

Исследование ишемического состояния зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при терапии аналогами простагландинов

Гарькавенко В. В.¹, Гайделис В. С.², Балашова П. М.³

¹ Кандидат медицинских наук, заведующий отделением КГБУЗ ККОКБ им. проф. П. Г. Макарова

² Врач-офтальмолог КГБУЗ ККОКБ им. проф. П. Г. Макарова

³ Врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии имени профессора М. А. Дмитриева с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

Аннотация. Цель исследования. Провести сравнительную оценку спектрофлуориметрических показателей зоны лимба при лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов. **Материалы и методы.** Всего обследовано 129 пациента с ПОУГ в возрасте 58–87 лет, из них 30 (23%) пациентов с развитой стадией ПОУГ и 99 (77%) пациента с далеко зашедшей стадией, получавшие различные аналоги простагландинов в течение 1 месяца. Проведено спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба как до лечения, так и после. **Результаты.** Спектрофлуориметрические показатели зоны лимба показывают, что все молекулы АПГ оказывают ишемическое воздействие на зону лимба. Применение бета-блокаторов вызывает минимальное влияние на ишемическое состояние зоны лимба. **Заключение.** Максимально выраженное ишемическое воздействие на зону лимба выявлено у пациентов, которые получали Биматопрост. Применение Латанопроста более эффективно и в меньшей степени влияет на ишемическое состояние зоны лимба. Перед назначением медикаментозного лечения спектрофлуориметрические показатели ишемии зоны лимба у пациентов с далекозашедшей стадией оказались выше, чем у пациентов с развитой стадией, что подтверждает более выраженный пролонгированный гипотензивный у пациентов после антиглаукомных операций в развитой стадии ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, аналоги простагландинов, Биматопрост, Латанопрост.

Для цитирования:

Гарькавенко В. В., Гайделис В. С., Балашова П. М. Исследование ишемического состояния зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при терапии аналогами простагландинов. — *Передовая Офтальмология*. — 2023;1(1):52–56.

STUDY OF THE ISCHEMIC STATE OF THE LIMB AREA IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA DURING THERAPY WITH PROSTAGLANDIN ANALOGUES

Garkavenko V. V.¹, Gaidelis V. S.², Balashova P. M.³

¹ PhD, Head of Department, KGBUZ KKOKB named after prof. P. G. Makarova

² Ophthalmologist, KGBUZ KKOKB them. prof. P. G. Makarova

³ Ophthalmologist, Assistant of the Department of Ophthalmology named after Professor M. A. Dmitriev with a PO course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. Purpose. To conduct a comparative assessment of the spectrofluorimetric parameters of the limbus zone in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma with prostaglandin analogues. **Materials and methods.** A total of 129 patients with POAG aged 58–87 years were examined, including 30 (23%) patients with an advanced stage of POAG and 99 (77%) patients with an advanced stage who received various prostaglandin analogues for 1 month. A spectrofluorimetric study of the limbus zone was performed both before and after treatment. **Results.** Spectrofluorimetric parameters of the limbal zone show that all APG molecules have an ischemic effect on the limbal zone. The use of beta-blockers causes a minimal effect on the ischemic state of the limbus zone. **Conclusion.** The most pronounced ischemic effect on the limbus zone was found in patients who received Bimatoprost. The use of Latanoprost is more effective and to a lesser extent affects the ischemic state of the limbus zone. Also, before the appointment of drug treatment, the spectrofluorimetric parameters of ischemia of the limbal zone in patients with an advanced stage turned out to be higher than in patients with an advanced stage, which confirms a more pronounced prolonged hypotensive in patients after antiglaucoma operations in the advanced stage of POAG.

Key words: primary open-angle glaucoma, prostaglandin analogues, Bimatoprost, Latanoprost.

For citation:

Garkavenko V. V., Gaidelis V. S., Balashova P. M. The study of the ischemic state of the limbus zone in patients with primary open-angle glaucoma during therapy with prostaglandin analogues. — *Advanced Ophthalmology*. — 2023;1(1):52–56.

Актуальность. За последние 25 лет местные аналоги простагландинов (АПГ) стали препаратами первой линии при лечении глаукомы и офтальмогипертензии (ОГТ). Хотя краткосрочная эффективность и безопасность АПГ широко исследовалась, меньше известно об их долгосрочной безопасности и переносимости. [9].

На сегодняшний день в РФ разрешены к использованию 4 молекулы аналогов простагландинов – Латанопрост (latanoprost 0,005%, "Pfizer"), Травопрост (travoprost 0,004%, "Alcon"), Тафлупрост (tafluprost 0.0015%, "Santen"), Биматопрост (bimatoprost ophthalmic solution 0,03%, "Allergan") [1].

АПГ обладают выраженным гипотензивным эффектом, от 25 до 37%. Также группа АПГ обладает пролонгированным действием, что минимизирует суточные колебания ВГД [4]. Несмотря на то, что простагландины являются препаратом выбора при назначении гипотензивных препаратов [14], группа АПГ обладает комплексом побочных действий, преимущественно местного характера. Гиперемия слизистой оболочки глаза, особенно в области лимба, чувство жжения, обратимое усиление роста ресниц, пигментация кожи век, все больше делается акцент на простагландин-ассоциированную периорбитопатию (ПАП). Причем несмотря на наличие безконсервантных форм, частота встречаемости побочных эффектов снижается незначительно [7].

Имеются ряд работ о изменении свойств склеры, роговицы под действием группы АПГ, что в свою очередь меняет показатели истинного уровня ВГД [13].

Минимизация побочных эффектов предшествующего медикаментозного лечения актуальна для полного пролонгированного гипотензивного эффекта хирургического этапа лечения.

Так по данным IV изданием Европейского глаукомного руководства факторами риска рубцевания конъюнктивы при таких вмешательствах являются молодой возраст, воспалительные заболевания глаз, продолжительная местная медикаментозная терапия с использованием нескольких препаратов [5], что косвенно указывает на и на действие группы АПГ.

Предоперационное наличие тяжелого ПАП ухудшает показатель успешности СТЭ у пациентов с ПОУГ на протяжении первых 12 месяцев наблюдения. [8].

С середины 80х годов зарубежные исследователи рассуждали о таком понятии, как Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD) – дефицит лимбальных стволовых клеток, которое в большей степени сказывается на состоянии роговицы при различных ее поражениях, а также состоянии глазной поверхности в целом. Имеются статьи о наличии лимбальной недостаточности (ЛН) при длительном закапывании растворов, содержащих

консервант бензалконий хлорид (БАХ), а который является неотъемлемой частью всех гипотензивных капель [10]. Исследование, проведенное с помощью лазерной сканирующей конфокальной микроскопии, показало, что при местной медикаментозной терапии глаукомы наблюдались морфологические изменения в зоне лимба [11]. Güçlü Н. с соавторами провели исследование изменения толщины лимбального эпителия с помощью AS-OCT и сделали вывод, что использование по крайней мере одного лекарства от глаукомы вызвало повреждение области лимба, изменило размеры глазной поверхности и значительно уменьшило толщину лимбального эпителия, в котором находятся стволовые клетки [6].

Ранее в наших работах проведено сравнительное исследование 202 пациентов с ПОУГ, применяющих для гипотензивной терапии глаукомы АПГ в сочетании с бета-блокаторами и ингибиторами карбоангидразы и не использующих препараты АПГ, в ходе которого были выявлены достоверные значения ишемического состояния зоны лимба в группе включающей АПГ, что может свидетельствовать о негативном влиянии АПГ на переднюю поверхность глаза [3].

Для оценки изменений конъюнктивы и, в частности, зоны лимба, мы предложили использовать методику спектрофлуориметрии, так как она способна объективно оценить уровень окислительного стресса в живых тканях [12]. В процессе биохимических реакций в тканях меняется относительное содержание основных флуорофоров, характеризующихся собственной флуоресценцией. Основными флуорофорами тканей являются коллаген, эластин, NADH, флавопротеиды (FAD), аскорбиновая кислота, которые участвуют во всех окислительно-восстановительных процессах и реакциях восстановительного биосинтеза, поэтому любые сдвиги в клеточном метаболизме отражаются в динамике их свойств. Молекула NADH участвует в важнейших биохимических окислительно-восстановительных внутриклеточных процессах, таких как гликолиз, цикл Кребса, дыхание.

Спектрофлуориметрическая диагностика основана на регистрации флуоресценции эндо- и экзогенных флуорофоров. Исследование аутофлуоресценции осуществляется путем возбуждения ее излучением длиной волны 340 нм. Выбор длины волны связан с тем, что основной флуорофор NADH имеет пик поглощения на длине волны 340 нм [2].

Цель исследования. Провести сравнительную оценку спектрофлуориметрических показателей зоны лимба при лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов.

Материалы и методы. Для персонифицированной оценки риска развития воспаления

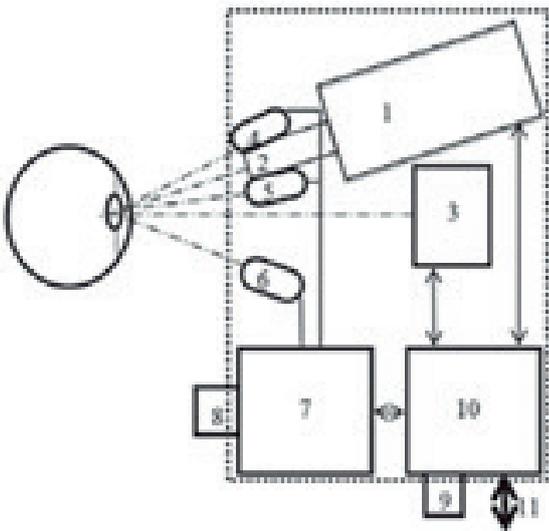


Рис. 1. Функциональная схема малогабаритного офтальмологического спектрофлуориметра

с формированием рубцовой фильтрационной подушки при хирургии глаукомы использовался анализ спектрофлуориметрических показателей с эмиссией от 410 до 440 нм (пики, характерные для коллагена и NADH). Увеличение этих показателей является свидетельством, как ишемических нарушений (аккумуляция NADH в клетке из-за торможения митохондриального дыхания и гликолиза), так стимуляции коллагенпродуцирующей активности фибробластов (индуцируется гипоксией). Спектрофлуориметрия проводилась по индивидуальной методике при помощи офтальмологического спектрофлуориметра, разработанного в НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, на базе КГБУЗ ККОКБ им. проф. П. Г. Макарова. На функциональной схеме, рисунок 1, показан принцип работы офтальмологического спектрофлуориметра: информацию о спектрах получают с помощью спектрометра (1); излучение от исследуемого объекта поступает в спектрометр через конденсорную линзу (2); для визуального наблюдения за глазом пациента в состав прибора включена миниатюрная USB-видеокамера (3); для возбуждения флуоресценции используется диагональное излучение двумя светодиодами со скрещивающимися под острым углом пучками (4, 5); для удобства наведения системы на объект в условиях слабого освещения используется белый светодиод подсветки (6), дающий рассеянное излучение; для включения и выключения светодиодов, синхронных с запуском спектрометра, используется аппаратно-программное устройство управления светодиодами (7). Запуск сигнала запуска измерения осуществляется нажатием кнопки на рукоятке прибора (8) либо по команде с компьютера. Для удобства хранения

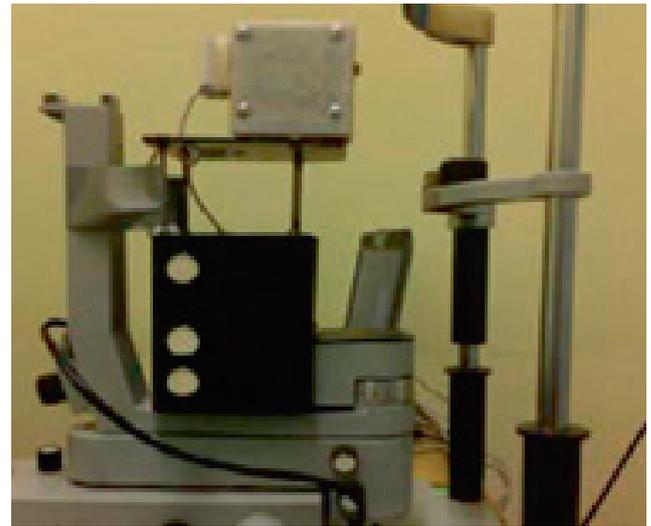


Рис. 2. Малогабаритный офтальмологический спектрофлуориметр, установленный на штатив целевой лампы

информации (данные измерений, снимки с видеокамеры, программное обеспечение) используется модуль флэш-памяти (9) компьютера (10). Малогабаритный спектрофлуориметр изображен на рисунке 2.

Всего обследовано 129 пациента с ПОУГ в возрасте 58–87 лет, из них 30 (23%) пациентов с развитой стадией ПОУГ и 99 (77%) пациента с далеко зашедшей стадией. Все пациенты обратились в консультативно-диагностическую поликлинику КГБУЗ ККОКБ им. проф. П. Г. Макарова с впервые выявленной ПОУГ. Пациенты разделены на 4 группы в зависимости принимаемого препарата аналога простагландинов.

Группу 1 получавшие в течение 1 месяца Латанопрост. Группу 2 составили пациенты, получавшие в течение 1 месяца Травопрост. Группу 3 составили пациенты, получавшие в течение 1 месяца Тафлупрост. Группу 4 составили пациенты, получавшие Биматопрост. Группу контроля составили пациенты получавшие Тимолол. Все клинические группы были сопоставимы по возрасту, полу, стадии глаукомной нейропатии.

Пациентам были назначены препараты согласно клиническим группам и были приглашены через 1 месяц для контрольного осмотра и для проведения повторных диагностических исследований.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 129 пациентов из 130. Один пациент был исключен из исследования, так как была выявлена после начала лечения выраженная гиперемия и пациент отказался от инстилляции Латанопроста.

Состояние офтальмотонуса перед назначением простагландинов в группах значимо не отличались между собой (табл. 1). Спустя 1 месяц

Таблица 1
Динамика тонометрических показателей внутриглазного давления
в исследуемых группах, n = 129, M ± m.

Группа пациентов	n	Внутриглазное давление мм. рт. ст.		
		Исходное	Через 1 месяц	P
Группа 1 (Латанопрост)	24	27,1±3,2	19,5±2,3	0,01
Группа 2 (Травопрост)	27	28,2±2,9	20,6±2,6	0,05
Группа 3 (Тафлупрост)	26	26,3±2,7	19,0±1,1	0,08
Группа 4 (Биматопрост)	24	26,4±4,6	18,9±2,7	0,032
Группа 5 (Тимолол)	28	26,6±3,7	22,4±2,3	0,02

лечения получено снижение офтальмотонуса во всех группах исследования свыше 7 мм рт. ст. Более высоким получен гипотензивный результат в группе 1 и 2, в группе, где пациенты проводили инстилляцию Латанопроста и Травопроста.

Спектрофлуориметрические данные были получены на основании полученных нормированных на среднее значение спектров флуоресценции при ультрафиолетовом возбуждении (375

NADH 410–420 нм и FAD 525 нм.

Для оценки влияния предполагаемого действия АПГ в исследуемых группах мы использовали критерий $h_a = I_{410}/I_{525}$ — отношение интенсивностей флуоресценции на длинах волн 410 и 525 нм. Пациенты были распределены на 2 подгруппы, пациенты с далекозашедшей стадией представленные в таблице 2 и развитой стадией в таблице 3.

Таблица 2
Показатели интенсивности флуоресценции у пациентов с
развитой стадией ПОУГ в различных клинических группах, n = 30, M ± m.

Группа пациентов	n	Среднее значение интенсивности флуоресценции		
		Исходное	Через 1 месяц	P
Группа 1 (Латанопрост)	5	0,232±0,023	0,381±0,027	0,005
Группа 2 (Травопрост)	7	0,237±0,021	0,371±0,021	0,03
Группа 3 (Тафлупрост)	6	0,235±0,025	0,361±0,024	0,01
Группа 4 (Биматопрост)	7	0,228±0,023	0,368±0,031	0,07
Группа 5 (Тимолол)	5	0,237±0,035	0,328±0,027	0,001

Таблица 3
Показатели интенсивности флуоресценции у пациентов с
далекозашедшей стадией ПОУГ в различных клинических группах, n = 99, M ± m.

Группа пациентов	n	Среднее значение интенсивности флуоресценции		
		Исходное	Через 1 месяц	P
Группа 1 (Латанопрост)	19	0,242±0,033	0,342±0,031	0,01
Группа 2 (Травопрост)	20	0,262±0,029	0,374±0,029	0,02
Группа 3 (Тафлупрост)	20	0,259±0,027	0,367±0,027	0,08
Группа 4 (Биматопрост)	17	0,254±0,024	0,371±0,036	0,005
Группа 5 (Тимолол)	23	0,259±0,047	0,318±0,034	0,07

нм) зоны лимба в исследованных группах получен спектр t-критерия. Найденные реперные длины волн для спектров, нормированных на среднее значение, соответствуют коллагену и связанному

Проанализировав данные ишемического состояния зоны лимба у пациентов, которые не получали медикаментозную терапию, сопоставив данные пациентов с развитой и далекозашедшей

Таблица 4
Показатели интенсивности флуоресценции у пациентов перед медикаментозным лечением
ПОУГ в развитой и далекозашедшей стадиях n = 99, M ± m.

	Развитая стадия ПОУГ	Далекозашедшая стадия ПОУГ	p
Количество пациентов	30	99	
Среднее значение интенсивности флуоресценции	0,2338	0,2552	0,05

стадией мы получили следующие данные (табл. 4)

Как видно из таблицы 4 во 2-й группе отношение интенсивности флуоресценции в области длин волн 410/520 нм NADH/FAD выше, чем в 1-й, что можно интерпретировать более выраженное гипоксическое состояние зоны лимба у пациентов в далекозашедшей стадии ПОУГ.

Заключение. Спектрофлуориметрические показатели зоны лимба показывают, что все молекулы АПГ оказывают ишемическое воздействие на зону лимба. Применение бета-блокаторов вызывает минимальное влияние на ишемическое состояние зоны лимба. Максимально выраженное ишемическое воздействие на зону лимба выявлено у пациентов, которые получали Биматопрост. Применение Латанопроста более эффек-

тивно и в меньшей степени влияет на ишемическое состояние зоны лимба, что в свою очередь дает право предполагать о минимизации рисков раннего рубцевания фильтрационной подушки после антиглаукомных вмешательств. Перед назначением медикаментозного лечения спектрофлуориметрические показатели ишемии зоны лимба у пациентов с далекозашедшей стадией оказались выше, чем у пациентов с развитой стадией, что подтверждает более выраженный пролонгированный гипотензивный у пациентов после антиглаукомных операций в развитой стадии ПОУГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев ИБ, Волкова АВ, Алексеева ЛИ. Особенности терапии глаукомы аналогами простагландинов в современных реалиях. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2022;22, 3: 175–180. [Alekseev IB, Volkova AV, Alekseeva LI. Features of glaucoma therapy with prostaglandin analogues in modern realities. breast cancer. Clinical ophthalmology. 2022;22, 3: 175–180 (in Russian)].
2. Владимирова ЕС, Салмин ВВ, Салмина АБ. Флуоресцентная диагностика состояния хрусталика человека in vivo. Журнал прикладной спектроскопии. 2012; 79 (1): 136–40. [Vladimirova E. S., Salmin V. V., Salmina A. B. Fluorescent diagnostics of a condition of a human crystalline lens in vivo. Journal of applied spectroscopy. 2012; 79 (1): 136–40 (in Russian)].
3. Нероев ВВ, Гарькавенко ВВ, Салмин ВВ. Спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 60–4. doi:10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64. [Neroev VV, Garkavenko VV, Salmin VV. Spectrofluorimetric study of the limbus zone in patients with primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14(4):60–4. (in Russian)]. doi:10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64.
4. Петров СЮ, Волжанин АВ, Кравчик МВ и др. Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытоугольной глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2018;17(4):91–96. DOI: 10.25700/NJG.2018.04.08. [Petrov SYu, Volzhanin AV, Kravchik MV et al. Effect of tafluprost on diurnal fluctuations in ophthalmotonus in primary open-angle glaucoma. National Journal of Glaucoma. 2018;17(4):91–96. (in Russian)]. DOI: 10.25700/NJG.2018.04.08
5. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy, PubliComm. 2014.
6. Güçlü H et al. Corneal epithelium and limbal region alterations due to glaucoma medications evaluated by anterior segment optic coherence tomography: a case-control study. Cutaneous and Ocular Toxicology. 2021; 40 (2): 85–94.
7. Hornubia F, Garcia-Sanchez J, Polo V, et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. Br. J. Ophthalmol. 2009; 93 (3): 316–321. doi: 10.1136/bjo.2007.135111.
8. Ishida A. et al. Surgical Results of Trabeculectomy among Groups Stratified by Prostaglandin-Associated Periorbitopathy Severity. Ophthalmology. 2022.
9. Katsanos A. et al. A new look at the safety and tolerability of prostaglandin analogue eyedrops in glaucoma and ocular hypertension. Expert Opinion on Drug Safety. 2022; 21,4: 525–539.
10. Lin Z. et al. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. Investigative ophthalmology & visual science. 2013; 54 (9): 6314–6325.
11. Mastropasqua R. et al. Corneoscleral limbus in glaucoma patients: in vivo confocal microscopy and immunocytological study. Investigative ophthalmology & visual science. 2015; 56 (3): 2050–2058.
12. Salmin VV, Lazarenko VI, Salmina AB, Hovalyg MSh, Vladimirova ES. Diagnostics of the cornea pathology by the laser-fluorescence spectroscopy method. Journal of Applied Spectroscopy. 2012; 4: 646–50. doi: 10.1007/s10812-012-9649-4.
13. Shen S R et al. A Review of Corneal Biomechanics and Scleral Stiffness in Topical Prostaglandin Analog Therapy for Glaucoma. Current Eye Research. 2022;1–10.
14. Thelen U. Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost-Timolol Fixed-Dose Combination versus Preservative-Free Latanoprost-Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: Real-World Experience. Journal of Ophthalmology and Research. 2022; 5(1): 24–28.