у 1–7,5% больных [43, 44]. Наиболее часто гипокальциемия развивается после операций, выполняемых по поводу ДТЗ [12]. Вероятно, это объясняется нарушениями метаболизма в сочетании с ускоренным remodelированием костной ткани при диффузном токсическом зобе, а также техническими особенностями хирургического вмешательства [10]. Наряду с объемом оперативного вмешательства и характером патологии в качестве предрасполагающих факторов развития ПОГПТ одни авторы называют возраст и пол пациентов [45]. Другими авторами значимой корреляции между возрастом и частотой развития ПОГПТ не установлено [46]. Многие исследователи наиболее значимым фактором риска возникновения послеоперационной гипокальциемии считают дефицит витамина D, имеющийся у пациентов до хирургического вмешательства. Так, концентрация витамина 25(ОН)D₃ перед операцией менее 15 нг/мл является достоверным предиктором послеоперационной гипокальциемии [7]. В других работах зависимости концентрации кальция или ПТГ после операции от дооперационного уровня витамина 25(ОН)D₃ не обнаружено [29, 47–49]. Как правило, снижение уровня кальция регистрируется уже через 24–48 часов после операции [15, 50].

Временная гипокальциемия чаще всего развивается у пациентов, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ, и считается следствием посттравматической (ишемической) дисфункции ОЩЖ [11]. Признаком же постоянного послеоперационного гипопаратиреоза является гипокальциемия в сочетании с низким уровнем ПТГ спустя 6 месяцев и более после операции [51]. Клиническая картина послеоперационного гипопаратиреоза определяется степенью выраженности гипокальциемии и гиперфосфатемии [48, 52]. При прогрессировании нарушений кальциевого статуса отмечают повышение нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности [29]. Имеет место возникновение парестезий и онемение дистальных отделов конечностей, лица, развитие судорожных сокращений лицевой мускулатуры (симптом Хвостека), флексия в лучезапястном суставе, пястно-фаланговых суставах, гиперэкстензия

межфаланговых суставов («рука акушера»), а в ряде случаев бронхо- и ларингоспазм. При постоянной форме наблюдаются изменения психики (ухудшение памяти, нарушение сна, депрессивные состояния). На фоне нарушения кальций-фосфорного обмена могут развиваться катаракта, дефекты эмали зубов, сухость кожи, ломкость ногтей, а также нарушаться рост волос [8, 48]. Повышенная экскреция фосфора и снижение реабсорбции кальция в проксимальных отделах нефрона приводит к образованию камней в почках и как следствие – к почечной недостаточности [8, 32, 48]. На фоне выраженной гипокальциемии может развиваться гипокальциемическая миокардиопатия, сопровождающаяся снижением фракции выброса, появлением тахикардии и фибрилляции желудочков [8]. Диагностика ПОГПТ основывается на результатах исследования уровня кальция (общего с поправкой на альбумин и ионизированного), фосфора в сыворотке крови и уровня ПТГ [25, 53]. Исследования различных авторов описывают, что одним из критериев развития ПОГПТ является снижение уровня ПТГ в первые сутки после операции менее 15 пг/мл, другие авторы указывают на концентрацию ПТГ менее 10 пг/мл [7, 26, 53]. Таким образом, уровень ПТГ рекомендуется проверять сразу в послеоперационном периоде. Кроме того, для того чтобы знать его исходный уровень, необходимо определять ПТГ и кальций до операции.

Повреждение возвратного гортанного нерва (ВГН) – серьезное осложнение операции на ЩЖ, на которое приходится значительный процент судебно-медицинских исков за рубежом. В настоящее время частота стойких повреждений носит спорадический характер и достигает 0,6–1,6% от общего числа процедур; преходящее повреждение возвратного гортанного нерва действительно встречается чаще – 2–11% [15]. Dionigi G. и соавт. (2016) утверждают, что техническими причинами повреждения возвратного гортанного нерва являются рассечение, пережатие, лигатуры, отсасывание, тракция, термические повреждения и физическое сжатие [49]. Визуальная идентификация ВГН во время операции может снизить частоту травм, более того, бугорок Цукеркандля и парацистовидные железы являются ориентирами, которые хирурги могут использовать для его идентификации [37]. Наибольший риск повреждения ВГН наблюдается там, где он проходит рядом со связкой Бери или через нее [48]. Некоторые авторы предлагают использование микрохирургической техники и оптического увеличения как безопасных и эффективных процедур, которые могут помочь в проведении хирургического вмешательства и избежать препятствий в хирургии щитовидной железы [34, 54].

Симптомы нарушения функции ВГН варьибельны – от незначительных до выраженных изменений голоса при одностороннем поражении и до стридора и острой обструкции дыхательных путей при двустороннем [39, 54]. И хотя дисфония после операции на ЩЖ обычно связана с повреждением этого нерва, часто она наблюдается и у пациентов с нормальной подвижностью голосовых складок. Послеоперационные изменения голоса, причем как преходящие, так и стойкие, могут существенно снизить качество жизни пациентов, особенно голосоречевых

профессий. Несмотря на имеющиеся данные литературы, у многих пациентов повреждение ВГН может протекать бессимптомно. Это, вероятно, связано с частичным сохранением функции нерва, вариабельностью положения парализованной голосовой складки, а также компенсацией ее функции за счет контрлатеральной голосовой складки. Примерно у трети пациентов с односторонним парезом ВГН клиническая симптоматика может отсутствовать [17, 22]. Тем временем примерно у 33% перенесших хирургическое вмешательство на ЩЖ в предоперационном периоде отмечаются изменения голоса [24]. В связи с этим перед хирургическим вмешательством на ЩЖ рекомендуется исследовать голосовую функцию. Несмотря на то что в настоящее время прямая ларингоскопия является наиболее популярным и, пожалуй, наиболее эффективным методом определения подвижности голосовых складок, некоторыми пациентами данная процедура воспринимается как чрезмерно неприятная и инвазивная. В связи с этим предложен неинвазивный и недорогой способ оценки подвижности голосовых складок – УЗИ гортани [12]. Согласно исследованиям, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность данного метода может значительно варьировать. Информативность УЗИ гортани может зависеть от оборудования, квалификации специалиста. Четкая визуализация истинных голосовых складок возможна только у 37% исследуемых, в то время как ложные голосовые складки визуализируются у 93% [26]. Гортань лучше визуализируется у женщин и пациентов с низкой кальцификацией щитовидного хряща. В случаях с плохой визуализацией гортани при УЗИ необходимо выполнять ларингоскопию [34].

Очевидно, что в случае частичного повреждения ВГН восстановление начинается в течение первых нескольких дней после операции и нормальная функция нерва восстанавливается в течение нескольких недель [17, 21, 38]. В 60% случаев преходящего пареза гортани функция ВГН восстанавливается в течение 4 недель, а через 1 год у 89% пациентов [45]. Некоторые исследователи считают целесообразным ставить диагноз «стойкое нарушение функции ВГН» в том случае, если восстановление функции не произошло в течение 12 месяцев [8, 35, 45].

Визуальная идентификация ВГН – распространенная процедура для предотвращения повреждения нервов во время операций на щитовидной и паращитовидной железах. Еще в 1938 году Lahey и Hoover предложили придерживаться принципа рутинной идентификации ВГН во время хирургического вмешательства на щитовидной железе и показали, что этот принцип значительно снижает риск повреждения нерва [48]. Согласно результатам исследований, риск повреждения ВГН, при отсутствии его идентификации во время оперативного вмешательства в 1,4–4 раза выше [50]. Начиная с 1980 года предложен ряд методик интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ), которые включали использование различных устройств, как инвазивных, так и неинвазивных [9, 15]. В настоящее время отмечается рост интереса к ИОНМ. В США 48% общих хирургов используют ИОНМ, в Германии – 90%. Многими авторами высказывается многогранность роли

ИОНМ в хирургической практике, среди них: снижение частоты развития преходящего нарушения функции ВГН при операциях высокого риска; возможность интра-, а не послеоперационной диагностики повреждения ВГН; прогнозирование сохранности ВГН; облегчение выделения ВГН; возможность выявить аномальный ход ВГН; возможность дифференцировать ветви ВГН и нижней щитовидной артерии, в случае их переплетения; решение медико-юридических вопросов и т.д. [48, 50]. Имеется множество исследований, подтверждающих эффективность ИОНМ в клинической практике. Васьчунку и соавт. (2014) изучили данные более 850 пациентов после ревизионной тиреоидэктомии, чтобы выяснить, снижает ли проведение ИОНМ частоту повреждения ВГН. Было показано, что частота преходящего и стойкого нарушения функции ВГН в группе пациентов, которым проводили ИОНМ, составила 2,6 и 1,4%, в то время как в группе пациентов, которым ИОНМ не проводился, эти показатели составили 6,3 и 2,45% соответственно [15, 37, 48–50].

Изменение сигнала, получаемого при ИОНМ, может быть основанием для смены тактики хирурга, если оно вызвано сдавлением нерва клипсой или лигатурой. Вовремя устраненное сдавление нерва поможет избежать нарушения функции ВГН до развития в нем изменений. Кроме того, при проведении тиреоидэктомии и потере электрофизиологического сигнала на одной стороне хирург может прибегнуть к тактике «поэтапной тиреоидэктомии», что поможет избежать двустороннего нарушения функции ВГН [11]. Тем не менее даже интраоперационная визуализация нерва и подтверждение его анатомической целостности не гарантируют сохранения функции нерва после операции. Учитывая тенденцию к более частому применению ИОНМ, необходимо знать и недостатки метода: отсутствие абсолютной гарантии защиты ВГН; функциональная оценка ВГН ограничивается короткими временными интервалами; отсутствие стандартизации в проведении методики; экономическая эффективность ИОНМ недостаточно изучена; увеличение операционного времени [50].

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ФОРМ ЗОБА

Тиреоидный статус является одним из определяющих факторов в оценке результатов хирургического лечения ТФЗ. При выполнении СРЩЖ в отдаленном послеоперационном периоде частота достижения эутиреоидного состояния варьирует и составляет от 18 до 59%. При этом частота рецидива тиреотоксикоза составляет от 16,1 до 30% [5]. По данным Д.Р. Сахипова и соавт. (2016), после выполненной СРЩЖ эутиреоз достигнут у 19,3%, гипотиреоз – 64,6%, рецидив тиреотоксикоза имели 16,1% [3]. С.С. Харнас (2008) утверждает в исследовании, что в отдаленном послеоперационном периоде у 4,7% развился тиреотоксикоз, 76,5% пациентов имели гипотиреоз, 18,8% – эутиреоз [54]. Согласно данным М.М. Андреева и соавт. (2013), эутиреоидное состояние отмечено у 49,2% пациентов, явления клинического и субклинического гипотиреоза отмечены у 39,9%, а у 10,9% пациентов развился рецидив тиреотоксикоза [1].

Имеется множество точек зрения на факторы, влияющие на тиреоидный статус больных в послеоперационном периоде, а также риск рецидива тиреотоксикоза при выполнении СРЩЖ: количество оставшейся во время операции тиреоидной ткани, ее функциональных резервных возможностей и способности к регенерации, длительность анамнеза заболевания и тиреостатической терапии, пол и возраст пациентов, объем тиреоидного остатка, уровень аутоиммунной стимуляции [5, 18, 27, 30, 33]. В связи с этим определение факторов, оказывающих влияние на исход хирургического лечения больных ДТЗ, представляет большой практический интерес [17].

По современным представлениям, гипотиреоз перестал рассматриваться как осложнение оперативного вмешательства при выполнении ТЭ и стал фактически целью лечения [34]. При исследовании результатов оперативного лечения после ТЭ в структуре жалоб у большинства пациентов выделяют прибавку в весе, зябкость конечностей, перебои в работе сердца, отеки, сонливость, вялость. Реже встречаются жалобы на нарушение аппетита, ломкость ногтей, выпадение волос, боли в суставах [25]. Оценка качества жизни (КЖ) является ведущим показателем определения эффективности хирургического лечения, а также имеет весомое прогностическое значение [21]. Эксперты ВОЗ для выбора наиболее оптимального объема оперативного вмешательства и для оценки его эффективности в отдаленных периодах после операции предлагают изучить КЖ и провести оценку психоэмоционального статуса оперированных пациентов [7].

Согласно данным большинства авторов, отмечается снижение КЖ у пациентов, перенесших расширенные операции. При этом снижение показателей КЖ тем существеннее, чем больше объем операции [9, 34, 51]. В исследованиях отмечается достоверное ухудшение КЖ как в физическом, так и в психологическом аспектах после тиреоидэктомии [28]. К причинам ухудшения КЖ пациенты относят: послеоперационный гипотиреоз, пожизненную заместительную терапию и постоянный контроль гормонального статуса [24, 28]. Наиболее низкие показатели КЖ отмечаются в раннем послеоперационном периоде [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса – Базедова), узловым / многоузловым зобом (2014) рекомендуют «тотальную тиреоидэктомию» (ТЭ) как метод выбора хирургического лечения ДТЗ и МТЗ. Хотя в них существуют оговорки, что «операцией выбора при МТЗ является предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия». Основная цель хирургического лечения токсических форм зоба, указанная в рекомендациях, – «устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания при аутоиммунном тиреотоксикозе». Данную цель можно достигнуть как при выполнении СРЩЖ, так и ТЭ [8].

Как известно, после ТЭ пациенты должны пожизненно принимать синтетический тироксин в качестве

заместительной терапии. Однако, по данным В.В. Фадеева (2012), 10–15% пациентов, несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ, продолжают предъявлять жалобы, сходные с таковыми при гипотиреозе [30]. Эту ситуацию, когда у пациента сохраняются жалобы, несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ на фоне монотерапии тироксином, он назвал «синдром НТВ-П», или «на тироксине, но все равно плохо». Именно этот «синдром» на сегодняшний день и представляет одну из основных проблем заместительной терапии гипотиреоза. Также длительный прием экзогенного тироксина (L-T4) может приводить к снижению КЖ у пожилых пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями [34]. Согласно Американской Тиреоидной Ассоциации, единого мнения по поводу заместительной гормональной терапии гипотиреоза на данный момент нет [24].

В настоящее время появились работы по изучению влияния индивидуальных генетических особенностей пациента на фармакокинетику L-T4. Наличие полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1, кодирующего белок – переносчик L-T4, указывает на более длительный период выведения препарата, что в свою очередь обуславливает необходимость коррекции дозы тироксина. Фармакокинетика L-T4 у таких пациентов резко замедлена, и вероятность возникновения побочных эффектов заместительной терапии увеличивается в несколько раз. Индивидуализированный подход к назначению экзогенного тироксина в этом случае обеспечит лучшие результаты хирургического лечения и повысит качество жизни таких пациентов [52].

Пути улучшения данной ситуации мы видим в индивидуальном подходе к каждому пациенту, с учетом тяжести тиреотоксикоза, возраста, пола, уровня антител к р-ТТГ, формы заболевания и наличия или отсутствия полиморфизма гена SLCO1B1, что в итоге должно влиять на объем оперативного вмешательства и эффективность проведенного лечения в целом.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Makarov IV, Galkin RA, Andreev MM. *Diffuse toxic goiter: results of surgical treatment and their prognosis*. М., 2014. (In Russ.). [Макаров И.В., Галкин Р.А., Андреев М.М. *Диффузный токсический зоб: результаты хирургического лечения и их прогнозирование*. Самара, 2014]. ISBN 978-5-473-00901-9
2. Belokonev VI, Pushkin SYu, Kovaleva ZV, et al. Safe thyroidectomy for thyroid and parathyroid diseases. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(6):62-71. (In Russ.). [Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В., и др. Пути освоения безопасной техники тиреоидэктомии при заболеваниях щитовидной и околощитовидных желез. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(6):62-71]. doi: 10.17116/hirurgia202206162
3. Vachev AN, Frolova EV, Sakhipov DR, Morkovskikh NV. The choice of surgery in patients with diffuse toxic goiter. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(8):13-17. (In Russ.). [Вачев А.Н., Фролова Е.В., Сахипов Д.Р., Морковских Н.В. Выбор объема операции у больных диффузным токсическим

4. зобом (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(8):13-7]. doi: 10.17116/hirurgia2016813-17
5. Bahn RS, Burch Henry B, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417
6. *Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease), nodular/multi-nodular goiter*. 2021. (In Russ.). [Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом]. Available at: https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hyperthyr_rae.pdf
7. Ablav EE, Bezrukov OF, Zima DV. Diseases of thyroid-parathyroid complex as a social problem. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;20(3):146-147. (In Russ.). [Аблаев Э.Э., Безруков О.Ф., Зима Д.В. Заболевания щитовидно-паращитовидного комплекса как социальная проблема. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(3):146-147].
8. Juzwizyn J, Dolczewska A, Chabowski M. Quality of Life and acceptance of illness in patients who underwent total thyroidectomy. *Ann Ital Chir*. 2020;91:352-358. doi: 10.1007/s00268-022-06452-w
9. Dedov II, Melnichenko GA, et al. *Russian clinical recommendations*. *Endocrinology*. М., 2016:32-116. [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., и др. *Российские клинические рекомендации*. *Эндокринология*. М., 2016:32-116].
10. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-19. (In Russ.). [Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йоддефицитных заболеваний населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):10-19]. doi: 10.14341/probl12433
11. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317-2337. doi: 10.1002/jbmr.483
12. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905-917.
13. Piskin IN, Davydkin VI, Vilkov AV, et al. Surgical tactics at good-quality new growths of a thyroid gland. *Scientific almanac*. 2015;(9): 969-73. [Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Вилков А.В., и др. Хирургическая тактика при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы. *Научный альманах*. 2015;(9): 969-73. doi: 10.17117/na.2015.09.969
14. Meyer BJ. Diagnosis of Thyroid Disorders Using Radioactive Iodine Isotopes. Experiences and results 1962-1971. *S Afr Med J*. 1972;46(5):87-95.
15. Beltsevich DG, Vanushko VE, Melnichenko GA, et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of (many) nodular goiter in adults (2015). *Endocrine surgery*. 2016;10(1):5-12. [Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 год). *Эндокринная хирургия*. 2016;10(1):5-12. doi: 10.14341/serg201615-12
16. Menconi F, Marconi C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4W5):398W402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013
17. Pashentseva AV, Verbovoy AF. Diffuse toxic goiter. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(9):780-788. (In Russ.).

- [Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Диффузный токсический зоб. *Клиническая медицина*. 2017;95(9):780-788. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-9-780-788
17. Ryabchenko EV. Individual risk factors for recurrence after hemithyroidectomy and thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma in the presence of autoimmune thyroiditis. *Tumors of the head and neck*. 2022;12(4):71-80. (In Russ.). [Рябченко Е.В. Ретроспективное сопоставление индивидуальных факторов риска гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(4):71-80. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-71-80
 18. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid*. 2011;21:585-591.
 19. Kakcheeva TT, Salieva BR, Logocheva EG, et al. Results of surgical treatment of diffuse toxic goiter (Graves' disease). *Vestnik KRSU*. 2013;13(1):114-117. [Какчеева Т.Т., Салиева Б.Р., Логочева Е.Г. Результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба (болезни Грейвса). *Вестник КРСУ*. 2013;13(1):114-117].
 20. Sleptsov IV, Chernikov RA, Sablin IV, et al. Tension-free thyroidectomy – results of the initial 77 operations. *Endocrine Surgery*. 2021;15(2):13-21. [Слепцов И.В., Черников Р.А., Саблин И.В. Медиальная тиреоидэктомия – результаты первых 77 операций. *Эндокринная хирургия*. 2021;15(2):13-21. doi: 10.14341/serg12718
 21. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS, et al. Minimally invasive thyroid surgery. *Internation research journal*. 2017;1:144-151. (In Russ.). [Майстренко Н.А., Ромашченко П.Н., Криволапов Д.С., и др. Минимально-инвазивная хирургия щитовидной железы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;1:144-151]. doi: [10.23670/IRJ.2017.55.165](https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.55.165)
 22. Gostimsky AV, Romanchishen AF, Selikhanov BA. Urgent operations in diseases of the thyroid gland. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;1:60-63. (In Russ.). [Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Селиханов Б.А., Лисовский О.В. Ургентные операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией шеи и средостения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;1:60-63]. doi: 10.17816/brmma13045
 23. Aleksandrov Y, Dyakiv A, Semikov V. Expectant management in patients with multinodular goiter: expected development options. In: 20 European Congress of Endocrinology. 2018;56:616 (E162). doi: 10.1530/endoabs.56.EP162
 24. Chen AY, Bernet VJ, Carty SE, et al. Surgical Affairs Committee of the American Thyroid Association. American Thyroid Association statement on optimal surgical management of goiter. *Thyroid*. 2014;24(2):181-9. doi: 10.1089/thy.2013.0291
 25. Khilko SS, Fasofus Ya, Abo HM. Postoperative hypoparathyroidism: Prognosis, prevention and treatment (Review). *Scientific electronic journal Meridian*. 2022;1(63):36-38. [Хилько С.С., Фасофус Я., Або Х.М. Послеоперационный гипопаратиреоз: прогноз, профилактика и лечение (обзор). *Научный электронный журнал Меридиан*. 2022;1(63):36-38].
 26. Melikyan AA, Menkov AV. Postoperative hypoparathyroidism: prognosis, prevention, and treatment (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2020;12(2):101-110. doi: 10.17691/stm2020.12.2.13
 27. Artyukhin SO, Aristarkhov VG, Puzin DA. Long-term results of surgical treatment of thyroid adenomas. *Kazan medical journal*. 2019;100(6):892-897. (In Russ.). [Артюхин С.О., Аристархов В.Г., Пузин Д.А. Отдаленные результаты хирургического лечения аденом щитовидной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(6):892-897]. doi: 10.17816/KMJ2019-892
 28. Makarov IV, Pismenny IV, Karpova DO, et al. Surgical treatment of a patient with stage v multinodular toxic goiter, severe thyrotoxicosis, strangulation syndrome and severe comorbidities. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;1:94-98. [Макаров И.В., Письменный И.В., Карпова Д.О., и др. Хирургическое лечение пациентки с многоузловым токсическим зобом V степени, компрессионным синдромом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;1:94-98]. doi: 10.17116/hirurgia202301194
 29. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384
 30. Fadeev VV. Review of European Thyroid Association Guideline (2018) for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(1):4-20. (In Russ.). [Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2020;16(1):4-20. doi: 10.14341/ket12474
 31. Gostimskij AV, Karpatskij IV, Matveev ZS, et al. Diagnosis and choice of surgical tactics for cervicothoracic goiter. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2020;23(2):52-53. (In Russ.). [Гостимский А.В., Карпатский И.В., Матвеев З.С., Шудаев И.Р., Селиханов Б.А. Диагностика и выбор хирургической тактики при шейно-загрудном зобе. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(2):52-53]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-52-58
 32. Romanchishen AF, Kuzmichev AS, Bogatikov AA. Results of surgical treatment of nodular thyroid diseases in senile patients. *Bulletin of Surgery*. 2008;167(3):63-66. (In Russ.). [Романчишен А.Ф., Кузьмичев А.С., Богатиков А.А. Результаты хирургического лечения узловых заболеваний щитовидной железы у больных старческого возраста. *Вестник хирургии*. 2008;167(3):63-66. doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-26-33
 33. Styazhkina SN, Chernyadeva EV, Karmanova VV, et al. Features of diagnostics and treatment of thyrotoxicosis in patients with severe comorbid pathology: clinical case. *Perm Medical Journal*. 2022;39(1):119-123. (In Russ.). [Стяжкина С.Н., Черняева Е.В., Карманова В.В., и др. Особенности диагностики и лечения тиреотоксикоза у пациента с тяжелой коморбидной патологией: клинический случай. *Пермский медицинский журнал*. 2022;39(1):119-123. doi: 10.17816/pmj391119-123
 34. Smithson M, Asban A, Miller J, Chen H. Considerations for Thyroidectomy as Treatment for Graves' Disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019; 12. doi: 10.1177/1179551419844523
 35. Margolick J, Chen W, Wiseman SM. Systematic review and metaanalysis of unplanned reoperations, emergency department visits and hospital readmission after thyroidectomy. *Thyroid*. 2018;28(5):624-38. doi: 10.1089/thy.2017.0543
 36. Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Changes in the thyroid function of Graves' disease patients treated by subtotal thyroidectomy. *Endocr J*. 2012;28:59(12):1115-1120.
 37. Tartaglia N, Iadarola R, Di Lascia A, et al. What is the treatment of tracheal lesions associated with traditional thyroidectomy? Case report and systematic review. *World J Emerg Surg*. 2018;13:15. doi: 10.1186/s13017-018-0175-4
 38. Makarov IV, Knyazeva VM, Romanov RM. Postoperative complications and quality of life in patients with toxic goiter. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2022;25(3):77-83. (In Russ.). [Макаров И.В., Князева В.М., Романов Р.М. Послеоперационные осложнения и качество жизни

- пациентов с токсическими формами зоба. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022;25(3):77-83]. doi: 10.29039/2070-8092-2022-25-3-77-83
39. Chiang FY, Lu IC, Chen HC, et al. Intraoperative neuromonitoring for early localization and identification of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26:633-9.
 40. Danilov IN, Kovalev AA, Starzhevskaya AV, et al. Surgical treatment of decompensated cicatricial stricture of the esophagus, grade III-IV dysphagia, and compression syndrome caused by nontoxic multinodular goiter: a case report. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(1):72-78. (In Russ.). [Данилов И.Н., Ковалев А.А., Старжевская А.В., и др. Клинический случай хирургического лечения пациента с декомпенсированной рубцовой стриктурой пищевода, дисфагией III-IV степени и синдромом компрессии органов шеи, вызванным многоузловым нетоксическим зобом. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(1):72-78. doi: 10.35401/2541-9897-2023-26-1-72-78
 41. Lukyanov NS, Lukyanov SV, Blikyan KM, et al. Bleeding in surgical treatment of patients with Graves' disease: literature review and own experience. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2022;25(3):70-76. (In Russ.). [Лукьянов Н.С., Лукьянов С.В., Бликян К.М., и др. Кровотечение при хирургическом лечении больных с болезнью Грейвса: обзор литературы и собственный опыт. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022;25(3):70-76].
 42. Makarov IV, Galkin RA, Romanov RM, Golubova VM. Integral assessment of the severity of thyrotoxicosis. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2020;23(2):119-123. (In Russ.). [Макаров И.В., Галкин Р.А., Романов Р.М., Голубова В.М. Интегральная оценка степени тяжести тиреотоксикоза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(2):119-123]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-119-123
 43. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Substantiation of minimally invasive surgeries on thyroid gland. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;126(5):21-28. (In Russ.). [Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017;126(5):21-28]. doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28
 44. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17055. doi: 10.1038/nrdp.2017.55
 45. D'Orazi V, Panunzi A, Di Lorenzo E, et al. Use of loupes magnification and microsurgical technique in thyroid surgery: Ten years experience in a single center. *G Chir*. 2016;37:101-107. doi: 10.11138/gchir/2016.37.3.101
 46. Olifirova OS, Kozka AA. Modern electrosurgical technology in the surgical treatment of toxic goiter. *Amur Medical Journal*. 2022;1(32):91-94. (In Russ.). [Олифиорова О.С., Козка А.А. Современная электрохирургическая технология в оперативном лечении токсического зоба. *Амурский медицинский журнал*. 2022;1(32):91-94. doi: 10.22448/23115068_2022_1_91
 47. Aristarkhov VG, Kvasov AV, Donyukov AI, et al. Comparative long-term results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(8):1317. (In Russ.). [Аристархов В.Г., Квасов А.В., Донуков А.И., и др. Сравнительные отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(8):1317]. doi: 10.17116/hirurgia2017813-17
 48. Volkov EV, Batchaeva LKh, Fisher VV, Chernyshyova SG. The impact of intraoperative neurophysiological monitoring in thyroid surgery on the choice of anaesthetic and resuscitation options. *Avicenna Bulletin*. 2022;24(3):298-305. (In Russ.). [Волков Е.В., Батчаева Л.Х., Фишер В.В., Чернышева С.Г. Влияние интраоперационного нейрофизиологического мониторинга на вариант анестезиолого-реанимационного обеспечения в хирургии щитовидной железы. *Вестник Авиценны*. 2022;24(3):298-305]. doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-298-305
 49. Dionigi G, Wu CW, Kim HY, et al. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery. *World J Surg*. 2016;40:1373-1381. doi: 10.1007/s00268-016-3415-3
 50. Kulikov AYU, Makarin VA, Kuleshov OV, et al. Lidocaine in thyroid and parathyroid surgery with intraoperative emg-monitoring – to use or to forbid? *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(3):4045. (In Russ.). Куликов А.Ю., Макарын В.А., Кулешов О.В., и др. Можно ли использовать лидокаин при операциях на щитовидной и околощитовидных железах с использованием электромиографического нейромониторинга? *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(3):4045. doi: 10.17116/anaesthesiology202203140
 51. Miralié E, Borel F, Tresallet C, et al. Impact of total thyroidectomy on quality of life at 6 months: the prospective ThyroQoL multicentre trial. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(2):195-205. doi: 10.1530/EJE-19-0587
 52. Romanov RM, Makarov IV, Galkin RA. Determination of gene SLC01B1 polymorphism of patients with toxic goiter. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2021;24(2):72-75. (In Russ.). [Романов Р.М., Макаров И.В., Галкин Р.А. Определение полиморфизма гена SLC01B1 у пациентов с токсическими формами зоба. *Таврический медико-биологический вестник*. 2021;24(2):72-75]. doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-2-72-75
 53. Snyder SK, Lairmore TC, Hendricks JC, Roberts JW. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2008;206:123-30.
 54. Harnas SS, Mamaeva SK. Long-term results and quality of life after surgical treatment of diffuse toxic goiter. *Endocrine surgery*. 2008;2(1):10-14. (In Russ.). [Харнас С.С., Мамаева С.К. Отдаленные результаты и качество жизни после хирургического лечения диффузного токсического зоба. *Эндокринная хирургия*. 2008;2(1):10-14]. doi: 10.14341/2306-3513-2008-1-10-14

■ Автор для переписки

Макаров Игорь Валерьевич
Адрес: Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Igor V. Makarov
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

E-mail: i.v.makarov@samsmu.ru