

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY **IN RUSSIA**

Volume 14, Number 3 (September), 2017

Том 14, номер 3 (сентябрь), 2017 год



Центральная область глазного дна при ВМД
Central area of eye fundus in senile macular degeneration (p. 262)



enVista[®]TORIC

Моноблочная гидрофобная акриловая торическая ИОЛ



- Превосходная ротационная стабильность^{1,2}

- Предсказуемая коррекция Астигматизма^{1,2}

У 91% пациентов наблюдалась ротация $\leq 5^\circ$ от дня операции до 6 месяцев¹

Абсолютная средняя ротация 3° через 6 месяцев¹

Средняя децентрация 0,28 мм¹

©2012 Bausch & Lomb Incorporated. ®/™ являются торговыми марками компании Bausch & Lomb Incorporated или ее дочерних предприятий. Другие бренды/изделия являются торговыми марками соответствующих владельцев. SU6750 08/12

1. Packer M and al. Safety and effectiveness of a glistening-free single-piece hydrophobic acrylic intraocular lens (enVista). Clinical Ophthalmology 2013;7:1905-1912 [Безопасность и эффективность безглитениновых моноблочных гидрофобных акриловых интраокулярных линз (enVista)]

2. Nishi O, Nishi K, Osakabe Y. Effect of intraocular lenses on preventing posterior capsule opacification: design versus material. J Cataract Refract Surg. 2004;30(10):2170-2176 [Влияние интраокулярных линз для профилактики помутнения задней капсулы хрусталика: сравнение дизайна и материала]

TORIC (англ) - ТОРИК (рус)

НОВИНКА

enVista[®]TORIC

Гидрофобная акриловая ИОЛ enVista[®]TORIC

новое измерение в стабильности торических линз

 VALEANT

BAUSCH + LOMB

ООО «ВАЛЕАНТ», Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д.31, стр. 5. Тел./факс: +7 495 510 28 79, www.valeant.com

Медицинское изделие. Линза интраокулярная для задней камеры глаза псевдофакичная enVista toric (энВиста Торик) модель MX60T. PV № РЗН 2016/4694 от 07 Сентября 2016 года.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS-SRG-IOL-IOL-11-2016-229

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 14, номер 3, 2017

Volume 14, Number 3, 2017

© журнал «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

Свидетельство о регистрации средства массовой информации в Государственном комитете РФ по делам печати ПИ №77-1782 от 27.01.2004.

Научно-практический журнал «Офтальмология» издается с 2004 года.

ISSN 1816-5095 (print), ISSN 2500-0845 (online).

В журнале публикуются оригинальные научные статьи, обзоры по всем аспектам клинической и экспериментальной офтальмологии.

Периодичность издания 4 номера в год.

Тираж 1000 экземпляров.

Адрес редакции:

121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Журнал индексируется базой данных Scopus. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Журнал реферируется и вводится в базу данных ВИНТИ РАН, DOAJ, EBSCO, RNMJ.

Охраняется законом РФ №5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года. Контент распространяется под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке.

Выпускающий редактор:

к.м.н. Т.Н. Вазило, тел. +7 (916) 5402914

Ответственный секретарь:

к.м.н. С.И. Абрамов, тел. +7 (903) 5979430

Реклама и распространение:

д.м.н. Е.Г. Полунина, Генеральный директор издательской группы журнала «Офтальмология», тел. +7 (916) 6329974, e-mail: visus-novus@mail.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

Подписку на журнал «Офтальмология» можно оформить в любом отделении связи на территории России по каталогу агентства «Роспечать» (рубрика 10 — «Здравоохранение. Медицина»), а также по безналичному расчету или почтовым переводом по адресу редакции. На территории России стоимость подписки на полугодие — 800 рублей. Полнотекстовую электронную версию журнала можно получить в платном доступе на сайте www.elibary.ru. Ссылки приведены в разделе «Архив номеров». Подписка по странам СНГ и за рубежом:

ООО «Информнаука», Россия, 125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20. Тел.: +7 (495) 7873873, +7 (499) 1554342, факс +7 (499) 1525481, e-mail: alfimov@viniti.ru, www.informnauka.com
Подписной индекс — 84205

Статьи публикуются в полнотекстовом варианте на сайте журнала

<http://www.ophtalmojournal.com>,

а при наличии перевода статьи авторами (или редакцией) на английский язык она может быть также размещена на сайте журнала.

Отпечатано в типографии «БЕАН»

Подписано в печать: 30.09.2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Трубилин Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель Центра офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, Россия

Учредитель/издатель

Куренков Вячеслав Владимирович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, директор офтальмологической клиники доктора Куренкова, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Дементьев Дмитрий Давидович — Медицинский директор Международного офтальмологического центра, Москва, Россия

Генеральный директор издательской группы журнала

Полунина Елизавета Геннадьевна — д.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, Россия

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАЕН, научный руководитель Научно-исследовательского института глазных болезней РАН, заведующий кафедрой глазных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Астахов Юрий Сергеевич — д.м.н., профессор, руководитель Санкт-Петербургского офтальмологического Центра, Санкт-Петербург, Россия

Бровкина Алевтина Федоровна — д.м.н., академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии Российской государственной медицинской академии последипломного образования, Москва, Россия

Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий кафедрой глазных болезней Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Калашников Сергей Вячеславович — д.э.н., профессор, Первый заместитель председателя Комитета Совета Федерации по экономической политике, Москва, Россия

Корниловский Игорь Михайлович — д.м.н., профессор кафедры глазных болезней института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Курышева Наталья Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая консультативно-диагностическим отделением Центра офтальмологии ФМБА России, Москва, Россия

Малюгин Борис Эдуардович — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва, Россия

Мамиконян Вардан Рафаелович — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

Маркова Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва, Россия

Медведев Игорь Борисович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Мошетьева Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, ректор Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

Нероев Владимир Владимирович — д.м.н., профессор, директор Московского научно-исследовательского института глазных болезней имени Гельмгольца, Москва, Россия

Овечкин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, Россия

Пивоваров Николай Николаевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Российской Медицинской Академии Последипломного образования, Москва, Россия

Иностранные члены редакционной коллегии

Двали Мераб Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Тбилисского государственного медицинского университета (ТГМУ), Тбилиси, Грузия

Иоаннис Палликарис — доктор наук, профессор, руководитель отделения офтальмологии Университета Крита, Крит, Греция

Маттео Пиовелла — доктор наук, Научный директор Центра амбулаторной хирургии, Монца, Италия

Кеннет Хоффер — доктор наук, профессор Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Жайро Е. Хойос — д.м.н., директор Института офтальмологии Хойоса, Сабадель, Испания

Игорь Соломатин — д.м.н., профессор, главный специалист Глазного центра доктора Соломатина (Латвия), ассоциированный профессор Латвийского университета, Рига, Латвия

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 14, номер 3, 2017

Volume 14, Number 3, 2017

© "Ophthalmology in Russia"

Registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies and Mass Media under the number
ПИ №77-1782, 27.01.2004.

"Ophthalmology in Russia" is quarterly Scientific and Practical Journal published since 2004.

ISSN 1816-5095 (print),

ISSN 2500-0845 (online).

Journal publishes original articles and reviews on all aspects of applied and experimental ophthalmology.

Circulation: 1000 copies.

Editorial Office:

Rublevskoye Shosse 48/1, Moscow, Russian Federation, 121609. The Journal is included into the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading per-reviewed scientific journals recommended for publishing the basic research results of doctor and candidate theses).

Journal is indexed by Scopus. Journal is included into Russian Science Citation Index (RSCI), VINITI, Russian Academy of Science data base, DOAJ, EBSCO, RNMJ.

Protected by the Russian Federal Law RF №5351-1 "On author and Related Rights" dated July 9, 1993. Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Violations are a matter for prosecution.

Coordinating Editor:

T. Vazilo, PhD, Phone: +7 (916) 5402914

Executive Secretary:

S. Abramov, PhD, Phone: +7 (903) 5979430

Advertising and Distribution:

E. Polunina, MD, Director General of "Ophthalmology in Russia" Editorial Group, Phone: +7 (916) 6329974, e-mail: visus-novus@mail.ru

Full-text electronic version is available for pay-per-view at www.elibrary.ru. Links are in the "Archive" section. Subscription for CIS and other countries can be made up via "Informnauka", Ltd, 20, Usievicha str., Moscow, Russian Federation, 125190, Phone: +7 (495) 7873873, (499) 1554342, Fax: +7 (499) 1525481, e-mail: alfimov@viniti.ru, www.informnauka.com, Index — 84205

Full-text articles are published at the official Journal web-site and free of charge — <http://www.ophtalmojournal.com>, English full-texts are also available if any article is translated by authors or Editorial Office.

Printed at "BEAN".

Signed for printing: September 30, 2017.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Vladimir N. Trubilin — PhD, MD, Professor, Ophthalmology Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, chief, Russia, Moscow

Founder/Publisher

Vyacheslav V. Kurenkov — PhD, MD, Medical and Biological Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Ophthalmology, Professor, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-chief

Dmitry D. Dementyev — MD, International Ophthalmologic Center, Medical Director, Moscow, Russia

Executive director of Ophthalmology publishing group

Elizabeth G. Polunina — PhD, MD, Medical and Biological Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Ophthalmology, Associate Professor, Moscow, Russia

Editorial council

Sergei E. Avetisov — PhD, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Institute of Eye Diseases, Director on Science, Moscow Academy of Medical Education, Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, Russia

Yury S. Astahov — PhD, MD, Professor, St. Petersburg Ophthalmologic Center, Chief, St. Petersburg, Russia

Alevtina F. Brovkina — PhD, MD, Academician of Russian Academy of Science, Department of Ophthalmology, Russian State Medical Academy of Postgraduate Medical Education, Professor, Moscow, Russia

Evgeny A. Egorov — PhD, MD, Professor, Russian Academy of Medical Education, Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, Russia

Natalia I. Kuryшева — PhD, MD, Professor, Ophthalmology Center FMBA of Russia, Consulting and Diagnostic Department, Chief, Moscow, Russia

Boris E. Malyugin — PhD, MD, Professor of Ophthalmology. Deputy Director General (R&D, Edu) S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Moscow, Russia

Elena Y. Markova — PhD, MD, Professor, head of the of microsurgery of the eye in children, The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Igor M. Kornilovsky — PhD, MD, Professor, Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Department of Ophthalmology, National Medicine-surgery Center of N.I. Pirogov, Clinic of Ophthalmology, Moscow, Russia

Vardan R. Mamikonyan — PhD, MD, Professor, Institute of Eye Diseases, Director, Moscow, Russia

Igor B. Medvedev — PhD, MD, Professor, International Center of Health Protection, Advisor to Director General, Russian Academy of Medical Education, Department of Postgraduate Medical Education (Ophthalmology), Chief, Moscow, Russia

Larisa K. Moshetova — PhD, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Principal, Moscow, Russia

Vladimir V. Neroev — PhD, MD, Professor, Moscow Helmholtz Institute of Eye diseases, Director, Moscow, Russia

Igor G. Ovechkin — PhD, MD, Medical and Biological Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Ophthalmology, Professor, Moscow, Russia

Nikolay N. Pivovarov — PhD, MD, Adjunct Professor, Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Merab Dvali — PhD, MD, Professor, Head of Ophthalmology Department of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Ioannis G. Pallikaris — MD, Professor of Ophthalmology, Director of the Vardinoyannion Eye Institute of Crete (VEIC, 1989) and Institute of Vision and Optics (IVO, 2005), Director of the Eye Clinic of the University Hospital of Heraklion, Chairman of the Department of Ophthalmology at the University of Crete, Crete, Greece

Matteo Piovello — MD, Scientific Director of CMA Outpatient Microsurgery Center, Monza, Italy. President of the Italian Society of Ophthalmology (SOI), Member of American Academy of Ophthalmology, Monza, Italy

Igor' Solomatin — PhD, MD, Leading Expert of Dr. Solomatin Eye Center, Adjunct Professor of University of Latvia, Riga, Latvia

Kenneth Hoffer — MD, Clinical Professor of UCLA, St. John's Health Center and UCLA Medical Center Santa Monica, California, USA

Jairo E. Hoyos — MD, Director of Instituto Oftalmológico, Barcelona, Spain

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 14, номер 3, 2017

Volume 14, Number 3, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

С.В. Труфанов, А.М. Суббот, С.А. Маложен, Д.А. Крахмалева, Е.П. Саловарова
Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы 180

Е.Ю. Маркова, С.В. Костенёв, А.Г. Григорьева, Е.А. Перфильева
Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. Обзор литературы 188

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, А.С. Мистрюков
Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы 195

В.Д. Захаров, И.М. Горшков, П.В. Якушев, В.А. Соломин, С.В. Колесник, А.О. Носирова
Эффективность проведения хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, осложненной гемофтальмом 200

М.П. Югай, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина
Особенности динамических изменений заднего отдела глазного яблока после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы 210

Е.А. Корчуганова, О.А. Румянцева, С.Б. Гудкова
Особенности оттока внутриглазной жидкости после эксимерлазерной склерэктомии (экспериментальное исследование) 215

Е.И. Беликова
Интраокулярная коррекция пресбиопии методом моновидения у пациентов с катарактой и роговичным астигматизмом 221

С.А. Кочергин, С.Ю. Слонимский, А.А. Овсянко, О.Д. Гупало
Некоторые аспекты применения сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике офтальмопатологии 227

С.В. Сдобникова, Н.Р. Марченко, Н.А. Троицкая, З.В. Сурнина, Л.С. Патеюк
Особенности клиники, диагностики и лечения пациентов с отслойкой сетчатки при остром ретинальном некрозе 233

А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, Е.В. Ерохина, Ю.А. Сидорова
Информативность метода спектральной оптической когерентной томографии при задней агрессивной ретинопатии недоношенных 240

У.Р. Алтынбаев, А.И. Лебедева
Иммунотоморфологические особенности идиопатической эпиретинальной мембраны, осложненной ламеллярным макулярным разрывом 247

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

О.И. Александрова, И.Н. Околов, Ю.И. Хорольская, И.Е. Панова, М.И. Блинова
Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях *in vitro* 251

И.А. Гндоян, А.В. Петраевский, Н.А. Кузнецова, А.И. Дятчина
Мониторинг функциональных показателей у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией 260

А.М. Разумовская, М.И. Разумовский, Ю.А. Коровянский
Сравнительная эффективность применения метилэтилпиридинола путем эндоназального электрофореза и парабульбарных инъекций при хориоретинальной дистрофии 268

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Евг.А. Каспарова, Ян Бяо, О.И. Собкова
Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай 274

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 14, номер 3, 2017

Volume 14, Number 3, 2017

CONTENTS

REVIEW

- S.V. Trufanov, A.M. Subbot, S.A. Malozhen, D.A. Krakhmaleva, E.P. Salovarova
Corneal Graft Rejection after Keratoplasty 180
- E. Y. Markova, S. V. Kostenev, A. G. Grigor'eva, E. A. Perfilova
Modern Trends in the Treatment of Keratokonus in Children 188

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

- S.I. Anisimov, S.Y. Anisimova, A.S. Mistryukov
Personalized (Local) UV-crosslinking as a Treatment of Keratoconus and Corneal Ectasia 195
- V.D. Zaharov, I.M. Gorshkov, P.V. Yakoushev, V.A. Solomin, S.V. Kolesnik, A.O. Nosirova
Effect of Surgical Treatment of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Complicated by Hemophthalmia 200
- M.P. Yugay, A.A. Ryabtseva, O.M. Andryukhina
Dynamic Changes of the Posterior Pole of the Eye after Cataract Phacoemulsification with Intraocular Lens Implantation 210
- E.A. Korchuganova, O.A. Rumyantseva, S.B. Gudkova
Features of Outflow of Intraocular Liquid after an Eksimerlazer Sklerektomy (Pilot Study) 215
- E. I. Belikova
Intraocular Correction of Presbyopia by Monovision in Patients with Cataract and Corneal Astigmatism 221
- S.A. Kochergin, S.Yu. Slonimsky, A.A. Ovsyanko, O.D. Gupalo
Some Aspects of Scanning Laser Ophthalmoscopy in the Diagnostics of Ophthalmopathology 227
- S.V. Sdobnikova, N.R. Marchenko, N.A. Troitskaia, Z.V. Surnina, L.S. Pateyuk
Clinical Features, Diagnosis and Treatment of Patients with Retinal Detachment due to Acute Retinal Necrosis 233
- A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, E. V. Erokhina, Yu.A. Sidorova
Informativity of Spectral Optical Coherent Tomography in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity 240
- U.R. Altynbaev, A.I. Lebedeva
Immunomorphological Features of Idiopathic Epiretinal Membranes Complicated by Lamellar Macular Hole 247

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

- O.I. Aleksandrova, I.N. Okolov, Yu.I. Khorolskaya, I.E. Panova, M.I. Blinova
Influence of Non-steroidal Anti-inflammatory Eye Drops on the Epithelium Cells of the Cornea and Conjunctiva *in vitro* 251
- I.A. Gndoyan, A.V. Petrayevsky, N.A. Kuznetsova, A.I. Dyatchina
Monitoring of Functional Parameters in the Patients with Early Stage of Age-related Macular Degeneration 260
- A.M. Razumovskaya, M.I. Razumovskiy, Y.A. Korovyanskiy
Comparative Efficiency of Use of Methylethylpyridinol by the Endonasal Electrophoresis and Parabolbar Injections at the Chorioretinal Dystrophy 268

CLINICAL CASE

- Evg.A. Kasparova, Ian Byao, O.I. Sobkova
Modified Cross-linking in the Treatment of Advanced Purulent Corneal Ulcer. Clinical Case 274

Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы



С.В. Труфанов



А.М. Суббот



С.А. Маложен



Д.А. Крахмалева



Е.П. Саловарова

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
ул. Россолимо, 11 А,Б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):180-187

Трансплантация роговицы — способ хирургического лечения, используемый для восстановления оптических и структурных свойств патологически измененной роговой оболочки глаза, который с успехом применяется уже более 100 лет. Иммунная реакция тканевой несовместимости остается одной из самых распространенных причин неудовлетворительного результата сквозной кератопластики. Случаи реакции отторжения трансплантата роговицы встречаются в 2,3–65% в зависимости от факторов риска, имеющих место у реципиента. Наиболее известными факторами риска отторжения роговичного аллотрансплантата являются неоваскуляризация роговицы реципиента, активное воспаление глаза, герпетический кератит, заболевания глазной поверхности, молодой возраст, предшествующая хирургия переднего отрезка глаза, нейротрофическая кератопатия, большой и эксцентричный трансплантат, передние синехии. Учитывая тот факт, что патофизиология реакции отторжения роговичного трансплантата очень сложна и полностью не изучена, применяемые методы ее лечения и профилактики у пациентов «высокого риска» часто оказываются неэффективными. Новые экспериментальные таргетные подходы, в том числе с использованием антител и генной терапии, в настоящее время разрабатываются, но еще не имеют явного успеха в клинике. В связи с этим для получения удовлетворительных результатов трансплантации роговицы у пациентов «высокого риска» необходимы учет всех основных известных факторов риска с последующей максимально возможной предоперационной терапией, уменьшающей их влияние; тщательный мониторинг пациента в послеоперационном периоде для максимально раннего выявления признаков реакции тканевой несовместимости; разработка оптимальных схем и комбинаций иммуносупрессивных препаратов, разрешенных к использованию в клинике.

Ключевые слова: реакция отторжения трансплантата роговицы, кератопластика «высокого риска», факторы риска, иммуносупрессивная терапия, циклоспорин А, такролимус

Для цитирования: Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Саловарова Е.П. Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы. *Офтальмология*. 2017;14(3):180-187. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-180-187

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Corneal Graft Rejection after Keratoplasty

S.V. Trufanov, A.M. Subbot, S.A. Malozhen, D.A. Krakhmaleva, E.P. Salovarova

Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo St. 11, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):180-187

Corneal transplantation is a method of surgical treatment used to restore the optical and structural properties of the diseased cornea which is successfully performed for over 100 years.

The immune rejection remains one of the most common causes of an unsatisfactory outcomes of penetrating keratoplasty. The cases of corneal allograft rejection range from 2.3% to 65% depending on the risk factors taking place in the recipient. The most well-known risk factors for corneal allograft rejection are neovascularization of the recipient's cornea, active ocular inflammation, herpetic keratitis, ocular surface disease, young age, previous surgery of the anterior segment of the eye, neurotrophic keratopathy, big and eccentric graft, anterior synechia. Given the fact that the pathophysiology of corneal graft rejection is very complex and not fully understood the applied methods of treatment and prevention are often ineffective in "high risk" patients. New experimental targeted approaches including the use of antibodies and gene therapy are currently being developed but do not have a clear success

S.V. Trufanov, A.M. Subbot, S.A. Malozhen, D.A. Krakhmaleva, E.P. Salovarova

Contact information: Trufanov Sergey V. trufanov05@mail.ru

Corneal Graft Rejection after Keratoplasty

in the clinic yet. Therefore for obtaining satisfactory outcomes of corneal transplantation in "high risk" patients all main known risk factors have to be taken into account with subsequent possible preoperative therapy to reduce their impact; careful monitoring of the patient in the postoperative period should be done to early detection of allograft rejection signs; optimal schemes and combinations of immunosuppressive drugs authorized for use in the clinic have to be developed.

Keywords: corneal graft rejection, high risk keratoplasty, immunosuppressive therapy, cyclosporine A, tacrolimus

For citation: Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Hrakhmaleva D.A., Salovarova E.P. Corneal Graft Rejection after Keratoplasty. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):180–187. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-180-187

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация роговицы — способ хирургического лечения, используемый для восстановления оптических и структурных свойств патологически измененной роговой оболочки глаза, который с успехом применяется уже более 100 лет.

Пересадка роговицы является наиболее успешной и часто выполняемой процедурой аллотрансплантации по сравнению с другими органами и тканями. В мире ежегодно осуществляется более 65000 трансплантаций роговицы [1].

Известно, что результат пересадки роговицы имеет выраженную зависимость от этиологии ее поражения. У реципиентов с кератоконусом и некоторыми формами дистрофии роговицы частота прозрачного приживления в первые два года после кератопластики без использования тканевого типирования и системных иммуносупрессивных препаратов в среднем равна 90%, что демонстрирует иммунную привилегию роговой оболочки глаза. В то же время у пациентов «группы высокого риска» с воспалительной этиологией повреждения после неоднократной кератопластики вероятность неблагоприятного исхода аллотрансплантации может достигать 70% [2].

Иммунная реакция тканевой несовместимости остается одной из самых распространенных причин неудовлетворительного результата сквозной кератопластики. Случаи реакции отторжения трансплантата роговицы по данным литературы колеблются от 2,3% до 65% в зависимости от факторов риска, имеющих место у реципиента [3–4]. Следовательно, для пациентов с высоким риском отторжения роговичного трансплантата нужны совершенные средства подавления выраженного иммунного ответа.

В отличие от сквозной кератопластики, результаты трансплантации внутренних органов за последние 40 лет существенно улучшились благодаря появлению более эффективных путей профилактики и лечения реакции тканевой несовместимости. Так, с развитием молекулярных технологий тканевое типирование приобрело большую точность. Системная иммуносупрессия, применяемая в послеоперационном периоде, стала гораздо эффективнее. Увеличилась доля пациентов, получающих орган от живых родственных доноров. Все эти процедуры не применимы в полной мере для трансплантации роговицы. Тканевое типирование не столь результативно из-за

существенно меньшей значимости антигенов гистосовместимости при кератотрансплантации. Значительное снижение остроты зрения считается показанием для кератопластики, но не является состоянием, напрямую угрожающим жизни больного. Следовательно, системная иммуносупрессия, связанная с вероятностью серьезных побочных влияний на основные органы жизнедеятельности человека, не всегда может быть оправданной. При выполнении сквозной кератопластики нет возможности забора роговицы у живого родственного донора без последующего нарушения у него зрительных функций.

ИММУННАЯ ПРИВИЛЕГИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РОГОВИЦЫ

Глаз, как головной мозг и репродуктивные органы, обладает иммунной привилегией — уникальной способностью к саморегуляции воспалительного процесса для максимального сохранения основных функциональных свойств.

Гипотеза иммунной привилегии роговицы объединяет несколько взаимосвязанных механизмов, которые способствуют сохранению прозрачности трансплантата на протяжении длительного периода. В основе иммунной привилегии лежит уникальное сочетание анатомии роговицы и физиологии передней камеры глаза, которое посредством взаимодействия множества механизмов и молекул, функционирующих как единый комплекс, позволяет ей «уклониться» от иммунного ответа через низкую иммуногенность и развитие аллоантигенной толерантности [5–7].

В настоящее время выделяют три основных механизма иммунной привилегии глаза: блокада индукции иммунного ответа (афферентная блокада), обеспечиваемая наличием анатомических, клеточных и молекулярных барьеров глаза; изменение (девиация) иммунного ответа посредством развития иммунной толерантности; удаление эффекторных иммунных клеток из окружения трансплантата за счёт экспрессии на поверхности интраокулярных клеток Fas-лиганда (CD95) и высокой концентрации во влаге передней камеры иммуносупрессивных молекул — TGF- β 2, растворимых ингибиторов активации комплемента, рецепторного антагониста ИЛ-1 и других [1].

Изменение статуса любого из трех компонентов приводит к нарушению иммунной привилегии роговицы. Пациенты с нарушенной иммунной привилегией, которым для восстановления зрения необходима кератопла-

стика, относятся к группе «высокого риска» с большой вероятностью развития реакции тканевой несовместимости и непрозрачного приживления трансплантата.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ РОГОВИЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Различные факторы как со стороны реципиента, так и донора, могут способствовать развитию реакции отторжения трансплантата. Наиболее известными и широко признанными факторами риска отторжения роговичного аллотрансплантата являются молодой возраст реципиента, предшествующее кератопластике хирургическое вмешательство на переднем отрезке глаза, присутствие стромальных сосудов в роговице реципиента, наличие передних синехий, перенесенные заболевания глазной поверхности, атопический дерматит, нейротрофическая кератопатия, герпетический кератит, а также активное воспаление глаза, большой и эксцентричный трансплантат, его неоваскуляризация [3, 8].

Тканевое типирование

Данные по тканевому типированию (HLA I и II тип, ABO), хотя и свидетельствуют в пользу целесообразности его выполнения у пациентов с «высоким риском», но остаются темой для дискуссий, особенно учитывая экономическую составляющую HLA типирования и время, необходимое для подбора совместимого донора [3, 9].

Демографический фактор

Пол реципиента, а также пол и причина смерти донора не влияют на риск и тяжесть реакции отторжения [3].

Хранение ткани

По данным литературы условия хранения донорской ткани оказывают незначительное влияние на результаты трансплантации [3]. Не отмечено статистической разницы в частоте реакции отторжения при использовании свежей и криоконсервированной ткани [10]. Однако исследователями представлены данные о том, что лучшие результаты кератопластики были получены при использовании трансплантата, хранящегося в органной культуре при температуре 37°C, по сравнению с трансплантатом, сохраняемым при 4°C [11].

Кроме того, сообщалось, что использование консервированной роговицы может снизить частоту отторжения трансплантата, особенно у пациентов с «высоким риском», за счёт уменьшенного содержания в ней лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток [12, 13].

Васкуляризация

Степень васкуляризации роговицы влияет на скорость развития реакции отторжения после кератопластики и на обратимость процесса, т.к. врастание в роговицу кровеносных сосудов сопровождается развитием также лимфатических сосудов, усиливающих афферентное звено иммунного ответа. Васкуляризация ложа реципиента в 2-х и более квадрантах с глубоко расположенными сосудами, заходящими, по крайней мере, на 2 мм в строму, является фактором риска, связанным с высокой вероятностью развития реакции тканевой несовместимости [3].

Наличие сосудов в четырех квадрантах удваивает риск отторжения, увеличивая тяжесть иммунной реакции [14].

Повторная кератопластика

Необходимость проведения повторной кератопластики у пациентов с несостоятельностью трансплантата после предшествующей пересадки роговицы является еще одним фактором высокого риска, связанным с реакцией тканевой несовместимости [3, 13]. Повышенный риск отторжения в этих случаях обусловлен избыточной сенсибилизацией реципиента. Предыдущие кератопластики могут также служить стимулом для васкуляризации роговичного ложа реципиента, что, в свою очередь, дополнительно повышает риски [15].

Заболевания глазной поверхности

Заболевания передней поверхности глаза, такие, как синдром сухого глаза, химический или радиационный ожог, пемфигоид, синдром Стивена-Джонсона, нейропаралитические поражения, обуславливают плохой прогноз в отношении прозрачного приживления роговичного трансплантата и высокий риск развития тканевой несовместимости [16–17].

Кератиты

Активное воспаление, связанное с бактериальным, вирусным или грибковым кератитом, является фактором риска, снижающим вероятность прозрачного приживления трансплантата.

Через 1 год после кератопластики у пациентов, имеющих в анамнезе герпетический кератит, частота возникновения реакции тканевой несовместимости достигает 29%, а ко второму году — 46% [18]. В 2/3 случаев клинически «спокойных» глаз после герпетического поражения роговицы были выявлены убедительные гистопатологические доказательства воспаления [19, 20]. Вакцинированные пациенты, пациенты с билатеральной кератопластикой также относятся к группе «высокого риска» [20].

Возраст

Принято считать, что молодой возраст пациента ассоциируется с повышенной частотой непрозрачного приживления из-за риска отторжения трансплантата. Хотя существуют данные о том, что возраст не имеет значения [21].

Факторы, связанные с техникой операции

Большие и эксцентричные трансплантаты связаны с повышенным риском отторжения из-за близости донорской ткани к лимбу с близко расположенной сосудистой сетью и большим количеством клеток Лангерганса. Продолжительное время операции также увеличивает частоту реакции отторжения [22].

Постоперационные факторы

Эпителиальный дефект из-за обнаженного узелка шва, провисание шва [23], энтропион, трихиаз могут привести к изъязвлению, локальному воспалению, васкуляризации, спровоцировав реакцию отторжения. Формирование передних синехий в месте соединения трансплантата и ложа, их разделение, удаление швов тоже стимулируют развитие реакции тканевой несовместимости [23–25].

Эксимерлазерная фототерапевтическая кератэктомия для коррекции послеоперационного астигматизма также может стать причиной реакции отторжения кератотрансплантата [26].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВИДЫ РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ РОГОВИЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Диагноз реакции тканевой несовместимости можно поставить лишь тогда, когда трансплантат остается прозрачным после первой пересадки на протяжении 2 недель, а после повторной — в течение 1 недели как минимум. Если же донорский лоскут отечен и полупрозрачен непосредственно после кератопластики, высока вероятность так называемой первичной несостоятельности трансплантата из-за его невысокого дооперационного качества или избыточных манипуляций в ходе оперативного вмешательства. Случаи отторжения роговичного трансплантата наиболее часты в первый год-полтора после кератопластики, но выявлялись также в сроки, превышающие 20 лет с момента операции [27].

Жалобы пациента при развитии реакции отторжения роговичного трансплантата, как правило, связаны с покраснением глаза, слезотечением, светобоязнью, снижением остроты зрения.

Реакция отторжения роговичного трансплантата, учитывая её локализацию в слоях роговицы и степень тяжести, может быть классифицирована как эпителиальная, хроническая стромальная, острая стромальная (сверхострая), хроническая фокальная или эндотелиальная, комбинированная стромально-эндотелиальная [24, 25, 27].

Эпителиальная реакция отторжения развивается на спокойном глазу практически бессимптомно, редко с незначительной воспалительной реакцией, частота такой реакции при сохранении донорского эпителия составляет от 10 до 14% [24, 25].

Эпителиальная реакция отторжения проявляется в виде волнистой линии приподнятого эпителия, которая начинается от периферии трансплантата и прогрессирует по направлению к центру. Гистологически эта линия представлена лимфоцитами, нейтрофилами, поврежденными и погибшими эпителиальными клетками. Ирегулярный эпителий со сниженной прозрачностью, оставшийся позади линии отторжения, замещается эпителием реципиента. Кроме того, при этом типе несовместимости выявляются эпителиальные инфильтраты, появляющиеся у швов и прогрессирующие к центру, которые именуются точками Кауе [24].

Эпителиальная реакция отторжения обычно стихает через 6–10 дней, но может продолжаться на протяжении нескольких недель. Реакция отторжения эпителия чаще купируется самостоятельно по мере замещения эпителия донора эпителием реципиента. Иногда она сочетается с другими типами реакций отторжения роговичного аллотрансплантата, а также с персистирующим эпителиальным дефектом [29].

Случаи хронической стромальной реакции отторжения варьируют от 2.4 до 15%. Хроническая стромальная

реакция отторжения протекает как изолированно, так и в сочетании с эпителиальной или эндотелиальной реакцией. Субэпителиальные инфильтраты, характерные для хронической стромальной реакции отторжения, появляются примерно в сроки от 6 недель до 21 месяца после операции. Инфильтраты хорошо видны при прямом диффузном освещении и представляют собой белые овальные образования от 0.2 до 1 мм в диаметре, расположенные в Боуеновой мембране или под ней, что характерно исключительно для трансплантата. Как правило, ни эпителиальное отторжение, ни субэпителиальные инфильтраты непосредственно не ведут к необратимому помутнению трансплантата, но могут усиливать сенсibilизацию к донорской ткани и провоцировать эндотелиальный тип отторжения [24].

Сверхострая реакция отторжения редко протекает изолированно. К ней, как правило, сразу присоединяется эндотелиальное отторжение [24]. Сверхострая реакция проявляется в виде сосудистой инъекции вокруг лимба и характеризуется внезапным периферическим помутнением на всю толщину ранее прозрачного трансплантата. Помутнение быстро распространяется к центру (в течение 24–48 часов). После этого в пределах трансплантата может наблюдаться картина, напоминающая стромальный абсцесс, но с отсутствием гипопиона. Реакция по такому типу часто приводит к стойким эпителиальным дефектам, сохраняющимся длительное время. Прогрессирование отторжения сопровождается вращением сосудов в строму. В ряде случаев в реакцию вовлекаются участки роговицы реципиента, прилежащие к новообразованным сосудам [24]. В строме могут выявляться кристаллоподобные депозиты [30]. Тяжелые формы сверхострой реакции плохо поддаются лечению и при дальнейшем развитии процесса приводят к тотальному помутнению, стромальному некрозу, десцеметоцеле, перфорации [31].

Хроническая локальная или эндотелиальная реакция отторжения встречается с частотой до 44% при среднем времени наступления 8 месяцев (от нескольких недель до 35 лет после кератопластики). Пациенты, как правило, жалуются на боль, покраснение глаза, снижение зрения. Клинические признаки включают гиперемию конъюнктивы, отек трансплантата, опалесценцию влаги передней камеры, роговичные преципитаты [24, 32]. Преципитаты на эндотелии трансплантата располагаются беспорядочно или формируют патогномичную цепочку — линию Khodadoust. Линия начинается на периферии трансплантата у новообразованного сосуда и идет к центру. Отек стромы и складки десцеметовой оболочки бывают диффузными или сегментарными. Эндотелиальные клетки увеличиваются в размере, становятся округлыми, теряют межклеточные контакты, связь между клетками нарушается. В дальнейшем они замещаются мононуклеарными лейкоцитами и фибробластами [23]. Чтобы предотвратить необратимое помутнение трансплантата, необходимо начать немедленное интенсивное лечение эндотелиальной реакции. Если через 2

месяца после начала лечения тканевой несовместимости трансплантат не стал прозрачным, можно говорить о необратимых повреждениях, вызванных иммунной реакцией [33].

ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКЕ

По сравнению со сквозной пересадкой роговицы при передней и задней (эндотелиальной) послойной кератопластике отторжение трансплантата отмечается реже. Представленная в литературе частота реакции тканевой несовместимости после послойной кератопластики находится в диапазоне от 0 до 8% [34–37]. При этом случаи реакции тканевой несовместимости протекают менее тяжело, чем при сквозной трансплантации [38]. Для них характерны высокая частота обратимости при своевременном местном лечении стероидами и низкое число несостоятельных трансплантатов даже после начала реакции отторжения [37].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Существует ряд патологических состояний глаза, по клиническим проявлениям похожих на реакцию тканевой несовместимости. К таким состояниям можно отнести так называемую позднюю несостоятельность трансплантата (декомпенсация эндотелиального слоя в отдаленный период после кератопластики), рецидивирующий герпетический кератит, врастание эпителия, асептический/инфекционный эндофтальмит, инфекционную кристаллическую кератопатию [25, 39].

ЛЕЧЕНИЕ

Стероиды

На протяжении последних десятилетий стероиды были и остаются основой профилактики и лечения реакции отторжения роговичного трансплантата [40]. Длительное (12 месяцев) местное профилактическое применение стероидов является наиболее целесообразным [41]. Ross с соавт. сообщили, что использование стероидов на протяжении 18 месяцев в 1.5 раза повышает частоту прозрачного приживления трансплантата [42]. В то время как эпителиальную реакцию тканевой несовместимости и субэпителиальные инфильтраты можно лечить частым закапыванием стероидов местно, при эндотелиальной, а также при сочетании эндотелиальной и стромальной реакции отторжения необходимо системное применение этих препаратов [43]. Выбор между местным и системным использованием стероидов делают на основании тяжести реакции отторжения [44].

Применяемые местно кортикостероиды хорошо проникают через роговицу, оказывая эффективную иммуносупрессию. Фармакотерапевтический эффект стероидов включает блокаду синтеза простагландинов посредством ингибирования фосфолипазы A2 и липооксигеназного пути, подавление неоваскуляризации трансплантата, восстановление проницаемости капилляров, уменьшение клеточной и фибринозной экссуда-

ции, снижение хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов, стабилизацию их мембран [45].

Основными побочными эффектами длительного местного применения стероидов являются прогрессирование катаракты, повышение внутриглазного давления, замедление процессов репарации послеоперационных ран, повышенный риск развития инфекционных кератитов [33].

Системные кортикостероиды, используемые в комплексе с местным применением, дополнительно уменьшают количество циркулирующих Т-клеток и ингибируют их пролиферацию. Препараты для системной терапии могут быть введены как в пероральной форме, так и внутривенно.

При реакции тканевой несовместимости стероидная пульс-терапия является более эффективной, чем применение препарата внутрь в суточных дозах 60–80 мг [46, 47]. Считается, что пульс-доза в 500 мг метилпреднизолона вызывает транзиторную лимфопению, которая развивается через 6–8 часов после инъекции и длится на протяжении 48 часов. Наибольшему воздействию при этом подвергаются Т-лимфоциты, меньшему — В-клетки. Вторую пульс-дозу используют через 48 часов после первой [48]. Противовоспалительный эффект пульс-терапии сохраняется еще на протяжении 4–7 дней и может быть даже более клинически действенным, чем иммунолитический [49]. Для подавления реакции отторжения успешно использовались и другие пути введения кортикостероидов — субконъюнктивальный, интракамеральный, интракорнеальный, интравитреальный [25].

Однако длительное системное использование кортикостероидов может вызывать такие осложнения, как остеопороз, диабет, ожирение.

Ингибиторы кальцинейрина

Циклоспорин А (ЦСА) — мощный иммунодепрессант, который связывается с внутриклеточным белком, называемым циклофилином, и инактивирует кальцинейрин. Инактивация кальцинейрина ингибирует интерлейкин-2 и продукцию лимфокинов, тем самым ограничивая активность лимфоцитов CD4+ и CD8+. При использовании ЦСА местно в роговичном трансплантате обнаруживалась значительно меньшая Т-лимфоцитарная инфильтрация по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о подавлении миграции Т-клеток в трансплантат [50]. Первые проведенные исследования доказывали его эффективность в снижении риска реакции отторжения аллотрансплантата [51–54]. Однако недавние исследования применения ЦСА местно не подтвердили влияния препарата на уменьшение риска реакции отторжения как в 0,05%, так и 2% концентрации [55, 56]. Роль перорального применения ЦСА в предотвращении отторжения роговичного трансплантата также была спорной. Хотя Hill с соавт. выявили значительно более низкий риск отторжения при использовании длительного курса ЦСА внутрь (1 год) у пациентов с высоким риском реакции тканевой несовместимости [57], отдельные авторы считают целесообразным и эффективным использование короткого курса и редуцированных

доз препарата. Последние исследования свидетельствуют лишь о небольших преимуществах перорального применения ЦСА [2, 58, 59]. Более того, существует мнение, что ингибиторы кальцинейрина влияют на этапы и механизмы реакции тканевой несовместимости, которые происходят, главным образом, в регионарных лимфатических узлах. Следовательно, местное применение этой группы препаратов не может быть высокоэффективным, так же как и использование редуцированных доз и коротких курсов лечения при приеме внутрь. В то время как пациенты, которым препарат назначен в виде капель, требуют мониторинга функции почек и печени, больные, применяющие препарат внутрь, нуждаются в мониторинге его уровня в крови. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами ЦСА являются повышенный уровень мочевины и креатинина в плазме крови, гипертензия, гиперплазия десен, повышенное потоотделение, боль в пояснице, тошнота, оральные кандидоз, судороги, парестезии конечностей [59].

Такролимус (FK-506) имеет механизм действия подобный ЦСА, но в 50–100 раз более мощный [60]. Препарат подавляет кальцинейрин путем связывания иммунофилина или FK-506-связывающего белка. Он широко используется при трансплантации внутренних органов, в том числе, и в России. По данным ряда авторов для профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы местное применение такролимуса в виде капель или мази является перспективным [61, 62]. Системное применение такролимуса также является безопасным и эффективным для снижения риска реакции отторжения и повышения частоты прозрачного приживления роговичного донорского лоскута у пациентов с «высоким риском» [63]. В профилактике реакции отторжения роговичного трансплантата суточная доза в 0,16 мг/кг была признана одной из эффективных и при этом не оказывающей существенных побочных влияний на организм. Sloper с соавт. считают целесообразным как с профилактической, так и лечебной целью использование средней дозы равной 4,4 мг в сутки (при диапазоне 2–12 мг) [64].

Антиметаболиты

Микофенолата мофетил (ММФ) оказывает цитостатическое действие путем ингибирования инозинмонофосфатдегидрогеназы, блокируя синтез ДНК, необходимой для пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Рандомизированные контролируемые испытания показывают, что ММФ для перорального применения является эффективным в отношении предотвращения отторжения трансплантата при кератопластике «высокого риска» [65, 66]. Было установлено, что этот препарат может быть не менее действенным для профилактики реакции тканевой несовместимости, чем применяемый перорально ЦСА [66]. Побочные эффекты этих препаратов также являются сходными. Комбинация местных стероидов с ММФ оказалась предпочтительней по сравнению с аналогичной комбинацией ЦСА при 3-х летнем сроке наблюдения после кератопластики в группе «высокого риска» [67]. Кроме того, терапевтический лекарствен-

ный мониторинг свидетельствует о том, что экономически ММФ выгоднее, чем ЦСА.

Новые средства

Рапамицин (сиролимус) ингибирует активность и пролиферацию эффекторных Т-клеток без угнетения деятельности регуляторных Т-лимфоцитов. Рапамицин был использован в качестве монотерапии как для приема внутрь, так и в сочетании с ММФ [68, 69]. При этом было отмечено, что он имеет определенные преимущества в отношении предотвращения отторжения трансплантата роговицы.

Такие способы борьбы с неоваскуляризацией, как фотоабляция, диатермокоагуляция, криотерапия, требуют повторных манипуляций и, как правило, дают лишь временный эффект [70]. Субконъюнктивальные инъекции бевацизумаба — моноклонального анти-VEGF антитела — могут не только увеличивать вероятность прозрачного приживления трансплантата при их выполнении до кератопластики, но и снижать темпы роста кровеносных и лимфатических сосудов по направлению к донорскому лоскуту во время реакции тканевой несовместимости [71–73]. Тем не менее, краткосрочные периоды наблюдения ограничивают клиническое значение проведенных исследований.

Недавние испытания сунитиниба — ингибитора тирозинкиназы — проведенные на мышах, доказали влияние этого препарата на подавление лимфо- и ангиогенеза посредством ингибирования VEGF-A, VEGF-C и F4/80+ клеток [74].

Был исследован на модели грызунов и признан эффективным препарат морфолин, стимулирующий экспрессию растворимых форм VEGF-1 рецептора (VEGFR-1) и подавляющий лимфо- и ангиогенез [75].

Роль моноклональных антител, действующих на рецептор IL-2, экспрессированный на активированных Т-клетках — базиликсимаба и даклизумаба — при иммуносупрессии, еще исследуется, как и применение анти-CD52 антител (CAMPATH-1H). Первые представленные результаты являются противоречивыми [76, 77].

Несмотря на то, что терапия с помощью антител применяется в трансплантологии внутренних органов, ее роль и целесообразность при кератопластике еще не определена. Применение антител местно ограничено крупными размерами молекулы и неспособностью проникать через роговицу. Возможно, созданные синтетически фрагменты антител, которые существенно меньше, чем целая молекула, помогут решить проблему их местного применения [78].

Современные достижения генной терапии с применением векторов и трансгенов в настоящее время ограничены лабораторными исследованиями на моделях животных, но в дальнейшем могут быть перспективными. Так, введение гена, кодирующего IL-10, в клетки донорского роговичного материала является новым подходом в предотвращении реакции тканевой несовместимости, что также еще исследуется [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патофизиология реакции отторжения роговичного трансплантата очень сложна и полностью не изучена. Современные методы лечения и профилактики реакции тканевой несовместимости роговичного трансплантата у пациентов группы «высокого риска» часто оказываются неэффективными. Новые экспериментальные таргетные подходы, в том числе, с использованием антител и генной терапии, в настоящее время разрабатываются, но еще не имеют явного успеха в клинике. Для получения удовлетворительных результатов после трансплантации роговицы у пациентов «высокого риска» необходимы:

- учет всех основных известных факторов риска с последующей максимально возможной предоперационной терапией, уменьшающей их влияние;

- тщательный мониторинг пациента в послеоперационном периоде для максимально раннего выявления признаков реакции тканевой несовместимости;

- разработка оптимальных схем и комбинаций иммуносупрессивных препаратов, разрешенных к использованию в клинике.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Труфанов С.В., Маложен С.А.

Сбор и обработка материала: Крахмалева Д.А., Суббот А.М., Саловарова Е.П.

Статическая обработка данных: Крахмалева Д.А., Саловарова Е.П.

Написание текста: Труфанов С.В.,

Редактирование: Труфанов С.В., Маложен С.А.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Niederhorn JY. High-risk corneal allografts and why they lose their immune privilege. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:493-497.
- Каспаров А.А., Аладинская И.В. О возможностях иммуносупрессивной терапии при реконструктивной кератопластике. Вестник офтальмологии. 2002; 118(4): 16. [Kasparov A.A., Aladinskaya I.V. Possibilities of immunosuppressive therapy in reconstructive keratoplasty (experience gained in the use of cyclosporine. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2002;118(4):16. (In Russ.)].
- Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994;101:1536-1547.
- Sangwan VS, Ramamurthy B, Shah U, Garg P, Sridhar MS, Rao GN. Outcome of corneal transplant rejection: a 10-year study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33:623-7.
- Streilein JW. Immunobiology and immunopathology of corneal transplantation. *Chem Immunol*. 1999;73:186-206.
- Борзенко С.А., Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. Индукция локальной иммунной толерантности с помощью лимбальной сотрансплантации при кератопластике высокого риска (обзор литературы). Офтальмохирургия. 2011;2:74-80. [Borzenok, Kh.D. Tonaeva, N.A. Onischenko, Y.A. Komakh. Limbal co-transplantation in case of high risk keratoplasty as a method of local immune tolerance induction (review). *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya*. 2011;2:74-80. (In Russ.)].
- Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Сускова В.С., Крашенинников М.Е., Никольская А.О., Великий Д.А. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010;12(3):112-120. [Artamonov S.D., Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Suskova V.S., Krashennnikov M.E., Nikol'skaya A.O., Velikiy D.A. Role of innate and adaptive immunity for development of destructive immune response of organism on allograft. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs=Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010;12(3):112-120. (In Russ.)]. DOI:10.15825/1995-1191-2010-3-112-120
- Küchle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbacher A, Seitz B, Wenkel H et al. Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(7):580-584.
- Böhringer D, Reinhard T, Enczmann J, Godehard E, Sundmacher R Individual analysis of expected time on the waiting list for HLA-matched corneal grafts. *Dev Ophthalmol*. 2003;36:50-55.
- Yan Xu L, Chen J, Hung T. Comparing cryopreserved with fresh corneas on clinical application in penetrating keratoplasty. *Ke Xue Bao*. 2001;17:68-71.
- Borderie V, Laroche L, Védie F, Lopez M. Penetrating keratoplasty after graft preservation in organ culture at +37 degrees centigrade. 1-year results. *J Fr Ophthalmol*. 1995;18:570-577.
- Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology*. 2004;111:1534-1538.
- Trigui A, Smaoui M, Masmoudi J, Mhiri W, Maatoug S, Feki J. Corneal graft rejection: donor and receiver implication. *J Fr Ophthalmol*. 2005;28:631-634.
- Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117:1300-1305. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.039.
- Khodadoust AA, AbKizadeh A. The rate of corneal rejection after previous rejection reaction, in Silverstein AM, O'Connor GR (eds): Immunology and Immunopathology of the Eye. New York, Masson, 1979;271-283.
- Khodadoust AA. The allograft rejection: The leading cause of late graft failure of clinical corneal grafts, in Porter R.Knight J (eds): Corneal Graft Failure. Ciba Foundation Symposium 15. Amsterdam, Elsevier, 1973;151-164.
- Volkart-Dieben HJ, D-Amaro: Kok-Van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for corneal survival. *Aust NZ J Ophthalmol*. 1987;15(1):11-18.
- Lomholt JA, Baggesen K, Ehlers N. Recurrence and rejection rates following corneal transplantation for herpes simplex keratitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73:29-32.
- Shtein RM, Garcia DD, Musch DC, Elner VM. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic inflammation and corneal allograft rejection. *Ophthalmology*. 2009;116:1301-1305.
- Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry. *Ophthalmology*. 1992;99:403-14
- Khodadoust AA, Karnema Y. Corneal grafts in the second eye. *Cornea*. 1984;3:17-20.
- Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(3):251-255.
- Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft rejections after allogeneic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:437-443.
- Casey TA, Mayer DJ. Rejection in Corneal grafting, principles and practice. San Francisco: Saunders. 1984;309-324.
- Shapiro MB, Mandel MR, Krachmer JH. Rejection. in Bright B (ed): Corneal Surgery, Theory, Technique and Tissues. St Louis, CV Mosby Company, ed 2 1997;254-268.
- Epstein RJ, Robin JB. Corneal graft rejection episode after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:157.
- Guilbert E, Bullet J, Sandali O, Basli E, Laroche L, Borderie VM. Long-term rejection incidence and reversibility after penetrating and lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):560-569. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.027.
- Allredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, pre-operative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:599-604.
- Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:1112-1122.
- Mason CM, Sugar A, Meyer RF. Intrastromal crystalline deposits following corneal graft rejection. *Cornea*. 1984;3:89-94.
- Polak FM. Corneal transplantations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1973;12:85-93.
- Levenson JE, Brightbill FS. Endothelial rejection in human transplants. *Arch Ophthalmol*. 1973;89:489-492.
- Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Ocular immune response. In: Cornea. Vol.1. St.Louis: Mosby; 1996:68-127.
- Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:744-751.
- Труфанов С.В., Маложен С.А. Современные возможности функциональной реабилитации больных с буллезной кератопатией и сопутствующей глаукомой на основе эндотелиальной кератопластики. Вестник офтальмологии. 2014;130(2):27-31. [Trufanov S.V., Malozhen S.A. Modern endothelial keratoplasty-based options for visual rehabilitation of patients with bullous keratopathy and concomitant glaucoma. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2014;130(2):27-31. (In Russ.)].
- Труфанов С.В., Полунина Е.Г. Автоматизированная эндотелиальная кератопластика с удалением десцеметовой мембраны (DSAEK) при использовании тонких трансплантатов у больных буллезной кератопатией с низкой дооперационной остротой зрения. Офтальмология. 2013; 10(2): 24-30. [Trufanov S.V., Polunina E.G. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) with thin grafts in patients suffered bullous keratopathy with low preoperative visual acuity. *Ophthalmology=Oftalmologiya*. 2013;10(2):24-30. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2013-2-24-30
- Allan BD, Terry MA, Price FW Jr, Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2007;26:1039-42.
- Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(3):536-540 doi: 10.1016/j.ophtha.2011.09.019.
- Morrison DA, Fahy GT, Brown LJ. Unsuspected infections crystalline keratopathy masquerading as corneal graft rejection. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:608.
- Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection:

- current practice patterns (2004). *Cornea*. 2006;25:286–290.
41. Nguyen NX, Seitz B, Martus P, Langenbucher A, Cursiefen C. Long-term topical steroid treatment improves graft survival following normal-risk penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:318–319.
 42. Ross AH, Jones MN, Nguyen DQ, Jaycock PD, Armitage WJ, Cook SD et al. National Health Service Blood and Transplant Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists. Long-term topical steroid treatment after penetrating keratoplasty in patients with pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology*. 2009;116:2369–2372.
 43. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:375–96.
 44. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Design and methods of The Collaborative Corneal Transplantation Studies. *Cornea*. 1993;12:93–103.
 45. Moore TE, Aronson SB. Steroid therapy in penetrating keratoplasty. *Trans Pac Coast Ophthalmol Soc Annu Meet*. 1967;51:29–40.
 46. Hill JC, Maske R, Watson P. Corticosteroids in corneal graft rejection: oral versus single pulse therapy. *Ophthalmology*. 1991;98:329–333.
 47. Costa DC, Castro RS, Camargo MS, Kara-José N. Corneal allograft rejection: topical treatment vs. pulsed intravenous methylprednisolone — ten years' result. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71:57–61.
 48. Silverman ED, Myones BL, Miller JJ. Lymphocyte sub-population alterations induced by intravenous megadose pulse methylprednisolone. *J Rheumatol*. 1984;11:287–290.
 49. Meyer PA, Watson PG, Franks W, Dubord P. 'Pulsed' immuno-suppressive therapy in the treatment of immunologically induced corneal and scleral disease. *Eye*. 1987;1:487–495.
 50. Newton C, Gebhardt BM, Kaufman HE. Topically applied cyclosporine in azone prolongs corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29:208–215.
 51. Hoffmann E, Wiederholt M. Topical cyclosporin A in the treatment of corneal graft rejection. *Cornea*. 1986;5:129.
 52. Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F et al. Long term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:302–305.
 53. Макаров П.В., Балаян Т.Г., Оганесян О.Г. и др. Исследование эффективности применения циклоsporина у больных с высоким риском отторжения кератотрансплантата. Сообщение 1. Результаты клинического мониторинга. Вестник офтальмологии. 2007;123(4):14–19. [Makarov P.V., Balayan T.G., Oganessian O.G. et al. Study of the efficacy of cyclosporine used in patients at high risk of keratograft rejection. Communication 1. Immunological treatment monitoring. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2007;123(4):14–19. (In Russ.)].
 54. Милютин Е.С., Золотарев А.В., Милютин А.Е. Возможности местной иммуносупрессии при повторной кератопластике. Клиническая офтальмология. 2014;15(3):160–164. [Milyutin E.S., Zolotarev A.V., Milyutin A.E. Possibilities of local immunosuppression in repeated keratoplasty. *Clinical ophthalmology=Klinicheskaya oftalmologiya*. 2014;15(3):160–164. (In Russ.)].
 55. Unal M, Yücel I. Evaluation of topical ciclosporin 0.05% for prevention of rejection in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1411–1414.
 56. Sinha R, Jhanji V, Verma K, Sharma N, Biswas NR, Vajpayee RB. Efficacy of topical cyclosporine A 2% in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty: a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1167–1172. DOI 10.1007/s00417-010-1388-8
 57. Hill JC. Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short- versus long-term therapy. *Ophthalmology*. 1994;101:128–133.
 58. Гундорова Р.А., Илуридзе С.Л., Макаров П.В., Данилова Д.Ю., Балаян Т.Г. Иммунологические критерии прогноза кератопластики при белых различных этиологии. [Gundorova R.A., Iluridze S.L., Makarov P.V., Danilova D.Ju., Balayan T.G. Immunological criteria for prediction of keratoplasty in the leucomas of various etiologies. *Cataract and Refractive Surgery=Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgiya*. 2011;11(2):28–31. (In Russ.)].
 59. Poon AC, Forbes JE, Dart JK, Subramaniam S, Bunce C, Madison P et al. Systemic cyclosporin A in high risk penetrating keratoplasties: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1464–1469.
 60. Banerjee S, Dick AD. Recent developments in the pharmacological treatment and prevention of corneal graft rejection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:29–37.
 61. Dhaliwal JS, Mason BF, Kaufman SC. Long-term use of topical tacrolimus (FK506) in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2008;27:488–493.
 62. Reis A, Mayweg S, Birnbaum F, Reinhard T. Long-term results of FK 506 eye drops following corneal transplantation. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225:57–61.
 63. Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:51–55.
 64. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology*. 2001;108:1838–1844.
 65. Birnbaum F, Mayweg S, Reis A, Böhlinger D, Seitz B, Engelmann K et al. Mycophenolate mofetil (MMF) following penetrating high-risk keratoplasty: long-term results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eye (Lond)*. 2009;23:2063–2070.
 66. Reis A, Reinhard T, Voiculescu A, Kutkuhn B, Godehardt E, Spelsberg H et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1268–1271.
 67. Miller K, Huber C, Niederwieser D, Göttinger W. Successful engraftment of high-risk corneal allografts with short-term immunosuppression with cyclosporine. *Transplantation*. 1988;45:651–653.
 68. Birnbaum F, Reis A, Böhlinger D, Sokolowska Y, Mayer K, Voiculescu A et al. An open prospective pilot study on the use of rapamycin after penetrating high-risk keratoplasty. *Transplantation*. 2006;81:767–772.
 69. Chatel MA, Larkin DF. Sirolimus and Mycophenolate as Combination Prophylaxis in Corneal Transplant Recipients at High Rejection Risk. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(2):179–184.
 70. Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, Harris DM. Corneal neovascularization. Pathogenesis and inhibition. *Cornea*. 1987;6:250–257.
 71. Szymes RJ, Poole TR. Corneal graft surgery combined with subconjunctival bevacizumab (avastin). *Cornea*. 2010;29:691–693. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ba0a2
 72. Dastjerdi M, Saban D, Okanobo A et al. Effects of Topical and Subconjunctival Bevacizumab in High-Risk Corneal Transplant Survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2411. doi:10.1167/iovs.09-3745.
 73. Мамиконян В. Р., Воеводина Т. М., Федоров А. А., Будзинская М. В., Балаян М. И. Экспериментально-морфологическое исследование влияния ангиогенной терапии на новообразованные сосуды роговицы. Вестник офтальмологии. 2013;129(6):45–50. [Mamikonian V. R., Voevodina T. M., Fedorov A. A., Budzinskaia M. V., Balaian M. I. Experimental and morphological study of the effect of antiangiogenic therapy on corneal neovessels. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii*. 2013;129(6):45–50 (In Russ.)].
 74. Detry B, Blacher S, Erpicum C, Paupert J, Maertens L, Maillard C et al. Sunitinib inhibits inflammatory corneal lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:3082–3093. doi: 10.1167/iovs.12-10856.
 75. Cho YK, Zhang X, Uehara H, Young JR, Archer B, Ambati B. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 morpholino increases graft survival in a murine penetrating keratoplasty model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:8458–8471. doi: 10.1167/iovs.12-10408.
 76. Birnbaum F, Jehle T, Schwartzkopff J, Sokolowska Y, Böhlinger D, Reis A et al. Basiliximab following penetrating risk-keratoplasty — a prospective randomized pilot study. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225:62–65. doi: 10.1055/s-2008-1027129.
 77. Ippoliti G, Fronterre A. Use of locally injected anti-T monoclonal antibodies in the treatment of acute corneal graft rejection. *Transplant Proc*. 1987;19:2579–2580.
 78. Chatenoud L. Monoclonal antibody-based strategies in autoimmunity and transplantation. *Methods Mol Med*. 2006;109:297–328.
 79. Jun AS, Larkin DF. Prospects for gene therapy in corneal disease. *Eye (Lond)*. 2003;17:906–911.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Труфанов Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Маложен Сергей Андреевич
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Крахмаева Дарья Александровна
младший научный сотрудник
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Суббот Анастасия Михайловна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Саловарова Елена Павловна
аспирант отдела патологии роговицы
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Trufanov Sergey V.
Senior Research Officer, MD
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Malozhen Sergey A.
Senior Research Officer, MD
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Krakhmaleva Dar'ya A.
Research Assistant
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Subbot Anastasia M.
Ph.D., Senior Research Officer of the laboratory of fundamental research in ophthalmology
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Salovarova Elena P.
Postgraduate of the Cornea Department
11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

С.В. Труфанов, А.М. Суббот, С.А. Маложен, Д.А. Крахмаева, Е.П. Саловарова

Контактная информация: Труфанов Сергей Владимирович trufanov05@mail.ru

Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы

Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. Обзор литературы



Е.Ю. Маркова



С.В. Костенёв



А.Г. Григорьева



Е.А. Перфильева

ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):188–194

Кератоконус — прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии. Кератоконус у детей прогрессирует быстрее и отличается более тяжелым течением, по сравнению с взрослыми, что связано с возрастными особенностями строения детской роговицы. До недавнего времени лечение кератоконуса включало в себя зрительную реабилитацию на ранних стадиях и хирургическое лечение на поздних стадиях, при этом ни один из методов лечения не воздействовал на причину развития заболевания. С появлением кросслинкинга как метода, тормозящего прогрессирование кератоконуса, подход к лечению этого заболевания у взрослых принципиально изменился. Это связано с тем, что кросслинкинг (с англ. “поперечное сшивание”) является в настоящее время единственным методом, действующим непосредственно на патогенез кератоконуса, формируя новые молекулярные связи между нитями коллагена, укрепляя строму роговицы и меняя ее биомеханические свойства, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания. Учитывая особенности развития кератоконуса у детей, применение кросслинкинга в детской практике представляется более перспективным, чем у взрослых. Тем не менее, новизна метода, отсутствие долгосрочных исследований влияния излучения на детскую роговицу и вариабельность протоколов лечения, являются основными факторами, которые обуславливают применение этого метода у детей с осторожностью. Данная работа представляет собой анализ литературы с описанием принципов, преимуществ и ограничений, касающихся применения различных видов кросслинкинга у детей с анализом доказательной базы и рассмотрением возможных вариантов развития этого метода в детской практике в будущем.

Ключевые слова: кератоконус, роговица, кросслинкинг, дети

Для цитирования: Маркова Е.Ю., Костенёв С.В., Григорьева А.Г., Перфильева Е.А. Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2017;14(3):188–194. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-188-194

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Modern Trends in the Treatment of Keratokonus in Children

E. Y. Markova, S. V. Kostenev, A. G. Grigor'eva, E. A. Perfilova

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
59A, Beskudnikovskiy Blvd., Moscow 127486, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):188–194

Keratoconus is a progressive degenerative corneal disease. It causes a disruption in the structure and organization of the corneal collagen matrix and leads to its thinning and protrusion. In children keratoconus progresses faster and differs in more severe course, compared with adults. It is associated with the age structure of the child's cornea. Until recently, the treatment of keratoconus included visual rehabilitation in the early stages and surgical treatment in advanced stages. Both methods didn't have any effect on the disease's pathogenesis. Cross-linking is a method inhibiting the progression of keratoconus, it allows to change the treatment approach fundamentally. Cross-linking is the only method directly acting on the pathogenesis of keratoconus, forming new molecular bonds between the collagen filaments, strengthening the corneal stroma and changing its biomechanical properties, which allows to slow the disease's progression. Taking into account the peculiarities of keratoconus development in children, cross-

linking in children's practice is even more perspective than in adults. Nevertheless, the novelty of the method, the lack of long-term studies about the effects for the child's cornea and the variability of treatment protocols, are the main factors for the careful use this method in children. This work is a literature review describing the principles, advantages and limitations of the use of different types of cross-breeding in children with an analysis of the evidence base and consideration of possible options for the development of this method in children's practice in the future.

Keywords: keratoconus, cornea, cross-linking, child

For citation: Markova E. Y., Kostenev S. V., Grigor'eva A. G., Perfilova E. A. Modern Trends in the Treatment of Keratokonius in Children. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):188–194. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-188-194

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус — прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии. Искажение роговичной поверхности является причиной возникновения миопии и неправильного роговичного астигматизма, а изменения гистологических свойств роговицы, в конечном счете, могут приводить к тяжелым нарушениям зрительных функций вплоть до слепоты [1,2]. Благодаря внедрению новых высокотехнологичных методов диагностики, а именно, появлению кератотопографии и топографии роговицы, Sheimpflug камеры, частота выявления кератоконуса в популяции значительно выросла и составляет в настоящее время в среднем 1:2000 человек, варьируя от 50 до 2300 на 100.000 человек в разных странах [3]. Кератоконус является полиэтиологичным заболеванием. Несомненна роль генетического фактора, что наглядно продемонстрировано в исследованиях семей с кератоконусом: доказана ассоциация генов VSX1, miR-184, DOCK9, SOD1 с риском развития кератоконуса. Однако, несмотря на это, путь и механизм наследования все еще не до конца проанализирован [4].

Кроме того, существует множество других факторов, влияющих на развитие кератоконуса: патология соединительной ткани, атопия, аллергические заболевания глаз, синдром Дауна, синдром Марфана. Некоторые системные заболевания, такие как сахарный диабет, системные коллагенозы, сосудистые заболевания, аневризма аорты, часто ассоциированы с кератоконусом. Более высокий риск развития кератоконуса присутствует у людей азиатского и арабского происхождения [5].

Кератоконус чаще всего возникает во второй декаде жизни, с разной степенью интенсивности прогрессирует до 40 лет, а затем состояние роговицы стабилизируется [5].

Развитие кератоконуса у детей отличается более быстрым прогрессированием и тяжелым течением, часто впервые выявляется уже на развитой стадии, исключая возможность консервативного лечения. Это усугубляется трудностями диагностики, недостаточным комплаенсом и частым наличием сопутствующих воспалительных заболеваний роговицы, как например, весеннего кератоконъюнктивита, что в конечном счете приводит к снижению социальной адаптации ребенка,

успеваемости в учебе, а также сужает возможность выбора профессии [6].

Несмотря на это, алгоритм лечения кератоконуса у взрослых и детей долгое время был одинаковым и включал большей частью зрительную реабилитацию на ранней стадии (очки, контактные линзы) и хирургическое лечение на развитой стадии (послойная или проникающая кератопластика) [7].

По существу, все эти методы являются симптоматическими, не влияющими непосредственно на причину и механизм развития кератоконуса. С возникновением роговичного кросслинкинга ситуация изменилась. Появился инструмент воздействия непосредственно на нити роговичного коллагена с восстановлением молекулярных связей между ними, число которых при кератоконусе значительно снижено. В результате кросслинкинга происходит укрепление стромы и оптимизация биомеханических свойств роговицы [8]. Внедрение кросслинкинга в практику лечения кератоконуса у взрослых изменило течение и исход заболевания, снизило его прогрессирование и позволило избежать необходимой в дальнейшем кератопластики. После успешного применения у взрослых кросслинкинг начали применять и у детей.

ИСТОРИЯ

Кросслинкинг роговичного коллагена — технология, в основе которой лежит образование межмолекулярных связей в структуре полимера, используется в медицине (в частности, в стоматологии) уже достаточно давно.

Впервые роговичный кросслинкинг был описан Wollensak и группой докторов из Дрездена в 2003 году, как многообещающая технология, которая позволит замедлить или остановить прогрессирование кератоконуса [9]. На момент первых публикаций пациенты с кератэктазиями могли рассчитывать лишь на ношение очков или контактных линз (КЛ) и последующую кератопластику, которая не всегда останавливала патологический процесс.

Новый метод оказался эффективным, несмотря на ряд осложнений, таких как роговичный синдром, инфекции, временные или перманентные помутнения роговицы и повреждение эндотелия, что связано с особенностями проведения вмешательства. В экспериментальных гистологических исследованиях было показано, что процедура кросслинкинга оказывает стабилизирующее физико-химическое воздействие на коллагеновые фи-

бриллы роговичной ткани, не только укрепляя нити коллагена, но и увеличивая биохимическую устойчивость к действию протеолитических ферментов слезы и воспалительных клеток [10].

Wollensak с соавторами был составлен стандартный (дрезденский) протокол проведения процедуры кросслинкинга, который является наиболее используемым и в настоящее время. Методика заключается в способности ультрафиолета А в присутствии рибофлавина как фотосенсибилизатора, вызывать образование свободных радикалов, которые затем индуцируют образование ковалентных связей между нитями коллагена и протеогликанами стромы (кератоканом, люмиканом, декорином, мимеканом) [11], что увеличивает молекулярную массу полимеров и значительно повышает жесткость роговицы, вызывая ее уплощение [12]. Однако важно знать, что мощное воздействие ультрафиолета совместно с рибофлавином, чувствительным к излучению с длиной волны 370 нм, оказывает умеренное цитотоксическое действие на кератоциты (вызывает их депопуляцию на глубине до 300 мкм) и эндотелиальные клетки [13], что необходимо учитывать при проведении кросслинкинга при тонких роговицах [14].

Кроме того, положительный эффект кросслинкинга (образование поперечных сшивок) можно усилить, пролонгируя воздействие ультрафиолетового излучения низкой мощности либо увеличив концентрацию кислорода в воздухе [15]. Это стимулирует поиск новых вариантов использования кросслинкинга.

Постепенно хирурги начали применять кросслиндинг совместно с различными вмешательствами на роговице. Например, стали использовать лазер-индуцированный кросслиндинг во время проведения фоторефракционной кератэктомии, что улучшает качество абляционной поверхности, формирует мембраноподобную структуру, которая ускоряет эпителизацию [16]. Имплантация интрастромальных сегментов в совокупности с кросслинкингом обеспечивает лучшие результаты, чем при не совместном применении этих техник. За 17 лет кросслиндинг прочно укоренился в качестве «золотого стандарта» лечения кератэктазий. Его эффективность и безопасность применения у взрослых в долгосрочной перспективе подтверждена рядом исследований. Однако не прекращается поиск способов совершенствования рутинной процедуры (трансэпителиальный, ускоренный, КЛ-ассистированный, локальный и комбинированный кросслиндинг, кросслиндинг с генипином и бенгальским розовым), а также новых областей применения уже существующей техники, как для лечения бактериальных кератитов или буллезной кератопатии, так и в качестве альтернативы склеропластике (кросслиндинг склеры) [17, 18].

Существуют различные схемы или протоколы применения кросслинкинга:

1) со снятием или без снятия эпителия (эпи-он и эпи-офф методики);

2) в зависимости от длительности и мощности воздействия ультрафиолета А (стандартный дрезденский протокол и ускоренный (акселерированный) протокол);

3) в зависимости от концентрации препарата и способа его доставки к роговице (ионофорез, инстилляций рибофлавина в концентрациях 0,1% и 0,25%, рибофлавин в форме 5-фосфата).

Кроме того, существуют различные варианты экспериментальных протоколов. Например, с использованием дозированной скарификации эпителия вместо полной дезэпителизации, что позволяет снизить болевые ощущения и дискомфорт с получением сопоставимых клинико-функциональных результатов при наблюдении в течение 2 лет [19].

Представляем несколько наиболее изученных и применяемых в клинической практике протоколов.

МЕТОДИКИ СО СНЯТИЕМ ЭПИТЕЛИЯ (ЭПИ-ОФФ)

1. Стандартный (дрезденский) протокол состоит из следующих этапов: инстилляцией местных анестетиков, затем удаление эпителия (механически или с использованием спирта), инстилляцией рибофлавина 0,1% в растворе декстрана 20% каждые 5 мин. в течение 30 минут. Затем непрерывное воздействие ультрафиолета А 364 нм мощностью 3 мВт/см² в течение 30 минут. После окончания процедуры пациенту надевают лечебную контактную линзу, используют инстилляцию антибиотиков и кортикостероидов. Далее проводят контрольные осмотры через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев [20].

2. Ускоренный (акселерированный) протокол отличается от стандартного меньшим временем воздействия излучения (5–10 вместо 30 мин.) при увеличении мощности (5–7–9–18 мВт/см², в различных вариантах, вместо 3 мВт/см²), что более удобно применять у детей [21]. Самое важное ограничение метода — необходимость удалять эпителий для того, чтобы рибофлавин проник в строму роговицы. Это вызывает нежелательные явления в виде болевого и корнеального синдрома после процедуры, повышенный риск вторичного инфицирования, что особенно значимо в детской практике.

МЕТОДИКИ БЕЗ СНЯТИЯ ЭПИТЕЛИЯ (ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ)

1. С повышенной концентрацией Рибофлавина: инстилляцией Рибофлавина 0,25% либо 0,5% в течение 30 мин. без удаления эпителия, затем воздействие ультрафиолета 370 нм (3 мВт/см² в течение 30 мин. либо 10 мВт/см² в течение 9 мин.) [22].

2. С ионофорезом рибофлавина 0,1%: использование корнеального электрода для проведения электрофореза (ионофореза) с раствором рибофлавина 0,1% либо рибофлавина 0,1% в виде 5-фосфата (что значительно повышает его проникновение в строму) и облучение роговицы ультрафиолетом А 370 нм мощностью 10 мВт/см² в течение 9 мин. [23]. Ограничение метода — пониженная концентрация рибофлавина в строме роговицы вследствие

необходимости преодолевать эпителиальный барьер, и, как следствие, снижение эффективности метода. Однако в эксперименте при использовании рибофлавина в форме 5-фосфата концентрация рибофлавина в строме приблизилась к концентрации при эпи-он методике.

Нами проанализировано 16 зарубежных публикаций по применению кросслинkinга у детей, самая ранняя работа опубликована в 2012 году, среди этих работ имеет место один мета-анализ, опубликованный в 2017 году. Это показатель того, что у детей данный метод используется не более 5 лет, хотя в клинической практике у взрослых кросслинkinг широко применяется более 14 лет.

Тем не менее, уже можно оценить варианты применения протоколов кросслинkinга в детской практике, их плюсы и минусы, а также краткосрочные и отдаленные результаты и осложнения.

Таблица. Варианты применения протоколов кросслинkinга в детской практике

Table. Variants of application of cross-breeding protocols in children's practice

	Схема применения Protocol technique	Кол-во глаз Number of eyes	Результаты Results	Время наблюдения Observation time	Автор Author
Стандартный протокол Standard protocol	Механическое удаление эпителия, инстилляций Рибофлавин 0,1% в растворе декстрана каждые 5 мин в течение 30 мин, воздействие УФ-излучения мощностью 3 мВт/см ² в течение 30 минут Mechanical epithelium removing, instillation of Riboflavin 0,1% solution in 20% dextran for 30 min, ultraviolet A light irradiation (3 mW/cm ²) performing for 30 minutes	194	Повышение некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной (МКОЗ) остроты зрения, улучшение показателей кератометрии (снижение Kmax) Improving of uncorrected visual acuity (UCVA) and best-corrected visual acuity (BCVA), improving of keratometry parameters (flattening of Kmax)	2–6 лет 2–6 years	Padmanabhan P.
		52		24 мес 24 months	Knutsson K.A.
		29		24 мес 24 months	Toprak I.
		40		4 года 4 years	Uçakhan ÖÖ
		54		5 лет 5 years	Godefrooi DA
		15		1 год 1 year	Arora R
		8		3 года 3 years	Zotta PG
		52		3 года 3 years	Caporossi A
Ускоренный (акселерированный) протокол Accelerated protocol	Механическое удаление эпителия, инстилляций Рибофлавин 0,1% в растворе декстрана каждые 5 мин в течение 30 мин, воздействие УФ-излучения мощностью 10 мВт/см ² в течение 9 минут Mechanical epithelium removing, instillation of Riboflavin 0,1% solution in 20% dextran for 30 min, ultraviolet A light irradiation (10 mW/cm ²) performing for 9 minutes	33	Повышение НКОЗ и МКОЗ, улучшение показателей кератометрии (снижение Kmax) Improving of UCVA and BCVA, improving of keratometry parameters (flattening of Kmax)	12 мес 12 months	Badawi AE.
	Воздействие УФ-излучения мощностью 30 мВт/см ² в течение 4 минут Ultraviolet A light irradiation (30 mW/cm ²) performing for 4 minutes	28	Повышение остроты зрения, стабилизация показателей кератометрии Improving of visual acuity, stabilisation of keratometry parameters	12 мес 12 months	Ulusoy DM
		44	Повышение НКОЗ и МКОЗ, улучшение показателей кератометрии (снижение Kmax) Improving of UCVA and BCVA, improving of keratometry parameters (flattening of Kmax)	24 мес 24 months	Ozgurhan EB
Трансэпителиальный протокол Transepithelial protocol	Инстилляций рибофлавина 0,1% на интактную роговицу каждые 5 мин в течение 30 мин, воздействие УФ-излучения мощностью 3 мВт/см ² в течение 30 минут Mechanical epithelium removing, instillation of Riboflavin 0,1% solution in 20% dextran for 30 min, ultraviolet A light irradiation (3 mW/cm ²) performing for 30 minutes	22	Стабилизация роговичного гистерезиса и фактора резистентности Stable visual acuity, worsening of keratometry parameters	1 год 1 year	Salman AG
		26	Отсутствие динамики остроты зрения, ухудшение показателей кератометрии Stable visual acuity, worsening of keratometry parameters	24 мес 24 months	Caporossi A
		20	Повышение остроты зрения, улучшение показателей кератометрии Improving of UCVA and BCVA, improving of keratometry parameters	18 мес 18 months	Filippello M
Трансэпителиальный протокол с ионофорезом рибофлавина Transepithelial protocol with riboflavin ionophoresis	Ионофорез рибофлавина 0,1% с помощью роговичного электрода в течение 5 мин, воздействие УФ-излучения мощностью 10 мВт/см ² в течение 9 минут Ionophoresis of Riboflavin 0,1% with corneal electrode for 5 minutes, ultraviolet A light irradiation (10 mW/cm ²) performing for 9 minutes	13	Повышение остроты зрения, стабилизация показателей кератометрии Improving of visual acuity, stabilisation of keratometry parameters	18 мес 18 months	Magli A
		14	Повышение остроты зрения, стабилизация показателей кератометрии Improving of visual acuity, stabilisation of keratometry parameters	15 мес 15 months	Buzonetti L

По данным анализируемой литературы у детей в настоящее время используются 4 варианта протокола: два — с удалением эпителия (стандартный дрезденский) и ускоренный, два трансэпителиальных (с ионофорезом и без него).

Из 16 публикаций по теме применения кросслинkinга у детей, 13 описывают результаты кросслинkinга, проведенного по одному из протоколов. Из них большая часть (8 публикаций) описывает данные стандартного эпи-офф протокола [24–31], 3 статьи — исследования по ускоренному эпи-офф протоколу, 3 публикации, касающиеся трансэпителиального кросслинkinга [32–34], 2 статьи — о кросслинkinге с ионофорезом рибофлавина [35–36].

Краткие данные этих публикаций приведены в таблице.

В двух публикациях сравниваются результаты эпифи и эпи-он методик (без ионофореза). В одной статье автор приходит к выводу, что эффект трансэпителиального кросслинkinга составляет 0,7 от эффекта стандартного кросслинkinга [37], в другой, что результаты методики сопоставимы по эффекту [38].

Публикации, описывающие стандартный протокол, наиболее многочисленны и характеризуются большей выборкой и длительностью наблюдения. Во всех статьях отмечается отсутствие прогрессирования кератоконуса, наличие повышения остроты зрения и улучшение показателей кератометрии. Тем не менее, имеют место редкие осложнения, связанные с инфицированием и значительный болевой синдром, а также сниженный комплаенс, обусловленный возрастом пациентов.

В статьях, описывающих ускоренный протокол, также отмечается хороший результат и сопоставимое количество осложнений, при этом используют более короткое время проведения процедуры, что действительно важно у детей. Однако длительность наблюдения составляет максимально 2 года, поэтому отдаленные результаты применения высокой дозы УФ излучения у детей пока не известны.

В статьях, описывающих трансэпителиальный кросслинkinг без ионофореза, информация является противоречивой, а именно, ряд авторов указывает на сниженную эффективность метода, другие — на умеренный положительный эффект процедуры. Однако большим плюсом является безболезненность процедуры и ее высокая безопасность.

Во всех публикациях, касающихся кросслинkinга с ионофорезом, указаны результаты, сопоставимые со стандартным эпи-офф протоколом, включая глубину линии демаркации, повышение остроты зрения и улучшение данных кератометрии. При этом данный метод также безболезнен и безопасен, как и обычный трансэпителиальный кросслинkinг. Однако длительность наблюдения в публикациях составляет 1,5 года, поэтому необходим анализ отдаленных результатов.

Единственный мета-анализ исследований кросслинkinга у детей, опубликованный в 2017 году, описывает 13 публикаций в период с 2011 по 2014 год. В нем анализируются результаты лечения 490 глаз у 409 пациентов со средним возрастом 15,5 лет в девяти выбранных публикациях. Авторы отмечают достоверное значительное повышение остроты зрения и Kmax в течение 2 лет после стандартного эпи-офф кросслинkinга, а также стабилизацию показателей остроты зрения и кератометрии в течение 1 года при проведении трансэпителиального кросслинkinга. В заключение авторы сообщают, что стандартный кросслинkinг со снятием эпителия снижает прогрессирование кератоконуса у детей в течение 1 года, но необходимо дальнейшее проведение исследований для получения более точных данных [39].

В настоящее время в отделе микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей МНТК «Микро-

хирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова оперированы 10 пациентов в возрасте от 9 до 16 лет с прогрессирующим кератоконусом 2–3 степени по протоколу «эпи-офф» (со снятием эпителия). После инстилляций местных анестетиков проведено механическое удаление эпителия, инстилляции нормотонического рибофлавина 0,1% и/или раствора декстрана 20% каждые 2 мин. в течение 30 минут. Затем выполнено непрерывное воздействие ультрафиолета А с длиной волны 364 нм (10 мин.) с мощностью 9 мВт/см² и инстилляции нормотонического рибофлавина 0,1% и раствора декстрана 20%. После окончания процедуры детям надевали лечебную контактную линзу и проводили местную антибактериальную терапию. Одному ребенку был выполнен КЛ-ассистированный кросслинkinг, выбор протокола обусловлен пограничными значениями толщины роговицы. Для проведения процедуры и послеоперационного использования были выбраны контактные линзы из материала Балафилкон А. Линзы из данного материала ранее применяли при ведении пациентов после кросслинkinга, а также они зарекомендовали себя в ситуациях, при которых необходимо применение контактных линз (КЛ) с терапевтической целью [40]. В данном случае, КЛ обязаны отвечать высоким требованиям, и в первую очередь, иметь высокую кислородную проницаемость [41]. Так как предполагается пролонгированный режим ношения, Dk/t должен быть не ниже 125 единиц [42]. Край линзы не должен травмировать ткани глаза, с которыми взаимодействует, поэтому у КЛ из материала Балафилкон А закругленный край, атравматичный как для конъюнктивы, так и для внутренней поверхности век. При этом внутренняя поверхность данных КЛ имеет асферический дизайн, что важно для правильной посадки линзы на оперированную роговицу, а также для поступления слезы и лекарственных средств в подлинзовое пространство. Кроме того, необходимо выбрать материал, накапливающий на своей поверхности минимальное количество отложений, что достигается благодаря плазменной обработке поверхности линзы из материала Балафилкон А. Перечисленные свойства позволили получить разрешение FDA (Food and Drug Administration) для применения КЛ из данного материала для терапевтического применения, в том числе, для непрерывного ношения в течение 30 дней [43]. Важно также, что линзы из Балафилкона А выпускаются для терапевтического применения с «нулевой» рефракцией, это положительно влияет на зрительную адаптацию пациента в послеоперационном периоде и позволяет оценивать рефракцию без снятия КЛ.

Все дети хорошо перенесли процедуру. Осложнений мы не наблюдали. В послеоперационном периоде на протяжении первых 3–4 дней во всех случаях отмечался незначительный корнеальный синдром, умеренная инъекция глазного яблока. Пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт в глазу, снижение зрения. На 5-е сутки мягкую контактную линзу удаляли. При окрашивании

флюоресцеином определялось полное восстановление эпителия роговицы.

Подробный анализ состояния роговицы и зрительных функций у этих пациентов мы планируем опубликовать в ближайшее время.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что кросслинкинг применяется у взрослых во всем мире более 15 лет для лечения кератэктазий и снижения прогрессирования кератоконуса, относительно детской практики не достаточно описаны случаи применения методики.

Это связано с особенностями детской роговицы, сложностями хирургического лечения детей без общей анестезии с фиксацией взора, необходимостью удаления эпителия, что обусловлено болезненностью и риском инфекционных и других осложнений, а также низким комфортом у детей.

Тем не менее, учитывая более тяжелое течение и быстрое прогрессирование кератоконуса у детей, проведение кросслинкинга представляется перспективным методом лечения именно в детской популяции. Разработка оптимального протокола кросслинкинга с высокой эффективностью и безопасностью представляется очень важной именно для детской офтальмологии, положительный опыт проведения кросслинкинга у детей в отделе микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова это подтверждает.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Маркова Е. Ю., Костенев С. В. — идея, концепция и дизайн публикации, сбор материала.

Григорьева А. Г., Перфильева Е. А. — сбор, перевод и обработка материала, написание текста и таблицы.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Cheng EL, Maruyama I, Sundar Raj N, Sugar J, Federer RS, Yue BY. Expression of type XII collagen and hemidesmosome-associated proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res*. 2001;22:333–40.
- Kathryn P Burdon PhD BSc(Hons) Andrea L Vincent MBChB FRANZCO Insights into keratoconus from a genetic perspective. *Clin Exp Optom* 2013; 96: 146–154. DOI:10.1111/cxo.12024
- Gomes, José A. P. MD, PhD; Tan, Donald MD, PhD; Rapuano, Christopher J. MD. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases; *Cornea*. 2015;34(4):359–369. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408.
- Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Microscopy (Oxford, England)*. 2012;(Suppl 6):001.
- Maria A. Woodward, MD, Taylor S. Blachley, MD, and Joshua D. Stein, MD The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Healthcare Claims Database. *Ophthalmology*. 2016 March ; 123(3): 457–465. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.035
- Naderan, M., Rajabi, M.T., Zarrinbakhsh, P. et al. Is keratoconus more severe in the pediatric population? *Int Ophthalmol*. 2016 Oct 25. DOI:10.1007/s10792-016-0382-5
- Bromley JG, Randleman JB. Treatment strategies for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:255–8.
- Müller, P.; Löffler, K.; Kohlhaas, M.; Holz, F.; Herwig-Carl, M. Morphologische Hornhautveränderungen nach Crosslinking bei Keratokonus Morphologic Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus Johannes Hospital, Dortmund, Deutschland Übersicht, 21/01/2017.
- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *The American Journal of Ophthalmology*. 2003;135(5):620–627.
- Малюгин Б. Э., Борзенко С. А., Мороз З. И., Шацких А. В., Горохова М. В. Экспериментальное изучение ферментативной устойчивости донорской роговицы, обработанной по методике УФ-кросслинкинга. Офтальмохирургия. 2014;1:20–23. [Malyugin B. E., Borsook S. A., Moroz Z. I., Shatskikh A. V., Gorokhov M. V. Experimental investigation of the enzymatic stability of the donor cornea, treated by the method of UV cross-linking. *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya*. 2014;1:20–23. (in Russ.)].
- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2003;29(9):1780–1785. doi: 10.1016/S0886-3350(03)00407-3.
- Song X1, Stachon T1, Wang J2, Langenbucher A3, Seitz B1, Szentmáry N1. Viability, apoptosis, proliferation, activation, and cytokine secretion of human keratoconus keratocytes after cross-linking. *Biomed Res Int*. 2015;2015:254237. doi: 10.1155/2015/254237. Epub 2015 Jan 28
- Spoerl E1, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007 May;26(4):385–9. DOI:10.1097/ICO.0b013e3180334f78
- Kling S, Hafezi F. An Algorithm to Predict the Biomechanical Stiffening Effect in Corneal Cross-linking. *J Refract Surg*. 2017 Feb 1;33(2):128–136. doi: 10.3928/1081597X-20161206-01.
- Spoerl E1, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007 May;26(4):385–9. DOI:10.1097/ICO.0b013e3180334f78
- Корниловский И. М. Лазер-индуцированный кросслинкинг в модификации абляционной поверхности при фоторефракционной кератэктоми. 2016;4:2023. [Kornilovskiy I. M., Laser-induced crosslinking in modification of the surface with ablative photorefractive of keratotomy. *Cataract and refractive surgery=Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2016;4:20–23. (in Russ.)].
- Костенев С.В. Применение фемтосекундной лазерной установки при выполнении кросслинкинга коллагена роговицы. Практическая медицина. 2012;1:59. [Kostennev S. V. The use of femtosecond laser facility in the performance of crosslinking of corneal collagen *Practical medicine=Practical medicine*. 2012;1:59. (in Russ.)].
- Анисимов С. И., Анисимова С. Ю., Мистрюков А. С. Эра кросслинкинга: быстрое и грядущее. 2016;4:4–10. [Anisimov S. I., Anisimova S. Y., Mastryukov A. S. The era of crosslinking: past and future. *Cataract and refractive surgery=Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2016;4:4–10. (in Russ.)].
- Малюгин Б. Э., Измайлова С. Б., Мерзлов Д. Е., Пронкина С. А., Поручикова Е. П., Семькин А. Ю. Отдаленные результаты использования различных технологий УФ-кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. Офтальмохирургия. 2014;(4):42–49. [Malyugin B. E., Izmaylova S. B., Merzlov D. E., Pronkina S. A., Porotikova E. P., Semykin A. Yu. Long-term results of the use of different techniques of UV crosslinking in patients with progressive keratoconus. *Ophthalmosurgery=Oftalmokhirurgiya*. 2014;(4):42–49. (in Russ.)].
- Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Paraskovopoulos TA, Kladou NE, Tsoularas KI, Kankariya VR, Pallikaris IG. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus—the Cretan study. *Cornea*. 2014 Oct;33(10):1071–9. doi: 10.1097/ICO.0000000000000248.
- Razmjoo H, Peyman A, Rahimi A, Modrek HJ. Cornea Collagen Cross-linking for Keratoconus: A Comparison between Accelerated and Conventional Methods. *Adv Biomed Res*. 2017 Feb 22;6:10. doi: 10.4103/2277-9175.200785. eCollection 2017.
- Chen SH1, Zhang J, Li YN, Ding P, Wang QM. Clinical results of transepithelial corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2016 Jul;52(7):525–5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.07.011.
- Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S Randomized Controlled Trial Comparing Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis with the Dresden Protocol in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology*. 2017 Jun;124(6):804–812. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.040. Epub 2017 Mar 7.
- Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, Natarajan R, Iyer G, Srinivasan B, Narayanan N, Lakshminpathy M, Agarwal S. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus in Pediatric Patients—Long-Term Results. *Cornea*. 2017 Feb;36(2):138–143. doi: 10.1097/ICO.0000000000001102.
- Knutsson KA, Paganoni G, Matuska S, Ambrosio O, Ferrari G, Zennaro A, Caccia M, Rama P. Corneal collagen cross-linking in paediatric patients affected by keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun 27. pii: bjophthalmol-2016-310108. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-310108. [Epub ahead of print]
- Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Visual, Topographic, and Pachymetric Effects of Pediatric Corneal Collagen Cross-linking. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2017 Mar 1;54(2):84–89. doi: 10.3928/01913913-20160831-01. Epub 2016 Sep 27.
- Uçkan ÖÖ, Bayraktar BN, Saglik A. Pediatric Corneal Collagen Cross-Linking: Long-Term Follow-Up of Visual, Refractive, and Topographic Outcomes. *Cornea*. 2016 Feb;35(2):162–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000702.
- Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Wisse RP. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus: Long-Term Results. *Cornea*. 2016 Jul;35(7):954–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000819.
- Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012 Nov;28(11):759–62. doi: 10.3928/1081597X-20121011-02.
- Zotta PG, Moschou KA, Diakonis VF, Kymionis GD, Almaliotis DD, Karamitsos AP, Karampatakis VE. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: a feasibility study. *J Refract Surg*. 2012 Nov;28(11):793–9. doi: 10.3928/1081597X-20121011-08.

Е.Ю. Маркова, С.В. Костенёв, А.Г. Григорьева, Е.А. Перфильева

Контактная информация: Маркова Елена Юрьевна markova_ej@mail.ru

Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. Обзор литературы

31. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea*. 2012 Mar;31(3):227–31.
32. Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study. *Saudi J Ophthalmol*. 2017 Jan-Mar;31(1):11–18. doi: 10.1016/j.sjopt.2017.01.002. Epub 2017 Jan 25.
33. Ulusoy DM, Göktaş E, Duru N, Özköse A, Ataş M, Yuvacı İ, Arifoğlu HB, Zararsız G. Accelerated corneal crosslinking for treatment of progressive keratoconus in pediatric patients. *Eur J Ophthalmol*. 2017 May 11;27(3):319–325. doi: 10.5301/ejo.5000848. Epub 2016 Jul 20.
34. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg*. 2014 Dec;30(12):843–9. doi: 10.3928/1081597X-20141120-01.
35. Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Aug;39(8):1164–70. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.017. Epub 2013 Jun 21.
36. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Aug;39(8):1157–63. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.026. Epub 2013 Jun 21.
37. Eraslan M, Tokar E, Cerman E, Ozarslan D. Efficacy of Epithelium-Off and Epithelium-On Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2017 May;43(3):155–161. doi: 10.1097/ICL.0000000000000255.
38. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea*. 2013 May;32(5):597–601. doi: 10.1097/ICO.0b013e31826cf32d.
39. McAnena LI, Doyle F2, O'Keefe M1. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2017 May;95(3):229–239. doi: 10.1111/aos.13224. Epub 2016 Sep 28.
40. Arora R, Jain S, Monga S, et al. Efficacy on continuous wear PureVision contact lenses for therapeutic use. *Cont Lens Anterior Eye*. 2004;27:39–43.
41. Final protocol to guide the assessment of Corneal Collagen Cross Linking (CXL) for patients with corneal ectatic disorders who are at risk of progression or showing evidence of progression. The Medical Services Advisory Committee of the Minister for Health of Australia. April 2015.
42. W.J. Benjamin, Contact Lens Materials. Oxygen Permeability and Transmissibility, Part 2. Contact Lens Spectrum, April 2008.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

МАРКОВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

Федеральное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации»
доктор медицинских наук, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова,
Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

Федеральное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации»
Сергей Владимирович Костенев
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии
Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

Федеральное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации»
Перфильева Екатерина Андреевна
прикрепленный врач-офтальмолог
Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

Федеральное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации»
Григорьева Анна Геннадьевна
врач-офтальмолог отделения офтальмологии ДГКБ им. З. А. Базилевой, прикрепленный врач детского отделения МНТК «Микрохирургия глаза»
Бескудниковский бульвар, 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

E. Yu. Markova Elena Yu.

MD, Head of the Department of Microsurgery and Functional Rehabilitation of the Eye in Children, Professor of the Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty, Russian Scientific Pirogov Medical University
59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow 127486, Russia

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Kostenev Sergey V.

MD, Senior Researcher, Department of Laser Refractive Surgery
59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow 127486, Russia

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Grigoryeva Anna G.,

ophthalmologist

59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow 127486, Russia

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

ophthalmologist

Perfileva Ekaterina A.

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

ophthalmologist

59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow 127486, Russia

Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы

С.И. Анисимов^{1,2}С.Ю. Анисимова¹А.С. Мистрюков^{1,2}

¹Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
Делегатская ул., 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

²ООО «Глазной центр «Восток-Прозрение»
Б.Тишинский пер., 38, Москва, 123557, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):195–199

Актуальность проблемы лечения кератоконуса не вызывает сомнений, так как в последние годы увеличивается количество диагностируемых конусов и других, в том числе ятрогенных, эктазий роговицы; ятрогенных кератоконусов после лазерной коррекции аметропий и в отдаленные сроки после передней радиальной кератотомии. Это связано не только с внедрением новых методов лечения, но и совершенствованием диагностических методов и оборудования. С использованием уравнения Лапласа и учетом показателей пахиметрической и топографической карты в практику внедрен метод локального персонализированного кросслинкинга (LCXL), превосходящий классический Дрезденский протокол по ряду показателей. В статье указаны реактивные параметры глаз пациентов в ответ на проведенное лечение, а также приводится обоснование эффективности методики. Проведен анализ топограмм, полученных с помощью прибора Orbscan II (B+L), а также НКОЗ и ЛКОЗ в течение 12 месяцев после операции. Были отобраны 28 пациентов (40 глаз) в возрасте от 18 до 44 лет с кератоконусом IV стадии по классификации Абуговой Т.Д. (12 глаз I стадии; 16 глаз II стадии; 9 глаз III стадии; 3 глаза IV стадии). Нормы рассчитывали по показателям 30 глаз без рефракционных нарушений для получения референтных значений.

Ключевые слова: кератоконус, кератэктазия, локальный персонализированный кросслинкинг, кератотензотопограмма

Для цитирования: Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Мистрюков А.С. Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы. *Офтальмология*. 2017;14(3):195–199. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-195-199

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Personalized (Local) UV-crosslinking as a Treatment of Keratoconus and Corneal Ectasia

S.I. Anisimov^{1,2}, S.Y. Anisimova¹, A.S. Mistryukov^{1,2}

¹Moscow State Medical and Dental University named A.I. Evdokimov
Delegatskaya Str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

²OOO Eye Center «East Sight Recovery»
B.Tishinskiy per., 38, Moscow, 123557, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):195–199

There is no doubts that problem of keratoconus treatment is high relevant. The number of diagnosed ectasia, including iatrogenic ectasia, increased — in recent years. The amount of post-LASIK and ectasia after RK in late postoperative period multiplies significantly. It is associated not only with inception of new ways of treatment into practice, but also with the upgrade of diagnostic methods and equipment. A new method of local personalized crosslinking (LCXL) was integrated into clinical practice using Laplace's

С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, А.С. Мистрюков

Контактная информация: Мистрюков Анатолий Сергеевич Stalevar89@gmail.com

equation, pachymetry and topography maps data. It exceeds usual Dresden protocol on several parameters. This article shows the reaction of patients' eyes on the treatment and the effectiveness of technique is provided.

Materials and methods: topographic indications were evaluated (Orbiscan II (B+L)) of 28 patients (40 eyes) aged 18 — 44 with keratoconus stages I-IV (12 eyes — I stage; 16 eyes — II stage; 9 eyes — III stage; 3 eyes — IV stage classified by Abugova T.D.), as well as UCVA, BCVA for 12 months after surgery. Normal values were estimated by characteristics of 30 eyes without any refractive errors.

Results: LCXL is an effective way of treatment of corneal ectasia; it's more effective in early stages. This technique has a strong controlled refractive impact and allows to reduce inflammatory after procedure.

Keywords: keratoconus, corneal ectasia, local, personalized crosslinking, keratotensiotopogram

For citation: Anisimov S.I., Anisimova S.Y., Mistryukov A.S. Personalized (Local) UV-crosslinking as a Treatment of Keratoconus and Corneal Ectasia. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):195–199. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-195-199

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Метод кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) начал свою историю в Дрездене [1, 2] и за 15 лет зарекомендовал себя как надежный способ стабилизации прогрессирующего кератоконуса [3, 4]. Однако офтальмологическая общественность стремилась не только определить его особенности [5], плюсы и минусы, но и снизить частоту возникновения побочных эффектов, уменьшить длительность послеоперационного периода. Из способов, конкурирующих с кросслинкингом, как правило, выделяют имплантацию интрароговичных сегментов (ИРС) [6] и трансплантацию роговицы [7, 8], однако в настоящее время ни один из методов, включая обсуждаемый, не является полностью эффективным в борьбе с роговичными эктазиями.

Наиболее близкими модификациями стандартной методики являются персонализированный локальный кросслиндинг, трансэпителиальный кросслиндинг без снятия покровного эпителия, кросслиндинг с применением фемтолазера для образования интрастромального кармана, комбинированная методика установки ИРС и проведения кросслинкинга, а также ускоренные методики [9–11].

Цель настоящего исследования состояла в анализе эффективности методики локального кросслинкинга, а также выработке алгоритма лечения пациентов данным методом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Авторами проведен анализ топограмм, полученных с помощью прибора Orbiscan II (B+L). Были отобраны 28 пациентов (40 глаз) в возрасте от 18 до 44 лет с кератоконусом I–IV стадии по классификации Т.Д. Абуговой (12 глаз I стадии; 16 глаз II стадии; 9 глаз III стадии; 3 глаза IV стадии). Из них 24 мужчины и 4 женщины. Группу сравнения составили 15 пациентов (30 глаз), сопоставимых по возрасту и гендерному составу без рефракционных нарушений с целью получения референтных значений. При обследовании проводили визометрию (с помощью фороптера Nuvitz, Южная Корея), при этом оценивали некорригированную (НКОЗ), корригированную с лучшей коррекцией остроту зрения (ЛКОЗ). Про-

водили также рефрактокератометрию (использовали рефрактометр Reichert, США), осевые измерения анатомических параметров глаз (IOL-Master, KarlZeiss, ФРГ), корнеальную топографию с картой высот Anterior и TotalMeanPower (Orbiscan II, ФРГ), кератотензиотопографию (прогр.Tension, Россия) до и после хирургического лечения через 2 недели, 1, 3, 6 и 12 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными патогенетическими предпосылками возникновения кератоконуса и других эктазий роговицы являются: биомеханические нарушения — неравномерное изменение прочностных характеристик ткани роговицы; морфологические изменения — локальные отклонения от нормальной кривизны и толщины слоев роговицы; возникновение дисбаланса биомеханических параметров роговицы, приводящего к несоответствию прочности роговицы механическим напряжениям, обусловленным внутриглазным давлением.

В настоящее время появились новые возможности при диагностике кератоконуса, такие как прецизионное измерение ВГД с учетом влияния ригидности роговицы с помощью определения роговично-компенсированного ВГД (Рсс); оценка изменений кривизны и толщины роговицы с помощью современных топографов с возможностью оптической пахиметрии, в частности, с помощью Orbiscan II (B+L).

Возможно вычисление механических напряжений с использованием уравнения Лапласа [12] ($T_s = PR/2d$, где T_s — удельное напряжение на единицу площади поперечного сечения оболочки, P — давление в сосуде, R — радиус его кривизны, d — толщина оболочки) с учетом показателей пахиметрической и топографической карты. Это позволяет построить карту распределения механических напряжений по всей площади роговицы. Для этого нового типа топографической карты мы предложили термин «кератотензотопограмма». На рис. 1 на вычисленной кератотензотопограмме (нижнее правое изображение) голубым и фиолетовым цветом выделены области сниженной ригидности роговицы, которые расположены в парацентральной области концентрично.

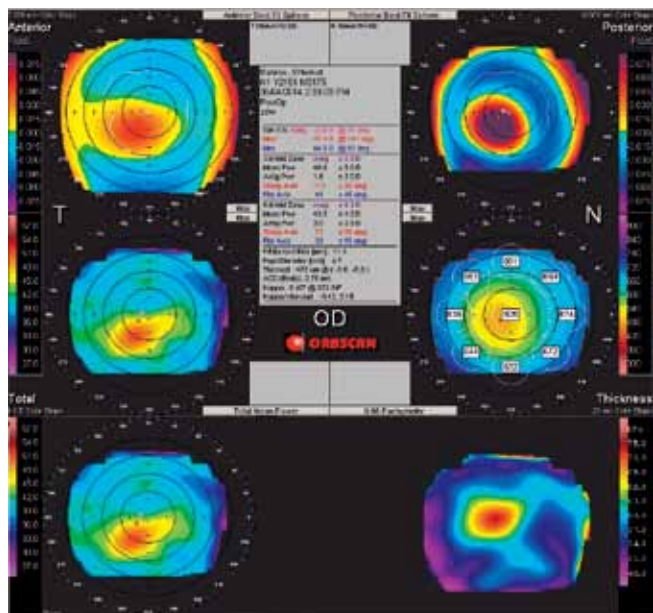


Рис. 1. Топографическая карта пациента с кератоконусом и кератотензиотопография

Fig. 1. Topography of patient's eye with keratoconus and keratensitotopography

Существует и способ выявления в роговице областей с пониженной ригидностью. Для его осуществления топограмма снимается дважды. Первый раз в нормальном состоянии, второй — после вакуумно-компрессионной нагрузки величиной 80 мм рт. ст. После вычитания данных двух топограмм (в режиме — дифференциальная топограмма) проявляются зоны пониженной ригидности, которые локализуются в той же области, которая выявляется и в расчетном способе (при кератотензиотопографии). На Рис. 2 представлены в голубом цвете зоны выпячивания, то есть ослабления.

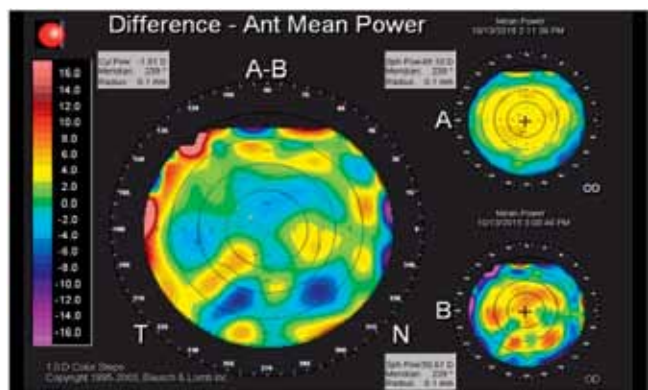


Рис 2. Дифференциальная карта роговицы пациента в норме (A) и после вакуумно-компрессионной пробы (B)

Fig. 2. Differential topography of patient's eye in normal condition (A) and after vacuum compression (B)

Следует отметить, что у пациентов с кератэктазиями эти области локализованы там, куда обычно имплантируют роговичные сегменты. Таким образом, можно предположить, что механизм действия роговичных сегментов при таком распределении ригидности роговицы

при кератоконусе основан преимущественно на увеличении прочности этих парацентральных областей. Следует также отметить, что часто наблюдаемые пигментные отложения Флэйшера при кератоконусе, после кератотомий или в других случаях деформаций роговицы, например, при птеригиуме или после антиглаукомных операций с выраженными фильтрационными подушечками, проявляются именно в зонах, коррелирующих с областями повышенных механических напряжений — при кератоконусе, после проведения ЛАСИК по поводу гиперметропии концентрично в виде колец, после кератотомий — в центре роговицы. Возможно, это является индикатором для областей роговицы с активирующимися процессами ремодуляции, возникающими в ответ на возрастание растягивающих нагрузок.

На основании анализа кератотензотопограмм, характеризующих эктазии роговицы, мы предположили, что можно усилить рефракционный эффект кроссликинга при этих состояниях, если воздействовать только на области, в которых ригидность снижена. Концепция такого воздействия отражена на рис. 3. Меняя форму зон облучения при воздействии УФ-излучения, можно уменьшать или увеличивать кривизну роговицы в центральной зоне.



Рис. 3. Концепция локального кроссликинга

Fig. 3. Concept of local crosslinking

Для реализации этой концепции был разработан специальный аппарат, представленный на рис. 4, который позволяет воздействовать на роговицу различными паттернами в зависимости от того, какую область требуется облучить на основании предварительных расчетов. Диафрагму для формирования паттерна вырезали с помощью специального режущего принтера, затем помещали ее в аппарат, который проецировал паттерн на роговицу. Пропитывание роговицы 0,1% раствором рибофлавина проводили после механической дезэпителизации роговицы в пределах предстоящей локальной зоны облучения в течение 30 минут по 1 капле каждые 2 минуты. При этом мощность излучения и время воздействия соответствовали обычному Дрезденскому протоколу — 3 мВт/см² в течение 30 минут с дополнительным орошением роговицы раствором рибофлавина каждые 5 минут.

На рис. 5 представлен пример дифференциальной карты пациента с гиперметропическим сдвигом до и после лечения методом локального кроссликинга, а также радиальный профиль диафрагмы, используемой в дан-

ном случае. Рис. 6 отражает дифференциальную карту пациента с кератоконусом до и после лечения и концентрический профиль выбранной диафрагмы.



Рис. 4. Аппарат для фототерапии роговицы «Evolution» (ООО Трансконтакт, Москва)

Fig. 4. Device for corneal phototherapy "Evolution" (ООО Transcontact, Moscow)

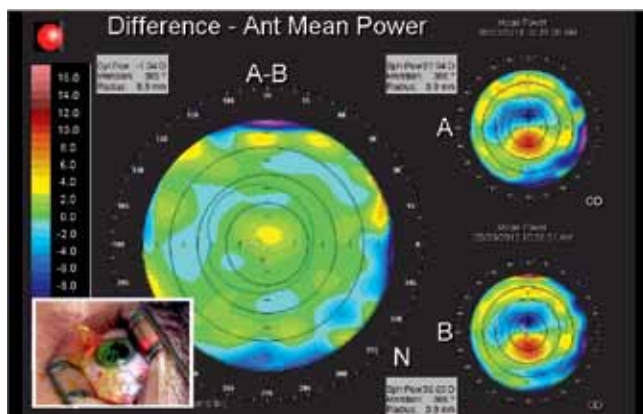


Рис. 5. Дифференциальная топограмма роговицы пациента с гиперметропическим сдвигом после РК после лечения (А) и до лечения (В) методом локального кросслинкинга

Fig. 5. Differential topography of patient's eye with hyperopic shift after RK after treatment (A) by technique of LCXL and before that (B)

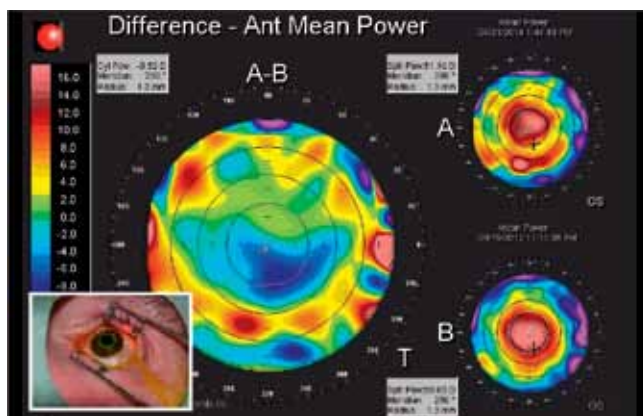


Рис. 6. Дифференциальная топограмма роговицы пациента с кератоконусом после лечения (А) и до лечения (В) методом локального кросслинкинга

Fig. 6. Differential topography of patient's eye with keratoconus after treatment (A) by technique of LCXL and before that (B)

Еще одним положительным эффектом локального кросслинкинга является то, что зоны, которые не подвергались облучению, меньше реагируют на агрессивное ультрафиолетовое излучение. Из рис. 7 следует, что центральная зона, которая была затенена, не затронута помутнением (хейзом), при этом быстрее проходит роговичный синдром [13] и ускоряется период реабилитации пациентов после процедуры.



Рис. 7. Фото роговицы глаза пациента после локального кросслинкинга через 1 мес. Отчетливо видна граница облученной зоны и относительная прозрачность центральной зоны

Fig. 7. Photography of patient's eye 1 month after treatment by technique of LCXL. Demarcation line is visualized between irradiated hazed zone and central clear one

Диаграмма 1 демонстрирует более быстрое восстановление зрения после применения локального кросслинкинга по сравнению с традиционным методом.

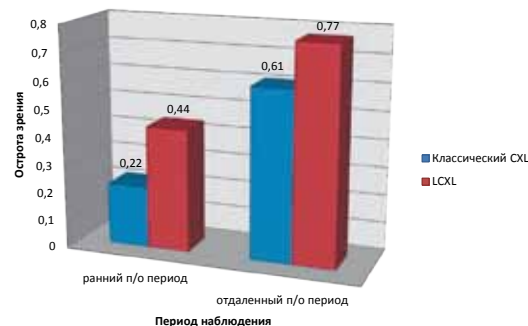


Диаграмма 1. Зависимость остроты зрения без коррекции от выбранной методики (N=49)

Diagram 1. The dependence of UCVA on the chosen treatment method (N=49)

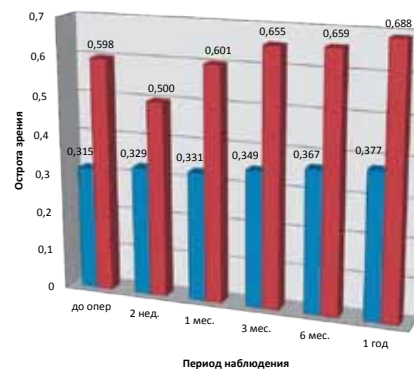


Диаграмма 2. Динамика остроты зрения после LCXL в период до 1 года (N=40)

Diagram 2. Dynamic of VA 1 year after LCXL (N=40)

И наконец, важным условием получения хорошего визуального результата является применение локального кросслинкинга на начальных стадиях кератоконуса, когда еще не потеряна возможность получения ответа роговицы на проводимую процедуру. Эта зависимость отражена на диаграмме 3.

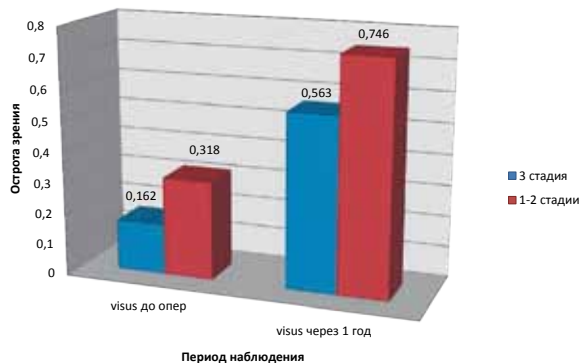


Диаграмма 3. Зависимость остроты зрения без коррекции от стадии кератоконуса до и после лечения LXCL (N=40)

Diagram 3. Dependence of VA on the stage of keratoconus before and after LCXL treatment (N=40)

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Cornea*. 2003;5(135):620–627.
- Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA-Riboflavin Cross-Linking of the Cornea. *Cornea*. 2007;4 (26):385–389. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180334f78.
- Sorkin N., Varssano D. Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review. Issue 1. *Ophthalmologica*. 2014;1(232):10–27. doi: 10.1159/000357979.
- Raiskup F., Theuring A., Pillunat LE, Spoerl E. [Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results]. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015;1(41):41–6. doi: 10.1016/j.suronc.2014.12.002.
- Jones-Jordan L.A., Walline J.J., Sinnott L.T., Kymes S.M., Zadnik K. Asymmetry in Keratoconus and Vision-Related Quality of Life. *Cornea*. 2013;3(32):267–272. doi: 10.2147/OPTH.S44741
- Piñero D.P., Alio J.L., Barraquer R.I., Michael R. Corneal Biomechanical Changes After Intracorneal Ring Segment Implantation in Keratoconus. *Cornea*. 2012;5(31):491–499. doi: 10.1097/ICO.0b013e31821ee9f4
- Zadok D., Schwartz S., Marcovich A., Barkana Y., Morad Y., Eting E., Avni I. Penetrating Keratoplasty for Keratoconus: Long-Term Results. *Cornea*. 2005;8(24):959–961.
- Bhatt U.K., Fares U., Rahman I., Said D.G., Maharajan S.V., Dua H.S. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty following successful and failed 'big bubble'. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;4(96):564–9. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306686.
- Alnawaiseh M., Rosentreter A., Böhm M.R.R., Eveslage M., Eter N., Zumbach L. Accelerated (18 mW/cm²) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2015;11(34):1427–1431. doi: 10.1097/ICO.0000000000000578
- Elbaz U., Shen C., Lichtinger A., Zauberman N.A., Goldich Y., Chan C.C., Slomovic A.R., Rootman D.S. [Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up]. *Cornea*. 2014;8(33):769–73. doi: 10.1097/ICO.0000000000000154.
- Cinar Y., Cingü A.K., Türkcü F.M., Çınar T., Yüksel H., Özkurt Z.G., Çaça I. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2014;3(33):218–22.
- Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. Москва, Наука, 1974. [Nesterov A.P., Bunin A.Ya., Katsnel'son L.A. Intraocular pressure. Physiology and pathology. Moscow, Nauka, 1974. (in Russ.)]
- Greenstein S.A., Fry K.L., Bhatt J., Hersh P.S. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2010;12(36):2105–14. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.06.067.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
Анисимов Сергей Игоревич
профессор, доктор медицинских наук
Делегатская ул., 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

ООО «Глазной центр «Восток-Прозрение»
Анисимова Светлана Юрьевна
профессор, доктор медицинских наук
Б.Тишинский пер., 38, Москва, 123557, Российская Федерация

ООО «Глазной центр «Восток-Прозрение»
Мистрюков Анатолий Сергеевич
аспирант кафедры глазных болезней МГМСУ им А. И. Евдокимова.
Б.Тишинский пер., 38, Москва, 123557, Российская Федерация

ВЫВОДЫ

Локальный кросслиндинг эффективен при лечении кератоконусов, при этом более эффективен при начальных стадиях кератоконуса, обладает выраженным управляемым рефракционным эффектом и позволяет снизить воспалительную реакцию на процедуру.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Анисимов С.И. — идея и дизайн исследования, разработка концепции, подбор групп пациентов, написание текста.

Анисимова С.Ю. — контроль соблюдения условий исследования, обеспечение материально-технической составляющей исследования, написание текста.

Мистрюков А.С. — сбор и статистическая обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций, работа с литературой.

ABOUT THE AUTHORS

Moscow State Medical and Dental University named A.I. Evdokimov
Anisimov Sergey I.
professor, MD

OOO Eye Center «East Sight Recovery»
Anisimova Svetlana Y.
professor, MD

Moscow State Medical and Dental University named A.I. Evdokimov
Mistryukov Anatoly S.
Postgraduate
B.Tishinskiy per., 38, Moscow, 123557, Russia

Эффективность проведения хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, осложненной гемофтальмом



В.Д. Захаров



И.М. Горшков



П.В. Якушев



В.А. Соломин



С.В. Колесник



А.О. Носирова

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
Бескудниковский бульвар 59А, Москва, 127486, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):200-209

Цель: анализ эффективности первичной прецизионной эндолазеркоагуляции сетчатки при проведении субтотальной витрэктомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, осложненной гемофтальмом, с использованием интраоперационной флуоресцеиновой ангиографии. **Пациенты и методы.** Пациенты были разделены на две группы. Пациентам основной группы (24 пациента, 29 глаз) после удаления измененных слоев стекловидного тела выполняли эндолазеркоагуляцию сетчатки с использованием данных интраоперационной флуоресцеиновой ангиографии. Пациентам контрольной группы (31 пациент, 32 глаза) после удаления измененных слоев стекловидного тела проводили эндолазеркоагуляцию сетчатки без данных флуоресцеиновой ангиографии в зонах предполагаемой ишемии. Выводы об эффективности терапии основывались на данных, касающихся улучшения/снижения остроты зрения, динамики внутриглазного давления, на анализе данных электрофизиологических исследований и количества осложнений (рецидив гемофтальма, повышение внутриглазного давления, отек манулы и ятрогенные скотомы). **Результаты.** Исследование проведено на 61 глазу 55 пациентов (возраст 23–80 лет, 34,5% мужчин). Медиана остроты зрения до операции составила 0,001. Через месяц после хирургического вмешательства острота зрения в основной группе была 0,3 (при 0,1 в контрольной группе), через 3 месяца — 0,35, через 6 месяцев — 0,3 (при 0,1 и 0,2 в контрольной группе, соответственно). Порог чувствительности в контрольной группе (100 мкА) был достоверно выше, чем в основной (90 мкА). Частота развития гемофтальма была статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной (6,9% в основной, 31,3% в контрольной группе). Частота развития абсолютных скотом в зоне лазеркоагуляции сетчатки была достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной (100,0% в основной, 6,3% — в контрольной). Частота развития абсолютных скотом вне зоны лазеркоагуляции сетчатки была достоверно выше в контрольной группе по сравнению с основной (100,0% в контрольной, 3,4% в основной). **Заключение.** Целенаправленное выполнение лазеркоагуляции сетчатки в неперфузируемых зонах по данным интраоперационной флуоресцеиновой ангиографии эффективно повышает остроту зрения через 1, 3 и 6 месяцев после операции и позволяет сократить количество осложнений, таких как рецидив гемофтальма, развитие ятрогенных абсолютных скотом вне зоны лазеркоагуляции сетчатки.

Ключевые слова: лазеркоагуляция сетчатки, пролиферативная диабетическая ретинопатия, флуоресцеиновая ангиография

Для цитирования: Захаров В.Д., Горшков И.М., Якушев П.В., Соломин В.А., Колесник С.В., Носирова А.О. Эффективность проведения хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, осложненной гемофтальмом. *Офтальмология*. 2017; 14(3):200–209. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-200-209

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Effect of Surgical Treatment of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Complicated by Hemophthalmia

V.D. Zaharov, I.M. Gorshkov, P.V. Yakoushev, V.A. Solomin, S.V. Holesnik, A.O. Nosirova

The S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy boul. 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):200–209

Purpose: to analyze the effectiveness of endolaser retina photocoagulation and subtotal vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy complicated by hemophthalmos using intraoperative fluorescein angiography. **Patients and methods.** Patients were divided into two groups. In the main group (24 patients, 29 eyes) we performed endolaser photocoagulation of the retina using intraoperative fluorescein angiography data after removal of the altered vitreous body. In control group (31 patients, 32 eyes) we performed endolaser photocoagulation after the altered vitreous body removal in the zones of suspected ischemia without data of fluorescein angiography. Conclusions about the effectiveness of therapy were based on improvement / decrease of visual acuity, intraocular pressure dynamics, electrophysiological studies data and the number of complications (recurrent hemophthalmos, increased intraocular pressure, macular edema and iatrogenic scotomas). **Results.** The study was conducted on 61 eyes of 55 patients (age 23–80 years, male/female ratio was 0,53). Visual acuity before the operative intervention was 0.001 (median). Visual acuity in the main group was 0.3 (vs 0.1 in the control group) in one month after surgery, 0.35 — after 3 months and 0.3 — after 6 months (vs 0.1 and 0.2 in the control group, respectively). The sensory threshold in the control group (100 μ A) was significantly higher than in the main group (90 μ A). The incidence of hemophthalmos was significantly lower in the main group compared with the control (6.9% in the main group vs 31.3% in the control group). The incidence of absolute scotomas in the laser photocoagulation zone was significantly higher in the main group (100.0% vs 6.3%), and the incidence of absolute scotomas outside the laser photocoagulation zone was significantly higher in the control group in comparison with the main group (100.0% vs 3.4%). **Conclusion.** Endolaser photocoagulation in the target non-perfused retinal areas according to intraoperative fluorescein angiography data effectively increases visual acuity at 1, 3 and 6 months after surgery and reduces the number of complications such as hemophthalmos, development of iatrogenic absolute scotomas outside the laser coagulation zone.

Keywords: endolaser photocoagulation, vitrectomy, proliferative diabetic retinopathy, hemophthalmos, fluorescein angiography

For citation: Zaharov V.D., Gorshkov I.M., Yakoushev P.V., Solomin V.A., Holesnik S.V., Nosirova A.O. Effect of Surgical Treatment of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Complicated by Hemophthalmia. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):200–209. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-200-209

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия сахарный диабет (СД) приобрел значение глобальной эпидемии. По данным Международной Федерации Диабета, число больных СД в мире сегодня составляет более 380 миллионов, и это число, по прогнозам, увеличится до 600 миллионов к 2035 году [1,2]. Для СД характерно поражение множества органов и систем, включая нарушения работы органа зрения в виде развития диабетической ретинопатии (ДР). ДР является проявлением микрососудистых осложнений и наблюдается у 90% пациентов, страдающих СД. При ДР имеет место поражение сосудов сетчатой оболочки глазного яблока. ДР — одна из ведущих причин инвалидности по зрению среди пациентов с заболеваниями органа зрения.

Наиболее информативным методом оценки сосудистых изменений при ДР является флуоресцеиновая ангиография (ФАГ). К специфическим признакам ДР на ангиограммах относятся неперфузируемые зоны сетчатки, о наличии которых при офтальмоскопии свидетельствуют лишь косвенные признаки (ишемия, интратетинальные сосудистые микроаномалии, новообразованные сосуды). Новообразованные сосуды характеризуются неполноценным строением сосудистой стенки и повышенной проницаемостью для флуоресцеина. Предполагают также, что

чем «старше» новообразованный сосуд, тем позже проявляется флуоресценция при проведении ФАГ [3].

В настоящее время основными методами хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) являются эндолазеркоагуляция сетчатки (ЭЛКС) и микроинвазивная субтотальная витрэктомия. За счет разрушения неоваскулярных комплексов при лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС) возникает разрыв патологического замкнутого круга, подавление пролиферации и предотвращение развития отслойки сетчатки, увеличение потребления кислорода непораженными патологическим процессом областями сетчатки, перераспределение кровотока в сторону здоровых ретинальных капилляров, устранение ишемии и ретинальной гипоксии. Вследствие ЛКС возникают зоны хориоретинальной адгезии, способствующие удалению патологических продуктов обмена из стекловидного тела по сосудам хориоидеи, что улучшает трофику сетчатки. Однако избыточная ЛКС может привести к ряду осложнений, включающих образование или прогрессирование отека макулы [4,5,6], экссудативную отслойку сетчатки [7], рубцово-растяжки [8] и неоваскулярную глаукому [9], кровоизлияния в стекловидное тело [10,11], тракционную отслойку сетчатки [11], офтальмоплегия [12] и острый приступ глаукомы [13]. Известно, что ЛКС вызывает повреждение фоторецепторов и пигментного эпите-

В.Д. Захаров, И.М. Горшков, П.В. Якушев, В.А. Соломин, С.В. Колесник, А.О. Носирова

Контактная информация: Носирова Азизмо Олуцаевна anosirova85@mail.ru

Эффективность проведения хирургического лечения пациентов...

лия [14,15]. Результатом развития осложнений является снижение остроты зрения, цветовой и контрастной чувствительности, уменьшение поля зрения [16]. До 62% ЛКС осуществляется с захватом зон интактной сетчатки, что вызывает прекращение их эффективного функционирования [17].

Использование ФАГ позволяет выявить патологические зоны и проводить ЛКС эффективно и целенаправленно. Главными требованиями для проведения ФАГ являются прозрачность оптических сред и миодриаз не менее 4 мм. В случае сопутствующего гемофтальма, наличие взвеси форменных элементов в витреальной полости продолжительное время препятствует эффективной диагностике неперфузируемых зон сетчатки с использованием ФАГ. При ПДР, осложненной гемофтальмом, после удаления стекловидного тела и восстановления визуализации сетчатки перед хирургом встает вопрос об объеме и локализации интраоперационной ЭЛКС для ее наиболее безопасного и эффективного выполнения. Для решения этого вопроса может быть использована интраоперационная ФАГ сосудов сетчатки, позволяющая определить зоны воздействия и объем ЛКС. Современный уровень витреоретинальной хирургии основан на использовании усовершенствованных операционных микроскопов и фильтров, применяемых для них. Микроскоп TOPCON OFFISS OMS-800, который используют в витреоретинальной хирургии, оснащен фильтром для проведения интраоперационной ФАГ и позволяет проводить исследование непосредственно после удаления измененных слоев стекловидного тела при гемофтальме.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящей работы заключалась в анализе эффективности первичной прецизионной ЭЛКС с использованием интраоперационной ФАГ при проведении субтотальной витрэктомии у пациентов с ПДР, осложненной гемофтальмом.

ЗАДАЧИ

Для достижения поставленной цели были поставлены задачи по проведению анализа клинико-функциональных результатов хирургического эндовитреального лечения в комбинации с ФАГ, а также по сравнительному ретроспективному анализу клинико-функциональных результатов после эндовитреального вмешательства, субтотальной витрэктомии, ЭЛКС, проведенной без данных ангиографии сетчатки в зонах предполагаемой ишемии и новообразованных сосудов, интратретинальных сосудистых микроаномалий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 61 глаза у 55 пациентов, получавших помощь на базе витреоретинального отделения ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова по поводу ПДР, осложненной гемофтальмом, в виде витрэктомии с использованием ФАГ, а также ЛКС в составе комплексного лечения.

Всего в исследование было включено 55 пациентов, из них 34,5% составляли мужчины (19 человек), 65,5% — женщины (36 человек). Возраст больных колебался от 23 до 80 лет, средний возраст составил $59 \pm 13,7$ лет. Причиной ПДР у 10 пациентов (18,2%) являлся СД первого типа, у 45 пациентов (81,8%) — СД второго типа. Медиана остроты зрения до операции составила 0,001 (5 перцентиль 0,001, 95 перцентиль 0,002), ВГД $15,97 \pm 3,266$ мм рт. ст.

Была проведена оценка состояния пациентов клиническими методами: анализ жалоб пациента и истории заболевания, клинический осмотр, исследование в проходящем свете.

По результатам анализа жалоб и истории болезни у всех пациентов имел место СД в анамнезе, внезапное безболезненное снижение остроты зрения от ощущения «тумана» в глазах до светоощущения с неправильной проекцией света. Аллергологический анамнез был отягощен у 3 пациентов из 61 (4,9%) — аллергия на йод или тропост.

При исследовании в проходящем свете за хрусталиком отмечалось наличие темно-коричневой с красным оттенком массы крови, пропитывавшей стекловидное тело.

В предоперационном периоде проведено измерение уровня гликированного гемоглобина в крови. У 42 пациентов (76,4%) наблюдалась компенсированная форма, у 13 пациентов (23,6%) — субкомпенсированная форма СД.

Всем пациентам выполнено комплексное предоперационное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, тонометрию, кинетическую периметрию, компьютерную периметрию, электрофизиологические исследования, ультразвуковое сканирование в В-режиме, бинокулярную биомикроофтальмоскопию.

В послеоперационном периоде пациентам дополнительно проводили ФАГ, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Тонометрию осуществляли с помощью бесконтактного автоматического пневмотонометра фирмы Reichert (США) или с использованием тонометра Маклакова (в случае необходимости).

Визометрию выполняли в положении больного сидя, при этом оптоотипы проецировали с помощью закрепленного на регулируемой по высоте стойке проектора оптоотипов «Noel» фирмы Zeiss (SZP 350) перед пациентом на расстоянии пяти метров. Нижний край таблицы оптоотипов проецировался на уровне глаз пациента.

Определение остроты зрения объективными методами (рефрактометрия глаза) осуществляли с помощью рефракционного комбайна «Combilline» фирмы Rodenstock (Германия).

Ультразвуковое исследование глаза выполняли с использованием аппарата Ocuscan R×P фирмы Alcon (США) в В-режиме. По данным ультразвукового сканирования в В-режиме имела место картина тотального

гемофтальма у 100% пациентов в обеих группах. Локальные тракции сетчатки выявлялись на 11 глазах (18% случаев).

Бинокулярную биомикроофтальмоскопию проводили в условиях миопии с использованием щелевой лампы фирмы «Carl Zeiss Meditec AG» (Германия) и бесконтактных высокодигитальных асферических линз Ocular MaxField +90D, +78D. При биомикроскопии за хрусталиком отмечалось наличие темно-красной крови, пропитывающей стекловидное тело. Рефлекс с глазного дна отсутствовал. Детали структуры стекловидного тела не определялись.

Кинетическую периметрию выполняли по общепринятой методике с использованием объектов белого цвета различной величины и яркости с помощью периметра АППЗ-01 (Россия) по 8-ми меридианам в положении больного сидя. Компьютерную периметрию (КП) проводили с использованием автоматизированного периметра «Humphrey» фирмы «Carl Zeiss Meditec Inc.» (Германия) по специальной программе 120 точек в условиях фотопического освещения монокулярно с коррекцией имеющейся аметропии в положении больного сидя. При этом оценивали показатели снижения светочувствительности, выраженность локальных дефектов, количество относительных и абсолютных скотом в центральном поле зрения.

ЭФИ проводили с помощью аппарата «Фосфен-тест» (Россия) в условиях мезопической освещенности. При помощи электростимулятора подавали П-образный импульсный ток с частотой 4 Гц или 10 Гц, длительностью 10 мс. За величину порога электрической чувствительности принимали минимальную величину тока, при которой впервые возникает появление фосфена в глазу. Для определения электрической лабильности плавно увеличивали частоту импульсов тока от 1 до 60 Гц до тех пор, пока больной переставал чувствовать мелькающий электрофосфен в глазу.

Спектральную ОКТ выполняли с использованием прибора Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering (Германия). Сканирование проводили в пределах 9 мм от фovea с углом обзора 300 (1536×1536 пикселей), охватывая макулярную зону и область сосудистых аркад. Получали как одиночные, центрированные на фovea ОКТ сканы в горизонтальной и вертикальной ориентации, так и мультигоризонтальные срезы в экстрафовеальных областях субретинальной жидкости (осевое разрешение — 6 мкм, поперечное — 18 мкм).

У всех пациентов при поступлении с целью определения безопасности проведения ФАГ выполняли пробу на флуоресцеин. Для выполнения ФАГ пациентам основной группы интраоперационно после витрэктомии и восстановления визуализации структур глазного дна внутривенно струйно (в локтевую вену) вводили 5 мл 10% раствора флуоресцеина натрия (Новартис, Швейцария). ФАГ проводили в условиях миопии (инстилляция 1,0% раствора мидазолама). На операционном

микроскопе Topcon OFFISS OMS 800 (Япония) включали фильтры, предназначенные для проведения данного исследования. С 1 по 30 секунду наблюдали за контрастированием сосудов.

По данным ФАГ на 9 глазах (15%) отмечался периферический тип неоваскуляризации, на 39 (63,3%) — среднепериферический, на 8 (13,3%) — центральный, на 8 (13,3%) — генерализованный.

Пациентам проводили традиционный комплекс лечебных процедур.

Во всех случаях выполняли трехпортовую 25G и/или 27G витрэктомии по стандартной технологии. Тампонаду витреальной полости осуществляли с помощью газовой смеси (38 глаз, 63,3%), воздуха (7 глаз, 11,7%), силиконового масла (12 глаз, 20,0%) или сбалансированным солевым раствором (3 глаза, 5%).

У части пациентов выполняли интраоперационную ФАГ. Основываясь на результатах данного исследования, этим пациентам по периметру и в области ишемии, в зоне интратетинальных сосудистых микроаномалий, новообразованных сосудов с помощью эндолазеркоагулятора наносили коагуляты, которые являлись опознавательными маркерами. С их помощью определяли топографию патологически измененных зон для прицельного нанесения лазеркоагулятов. Далее в максимально полном объеме удаляли прететинальные слои стекловидного тела и эпиретинальные мембраны. ЭЛКС проводили в зонах, отмеченных маркерами. Другой части пациентов ЭЛКС выполняли в зоне предполагаемой ишемии без данных интраоперационной ФАГ. Средние параметры ЛКС: мощность 0,12 Вт, экспозиция 150–200 мс.

Выводы об эффективности терапии основывались на данных повышения/снижения остроты зрения, динамики ВГД, анализе данных ЭФИ и количества осложнений (рецидив гемофтальма, повышение ВГД, отек макулы и ятрогенные скотомы).

В работе анализировали выборку для 61 глаза. Порядок выборки — сплошная, определенная отделением и четкими временными рамками. Доля парных глаз составила 9,8%, таким образом, было решено, что методами учета корреляции можно пренебречь.

Все пациенты были разделены на две группы:

- пациенты основной группы (24 пациента, 29 глаз), которым после удаления измененных слоев стекловидного тела выполняли ЭЛКС с использованием данных интраоперационной ФАГ;
- пациенты контрольной группы (31 пациент, 32 глаза), которым после удаления измененных слоев стекловидного тела выполняли ЭЛКС без данных ФАГ в зонах предполагаемой ишемии.

Распределение остроты зрения до операции являлось одинаковым для основной и контрольной группы (критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$). Медиана остроты зрения до операции составила 0,03 в основной группе и 0,007 — в контрольной.

Различия ВГД до операции между основной и кон-

трольной группой статистически были не значимы (критерий Стьюдента, $p>0,05$). ВГД до операции составило $15,69\pm 3,23$ мм рт. ст. в основной группе и $16,22\pm 3,329$ мм рт. ст. — в контрольной.

Среди пациентов основной группы в 21 (87,5%) случае наблюдался СД в стадии компенсации и в 3 (12,5%) — субкомпенсации. Среди пациентов контрольной группы имел место 21 (32,3%) случай компенсированного СД и 10 (67,7%) случаев — субкомпенсированного. Различия между группами статистически не значимы (критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц сопряженности 2×2 равен 1,933, $p>0,05$).

Локальные тракции сетчатки выявлялись на 3 глазах (у 2 пациентов — 10,3% случаев) в основной и 8 глазах (у 8 пациентов — 25% случаев) в контрольной группе. Различия между группами были статистически не значимы (критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц сопряженности 2×2 равен 1,33, $p>0,05$).

Таким образом, по результатам проведенного сравнения, основная и контрольная группы статистически значимо не различались по ключевым параметрам до начала лечения.

У каждого больного фиксировали показатели, некоторые из которых являлись количественными (острота зрения, ВГД, порог чувствительности и лабильность), некоторые — качественными (наличие абсолютных скотом в/вне зоны коагуляции, относительных скотом в центральной зоне, рецидива гемофтальма, макулярного отека).

Проверка распределений количественных признаков на нормальность осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

Для сравнения двух групп по параметрам с нормальным распределением был использован критерий Стьюдента. Сравнение двух групп по параметрам с распределением, отличным от нормального, проводили с использованием критерия Манна-Уитни.

Сравнение нескольких групп по качественным признакам выполняли с применением анализа таблиц сопряженности и критерия χ^2 . Сравнение двух групп по качественным признакам также проводили с использованием анализа таблиц сопряженности, однако для таблиц вида 2×2 критерий χ^2 вычислялся с поправкой на непрерывность (поправкой Йейтса). Если доля клеток в таблице с количеством наблюдений от 1 до 5 превышала 20%, использовался 2-сторонний точный критерий Фишера.

Для анализа динамики показателей в группе, получавшей эндовитреальное лечение, комбинированное с ФАГ, для сравнения выборок использовали двухфакторный дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок для данных, имеющих распределение, отличное от нормального. Для данных с нормальным распределением был применен многомерный дисперсионный анализ.

В случае, если нулевая гипотеза о том, что распределения в нескольких сравниваемых группах одинако-

вы, была отклонена, проводилось дальнейшее попарное сравнение.

Во всех случаях критический уровень значимости был принят равным 0,05.

Формат представления данных для признаков с нормальным распределением: среднее $\pm$ стандартное отклонение. Для данных с распределением, отличным от нормального, описательные статистики включают медиану и процентиля.

Анализ данных производился с помощью Microsoft Office Excel и пакета программ IBM SPSS Statistics 21.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По итогам проверки на нормальность были приняты следующие нулевые гипотезы. Распределение ВГД до операции является нормальным со средним значением 15,967 мм рт. ст. и стандартным отклонением 3,27 мм рт. ст. Распределение ВГД после операции является нормальным со средним значением 14,787 мм рт. ст. и стандартным отклонением 3,86 мм рт. ст. Распределение ВГД через 1 месяц после операции является нормальным со средним значением 17,000 мм рт. ст. и стандартным отклонением 4,07 мм рт. ст. Распределение ВГД через 3 месяца после операции является нормальным со средним значением 16,433 мм рт. ст. и стандартным отклонением 3,29 мм рт. ст. Распределение значений лабильности зрительного нерва по данным ЭФИ является нормальным со средним 28,371 Гц и стандартным отклонением 3,65 Гц. Распределение остроты зрения через 3 месяца после операции является нормальным со средним значением 0,283 и стандартным отклонением 0,24.

Нулевая гипотеза о нормальности распределения была отвергнута для следующих выборок: острота зрения до и после операции, через 1 месяц после операции, через 6 месяцев после операции; порог чувствительности по данным ЭФИ.

Эти показатели анализировались статистическими методами, требующими нормальности распределения. Распределения ВГД до операции, после операции, через 1 и 3 месяца после операции, лабильности зрительного нерва, качества сигнала при интраоперационной ФАГ были проанализированы методами, не чувствительными к типу распределения.

При сравнении пациентов по остроте зрения до операции, после операции, через 1, 3 и 6 месяцев была отклонена нулевая гипотеза об отсутствии различий (критерий Фридмана для связанных выборок равен 55,403, асимптотическая значимость (2-сторонняя) для 4 степеней свободы $<0,001$).

По результатам дальнейшего попарного сравнения было получено, что острота зрения была достоверно ниже у пациентов до операции по сравнению с данными пациентов через 1, 3 и 6 месяцев после операции. Острота зрения была достоверно ниже у пациентов сразу после операции по сравнению с данными пациентов через 1, 3 и 6 месяцев после операции (Рис. 1).

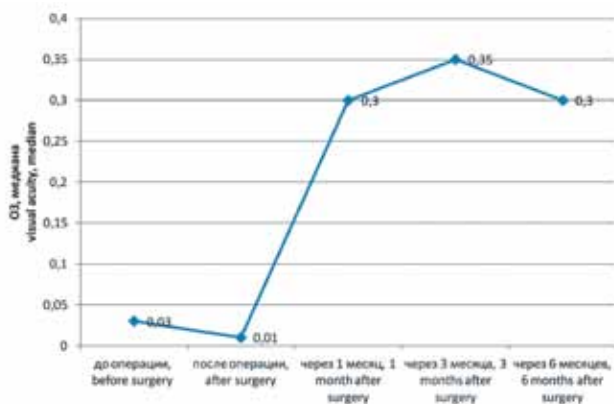


Рис. 1. Динамика остроты зрения в основной группе (медианы)

Figure 1. Visual acuity dynamics in the main group (median)

По итогам анализа динамики ВГД в основной группе принимается нулевая гипотеза о том, что распределения ВГД до операции, после операции, через месяц и через 3 месяца после операции одинаковы ($p > 0,05$, таблица 1).

Таблица 1. ВГД в основной группе

Table 1. Intraocular pressure in the main group

Время	Среднее значение Average	Стандартное отклонение Standard deviation	Стандартная ошибка Standard error	95% доверительный интервал Confidence interval	
				Нижняя граница Bottom line	Верхняя граница Upper line
до операции before surgery	15,786	3,247	,614	14,527	17,045
после операции after surgery	15,357	3,572	,675	13,972	16,742
через 1 месяц after 1 month	16,750	4,600	,869	14,966	18,534
через 3 месяца after 3 month	16,786	3,695	,698	15,353	18,219

Сравнение основной и контрольной групп по частоте осложнений (Рис. 2–4) было проведено с использованием анализа таблиц сопряженности.

При сравнении основной и контрольной групп по частоте развития макулярного отека после операции полученное значение критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность было менее 0,001. Различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$).

При сравнении основной и контрольной групп по частоте развития повышенного ВГД был использован точный критерий Фишера (2-сторонний). Различия между группами статистически не значимы (точная значимость (2-сторонняя) равна 0,6).

Частота развития гемофтальма статистически значимо выше в контрольной группе в сравнении с основной

(31,3% в контрольной при 6,9% в основной группе, критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность = 4,273, $p < 0,05$).

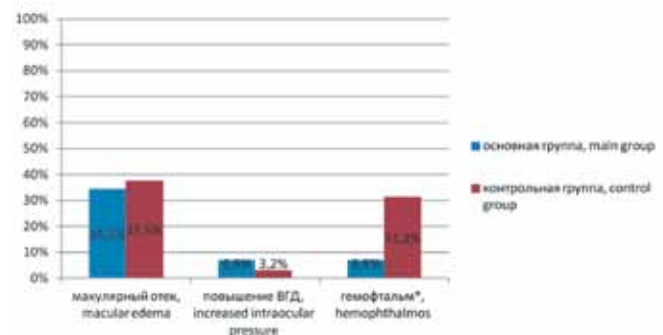


Рис. 2. Частота развития макулярного отека, повышения ВГД и гемофтальма в основной и контрольной группе (* $p < 0,05$)

Fig. 2. Frequency of the macular edema, increased intraocular pressure and hemophthalmos in the main and control groups (* $p < 0,05$)

Частота развития абсолютных скотом в зоне ЛКС статистически значимо выше в основной группе по сравнению с контрольной (100,0% в основной группе при 6,3% в контрольной группе, критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность = 49,813, $p < 0,05$).

Частота развития абсолютных скотом вне зоны ЛКС статистически значимо выше в контрольной группе по сравнению с основной (100,0% в контрольной группе при 3,4% в основной группе, критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность = 53,290, $p < 0,05$).

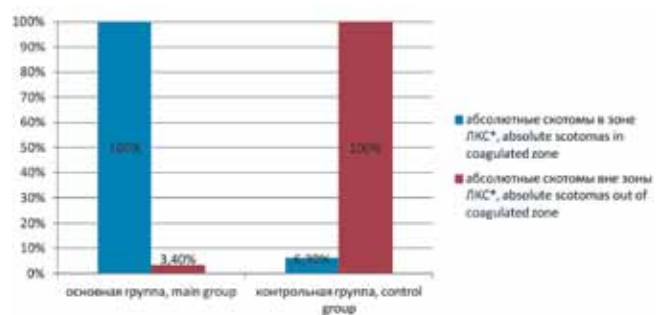


Рис. 3. Частота развития абсолютных скотом в основной и контрольной группе (* $p < 0,05$)

Fig. 3. The incidence of absolute scotomas in the main and control groups (* $p < 0,05$)

При сравнении основной и контрольной групп по частоте относительных скотом в центральной зоне полученное значение критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность составило менее 0,001. Различия между группами статистически не значимы ($p < 0,05$).

Сравнение количества нанесенных коагулятов и, соответственно, полученной нагрузки для пациентов в основной и контрольной группе также было проведено с использованием анализа таблиц сопряженности. По результатам сравнения количество коагулятов, наносимое при ЛКС у пациентов с ПДР, не имеет статистически значимых различий у пациентов из основной и контрольной группы ($p>0,05$). До 250 коагулятов было нанесено 6 пациентам основной (60%) и 4 пациентам контрольной группы (40%), от 250 до 400 коагулятов — 18 пациентам основной (50%) и 18 пациентам контрольной группы (50%), более 400 — 3 пациентам из основной (23,1%) и 10 пациентам из контрольной группы (76,9%).

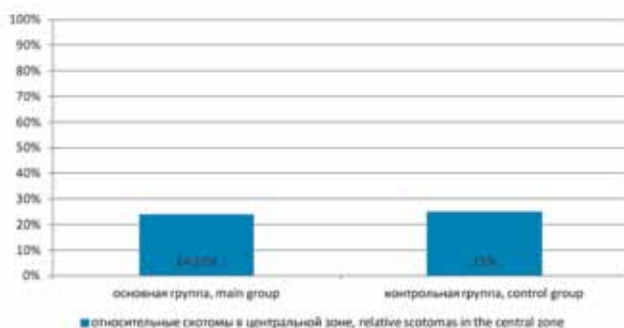


Рис. 4. Частота развития относительных скотом в центральной зоне в основной и контрольной группе

Fig. 4. Frequency of relative scotomas in the central zone in the main and control groups

Зрение в основной группе было лучше, чем в контрольной, после операции, через 1, 3 и 6 месяцев после операции (критерий Манна-Уитни, $p<0,05$, Рис. 5). Порог чувствительности в основной группе был статистически значимо ниже, чем в контрольной (критерий Манна-Уитни, $p<0,05$, Рис. 6).

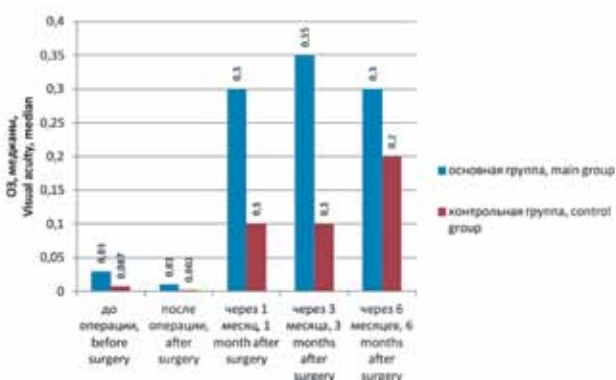


Рис. 5. Острота зрения в основной и контрольной группе после операции, через 1, 3 и 6 месяцев после операции

Figure 5. Visual acuity in the main and control groups after surgery, 1, 3 and 6 months after the operation

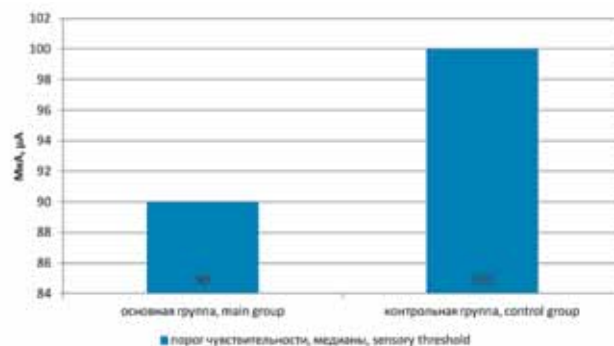


Рис. 6. Порог чувствительности, мА, в основной и контрольной группах

Figure 6. Sensory threshold in the main and control groups, μA

Сравнение основной и контрольной группы по параметрам с нормальным распределением (ВГД и лабильность) проведено с использованием критерия Стьюдента. Групповые статистики представлены в Табл. 2.

Табл. 2. ВГД и лабильность зрительного нерва в основной и контрольной группе

Tabl. 2. Intraocular pressure and lability of the optic nerve in the main and control groups

	группа	N	Среднее average	Стандартное отклонение Standard deviation	Стандартная ошибка среднего Standard error
ВГД до операции IOP before surgery	Основная main	29	15,69	3,230	0,600
	Контрольная control	32	16,22	3,329	0,588
ВГД после операции IOP after surgery	Основная main	29	15,34	3,508	0,651
	Контрольная control	32	14,28	4,137	0,731
ВГД через 1 месяц IOP after 1 month	Основная main	29	16,69	4,529	0,841
	Контрольная control	32	17,28	3,665	0,648
ВГД через 3 месяца IOP after 3 month	Основная main	28	16,79	3,695	0,698
	Контрольная control	32	16,13	2,904	0,513
Лабильность lability	Основная main	20	28,55	4,161	0,930
	Контрольная control	15	28,13	2,949	0,761

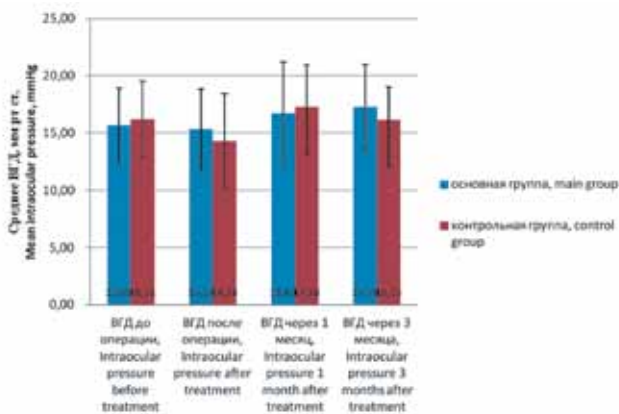


Рис. 7. ВГД, мм рт. ст. в основной и контрольной группе после лечения, через 1 и 3 месяца после лечения (формат представления данных: среднее±стандартное отклонение)

Fig. 7. Intraocular pressure, mmHg, in the main and control groups after treatment, 1 and 3 months after treatment (data format: mean±standard deviation)

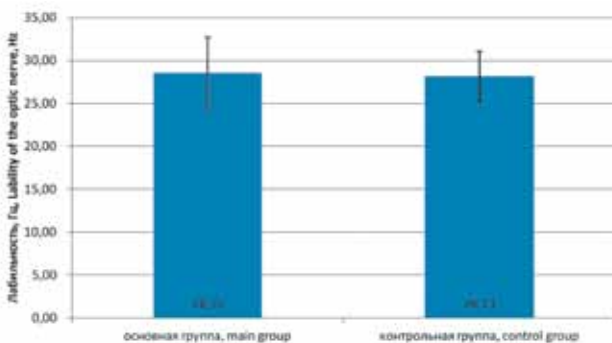


Рис. 8. Лабиальность зрительного нерва, Гц, в основной и контрольной группе (формат представления данных: среднее±стандартное отклонение)

Fig. 8. Lability of the optic nerve, Hz, in the main and control groups (data format: mean± standard deviation)

По результатам сравнения было получено, что по параметрам ВГД до операции, ВГД после операции, через 1 месяц, через 3 месяца, а также лабиальности различия между основной и контрольной группой статистически были не значимы (t-критерий равенства средних, $p > 0,05$, Рис. 7, 8, Табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поражение микрососудистого русла сетчатки при ПДР является одним из самых значимых повреждающих факторов в патогенезе ДР. В случае осложненного течения ПДР и развития гемофтальма предоперационная диагностика локализации поражения сосудов сетчатки затруднена, однако информация о расположении патологических очагов может способствовать улучшению результатов хирургического лечения. Решением пробле-

мы может явиться использование ФАГ интраоперационно после проведения витрэктомии перед ЛКС.

По нашим данным, острота зрения у пациентов, которым проводили интраоперационную ФАГ, улучшалась после проведения витреоретинального хирургического вмешательства, и этот эффект сохранялся как через 1 месяц после операции, так и через 3 и 6 месяцев.

До операции острота зрения в основной группе варьировала от pr. incertae до 0,26, через 1 месяц после проведенного лечения — от 0,06 до 0,77 (5 и 95й процентиля), через 3 месяца — от 0,04 до 0,77, через 6 месяцев — от 0,04 до 0,8.

После оперативного вмешательства различия между группами были статистически недостоверны, однако уже через месяц после проведенного лечения группы различались по остроте зрения. При сравнении с контрольной группой, в которой ЛКС выполняли в зонах предполагаемой ишемии, острота зрения в основной группе (ЛКС в зонах, выявленных с помощью интраоперационной ФАГ) была выше после операции и через 1, 3 и 6 месяцев после операции. Через месяц после хирургического вмешательства острота зрения в основной группе составила 0,3 (при 0,1 в контрольной группе), через 3 месяца — 0,35, а через 6 месяцев — 0,3 (при 0,1 и 0,2 в контрольной группе, соответственно, — указаны медианы значений).

Таким образом, по нашим данным проведение ЛКС в зонах, определенных с использованием интраоперационной ФАГ, позволяет достоверно улучшить функциональные результаты лечения.

По итогам анализа динамики ВГД у пациентов основной группы этот показатель до операции, после операции, через месяц и через 3 месяца после операции не отличался. Не было обнаружено различий между основной и контрольной группами по значению ВГД после операции и через 1 и 3 месяца после операции.

Показатели офтальмотонуса после операции составили $15,34 \pm 3,508$ мм рт. ст. в основной и $14,28 \pm 4,137$ мм рт. ст. в контрольной группе. Через 1 и 3 месяца после операции ВГД у пациентов основной группы составило в среднем $16,69 \pm 4,529$ и $16,79 \pm 3,695$ мм рт. ст., соответственно (при $17,28 \pm 3,665$ и $16,13 \pm 2,904$ мм рт. ст. в контрольной группе, соответственно).

Необходимо отметить, что во всех группах, как сразу после операции, так и через 1 и 3 месяца, средние показатели офтальмотонуса не выходили за пределы нормы. Через месяц после оперативного вмешательства у 1 пациента из основной группы и у одного из контрольной отмечалось повышение ВГД более 25 мм рт. ст. (30 и 28 мм рт. ст., соответственно). У этих пациентов была проведена гипотензивная терапия, нормализовавшая офтальмотонус.

Таким образом, было показано, что ЛКС в зонах ишемии, определенных с помощью интраоперационной ФАГ, не вызывает негативных последствий в виде значимого изменения ВГД.

Через 3 месяца после операции проводили дополнительно ФАГ. По результатам исследования у пациентов основной и контрольной группы выявлен макулярный отек на 10 (34,5%) и на 12 (37,5%) глазах, соответственно. Различия между группами недостоверны и, таким образом, применение интраоперационной ФАГ не вызывает увеличения частоты развития макулярного отека по сравнению с традиционной ЛКС, проводимой в местах предполагаемой ишемии.

Одной из ключевых причин возможной неэффективности эндовитреальных вмешательств является развитие послеоперационного гемофтальма. По данным различных авторов, частота длительно персистирующего, не рассасывающегося гемофтальма после витрэктомии составляет от 25 до 75% [18, 19, 20, 21, 22]. Если кровоизлияние в стекловидное тело не разрешается самостоятельно в течение 2 месяцев после перенесенного витреоретинального вмешательства, кровь начинает оказывать токсическое действие на глазные структуры, может вызывать развитие офтальмогипертензии, способствовать прогрессированию катаракты или развитию вялотекущего увеита, а также других осложнений.

Адекватный объем ЭЛКС, выполненной своевременно, позволяет сократить частоту развития рецидивов гемофтальма. В нашем исследовании частота развития гемофтальма была статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной (6,9% в основной и 31,3% в контрольной группе).

Через 3 месяца по данным компьютерной периметрии у пациентов основной группы на 29 глазах (100%) выявлены абсолютные скотомы в зонах ЛКС, и на 1 глазу (3,4%) — вне зоны ЛКС. Локализация абсолютных скотом на 2 глазах (6,3%) соответствовала зонам ЛКС, а на 32 (100%) глазах скотомы отмечались вне зон ЛКС.

По данным статистического анализа, частота развития абсолютных скотом в зоне ЛКС была достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной (100,0% и 6,3%, соответственно), а частота развития абсолютных скотом вне зоны ЛКС была достоверно выше в контрольной группе по сравнению с основной (100,0% и 3,4%, соответственно).

Таким образом, предложенная методика делает возможным проведение целенаправленной ЛКС и исключение повреждений интактной сетчатки.

По количеству относительных скотом в центральной зоне различия между группами были статистически не значимы, что говорит о безопасности интраоперационной ФАГ, сопоставимой с безопасностью традиционной ЛКС, когда нанесение коагулятов осуществляется в местах предполагаемой ишемии.

Медиана порога чувствительности по данным ЭФИ составила 90 мкА для основной группы и 100 мкА для контрольной. Порог чувствительности в контрольной группе был достоверно выше, чем в основной, что говорит о благоприятном влиянии интраоперационного

использования ФАГ на функциональные результаты лечения.

Лабильность зрительного нерва у пациентов основной группы после перенесенного витреоретинального вмешательства составила $28,55 \pm 4,161$, у пациентов из контрольной группы — $28,13 \pm 2,949$ Гц. Значения лабильности зрительного нерва в основной и контрольной группе оказались статистически не значимыми. Отсутствие снижения лабильности после операции также говорит о безопасности и функциональной эффективности витреоретинального хирургического вмешательства с использованием интраоперационной ФАГ.

Количество коагулятов, требующихся при ЛКС у пациентов с ПДР, не имеет достоверных различий при применении интраоперационной ФАГ и без ее использования.

Таким образом, нами впервые было продемонстрировано, что применение интраоперационной ФАГ позволяет проводить ЛКС дозированно, локально, и, следовательно, более эффективно. Интраоперационное проведение ФАГ дает возможность определить расположение зон ишемизированной сетчатки и с максимальной точностью выполнить ЛКС только там, где это необходимо. Данная методика безопасна, позволяет избежать осложнений, связанных с ЛКС, исключить повреждения интактной сетчатки и сохранить периферическое зрение. В результате можно ожидать, что снижение количества осложнений ЛКС у пациентов с ПДР и гемофтальмом при применении интраоперационной ФАГ и улучшение функциональных результатов приведут к сокращению сроков лечения и эффективности реабилитации.

Выводы

1. Целенаправленное выполнение ЛКС в неперфузируемых зонах сетчатки по данным интраоперационной ФАГ эффективно повышает остроту зрения через 3 и 6 месяцев после операции, не вызывая изменений ВГД.
2. ЛКС, выполненная в зонах микрососудистых аномалий, по данным интраоперационной ФАГ позволяет сократить количество осложнений, таких как рецидив гемофтальма, развитие ятрогенных абсолютных скотом вне зоны ЛКС.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Захаров Валерий Дмитриевич — концепция и дизайн исследования

Горшков Ильи Михайлович — концепция и дизайн исследования

Якушев Павел Владимирович — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций

Соломин Владислав Александрович — концепция и дизайн исследования

Колесник Светлана Валерьевна — концепция и дизайн исследования

Носирова Азизмо Олуцаевна — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels. 2014; 160 pp.
2. Nathan DM. Diabetes: advances in diagnosis and treatment. *Journal of the American Medical Association*. 2015; 314(10):1052–1062. doi: 10.1001/jama.2015.9536
3. Miller H, Miller B, Zonis S, Nir I. Diabetic neovascularization: permeability and ultrastructure. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1984;11:1338–1342.
4. Galetović D, Bojić L, Bučan K, Karlica D, Lesin M, Znaor L. The role of oxidative stress after retinal laser photocoagulation in nonproliferative diabetic retinopathy. *Coll Antropol*. 2011;3:835–840.
5. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina*. 1985a;1:5–10.
6. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1985b;3:388–393.
7. Lim JI, Blair NP, Liu SJ. Retinal pigment epithelium tear in a diabetic patient with exudative retinal detachment following panretinal photocoagulation and filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1990;2:173–174.
8. Chappelow AV, Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol*. 2012;1:137–42.y2. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.035
9. Favard C, Guyot-Argenton C, Assouline M, Marie-Lescure C, Pouliquen YJ. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of florid diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1996;4:561–74.
10. Kleinmann G, Hauser D, Schechtman E, Landa G, Bukelman A, Pollack A. Vitreous hemorrhage in diabetic eyes previously treated with panretinal photocoagulation. *Int Ophthalmol*. 2008;1:29–34.
11. Kaiser RS, Maguire MG, Grunwald JE, Lieb D, Jani B, Brucker AJ, Maguire AM, Ho AC, Fine SL. One-year outcomes of panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2000;2:178–85.
12. Raman R, Ananth V, Pal SS, Gupta A. Internal ophthalmoplegia after retinal laser photocoagulation. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010;3:203–238.
13. Raman SV. An unusual case of acute angle closure glaucoma following argon laser pan retinal photocoagulation. *BMJ Case Rep*. 2010.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796–1806.
15. Нероев В. В. Современные аспекты лечения диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. Вестник Российской академии медицинских наук 2012;1:61–65. [Neroev V. V. Modern aspects of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema treatment. *Annals of the Russian academy of medical sciences=Vestnik Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2012;1:61–65. (in Russ.)].
16. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: A literature review. *Retina*. 2007;27:816–824.
17. Haut J, Romeo C, Lepvrier-Guibal N, Monin C, Morel C. Responsibility of incomplete retinal photocoagulation in the indication of vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy [Article in French]. *J Fr Ophthalmol*. 1996;3:190–198.
18. Родин С.С., Путиенко А.А., Левицкая Г.В., Розанова З.А., Бражникова Е.Г. Результаты лечения транзиторного гемофтальма после витрэктомии у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией методом заместительной газовой тампонады. Офтальмологический журнал. 2001;1:17–20. [Rodin S. S., Putienko A. A., Levitskaya G. V., Rozanova Z. A., Brazhnikova E. G. Transient hemophthalmus treatment results after vitrectomy with replacement gas tamponade in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)=Oftalmologicheskij zhurnal*. 2001;1:17–20. (in Russ.)].
19. Entezari M, Ramezani A, Ahmadi H. Cryotherapy of sclerotomy sites for prevention of late post-vitrectomy diabetic hemorrhage: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1–19.
20. Han DP, Murphy ML, Mieler WF, Abrams GW. Outpatient fluid-air exchange for severe postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage. Long-term results and complications. *Retina*. 1991;11:309–314.
21. West JE, Gregor ZJ. Fibrovascular ingrowth and recurrent haemorrhage following diabetic vitrectomy. *Br J Ophthalmol*. 2000;8:822–825.
22. Wu WC, Chen JY, Chen YC, Chang YC. Management of postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage with volume homeostatic fluid-fluid exchanger. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;9:1183–1189.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургии глаза» им.акад. С.Н.Федорова»
Захаров Валерий Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом витреоретинальной хирургии и диабета глаза
Бескудниковский бульвар 59А, Москва , 127486, Российская Федерация

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургии глаза» им.акад. С.Н.Федорова»
Горшков Илья Михайлович
кандидат медицинских наук, заведующий отделением витреоретинальной хирургии
Бескудниковский бульвар 59А, Москва , 127486, Российская Федерация

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Якушев Павел Владимирович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии
Бескудниковский бульвар 59А, Москва , 127486, Российская Федерация

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургии глаза» им.акад. С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Соломин Владислав Александрович
Бескудниковский бульвар 59А, Москва , 127486, Российская Федерация
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургии глаза» им.акад. С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Колесник Светлана Валерьевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения витреоретинальной хирургии
Бескудниковский бульвар 59А, Москва , 127486, Российская Федерация

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургии глаза» им.акад. С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Носирова Азизмо Олучаевна
Аспирант
Бескудниковский бульвар 59А, Москва , 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Zacharov Valery D.
MD, professor, head of the vitreoretinal surgery
Beskudnikovskiy boul. 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

The S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Gorshkov Ilya M.
MD, Head of the Department of Vitreoretinal surgery
Beskudnikovskiy boul. 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

The S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Yakoushev Pavel.V
MD ophthalmologist of the Department of Vitreoretinal Surgery
Beskudnikovskiy boul. 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

The S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Solomin Vladislav A.
MD, ophthalmologist of the Department of Laser Surgery
Beskudnikovskiy boul. 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

The S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kolesnik Svetlana V.
MD, ophthalmologist of the Department of Vitreoretinal Surgery
Beskudnikovskiy boul. 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

The S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Nosirova Azizmo O.
Postgraduate
Beskudnikovskiy boul. 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

Особенности динамических изменений заднего отдела глазного яблока после фактоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы



М.П. Югай



А.А. Рябцева



О.М. Андриюхина

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):210-214

Цель: изучить влияние неосложненной фактоэмульсификации катаракты (ФЭК), проводимой через роговичный разрез, с имплантацией мягкой интраокулярной линзы (ИОЛ), на изменения в макулярной области сетчатки. **Пациенты и методы:** в исследование включены 35 глаз 35 больных, которым была выполнена ФЭК с имплантацией мягкой ИОЛ, не сопровождавшаяся осложнениями. Средний возраст пациентов составил $67 \pm 2,3$ года, среди них 19 женщин и 16 мужчин. Критериями исключения явились наличие патологии сетчатки (посттромботическая и диабетическая ретинопатия, влажная форма возрастной макулярной дегенерации и другие ретинальные нарушения), предшествующая травма глаза, увеит, интраоперационные осложнения. С помощью оптической когерентной томографии оценивали толщину сетчатки в области фovea, макулы и макулярный объем на первые сутки, через 2 недели, 1 и 3 месяца после операции. **Результаты.** Статистически достоверное увеличение толщины сетчатки в макуле с $306,64 \pm 21,15$ до $321,46 \pm 27,83$ мкм ($p < 0,05$), в области фovea с $211,45 \pm 20,24$ до $218,69 \pm 17,84$ мкм ($p < 0,05$); макулярного объема с $8,08 \pm 0,35$ до $8,46 \pm 0,54$ мм³ произошло в период между первыми сутками и двумя неделями после операции. К концу первого месяца после операции максимальная толщина сетчатки составляла $327,23 \pm 27,16$ мкм, в области фovea — $220,31 \pm 18,63$ мкм, макулярный объем — $8,61 \pm 0,55$ мм³. Через 3 месяца максимальная толщина сетчатки достигла $325,11 \pm 26,13$ мкм, в области фovea — $220,31 \pm 18,63$ мкм, макулярный объем — $8,55 \pm 0,49$ мм³. **Заключение.** В период между первыми сутками и двумя неделями после неосложненной фактоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы происходит увеличение показателей макулярного объема и толщины сетчатки. Рост этих показателей сохраняется на протяжении первого месяца после операции, к трем месяцам наблюдается тенденция к их снижению. Это может иметь значение при определении длительности медикаментозной терапии в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: фактоэмульсификация, оптическая когерентная томография, толщина сетчатки в макуле и фovea, макулярный объем, реактивный синдром

Для цитирования: Югай М.П., Рябцева А.А., Андриюхина О.М. Особенности динамических изменений заднего отдела глазного яблока после фактоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. *Офтальмология*. 2017;14(3):210-214. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-210-214

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Dynamic Changes of the Posterior Pole of the Eye after Cataract Phacoemulsification with Intraocular Lens Implantation

M. P. Yugay, A. A. Ryabtseva, O. M. Andryukhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
61/2, Str. Shchepkin, Moscow, 129110, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):210–214

Objective. To study the effect of uncomplicated phacoemulsification through the corneal incision with implantation of the intraocular lens (IOL) for changes in the macular region of the retina. **Methods:** The study included 35 eyes of 35 patients who underwent uncomplicated phacoemulsification with IOL implantation. The average age of the patients was $67 \pm 2,3$ years, among them were 19 women and 16 men. Exclusion criteria: retinal pathology (postthrombotic and diabetic retinopathy, wet form of age-related macular degeneration and other diseases of the retina), previous eye injuries, uveitis, intra-operative complications. Retinal thickness in the fovea, the macula, and macular volume were measured by optical coherence tomography on the first day, after 2 weeks, 1 and 3 months after surgery. **Results.** In the period between the first day and two weeks after surgery there were the statistically significant incensement in retinal thickness in the macula from $306,64 \pm 21,15$ mkm to $321,46 \pm 27,83$ mkm ($p < 0.05$), in the fovea from $211,45 \pm 20,24$ mkm to $218,69 \pm 17,84$ mkm ($p < 0.05$), macular volume from $8,08 \pm 0,35$ cubic mm to $8,46 \pm 0,54$ cubic mm were registered. By the end of the first month after surgery maximum retinal thickness was $327,23 \pm 27,16$ mkm, thickness in the fovea $220,31 \pm 18,63$ mkm, macular volume $8,61 \pm 0,55$ cubic mm. After 3 months, the maximum thickness of the retina reached $325,11 \pm 26,13$ mkm, in the fovea $220,31 \pm 18,63$ mkm, macular volume $8,55 \pm 0,49$ cubic mm. **Conclusion.** There was an incensement of macular volume and retinal thickness in the period between the first day and two weeks after uncomplicated cataract phacoemulsification with intraocular lens implantation. The growth of these indicators continued within the first month after surgery, three months after phacoemulsification there was a downward trend. This can be important in determining the duration of drug therapy in the postoperative period.

Keywords: coherence tomography, retinal thickness in the macula and fovea, macular volume, reactive syndrome

For citation: Yugay M. P., Ryabtseva A. A., Andryukhina O. M. Dynamic Changes of the Posterior Pole of the Eye after Cataract Phacoemulsification with Intraocular Lens Implantation. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):210–214. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-210-214

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Факоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы приводит к комплексу изменений во всех отделах глаза. Исследование изменений макулярной области сетчатки после факоэмульсификации находится в настоящее время в центре внимания офтальмологов. Еще в 1968 году Gehring описал макулярный отек после экстракции катаракты [1]. Современные авторы изучают изменение толщины сетчатки в макулярной области после факоэмульсификации катаракты.

Biro Z. с соавт. [2] и Lobo C. L. с соавт. [3] описали увеличение толщины сетчатки через 1 месяц после операции и возвращение к исходным значениям через 3 месяца. Авторы подчеркивают, что субклинический макулярный отек встречается в 41% случаев после неосложненной ФЭК, выявляется при оптической когерентной томографии и может приводить к развитию кистозного макулярного отека в дальнейшем у пациентов без сопутствующей глазной патологии. В работе Галоян Н.С. [4] показано обратимое увеличение толщины сетчатки в макулярной области у больных без фоновых ретинальных нарушений. В работе отмечено, что описанные изменения самостоятельно проходят через 1 месяц после факоэмульсификации. Руденко В.А. и Сорокин Е.Л. [5] указывают, что макулярный отек после ФЭК может иметь тракционный природу. По их данным у пациен-

тов с тракционным макулярным отеком после факоэмульсификации по поводу возрастной катаракты имеет место наличие витреомакулярной адгезии: локальной — в 74,1%, плоскостной — в 25,9%. Факторами, влияющими на частоту развития макулярного отека после неосложненной факоэмульсификации, по мнению авторов, являются длительность использования ультразвука (но не мощность), увеличенная толщина хрусталика (4,8 мм), короткая передне-задняя ось глаза, форма глазного яблока в виде сжатого эллипсоида.

С другой стороны, R. Grewing, B. Rao [6] считают, что ФЭК не влияет на изменение толщины сетчатки после операции при отсутствии сопутствующей глазной патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании мы изучали влияние неосложненной ФЭК, проводимой через роговичный разрез, с имплантацией мягкой интраокулярной линзы (ИОЛ) на изменения в макулярной области сетчатки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 35 глаз 35 больных после проведения ФЭК с имплантацией мягкой ИОЛ без наличия последующих осложнений. Средний возраст пациентов составил $67 \pm 2,3$ года, среди них 19 женщин и 16 мужчин. Критериями исключения явились:

М.П. Югай, А.А. Рябцева, О.М. Андриякина

Контактная информация: Югай Мария Павловна mariayugay@inbox.ru

Особенности динамических изменений заднего отдела глазного яблока...

наличие патологии сетчатки (посттравматическая и диабетическая ретинопатия, влажная форма возрастной макулярной дегенерации и другие ретинальные нарушения), предшествующая травма глаза, увеит. Пациенты с интраоперационными осложнениями, такими как незавершенный капсулорексис, разрыв задней капсулы, отрыв цинновых связок, ожог роговицы, а также с тяжелой соматической патологией (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания) были исключены из исследования. Ни у одного из пациентов не было выявлено витреомacularной адгезии.

Предоперационное исследование включало использование стандартных методик. Кроме того, всем пациентам выполняли оптическую когерентную томографию обоих глаз с помощью прибора Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия) по программе Thickness Map Change Report, Recent Follow-Up. Программа позволяет сравнивать в динамике толщину и объем сетчатки в макулярной области. Мы оценивали толщину сетчатки в области фovea, макулы, а также макулярный объем. Измерения были проведены до операции, на первые сутки, через 2 недели, 1 и 3 месяца после операции одним исследователем. Мы не включили в сравнение данные о состоянии сетчатки до фактоэмульсификации, хотя проводили измерение этих показателей. Это связано с тем, что выполнение оптической когерентной томографии у пациентов с катарактой затруднено из-за помутнения хрусталика различной интенсивности. Кроме того, отсутствие полного соответствия между оптическими и преломляющими свойствами нативного хрусталика и интраокулярной линзы не позволяет сравнивать данные до и после оперативного лечения. Некоторые авторы для динамического наблюдения используют параметры парного глаза в качестве ориентира [7]. По нашему мнению, наличие анатомических различий между глазами не позволяет достоверно оценить динамику изменений и снижает ценность полученных результатов. В нашем исследовании за исходную точку приняты первые сутки после операции без учета дооперационных показателей в связи с их недостаточной точностью. Мы также учитывали, что реактивные изменения после ФЭК в заднем отделе глазного яблока развиваются несколько позже, чем в переднем отделе, в частности, синдром Ирвина-Гасса проявляется клинически через 4–6 недель после операции.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Операции были выполнены одним хирургом с большим опытом проведения фактоэмульсификации, при этом была использована хирургическая установка Infinity (Alcon). Вмешательство проведено под инстилляционной анестезией через роговичный разрез 2,0 мм по стандартной методике с тщательной гидратацией тоннельного разреза и парацентезов роговицы. В послеоперационном периоде пациенты получали капельно антибиотики и кортикостероиды в течение 10 дней, а также

нестероидные противовоспалительные препараты в течение 1 месяца.

Статистическую обработку выполняли с помощью программы SPSS Windows 11,5 с использованием метода средних и парного критерия Стьюдента для сравнения до- и послеоперационных значений показателей у одного пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными данными в послеоперационном периоде не было выявлено ни одного случая клинически значимого макулярного отека. При этом макулярный объем и толщина сетчатки имели тенденцию к увеличению после хирургического лечения.

Максимальное статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение толщины сетчатки и макулярного объема происходило в период между первыми сутками и двумя неделями после операции.

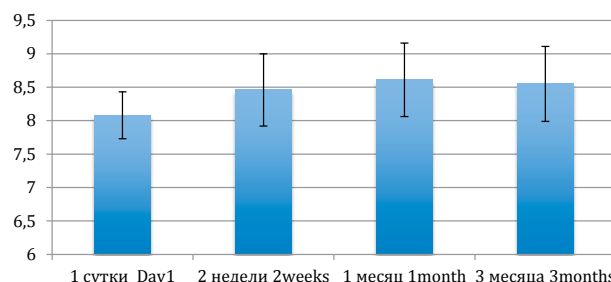


Рис. 1. Изменение макулярного объема в динамике (мм³) после фактоэмульсификации катаракты

Fig. 1. Changes of macular volume after cataract phacoemulsification

Макулярный объем в первые сутки после операции составил $8,08 \pm 0,35$ мм³. Через 2 недели после фактоэмульсификации этот показатель статистически достоверно возрос до $8,46 \pm 0,54$, а через 1 месяц — до $8,61 \pm 0,55$ мм³. К трем месяцам после операции произошло некоторое уменьшение макулярного объема до $8,55 \pm 0,49$ мм³, которое, впрочем, не достигло дооперационных значений (рис. 1.).

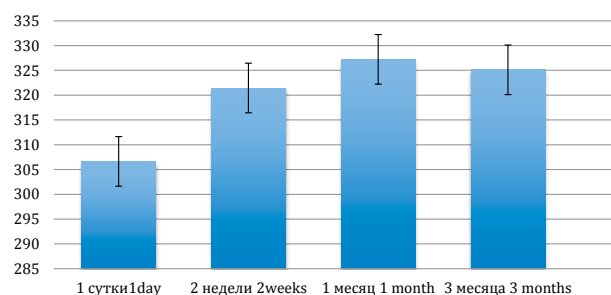


Рис. 2. Изменение максимальной толщины сетчатки (μm) в динамике после фактоэмульсификации катаракты

Fig. 2. Changes of maximal macular thickness after cataract phacoemulsification

Аналогичные изменения происходили с толщиной сетчатки в макулярной области. Так, значение этого показателя в первые сутки после операции составило $306,64 \pm 21,15$, через 2 недели — $321,46 \pm 27,83$ ($p < 0,05$), через 1 месяц — $327,23 \pm 27,16$, а через 3 месяца имела место тенденция к снижению до $325,11 \pm 26,13$ мкм (рис.2).

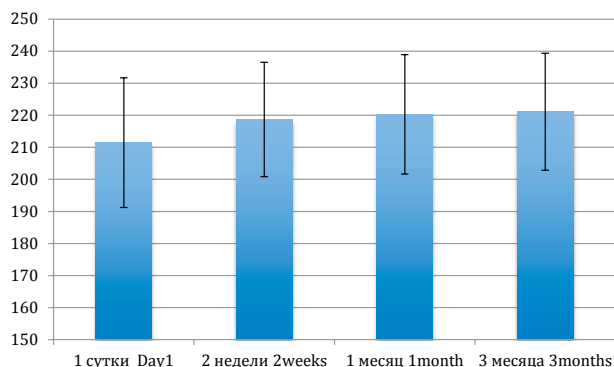


Рис. 3. Изменение толщины сетчатки в области фовеа (мкм) в динамике после факоемульсификации катаракты

Fig. 3. Changes of minimal macular thickness after cataract phacoemulsification

Толщина сетчатки в области фовеа до операции составила $211,45 \pm 20,24$ мкм, возросла через 2 недели до $218,69 \pm 17,84$ ($p < 0,05$), через 1 месяц — до $220,31 \pm 18,63$ мкм, сохраняясь на этом уровне через 3 месяца после факоемульсификации (рис. 3).

Интересно отметить, что, по нашим данным, увеличение толщины сетчатки и макулярного объема нарастает в течение первого месяца после операции, а затем эти показатели стабилизируются или начинают снижаться. В группе не было клинических проявлений макулярно-го отека (снижения остроты зрения, размытости и искажения изображений). Однако по литературным данным развитие клинически значимого макулярного отека происходит в эти же сроки, синдром Ирвина-Гасса проявляется клинически через 4–6 недель после операции. Можно предположить, что в основе реактивных изменений, описываемых нами, а также синдрома Ирвина-Гасса лежат сходные механизмы, при этом на фоне сопутствующей общесоматической и глазной патологии, а также осложненного течения операции у ряда больных развивается выраженный отек сетчатки с клиническими проявлениями.

В качестве одной из возможных причин увеличения толщины сетчатки рассматривается воздействие ультразвукового излучения на внутриглазные структуры, в частности, на элементы наружных слоев сетчатки и пигментный эпителий. Современные технологии энергетической хирургии катаракты не исключают такого воздействия [8]. В 2008 году Галоян Н.С. доказала, что применение УЗ-факоемульсификации приводит к изменениям морфологического состояния центральной зоны сетчатки в глазах без сопутствующей глазной патологии,

в 1–11% случаев развитие макулярного отека наблюдается при экстракапсулярной экстракции катаракты [4]. По данным других авторов синдром Ирвина-Гасса возникает в 2–6,7% случаев в сроки от 2–3 недель до 3 мес. после ФЭК [8].

Мы предполагаем, что изменение толщины сетчатки после ФЭК можно трактовать как проявление реактивного синдрома в заднем отделе глазного яблока. Леванова О.Г. с соавт. указывает, что после ФЭК у всех пациентов в различной степени проявляется реактивный синдром, который обусловлен хирургической травмой тканей глаза, особенно радужки, и характеризуется выбросом простагландинов, повышением количества свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, нарушением микроциркуляции, усилением гликолиза и развитием ишемии тканей глаза [9]. Этот механизм может лежать в основе развития субклинического макулярного отека.

Наши результаты согласуются с данными Р. Нуссенблатт, что свидетельствует о том, что факоемульсификация может быть провоцирующим фактором развития макулярного отека [10]. Есть указания и на то, что предполагать развитие кистозного макулярного отека после неосложненной факоемульсификации можно в 2,35% случаев [11]. Необходимо подчеркнуть, что в дооперационном обследовании ни у одного из пациентов в нашей группе не было выявлено признаков витреомакулярной адгезии, которая, по мнению многих авторов, лежит в основе развития послеоперационного макулярного отека [5].

ВЫВОДЫ

Таким образом, после неосложненной ФЭК имеется тенденция к увеличению показателей макулярного объема и высоты сетчатки, варьирующих в пределах нормы, что объясняется развитием реактивного синдрома после оперативного вмешательства. Процесс начинается после хирургического вмешательства, нарастает в течение первого месяца, затем наблюдается тенденция к обратному развитию изменений сетчатки. По нашему мнению, это может иметь значение при определении длительности медикаментозной терапии в послеоперационном периоде.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Рябцева А.А. — концепция и дизайн исследования.

Югай М.П. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; подготовка иллюстраций.

Андрюхина О.М. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Gehring J. R. Macular edema following cataract extraction. *Arch. Ophthalmol.* 1968;80:626–631.
- Biro Z., Balla Z., Kovach B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implant. *Eye.* 2008;22:8–12. doi:10.1038/sj.eye.6702460
- Lobo C.L., Faria P.m., Soares M. A., Bernardes R.C., Cunda — Vaz J. G. Macular alterations after small- incision cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2004;30:752–760.
- Галоян Н.С. Сравнительная оценка влияния гидромониторной факофрагментации и ультразвуковой факоэмульсификации на морфометрические параметры центральной области сетчатки. *Вестник офтальмологии* 2008;1:8–11. [Galoyan N.S. Comparative evaluation of the hydromonitor phakofragmentation effect and ultrasonic phacoemulsification on the central region of the retina morphometric parameters. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii.* 2008;1:8–11. (in Russ.)].
- Руденко В. А., Сорокин Е. Л. Изучение морфометрических особенностей глаз пациентов с тракционным макулярным отеком после факоэмульсификации по поводу возрастной катаракты. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013;2:21–25. [Rudenko V. A., Sorokin E. L. The study of the morphometric features of the patients eyes with traction macular edema after phacoemulsification for age-related cataracts. *Kuban scientific medical bulletin=Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2013;2:21–25. (in Russ.)].
- Grewing R., Becker H. Retinal thickness immediately after cataract surgery measured by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg. Lasers.* 2000;31:215–217.
- Лоскутов И.А., Мельникова Л.П., Калугина О.Н. Оценка состояния макулярной области и остроты зрения у пациентов с глаукомой после факоэмульсификации. *Глаукома.* 2011; 3:46–50. [Loskutov I.A., Mel'nikova L.P., Kalugina O.N. Assessment of the the macular area state and visual acuity in patients with glaucoma after phacoemulsification. *Glaucoma=Glaukoma.* 2011;3:46–50. (in Russ.)].
- Астахов С.Ю., Гобеджишвили М.В. Послеоперационный макулярный отек, синдром Ирвина-Гасса. *Клиническая офтальмология.* 2010;11(1):5–8. [Astakhov S.Yu., Gobedzhishvili M.V. Postoperative macular edema, Irvine-Gass syndrome. *Clinical ophthalmology=Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2010;11(1):5–8. (in Russ.)].
- Леванова О.Г., Чупров А.Д., Архипова Л.Т. Повторные оперативные вмешательства на глазу — фактор риска послеоперационного увеита. *Офтальмохирургия и терапия* 2003;1–2:14–16. [Levanova O.G., Chuprov A.D., Arkhipova L.T. Repeated surgical interventions on the eye are a risk factor for postoperative uveitis. *Ophthalmosurgery and therapy=Oftal'mokhirurgiya i terapiya.* 2003;1–2:14–16. (in Russ.)].
- Nussenblatt R.B., Kaufman S.C., Palestine A.G. et al. Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 1987;94:1134–1139.
- Henderson B., Kim J., Ament C. et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema Risk factors for development and duration after treatment. *J. Cataract. Refract Surg.* 2007;33:1550–1558.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Факультет усовершенствования врачей ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского
Югай Мария Павловна
кандидат медицинских наук, ассистент курса офтальмологии при кафедре хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
ул. Щепкина 61/2, Москва, 129110

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского
Рябцева Алла Алексеевна
профессор, доктор медицинских наук, руководитель офтальмологического отделения
ул. Щепкина 61/2, Москва, 129110

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского
Андрюхина Ольга Михайловна
научный сотрудник офтальмологического отделения
ул. Щепкина 61/2, Москва, 129110

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named MF Vladimirovsky
Yugay Maria P.
PhD, assistant
Shchepkina st. 61/2, Moscow, 129110

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named MF Vladimirovsky
Ryabtseva A. Alla A.
professor, MD
Shchepkina st. 61/2, Moscow, 129110

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named MF Vladimirovsky
Andryukhina Olga M.
Research Officer
Shchepkina st. 61/2, Moscow, 129110

Особенности оттока внутриглазной жидкости после эксимерлазерной склерэктомии (экспериментальное исследование)

Е.А. Корчуганова¹О.А. Румянцева¹С.Б. Гудкова²

¹ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
ул. Делегатская, 20, стр.1, г. Москва, 127473, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):215–220

Современные подходы к хирургическому лечению глаукомы базируются на применении безопасных и эффективных методов. В последние годы уделяется большое внимание техникам, стимулирующим увеосклеральный путь оттока водянистой влаги из глаза. Увеосклеральное пространство в дополнительных путях оттока является доминирующим и составляет около 72%. Склера представляет наибольший интерес, являясь конечным этапом оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути. Целью исследования явилось изучение влияния эксимерлазерной склерэктомии на дренажную функцию глаза и разработка математической модели зависимости проницаемости склеры от объема лазерной абляции при определенной площади лазерного воздействия и уровне офтальмотонуса. Исследования проведены на 12 изолированных кадаверных глазах человека. Для истончения склеры был применен отечественный эксимерный лазер «Мирроскан Визум» с длиной волны 193 нм. В эксперименте использована специальная компьютерная программа, которая обеспечивала абляцию склеральной ткани с формированием склерального ложа прямоугольной формы размером 7,0х5,0 мм. Глубина воздействия начиналась от 100 до 600 мкм с шагом 50 мкм. Воздействие осуществлялось при постоянном перфузионном давлении равном 25 мм рт. ст. После каждого воздействия проводили измерение коэффициента легкости оттока. Установлена корреляционная связь между факторными и результативными признаками, т.е. между глубиной эксимерлазерной склерэктомии (мкм) и коэффициентом легкости оттока (мм³/мин/мм рт. ст.). Истончение склеры приводит к улучшению ее проницаемости и повышению коэффициента легкости оттока. Разработана математическая модель, позволяющая добиться желаемого коэффициента легкости оттока в эксперименте путем эксимерлазерной склерэктомии. Математическая модель имеет форму уравнения регрессии. Склера является перспективным объектом для дальнейших разработок в области хирургического лечения глаукомы. Лазерная абляция склеры приводит к улучшению оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и снижению внутриглазного давления.

Ключевые слова: склера, коэффициент легкости оттока, увеосклеральный отток, лазерная склерэктомия, эксимерный лазер, математическая модель

Для цитирования: Корчуганова Е.А., Румянцева О.А., Гудкова С.Б. Особенности оттока внутриглазной жидкости после эксимерлазерной склерэктомии (экспериментальное исследование). *Офтальмология*. 2017;14(3):215–220. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-215-220

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Благодарность: Авторы выражают признательность Вартапетову Сергею Нареновичу и сотрудникам компании «ОптоСистемы» за помощь в эксперименте

Features of Outflow of Intraocular Liquid after an Eksimerlazer Sklerektomy (Pilot Study)

E. A. Korchuganova¹, O. A. Rumyantseva¹, S. B. Gudkova²

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

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya St., 20, Moscow, 127423, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):215-220

Modern approaches to surgical glaucoma treatment is based on the safe and effective methods. In recent years, great attention is paid to the techniques of stimulating uveoscleral path outtake aqueous humor from the eye. Uveoscleral space in the extended outflow pathways is dominant and constitutes about 72%. Sclera is a field of the greatest interest, as the end stages of the outflow of aqueous humor via the uveoscleral path. The aim of the study was to investigate the influence of excimer laser sclerectomy on the drainage function of the eye and development of a mathematical model based on the permeability of the sclera of the amount of laser ablation at a defined area of laser exposure and the level of IOP. Studies were conducted on 12 human cadaver eyes isolated person. The domestic excimer laser "MicroScan Vizum" with a wavelength of 193nm (0,193 μm) was used for the thinning of sclera. In the experiment used a special computer program provided ablation of scleral tissue, the scleral bed forming a rectangular shape with a size 7,0x5,0 mm. the Depth of influence started from 100 microns to 600 microns in increments of 50 μm. The exposure was carried out at a constant perfusion pressure of 25 mm Hg After each impact was measured of the coefficient ease the outflow. A correlation was established between the factor and effective features, i.e., between the excimer laser deep sclerectomy (μm) and ratio of lightness outflow (mm3/min/mm Hg.St).

Thinning of the sclera leads to an improvement of its permeability and increasing the coefficient ease the outflow. A mathematical model, allowing to achieve the desired ratio of lightness outflow experiment by excimer laser sclerectomy was developed. The mathematical model has the form of the regression equation. The sclera is a promising object for further developments in the surgical treatment of glaucoma. Laser ablation of the sclera leads to an improvement of outflow via the uveoscleral path and reduce intraocular pressure.

Keywords: sclera, the ratio of lightness outflow, uveoscleral outflow, laser sclerectomy, an excimer laser, a mathematical model

For citation: Korchuganova E. A., Rumyantseva O. A., Gudkova S. B. Features of Outflow of Intraocular Liquid after an Eksimerlazer Sklerektomy (Pilot Study). *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):215-220. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-215-220

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Современные подходы к хирургическому лечению глаукомы отражают общие принципы развития здравоохранения в России. Применение щадящих и органосохраняющих методик, обеспечивающих быструю реабилитацию пациента, а также высокотехнологичных видов лечения все больше осуществляется в условиях дневного стационара и амбулаторно. А это значит, что пациентам, обреченным на слепоту, будет предоставлена медицинская помощь своевременно, эффективно и качественно. В связи с этим внимание офтальмологов обращено на изучение неинвазивных методов, снижающих внутриглазное давление и не вызывающих существенных явлений пролиферации со стороны тканей глазного яблока.

Исследователями во главе с академиком А.П. Нестеровым было доказано, что отток ВГЖ через увеосклеральное пространство в дополнительных путях оттока является доминирующим и составляет 72% [1]. Кроме того, выявлено усиление оттока водянистой влаги по дополнительным путям при повышении офтальмотонуса [2,3]. Вероятно, в далеко зашедших стадиях глаукомы увеосклеральный путь является лидирующим вследствие грубых изменений в структурах глаза, обеспечивающих основной путь движения жидкости. Именно поэтому склера представляет наибольший интерес, явля-

ясь конечным этапом оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути [4].

Качество репаративных процессов в тканях глаза после оперативного вмешательства по поводу глаукомы определяет прогноз длительности гипотензивного эффекта. Это обстоятельство по-прежнему имеет большое значение при выборе хирургического пособия у глаукомных больных.

Способность организма восстанавливать поврежденные структуры индивидуальна и зависит не только от характера повреждения, возраста пациента, но и от строения самой ткани. Успех любого хирургического вмешательства при глаукоме определяет скорость и степень выраженности фиброза в зоне формирования путей оттока внутриглазной жидкости [5].

Кроме того, наше внимание было обращено на щадящее температурное воздействие энергии эксимерного лазера на ткань фиброзной оболочки глаза [6], что минимизирует пролиферативный ответ в зоне вмешательства.

Ранее нами был предложен способ лечения глаукомы путем лазерной склерэктомии [7]. Для истончения склеры при этом использован эксимерный лазер CarlZeiss MEL-80 (рис.1) с длиной волны 193 нм. Диаметр зоны лазерного воздействия в 2–3 мм от лимба составлял 5–6 мм (рис. 2).



Рис. 1. Эксимерный лазер Carl Zeiss MEL-80

Fig. 1. Excimer laser Carl Zeiss MEL-80

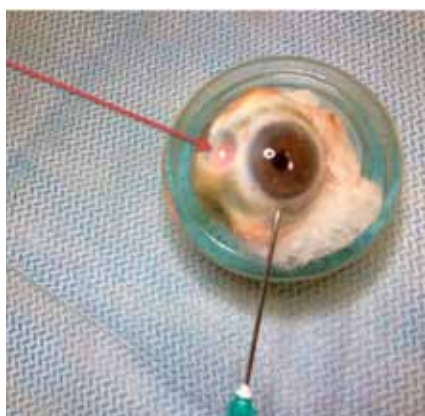


Рис. 2. Зона лазерного воздействия

Fig. 2. Area of laser exposure

В данном исследовании при помощи эксимерного лазера мы формировали участок склерэктомии прямоугольной формы размером 7,0×5,0 мм в 1–2 мм от лимба и глубиной абляции до 600 мкм. Это в дальнейшем позволит сравнить полученный гипотензивный эффект с результатами хирургической склерэктомии аналогичной площади и глубины [8], применяемой в клинике для лечения больных с далеко зашедшей стадией глаукомы различного генеза.

Цель экспериментального исследования состояла в изучении влияния эксимерлазерной склерэктомии размером 7,0×5,0 мм и глубиной абляции до 600 мкм в 1–2 мм от лимба на дренажную функцию глаза и разработке математической модели зависимости проницаемости склеры от объема лазерной абляции при определенной площади лазерного воздействия и уровне офтальмотонуса.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 12 изолированных глазах человека, взятых при аутопсии через 12–24 часа после смерти, средний возраст 70 лет (58–84 года). Остатки конъюнктивы кадаверных глаз удаляли или отсепаровывали от лимба.

Для истончения склеры использовали отечественный эксимерный лазер «Микроскан Визум» с длиной волны 193 нм и специально разработанную компьютерную программу — скан-файл, которая обеспечивала абляцию склеральной ткани с формированием склерального ложа прямоугольной формы размером 7,0×5,0 мм у лимба в проекции между сухожилиями прямых мышц.

Для изучения гидродинамики оперированных изолированных кадаверных глаз предварительно с помощью перфузионной системы (рис. 3) создавали необходимый уровень офтальмотонуса.

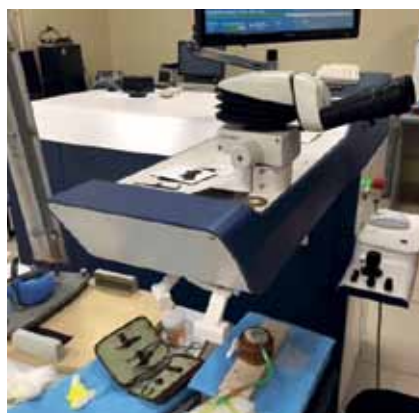


Рис. 3. Эксимерный лазер «Микроскан Визум». Перфузионная система

Fig. 3. Excimer laser "MicroScan Vizum". Perfusion system

Перфузия — наиболее точный метод исследования легкости оттока жидкости из глаза. В нашем эксперименте использована перфузия глаза при постоянном давлении 25 мм рт. ст. [9] для определения коэффициента легкости оттока (КЛО) внутриглазной жидкости. Далее проводили лазерную абляцию склеры на глубину 100, 150, 200, 250 ... 600 мкм при помощи скан-файла, после каждого воздействия вновь определяли КЛО

(рис. 4). Следует отметить, что эксимерлазерное воздействие было дозированным, проводилось под контролем микроскопии, при этом ни в одном случае не были перфорированы участки склеры. Это позволяет нам утверждать, что толщина склеры в этой области была более 600 мкм.



Рис. 4. Зона лазерной абляции 7,0x5,0 мм с использованием скан-файла

Fig. 4. Area laser ablation 7,0x5,0 mm, using the scan-file.

Необходимость дозированного лазерного воздействия с интервалом в 50 мкм также была продиктована требованиями к статистической обработке данных для выведения зависимости изменения проницаемости склеры от объема абляции склеральной ткани. Определение подобной зависимости в виде математической модели позволит при необходимости использовать любой тип эксимерного лазера для проведения неинвазивной лазерной склерэктомии с целью получения требуемого гипотензивного эффекта.

В настоящее время эксимерные лазеры используются в клинике только для проведения рефракционных операций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для иллюстрации в данной статье, касающейся эффективности эксимерлазерной склерэктомии, в эксперименте на изолированных глазах человека мы ограничили показатели глубины лазерной абляции только следующими из полученных позиций: 150, 300, 450, и 600 мкм. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица 1. Динамика КЛО в эксперименте (перфузионное ВГД = 25 мм.рт.ст., площадь лазерной абляции 7,0х5,0 мм)**Table 1.** Dynamics of outflow coefficient

№ п/п	Исходный КЛО мм ³ /мин/мм рт.ст. initial coefficient (возраст age)	Глубина склерэктомии Depth of sclerectomy 150 мкм Δ КЛО Δ initial coefficient	Глубина склерэктомии Depth of sclerectomy 300 мкм Δ КЛО Δ initial coefficient	Глубина склерэктомии Depth of sclerectomy 450 мкм Δ КЛО Δ initial coefficient	Глубина склерэктомии Depth of sclerectomy 600 мкм Δ КЛО Δ initial coefficient
1.	0,055 79 лет	0,055 Δ= 0	0,06 Δ= 0,005	0,08 Δ= 0,025	0,1 Δ= 0,045
2.	0,18 60 лет	0,18 Δ= 0	0,19 Δ= 0,01	0,21 Δ= 0,03	0,24 Δ= 0,06
3.	0,09 65 лет	0,12 Δ= 0,03	0,15 Δ= 0,06	0,18 Δ= 0,09	0,21 Δ= 0,12
4.	0,06 77 лет	0,07 Δ= 0,01	0,09 Δ= 0,03	0,11 Δ= 0,05	0,14 Δ= 0,08
5.	0,12 71 год	0,13 Δ= 0,01	0,15 Δ= 0,03	0,017 Δ= 0,05	0,18 Δ= 0,06
6.	0,19 73 года	0,2 Δ= 0,01	0,21 Δ= 0,02	0,24 Δ= 0,05	0,29 Δ= 0,1
7.	0,07 69 лет	0,08 Δ= 0,01	0,11 Δ= 0,04	0,13 Δ= 0,06	0,15 Δ= 0,08
8.	0,24 75 лет	0,26 Δ= 0,02	0,27 Δ= 0,03	0,29 Δ= 0,05	0,3 Δ= 0,06
9.	0,15 83 года	0,15 Δ= 0	0,17 Δ= 0,02	0,19 Δ= 0,04	0,23 Δ= 0,08
10.	0,16 77 лет	0,18 Δ= 0,02	0,20 Δ= 0,04	0,21 Δ= 0,05	0,22 Δ= 0,06
11.	0,17 77 лет	0,17 Δ= 0	0,19 Δ= 0,02	0,21 Δ= 0,04	0,23 Δ= 0,06
12.	0,26 67 лет	0,29 Δ= 0,03	0,3 Δ= 0,04	0,32 Δ= 0,06	0,34 Δ= 0,08

Δ — Прирост КЛО к исходному КЛО при перфузионном давлении 25 мм рт.ст.

Анализируя результаты, представленные в таблице, следует отметить, что во всех случаях истончение склеры приводит к улучшению ее проницаемости, что объективно подтверждается значением КЛО. При стандартной площади лазерного воздействия 7,0х5,0 мм наименьший прирост КЛО имел место при глубине абляции до 300 мкм. Далее отток жидкости усиливался более существенно: прирост КЛО на следующих этапах превосходил отмеченный в 1,5–2 раза. Средний прирост КЛО относительно исходного составил 0,074 мм³/мин/мм рт. ст. (от 0,045 до 0,12 мм³/мин/мм рт. ст.).

Нами была найдена корреляционная связь между факторными и результативными признаками, т.е. между глубиной эксимерлазерной склерэктомии (мкм) и коэффициентом легкости оттока (мм³/мин/мм рт. ст.). Проведенное исследование позволило разработать математическую модель и добиться заданной величины оттока жидкости, выраженной коэффициентом легкости оттока

(КЛО), в зависимости от выставленных параметров выборки склеральной ткани (мкм), отечественным эксимерным лазером «Микроскан Визум» с длиной волны 193 нм и специально разработанной для него компьютерной программой — скан-файл с помощью уравнения регрессии. При построении данного уравнения целесообразно использовать регрессионный анализ, т.е. найти функциональную зависимость между глубиной эксимерлазерной склерэктомии (мкм) и коэффициентом легкости оттока (мм³/мин/мм рт. ст.). В данном случае за совместным изменением двух параметров x (глубина эксимерлазерной склерэктомии) и y (коэффициентом легкости оттока) необходимо определить именно аналитическую зависимость $y=f(x)$.

Построение модели сводится к нахождению уравнения парной линейной регрессии и оценке параметров данной модели. Для этого предполагаем, что зависимая переменная y является линейной функцией

$$y = b_0 + b_1 x, \text{ от независимой переменной } x$$

Необходимо найти такие значения параметров b_0 и b_1 (коэффициент регрессии), при которых построенная модель наилучшим образом описывала бы (аппроксимировала) экспериментальные данные. Нахождение параметров b_0 и b_1 определяется следующим образом:

$$b_1 = \frac{\overline{\text{cov}(x, y)}}{\overline{\sigma_x^2}} = 0,000144, \text{ где}$$

$$\overline{\text{cov}(x, y)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) = \overline{xy} - \bar{x}\bar{y}$$

$$b_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x} = 0,121$$

или, используя Мастер функций Microsoft Excel с помощью стандартных статистических функций НАКЛОН (y,x) и ОТРЕЗОК (y,x), соответственно.

Таким образом, уравнение парной линейной регрессии примет вид:

$$y = 0,121 + 0,000144 x$$

Параметр $b_1=0,000144$ представляет собой коэффициент регрессии, показывающий среднее изменение результата с изменением фактора на одну единицу. То есть, с увеличением глубины склерэктомии на 1 мкм КЛО увеличится в среднем на 0,00014 мм³/мин/мм рт. ст.

Уравнение регрессии дополняется показателем тесноты связи — линейным коэффициентом корреляции по формуле:

$$r_{xy} = b_1 \frac{\overline{\sigma_x}}{\overline{\sigma_y}} = \frac{\overline{\text{cov}(x, y)}}{\overline{\sigma_x \sigma_y}} = 0,96$$

или, используя Мастер функций Microsoft Excel с помощью стандартной статистической функции КОРРЕЛ (x,y).

Чем ближе коэффициент корреляции к 1, тем теснее связь переменных модели. Таким образом, можно сде-

лать вывод, что глубина склерэктомии оказывает весьма высокое влияние на КЛО.

Для оценки качества подбора линейной функции определен коэффициент детерминации R^2 , характеризующий ту долю изменений зависимой переменной, которая объясняется моделью (выбранной зависимостью между переменными при условии, что коэффициенты подобраны «наилучшим» образом).

Величина коэффициента детерминации, рассчитанная с использованием Мастера функций Microsoft Excel с помощью статистической функции КВПИРСОН($y;x$), равна $R^2=0,992$. Он показывает, что 99,2% вариации глубины склерэктомии объясняется вариацией КЛО, а остальные 0,8% — влиянием неучтенных и случайных факторов. В нашем случае неучтенными факторами в эксперименте могут быть возраст больных, а также уровень исходных данных, которые причастны к глаукомному процессу в исследуемых глазах.

После нахождения уравнения регрессии нами была проведена оценка значимости его параметров и уравнения в целом. Оценка значимости уравнения регрессии проводится с помощью F-критерия Фишера. При этом выдвигается нулевая гипотеза H_0 о статистической незначимости уравнения регрессии, т.е. фактор не оказывает влияния на результат. Для этого выполняется сравнение фактического $F_{\text{факт}}$ и критического (табличного) $F_{\text{табл}}$ значений F-критерия Фишера. $F_{\text{факт}}$ определяется из соотношения значений факторной и остаточной дисперсий, рассчитанных на одну степень свободы. $F_{\text{табл}}$ — это максимально возможное значение критерия под влиянием случайных факторов при данных степенях свободы и уровне значимости α . Уровень значимости α — вероятность отвергнуть правильную гипотезу при условии, что она верна. Принимаем α равной 0,05. Если $F_{\text{табл}} < F_{\text{факт}}$, то H_0 — гипотеза о случайной природе оцениваемых характеристик отклоняется и признается их статистическая значимость и надежность. Если $F_{\text{табл}} > F_{\text{факт}}$, то гипотеза H_0 не отклоняется и признается статистическая незначимость, ненадежность уравнения регрессии.

Все необходимые для анализа показатели найдены с использованием Мастера функций Microsoft Excel:

Таблица 2.

Table 2.

b_1	b_0	0,000144	0,121236364
S_{b_1}	S_{b_0}	4,22333E-06	0,001622002
R^2_{yx}	S_e	0,992317914	0,002214735
F	df	1162,556837	9
Q_1	Q_0	0,0057024	4,41455E-05

где b_1 и b_0 — значения коэффициентов;

S_{b_1} и S_{b_0} — стандартная ошибка/стандартные отклонения коэффициентов регрессии;

df — число степеней свободы;

S_e — стандартная ошибка оценки по регрессии, которая показывает, насколько в среднем мы ошибаемся, оценивая значение зависимой переменной по найденному уравнению регрессии при фиксированном значении независимой переменной;

F — значение статистики Фишера-Снедекора;

Q_1 и Q_0 — фактическая и остаточная дисперсии, соответственно.

В нашем случае $F_{\text{табл}} = 5,32$ при числе степеней свободы $df = n - 2 = 11 - 2 = 9$ и уровне значимости $\alpha = 0,05$ (вероятностью 95%), а $F_{\text{факт}} = 1162,6$ (как видно из Табл. 2). Т.к. $F_{\text{табл}} < F_{\text{факт}}$ (5,32 гораздо меньше 1162,6), то гипотеза о статистической незначимости уравнения регрессии отклоняется и оно считается статистически значимым.

В регрессионном анализе для оценки статистической значимости отдельных его параметров рассчитывается t-критерий Стьюдента. Выдвигается гипотеза H_0 о случайной природе показателей, т.е. о незначимом их отличии от нуля. Оценка значимости коэффициентов регрессии и корреляции с помощью t-критерия Стьюдента проводится путем сопоставления их значений с величиной случайной ошибки.

$$t_{b_1} = \frac{b_1}{S_{b_1}} = 34,1; \quad t_{b_0} = \frac{b_0}{S_{b_0}} = 74,7.$$

При оценке значимости коэффициентов регрессии b_1 и b_0 гипотезы имеют следующий вид.

Основная гипотеза $H_0: b_j = 0$ принимается в случае, когда $|t_{b_j}| < t_{\text{кр}}$ и с уровнем значимости α делается вывод о том, что коэффициент b_j незначим.

Альтернативная гипотеза $H_1: b_j \neq 0$ принимается в случае, когда $|t_{b_j}| > t_{\text{кр}}$ и с уровнем значимости α делается вывод о том, что коэффициент b_j значим (имеется статистическая связь между x и y).

В нашем случае $t_{\text{кр}} = 2,3$ при числе степеней свободы $df = n - 2 = 11 - 2 = 9$ и уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Поскольку $|t_{b_j}| > t_{\text{кр}}$, ($34,1 > 2,3$ и $74,7 > 2,3$) с уровнем значимости 0,05 (с доверительным уровнем 95%), можно сделать вывод о том, что коэффициенты b_0 и b_1 значимы.

На основе проведенного анализа получили следующую зависимость (рис. 5).

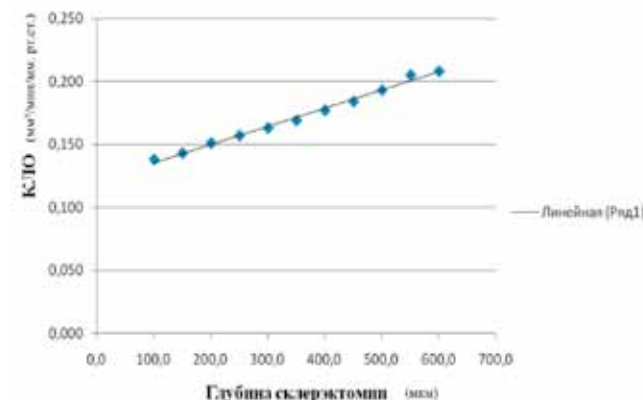


Рис. 5. Зависимость КЛО (мм³/мин/мм рт. ст.) от глубины склерэктомии (мм)

Fig. 5. The dependence of the ratio of lightness outflow (HLO) from the depths of the excimer laser sclerectomy

В клинической практике офтальмолог, используя подобную математическую модель, может рассчитать объем глубины лазерной абляции склеральной ткани для достижения желаемого коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости у конкретного больного.

ВЫВОДЫ

1. Склеры — перспективный объект для дальнейших разработок в области хирургии глаукомы.
2. Эксимерлазерная склерэктомия глубиной 600 мкм на площади размером 7,0×5,0 мм при ВГД = 25 мм рт.ст. активизирует отток внутриглазной жидкости на 25–50% и более по сравнению с исходным.
3. Прирост КЛО на этапах лазерной абляции от 300 до 600 мкм превосходит прирост при меньшей глубине воздействия в 1,5–2 раза.
4. С увеличением глубины склерэктомии на 1 мкм КЛО увеличивается в среднем на 0,00014 мм³/мин/мм рт. ст.

5. Уравнение регрессии $y = 0,121 + 0,000144 x$ является математической моделью для экспериментального расчета КЛО при заданной глубине лазерной абляции склеры с использованием скан-файла на эксимерном лазере «Микроскан Визум», обеспечивающим прямоугольную форму склерального ложа размером 7,0×5,0 мм при ВГД, равном 25 мм рт.ст.
6. Представленная математическая модель может служить предметом для уточнения параметров в ходе дальнейших научных разработок, в том числе, в рамках клинической апробации для расчета глубины лазерной абляции путем задаваемого параметра КЛО в соответствии с нормативными правовыми документами использования медицинских изделий на территории России.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Корчуганова Е.А. — концепция и дизайн исследования
 Корчуганова Е.А., Румянцева О.А. — сбор и обработка материала
 Корчуганова Е.А., Гудкова С.Б. — статистическая обработка данных
 Корчуганова Е.А. — написание текста и подготовка иллюстраций

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Нестеров А.П., Румянцева О.А., Черкасова И.Н. Экспериментальное определение функциональной роли различных путей оттока внутриглазной жидкости. Вестник офтальмологии. 1977(4):30–32. [Nesterov A.P., Rumyantseva O.A., Cherkasova I.N. Experimental determination of the functional roles of the various ways the outflow intraocular fluid. Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii. 1977(4):30–32. (In Russ.)].
2. Нестеров А.П., Черкасова И.Н. Экспериментальное исследование дополнительных путей оттока внутриглазной жидкости. Офтальмологический журнал. 1976 (2):14–15. [Nesterov A.P., Cherkasova I.N. Experimental study of additional paths of outflow intraocular fluid. Ophthalmology Journal= Oftal'mologicheskii zhurnal, 1976 (2):14–15 (In Russ.)].
3. Черкасова И.Н., Румянцева О.А. Исследование проницаемости склеры в эксперименте. Вестник офтальмологии. 1979(1):30–32. [Cherkasova I.N., Rumyantseva O.A. A permeability research skler in an experiment. Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii. 1979(1):30–32. (In Russ.)].
4. Bill A. Movement of albumin and dextran through the sclera. Archives of Ophthalmology. 1965 (74):248–252. DOI:10.1001/archoph.1965.0097004025002.
5. Синеок А.Е., Николаева Г.А., Карлова Е.В. Результаты морфологических исследований рубцевания склеры после непроникающей экваториальной склеротомии при терминальной глаукоме. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2011;82 (6):171–173. [Sineok A.E., Nikolaeva G.A., Karlova E.V. Results of morphological researches of scarring skler after not getting equatorial sklerotomiya at terminal glaucoma. Bulletin of the East Siberian scientific center of the Siberian office of the Russian Academy of Medical Science=Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk. 2011;82 (6):171–173. (In Russ.)].
6. Привалов В.Е., Сетейкин А.Ю. Фотоабляция биологических тканей. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2010(2):225–237. [Privalov V.E., Seteikin A.Yu. Photoablation of biological fabrics. Bulletin of the St. Petersburg University=Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. 2010(2):225–237. (In Russ.)].
7. Корчуганова Е.А., Румянцева О.А. Патент RU 2587857, 2016. Способ лазерной склерэктомии <http://www.findpatent.ru/patent/258/2587857>. html. [Korchuganova E.A., Rumyantseva O.A. The process of laser sclerectomy. Patent RU 2587857, 2016 (In Russ.)].
8. Корчуганова Е.А., Румянцева О.А. Способ хирургического лечения глаукомы путем резекции склеры. Патент RU 2587856, 2016. <http://www.findpatent.ru/patent/258/2587856.html> [Korchuganova E.A., Rumyantseva O.A. A way of glaucoma surgical treatment by a resection of the sclera. Patent RU 2587856? 2016. (In Russ.)].
9. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. М.: Издательство Наука; 1974:88–91 [Nesterov A.P., Bunin A.Ya., Katsnel'son L.A. An intraocular pressure. Physiology and pathology. Moscow. Nauka; 1974:88–91 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пригонова Минздрава России
 Корчуганова Елена Александровна
 кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ПНИЛ глаукомы и дистрофических заболеваний глаза
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ФГБОУ ВО им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 Румянцева Ольга Александровна
 доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
 Гудкова Светлана Борисовна
 доцент кафедры финансов и инвестиций
 ул. Делегатская, 20, стр.1, г. Москва, 127473, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University
 Korchuganova Elena A.
 PhD, Senior Research Officer
 Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Pirogov Russian National Research Medical University
 Rumyantseva Olga A.
 MD, professor
 Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
 Gudkova Svetlana B.
 associate Professor
 Delegatskaya St., 20, Moscow, 127423, Russian Federation

Интраокулярная коррекция пресбиопии методом моновидения у пациентов с катарактой и роговичным астигматизмом

Е.И. Беликова^{1,2}

¹ФГБОУ дополнительного профессионального образования Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

²ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
Пр-т Буденного, 26, корпус 2, Москва, 105118, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):221–226

Целью данного исследования явилась оценка результатов интраокулярной коррекции пресбиопии методом моновидения у пациентов с катарактой и первичным роговичным астигматизмом и сравнительный анализ результатов с данными бинокулярной мультифокальной артификации. **Пациенты и методы.** В основную группу включен 21 пациент после бинокулярной имплантации торических монофокусных ИОЛ (группа моновидения). Показанием для операции явилось наличие у пациентов с катарактой первичного роговичного астигматизма от 1,0 диоптрии и выше; наличие противопоказаний к эксимерлазерной коррекции. В предоперационной беседе планировалось монозрение для снижения зависимости от очков. Возраст пациентов составил от 32 до 65 лет. Рефракция цели: эметропия на доминантном глазу (ДГ) и миопия в 1,0–2,0 дптр на недоминантном глазу (НДГ). Оценивали остроту зрения без коррекции, рефракцию, стереоскопическое зрение, контрастную чувствительность, удовлетворенность пациентов результатами лечения. Результаты сравнивали с результатами мультифокальной бинокулярной артификации у 22 пациентов (44 глаза). **Результаты.** В группе моновидения через три месяца после операции сферический компонент уменьшился с $3,39 \pm 2,63$ до $0,34 \pm 0,24$ дптр, цилиндрический компонент с $3,05 \pm 1,47$ до $0,44 \pm 0,35$ дптр ($p < 0,01$). Отклонение от рефракции цели составило $0,30 \pm 0,35$ дптр, средняя разница между послеоперационной рефракцией на двух глазах — $1,92 \pm 0,57$ дптр. Острота зрения с максимальной коррекцией после лечения достоверно превысила дооперационные показатели. У 18 пациентов (88%) стереоскопическая острота зрения была не выше 60 секунд и соответствовала возрастной норме, у 3 пациентов (12%) — находилась на уровне 80–100 угловых секунд. У пациентов с мультифокальными ИОЛ показатели стереозрения были идентичными. **Заключение.** Методика моновидения является эффективным методом снижения зависимости от дополнительной коррекции у пациентов с катарактой и роговичным астигматизмом. Показатели рефракции, бинокулярной остроты зрения, предсказуемости и стабильности сопоставимы с показателями после имплантации мультифокальных ИОЛ.

Ключевые слова: пресбиопия, моновидение, стереоскопическое зрение, торические интраокулярные линзы, мультифокальные интраокулярные линзы

Для цитирования: Беликова Е.И. Интраокулярная коррекция пресбиопии методом моновидения у пациентов с катарактой и роговичным астигматизмом. *Офтальмология*. 2017;14(3):221–226. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-221-226

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Intraocular Correction of Presbyopia by Monovision in Patients with Cataract and Corneal Astigmatism

E. I. Belikova^{1,2}

¹Federal State Budget Educational Institution of Additional Professional Education Institute for Advanced Studies
of the Federal Medical and Biological Agency
Volokolamskoe Highway 91, Moscow, 125371, Russia

²Eye clinic of doctor Belikova
26/2, Budennogo Avenue, Moscow, 105118, Russia

Е.И. Беликова

Контактная информация: Беликова Елена Ивановна docbelikova@gmail.com

Интраокулярная коррекция пресбиопии методом моновидения у пациентов с катарактой...

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):221–226**

Purpose: To evaluate the results of intraocular correction of presbyopia by monovision in patients with cataract and primary corneal astigmatism and conduct a comparative analysis of these outcomes with the results of binocular multifocal IOLs implantation. **Patients and methods.** There were 21 patients with bilateral cataract surgery performed using toric monofocal intraocular lenses (monovision group) in the study. The indications for the operation were: 1) primary corneal astigmatism ≥ 1.00 in patients with cataract, 2) inability to conduct excimer laser correction. Reduction of spectacle dependence by monovision was discussed during preoperative conversation. The age of patients range from 32 to 65 years. Target refraction: Emmetropia on the dominant eye (DG) and myopia at $1.0-2.0$ D in the non-dominant eye (NDG). Evaluation included measurement of uncorrected visual acuity, refraction, stereopsis, contrast sensitivity and patient satisfaction. The results were compared with the outcomes of binocular multifocal IOLs implantation in 22 patients (44 eyes). **Results.** The spherical component decreased from 3.39 ± 2.63 D to 0.34 ± 0.24 D, cylinder decreased from 3.05 ± 1.47 D to 0.44 ± 0.35 D ($P < 0.01$) in the monovision group three months after surgery. The deviation from target refraction was 0.30 ± 0.35 D. The mean difference between postoperative refraction on the two eyes was 1.92 ± 0.57 D. Postoperative corrected visual acuity significantly exceeded preoperative parameters. In 18 patients (88%) the stereoscopic visual acuity did not exceed 60 seconds and corresponded to the age norm, in 3 patients (12%) it was at the level of 80–100 arc seconds. In patients with multifocal IOLs, the stereovision values were identical (Ferrer-Blasco T. et al, 2008). **Conclusion.** The monovision is an effective method of reducing dependence on additional correction in patients with cataract and corneal astigmatism. Refractive outcomes, binocular visual acuity, predictability and stability are comparable with the results after multifocal IOLs implantation.

Keywords: presbyopia, monovision, stereovision, toric lenses, multifocal intraocular lenses

For citation: Belikova E. I. Intraocular Correction of Presbyopia by Monovision in Patients with Cataract and Corneal Astigmatism. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):221–226. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-221-226

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Большинство пациентов с катарактой при планировании послеоперационных результатов предпочитают избавиться от очковой зависимости, но далеко не все мы можем предложить для этого имплантацию многофокусных или аккомодирующих ИОЛ. Это, как правило, пациенты с роговичным астигматизмом и противопоказаниями для рефракционной хирургии [1–3]. При наличии роговичного астигматизма от 0,5 до 2,0 диоптрий высокие зрительные функции на всех дистанциях позволяет получить имплантация комбинированных моделей мультифокальных торических ИОЛ [4]. При астигматизме выше 2,0 дптр желаемых результатов можно добиться, применяя технологию монозрения, которая при правильном подходе и планировании дает возможность получить комфортную бинокулярную остроту зрения на всех расстояниях и значительно снизить зависимость от очковой коррекции [5,6].

При планировании моновидения самым главным является вопрос выявления доминирующего глаза, на котором необходимо добиться эметропической рефракции, при этом не доминантный глаз должен быть миопичным настолько, чтобы не создавать дискомфорт и потерю стереозрения [7,8]. Хорошими кандидатами на такой вариант коррекции являются пациенты с первичной анизометропией, к которой они привыкли и желают сохранить такое состояние; пациенты с миопической рефракцией, когда получают на доминантном глазу высокую остроту зрения вдаль, пациенты с высоким и средним астигматизмом, сопровождающимся рефракционной амблиопией в связи с постоянной недокоррекцией [6].

Целью исследования явился анализ результатов интраокулярной коррекции пресбиопии методом моновидения у пациентов с катарактой и первичным роговичным астигматизмом; сравнительный анализ полученных

результатов с результатами бинокулярной мультифокальной артифакии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для исследования была отобрана группа из 21 пациента, которым провели бинокулярную имплантацию торических монофокусных ИОЛ Acrysof®IQ Toric (Alcon Laboratories Inc., USA) модели SN6AT3 — T9. Показаниями для операции явились наличие у пациентов с катарактой первичного роговичного астигматизма от 1,0 диоптрии и выше; невозможность провести эксимерлазерную коррекцию в связи с наличием патологии роговицы, кератоконуса различной степени или при толщине роговицы, определенной при пахиметрии, менее 500 мкм. Кроме того, 4 пациента отказались от имплантации многофокусной торической ИОЛ, так как были профессиональными водителями и длительное время должны были находиться за рулем в ночное время. В предоперационной беседе планировалось монозрение для снижения зависимости от очков. Возраст пациентов составил от 32 до 65 лет. Рефракция цели: эметропия на доминантном глазу (ДГ) и миопия в 1,0–2,0 дптр на недоминантном глазу (НДГ). Определение ДГ проводили с помощью (основного) диафрагмального теста, разработанного для моновизуальной коррекции пресбиопии контактными линзами. При низкой остроте зрения проведение теста было затруднено, и мы использовали косвенный метод определения ведущего глаза, основанный на опросе пациента: каким глазом он пользовался при стрельбе, работе с микроскопом, фотоаппаратом, лупой и т.д. Всем пациентам проведен пороговый тест на толерантность к степени анизометропии с целью планирования мини- или полного варианта моновидения и минимальных проблем, касающихся стереозрения [7].

При выполнении предоперационного обследования особое внимание уделялось кератотопографии (Allegro Topolyaser Vario, Alcon), кератометрии различными методами (автоматическим, мануальным). Была выполнена оптическая биометрия (Al-scan, Nidek), биомикроскопия переднего и заднего отрезка глаза, OCT сетчатки и зрительного нерва (Cirrus HD-OCT 500, Zeiss) для исключения серьезной сопутствующей глазной патологии.

Торическая заднекамерная ИОЛ Acrysof® IQ Toric SN6ATT (Alcon Laboratories) является УФ-поглощающей гибкой линзой, выполненной из гидрофобного акрилового сополимера с фильтрами ультрафиолетового и синего спектров света, имеет моноблочный дизайн с двояковыпуклой асферической торической оптикой, на задней поверхности нанесены отметки осей цилиндра для обозначения плоского меридиана (плюсовая часть цилиндра). Диапазон сферической коррекции доступен от 6,0 до 34,0 дптр с шагом в 0,5 дптр, диапазон торической коррекции — от 0,5 до 4,5 дптр. Возможные для имплантации модели линзы по силе астигматического компонента и рекомендуемые для коррекции степени астигматизма в плоскости роговицы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Модели торических интраокулярных линз и степень корректируемого астигматизма

Table 1. Models of toric IOL and recommended corneal astigmatism correction range

Модель ИОЛ	Сила цилиндра по ИОЛ	Сила цилиндра по роговице	Рекомендуемый астигматизм
Lens model	Cylinder Power IOL plane	Cylinder Power Corneal plane	Recommended corneal Ast correction range
SN6AT2	1.00	0.88	0.50 — 0.90
SN6AT3	1.50	1.03	0.90 — 1.28
SN6AT4	2.25	1.55	1.29 — 1.80
SN6AT5	3.00	2.06	1.81 — 2.32
SN6AT6	3.75	2.57	2.50 — 3.00
SN6AT7	4.50	3.08	3.00 — 3.50
SN6AT8	5.25	3.60	3.50 — 4.00
SN6AT9	6.00	4.11	4.00 и выше/an up

Расчет сферического компонента торической ИОЛ проводился автоматически в программе расчета ИОЛ оптического биометра (Al-scan, Nidek) на базе Acrysof® IQ Toric по формулам SRK/T, Hoffer Q, Holladay, Barret. Затем данные сильного и слабого меридиана роговицы вводили в on-line калькулятор для торических ИОЛ

и получали точные рекомендации по типу линзы, её правильной ориентации, а также степени остаточного астигматизма.

Все операции выполнялись одним хирургом (Беликовой Е.И.) по стандартной методике предоперационной подготовки и имплантации торических ИОЛ [4].

Для сравнения результатов лечения мы сформировали контрольную группу из 22 пациентов после бинокулярной имплантации Acrysof® IQ ReSTOR® SN6AD1 (Alcon Laboratories Inc., USA) с идентичными показателями возраста, рефракции, степени катаракты, без значимого роговичного астигматизма (<0,75 дптр). Данная модель многофокусной ИОЛ характеризуется наличием 9 аподизированных рефракционных ступеней для адидации +3,0 дптр., что позволяет улучшить остроту зрения на средних расстояниях за счет удаления ближней точки ясного зрения на 40 см, сбалансировать световой поток для дали и близи. Кроме того, наличие отрицательных сферических аберраций в 0,1 мкм дает возможность корректировать положительные сферические аберрации возрастной роговицы.

На этапе до- и послеоперационного обследования у пациентов исследуемых групп оценивали бинокулярную остроту зрения вдаль и вблизи без коррекции (НКОЗ), рефракцию и отклонение от рефракции цели, степень анизометропии, контрастную чувствительность (КЧ) в фотопических условиях и при дополнительном засвете с использованием прибора «SCV-1000HGT» (Vector Vision Inc., USA). Кроме того, анализировали фузионные резервы и способность к бифовеальному слиянию, мышечное равновесие в виде горизонтальной фории, стереоскопическую остроту зрения. Удовлетворенность пациентов оценивали по вопроснику со шкалой от 1 до 10 баллов от меньшей удовлетворенности к большей. Вопросник включал критерии: зависимость от очков, оптические феномены — “haloes” и “glare”, ночное зрение пациентов (вождение автомобиля), чтение литературы, работа с компьютером.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе моновидения предоперационный сферический компонент (СК) составлял $3,39 \pm 2,63$ дптр (от 0,5 до 9,25), цилиндрический компонент (ЦК) — $3,05 \pm 1,47$ дптр (от 1,0 до 6,0). Через три месяца после операции СК на доминантном глазу уменьшился до $0,34 \pm 0,24$ дптр (от 0 до 0,75), ЦК — до $0,44 \pm 0,35$ дптр, что являлось статистически достоверным ($p < 0,01$). Отклонение от рефракции цели составило $0,30 \pm 0,35$ дптр., средняя разница между послеоперационной рефракцией на двух глазах — $1,92 \pm 0,57$ дптр. 15 пациентов (60%) имели анизометропию в 1,5 дптр и менее, 10 пациентов (40%) — 1,75 дптр и выше. Ротация ИОЛ в капсульном мешке по данным рефрактометрии не превысила 5° . Острота зрения с максимальной коррекцией после лечения достоверно превысила дооперационные показатели, что объясняется удалением катаракты, а при начальных помутнениях

в хрусталике — снижением степени рефракционной амблиопии за счет интраокулярной коррекции аметропии и астигматизма (табл. 2).

Таблица 2. Основные предоперационные и послеоперационные показатели остроты зрения и рефракции в группе моновида

Table 2. Main preoperative and postoperative findings in monovision group

Показатели Parameter	До операции Before operation	3 месяца после операции 3 months after operation
НКОЗ вдаль (монокулярно) UDVA (monocular)	0,26±0,21	0,89±0,16** (ДГ) 0,28±0,23 (НДГ)
НКОЗ на среднем расстоянии (бинокулярно) UIVA (binocular)	0,41±0,23	0,65±0,17
НКОЗ вблизи (бинокулярно) UNVA (binocular)	0,20±0,98	0,63±0,47*
МКОЗ для дали CDVA (monocular)	0,54±0,36	0,95±0,56*
СК (дптр) SE (D)	3,39±2,63	0,34±0,24**
ЦК(дптр) Astigmatism (D)	3,05±1,47	0,57±0,28**
Кератометрия (дптр) Keratometry average (D)	43,61±2,17	43,08±2,01*

UDVA — uncorrected distance visual acuity; UIVA — uncorrected intermediate visual acuity; UNVA — uncorrected near visual acuity; CDVA — corrected distance visual acuity; SE — spherical equivalent; DE — dominant eye; NE — non-dominant eye.

*p < 0,05; **p < 0,01

Таблица 3. Послеоперационные показатели НКОЗ в группах

Острота зрения без коррекции (бинокулярно)	Моновида Пациенты (%)	Мультифокальная Пациенты (%)
Вдаль 0,5 и выше	100	100
0,8 и выше	89	87
Среднее расстояние 0,5 и выше	100	79
0,8 и выше	78	68
Вблизи 0,5 и выше	71	100
0,8 и выше	51	89

Table 3. Uncorrected visual acuity 3 months postoperatively

Uncorrected visual acuity (binocular)	Monovision Patients (%)	Multifocal Patients (%)
Distance 0,5 and up	100	100
0,8 and up	89	87
Intermediate 0,5 and up	100	79
0,8 and up	78	68
Near 0,5 and up	71	100
0,8 and up	51	89

Показатели остроты зрения без коррекции после имплантации в сравниваемых группах представлены в Табл. 3, из которой следует, что НКОЗ для дали и на среднем расстоянии в обеих группах является высокой и не требует дополнительной коррекции (разница в показателях статистически недостоверна ($p > 0,05$)).

НКОЗ вблизи при моновидении была ниже, чем при мультифокальной артифакии. Это объясняется тем, что у большей части (60%) пациентов мы планировали вариант минимоновидения — 1,0–1,5 дптр миопии на недоминантном глазу, что, естественно, не позволило им иметь высокую остроту зрения вблизи без дополнительной коррекции, однако такой вариант обеспечивает вы-

сокое зрение вдаль, на средних расстояниях и сохраняет хорошие стереоскопические функции.

Одним из компонентов, обеспечивающих бинокулярное зрение и благодаря которому происходит слияние двух монокулярных изображений в единый образ, является фузия. Искусственно создаваемая анизометрия при моновизуальной коррекции может затруднять бифовеальное слияние. Исследование способности к бифовеальному слиянию проведено на синоптофоре по известной методике Т.П. Кащенко. Результаты измерений показали, что нарушений бифовеального слияния при моновизуальной коррекции не выявлено — объективный и субъективный углы у всех пациентов были равны нулю. Отрицательные фузионные резервы, характеризующие дивергенцию, изменялись от -2° до -5° , что соответствует норме. Положительные фузионные резервы, характеризующие конвергенцию, колебались от 12° до 25° и были несколько снижены по сравнению с нормой в $20-25^\circ$.

При исследовании горизонтальной фории выявлена ортофория у 14 пациентов (56%), экзофория до 6 пр. дптр. — у 9 пациентов (36%) и у 2 пациентов (8%) — эзофория до 2 пр. дптр., что соответствует норме. Таким образом, моновизуальная коррекция не оказала заметного влияния на мышечное равновесие и фузионные резервы, обеспечивающие бинокулярное зрение.

Стереоскопическая острота зрения является одной из основных зрительных функций, присущей бинокулярному зрению, благодаря которой обеспечивается возможность глубинного зрения и восприятия объема пространства.

Результаты измерений стереопсиса у пациентов с монозрением показали, что в 88% (18 пациентов) стереоскопическая острота зрения не превышала 60 секунд и соответствовала возрастной норме, в 12% (3 пациента) — находилась на уровне 80–100 угловых секунд (рис.1). У пациентов с мультифокальными ИОЛ показатели стереозрения были идентичными.

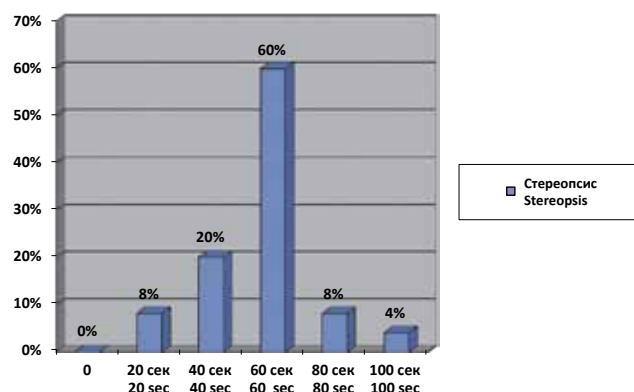


Рис. 1. Стереоскопическая острота зрения. 21 пациент с моно-визуальной коррекцией

Fig. 1. Stereoscopic vision acuity. 21 patients with monovision

При исследовании контрастной чувствительности было выявлено статистически достоверное снижение показателей в мультифокальной группе на фоне засвета на частотах 3, 6 и 12 цикл/градус ($p < 0,01$) (рис. 2).

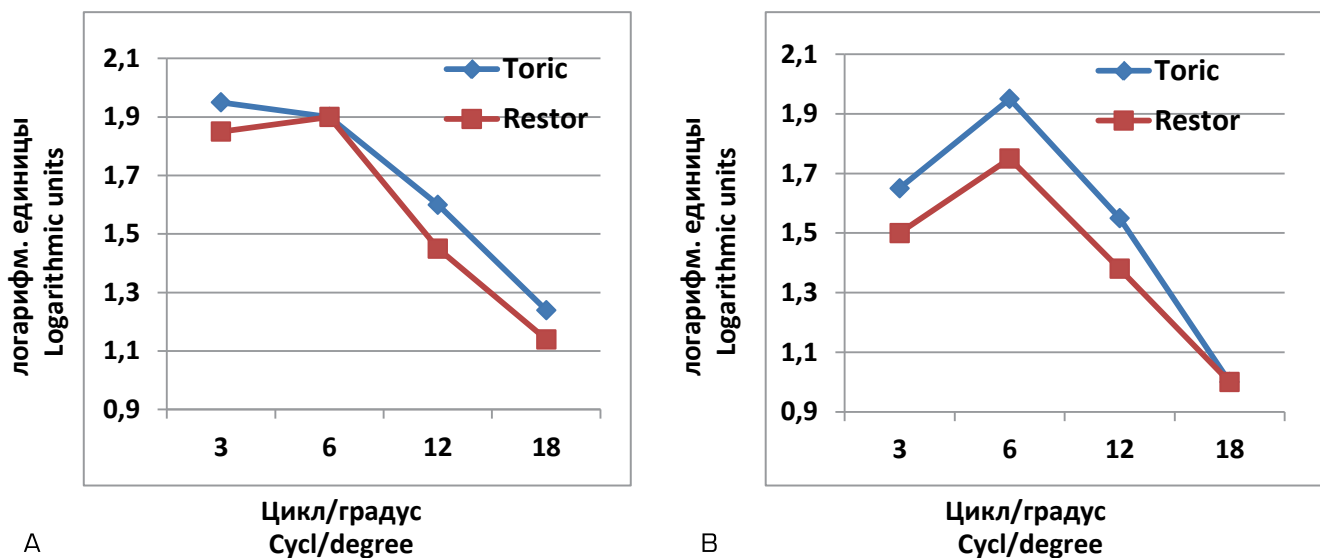


Рис. 2. Контрастная чувствительность у пациентов двух групп: а) без засвета, б) на фоне засвета (яркость фона 85 кандел/м²)

Figure 2. Contrast sensitivity in patients of both groups: a) with glare; b) after glare (background brightness — 85 candela/m²)

Таким образом, наши исследования показали, что имплантация торических интраокулярных линз по технологии монозрения у пациентов с роговичным астигматизмом и противопоказаниями для эксимерлазерной хирургии является единственным эффективным методом коррекции пресбиопии у таких пациентов.

Показатели рефракции, бинокулярной остроты зрения, предсказуемости и стабильности сопоставимы с показателями после имплантации мультифокальных ИОЛ [9]. По данным Finkelman et al. у 96% пациентов с артефакчным монозрением, находившихся под наблюдением, НКОЗ для дали достигла 0,8 и выше [5]. В наших исследованиях такие результаты получены у 89% пациентов. Было также отмечено, что 61% пациентов группы с артефакчным монозрением полностью обходились без очковой коррекции на любом расстоянии, что только на 20% хуже, чем в группе с мультифокальным зрением. Как и следовало ожидать, при монозрении в наших исследованиях практически не страдает контрастная чувствительность и качество зрения в ночное время суток, пациентов не беспокоят оптические феномены в виде засветов и ареолов. Монофокальная оптика AcrySof IQ®Toric в данном случае имеет преимущества по качеству зрения перед рефракционно-дифракционной оптикой AcrySof IQ®Restor®.

Стереоскопическое зрение — основная причина для беспокойства при планировании монозрения в любых вариантах коррекции пресбиопии. В этой ситуации важно найти «золотую» середину — добиться минимальной зависимости от очков и сохранить бинокулярные функции. По нашим данным 89% пациентов с монозрением без дополнительной коррекции сохранили устойчивое

бинокулярное зрение и только у 11% с анизометропией 2,25 дптр и выше выявилось наличие монокулярного зрения, которое переходило в бинокулярное при соответствующей очковой коррекции. Hayashi et al. также сообщили, что сферический эквивалент анизометропии был основным фактором эффективности стереопсиса, при том, что острота зрения, размер зрачка и возраст также играют значительную роль [8]. По данным Ito et al. при средней анизометропии в 2.27 дптр пациенты с артефакчным монозрением в 87% случаев достигли хороших показателей стереоскопического зрения (100 arc/sec) без дополнительной коррекции [10].

Важным моментом в лечении является одновременная интраокулярная коррекция астигматизма, что значительно повышает как НКОЗ, так и МКОЗ и тем самым улучшает функциональные возможности и способность к стереозрению артефакчного глаза [4,7].

Общая удовлетворенность результатами коррекции пресбиопии была выше у пациентов с монозрением. Это можно объяснить наличием монофокальной оптики, что снижает или полностью освобождает пациента от негативных оптических феноменов; а также дооперационным длительным отсутствием полной коррекции астигматизма и возникновением рефракционной амблиопии, которая после замены оптики, уменьшалась, а острота зрения без коррекции превышала максимально корригируемую остроту зрения до операции (Табл. 2). Кроме того, при планировании послеоперационного результата пациенты с дооперационным астигматизмом менее требовательны к полной независимости от очков и согласны на дополнительную коррекцию.

ВЫВОДЫ

Монозрение в случае артификации торическими ИОЛ позволяет пациентам с различными степенями роговичного астигматизма получить комфортную бинокулярную остроту зрения для дали, на среднем расстоянии и вблизи без потери качества зрения и снижения контрастной чувствительности, а также значительно снизить зависимость от очков.

Основные факторы успеха такой коррекции — правильный подбор пациентов, предварительная беседа, точное выявление доминирующего глаза, тест на толерантность к степени анизометропии и планируемая миопия на недоминантном глазу не выше 2,0 дптр.

Показатели остроты зрения без коррекции бинокулярно при монозрении с торической артификацией сопоставимы с результатами после коррекции пресбиопии мультифокальными ИОЛ.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Chiam P.J.T., Chan J.H., Haider S.J., Karia N., Kasaby H., Aggarwal R.K. Functional vision with bilateral ReZoom and ReSTOR intraocular lenses 6 months after cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007;33:2057–2061. DOI:10.1016/j.jcrs.2007.07.029
2. Davison J.A., Simpson M.J. History and development of apodized diffractive intraocular lens. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006;32(5):849–858. DOI:10.1016/j.jcrs.2006.02.006
3. Bauer N.J.C., de Vries N.E., Webers C.A.B., Hendrikse F., Nuijts R.M.M.A. Astigmatism management in cataract surgery with the AcrySof toric intraocular lens. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008;34:1483–1488. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.05.031
4. Беликова Е.И., Антонюк С.В., Кочергин С.А. Первый опыт клинического применения мультифокальной торической ИОЛ AcrySof IQ ReSTOR Toric. Офтальмохирургия. 2011; 1: 39 — 43. [Belikova E.I., Antonyuk S.V., Kochergin S.A. The first clinical experience of the implantation of multifocal toric IOL AcrySof IQ ReSTOR Toric. *Ophthalmosurgery=Oftal'mokhirurgiya*. 2011;1:39–43. (in Russ.)].
5. Finkelman Y.M., Ng J.Q., Barrett G.D. Patient satisfaction and visual function after pseudophakic monovision. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009;35:998–1002. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.01.035
6. Greenbaum S. Monovision pseudophakia. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002;28:1439–1443.
7. Осипов Г.И. Динамическая стереовизометрия. Вестник офтальмологии. 1996;112(5):35–37. [Osipov G.I. Dynamic stereovisometry. *Annals of ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 1996; 112 (5): 35–37. In Russ.]
8. Hayashi K., Hayashi H. Stereopsis in bilaterally pseudophakic patient. *J. Cataract Refract. Surg.* 2004;30:1466–1470.
9. Zhang F., Sugar A., Jacobsen G., Collins M. Visual function and patient satisfaction: Comparison between bilateral diffractive multifocal intraocular lenses and monovision pseudophakia. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011;37:446–453. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.041
10. Ito M., Shimizu K., Amano R., Handa T. Assessment of visual performance in pseudophakic monovision. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009;35(3):710–714. DOI:10.1016/j.jcrs.2008.12.019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА
ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
Беликова Елена Ивановна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, главный врач
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация
пр-т Буденного, 26, к. 2, Москва, 105118, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Federal State Budget Educational Institution of Additional Professional Education
Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency
Eye clinic of doctor Belikova
Belikova Elena I.
MD, professor, Head physician
Volokolamskoe Highway 91, Moscow, 125371, Russia
26/2, Budennogo Avenue, Moscow, 105118, Russia

Некоторые аспекты применения сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике офтальмопатологии



С.А. Кочергин



С.Ю. Слонимский



А.А. Овсянко



О.Д. Гупало

ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):227–232

Точная диагностика патологии глазного дна требует использования самого современного оборудования. Это является необходимым критерием для подбора наиболее полной терапии и для контроля за проводимым лечением. В настоящее время широкое распространение получает метод сканирующей лазерной офтальмоскопии. Однако для наиболее раннего обнаружения мельчайших патологических изменений необходимо иметь представление о состоянии нормального глазного дна при использовании сканирующего лазерного офтальмоскопа. **Цель:** дать характеристику глазного дна у пациентов без сопутствующей патологии при сканировании различными режимами сканирующего лазерного офтальмоскопа. **Пациенты и методы.** Проведено обследование 116 человек (232 глаза) в возрасте от 17 до 71 года (средний возраст $32,5 \pm 12$ лет). Пациенты были разделены на две группы. I группа: 81 человек (162 глаза) — пациенты с различной патологией органа зрения; II группа: 35 человек (70 глаз) — практически здоровые, не имеющие в анамнезе обращений к офтальмологу. Была проведена диагностика глазного дна методом сканирующей лазерной офтальмоскопии с использованием лазеров с различной длиной волны и с применением ретро-режима визуализации, а также режима регистрации аутофлуоресценции. **Результаты.** Выявлены особенности и закономерности распределения рефлексивности лазерных лучей от структур глазного дна. Дана характеристика различным анатомическим образованиям и зонам глазного дна в норме при обследовании сканирующим лазерным офтальмоскопом. Разработана последовательность выбора режимов сканирующего лазерного офтальмоскопа во время обследования пациентов и анализа полученных изображений. **Заключение.** Применение сканирующей лазерной офтальмоскопии позволило по-новому взглянуть на алгоритмы диагностики пациентов с патологией глазного дна. Понимание нормы глазного дна дало возможность более раннего выявления мельчайших патологических изменений сетчатки.

Ключевые слова: сканирующая лазерная офтальмоскопия, ретро-режим визуализации, диагностика состояния сетчатки

Для цитирования: Кочергин С.А., Слонимский С.Ю., Овсянко А.А., Гупало О.Д. Некоторые аспекты применения сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике офтальмопатологии. *Офтальмология*. 2017;14(3):227–232. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-227-232

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Some Aspects of Scanning Laser Ophthalmoscopy in the Diagnostics of Ophthalmopathology

S.A. Kochergin, S.Yu. Slonimsky, A.A. Ovsyanko, O.D. Gupalo

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya st. 2/1, Moscow 123995, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):227–232

The exact diagnosis of the fundus pathology requires the most modern equipment use. This is mandatory for the selection of the most complete therapy and monitoring of ongoing treatment. At present, the method of scanning laser ophthalmoscopy is widely spread. However, for the earliest detection of the smallest pathological changes, data of the normal ocular fundus state using a scanning laser

ophthalmoscope is necessary. Thus, the purpose of our research becomes relevant. **Purpose:** to give a characteristic of the fundus in patients without concomitant pathology with using various modes of a scanning laser ophthalmoscope. **Patients and methods.** 116 people (232 eyes) at the age from 17 to 71 years (mean age 32.5 ± 12 years) were examined. The patients were divided into two groups. Group I: 81 patients (162 eyes) with different ophthalmopathy. Group II: 35 people (70 eyes) — practically healthy and did not have an anamnesis of consulting an ophthalmologist. Diagnosis of the patients' fundus was performed using a scanning laser ophthalmoscopy with retro-mode imaging and autofluorescence registration. **Results.** After the conducted research features and regularities of the reflectivity distribution of laser beams from the fundus structures are revealed. Also a characteristic of various anatomical formations and zones of the fundus in the normal conditions is given when examined by a scanning laser ophthalmoscope. An algorithm for examining patients and analyzing the images was developed. **Conclusion.** The use of scanning laser ophthalmoscopy made possible to take a fresh look at the algorithms of diagnosing patients with fundus pathology. Understanding the normal conditions of fundus allowed an earlier detection of the smallest pathological changes in the retina.

Keywords: scanning laser ophthalmoscopy, retro-mode imaging, retinal diagnostics

For citation: Kochergin S.A., Slonimsky S.Yu., Ovsyanko A.A., Gupalo O.D. Some Aspects of Scanning Laser Ophthalmoscopy in the Diagnostics of Ophthalmopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):227–232. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-227-232

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Современная диагностика заболеваний глазного дна требует использования наиболее совершенного диагностического оборудования. Это необходимо для своевременной и точной оценки патологического процесса, а в некоторых случаях — для диагностики доклинических проявлений заболевания. Инструментальная диагностика в настоящее время в большинстве случаев определяет критерии подбора и контроля оптимальной терапии пациентов.

Для визуализации структур глазного дна РН Уэбб и соавторы в 1980 году предложили использовать лазерное излучение, что явилось толчком для развития метода сканирующей лазерной офтальмоскопии [1]. Суть исследования заключается в том, что лазерный излучатель генерирует световой луч на сетчатку. Отражённый свет, проходя через специальное отверстие (апертуру), пропускающее необходимые лучи, декодируется для получения изображения. Точечное сканирование позволяет проводить количественную обработку информации на полученных изображениях. В некоторых аппаратах существует возможность выбора длины волны светового импульса для проведения исследования в заданном режиме работы [2].

Современные сканирующие лазерные офтальмоскопы представлены такими аппаратами как сканирующий лазерный офтальмоскоп фирмы «Rodentstock» (Германия); Гейдельбергский ретинальный ангиограф (HRA2), Гейдельбергский ретинальный томограф (HRT), производимый фирмой «Heidelberg Engineering» (Германия); Topographic Scanning System (TOP SS) фирмы «Laser Diagnostic Technologies» (США); а также сканирующий лазерный офтальмоскоп F-10 фирмы Nidek (Япония) [3, 4, 5].

Особенностью этих приборов является исследование аутофлюоресценции, что обеспечивается специальным режимом в сканирующих лазерных офтальмоскопах с лазерным источником с короткой длиной волны. Производится серия снимков и последующая программная обработка. Визуализация становится возможной благодаря возбуждению липофусцина пигментного эпителия сетчатки. Исследование аутофлюоресценции позволяет

оценить состояние комплекса фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки. Значимость диагностики аутофлюоресценции отражена в работах различных авторов [6, 7, 8, 9].

В некоторых офтальмоскопах реализована возможность использования ретро-режима, при котором осуществляется псевдотрехмерное изображение глазного дна. Для получения таких изображений используется длинноволновый лазер и специальная, непрямая апертура. На детектор попадает часть отражённых косых лучей. За счёт этого очерчиваются тени и силуэты мельчайших патологически изменённых очагов. Данный режим является высокоточным, информативным и может быть использован для диагностики различных патологических состояний.

Исследователи отмечают ценность метода сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике центрального отека сетчатки различного генеза. В своих исследованиях Vujosevic S. с соавт. показали возможность оценки степени центрального отёка сетчатки с использованием ретро-режима, а Suzuma K. с соавт. — возможность визуализации новообразованных сосудов в ретро-режиме при диабетической ретинопатии без применения инвазивных методов. Использование метода позволяет обнаруживать субклинические друзы сетчатки [10, 11, 12, 13, 14]. Кроме того, при гипотонической макулопатии ретро-режим сканирующего лазерного офтальмоскопа дает возможность оценить складчатость ретинального пигментного эпителия [15].

Сканирующая лазерная офтальмоскопия позволила отразить степень и выраженность пролиферации при оценке витреоретинальных взаимоотношений в случаях отслойки сетчатки, а также дала информацию о характере тракционных изменений стекловидного тела и о ранее не выявленных разрывах сетчатки [16].

Ряд авторов указывает на ценность метода сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике изменений зрительного нерва при глаукомной нейрооптикопатии и дифференциальной диагностике застойного и псевдозастойного диска зрительного нерва [17, 18].

По данным Tanaka Y. и соавт. применение сканирующей лазерной офтальмоскопии в комплексе с оптической когерентной томографией позволяет более детально изучить патологические особенности ретиношизиса у пациентов с миопией [19].

Опубликованные результаты исследований показали большую диагностическую ценность сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике различной патологии глазного дна. Нам показалось интересным в нашей работе также провести исследование и описать нормальную картину глазного дна при визуализации с использованием различных режимов сканирующего лазерного офтальмоскопа.

Цель работы: дать характеристику глазного дна у пациентов без сопутствующей патологии при сканировании различными режимами сканирующего лазерного офтальмоскопа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 116 человек (232 глаза) в возрасте от 17 до 71 года (средний возраст $32,5 \pm 12$ лет), женщин — 64 (55,1%), мужчин — 92 (58,5%). Пациенты были разделены на две принципиально разные группы. I группа: 81 человек (162 глаза) — пациенты с различной патологией органа зрения (дегенеративные процессы, глаукомная нейрооптикопатия, нарушение кровообращения сосудов сетчатки и посттромботические ангиоретинопатии, контузия глаза). II группа: 35 человек (70 глаз) — практически здоровые лица, не имеющие в анамнезе обращений к офтальмологу.

Подход к обследованию в различных группах был неодинаков: пациентам первой группы было проведено от 2 до 5 контрольных обследований, учитывая разнообразие встретившейся патологии. Лица второй группы были обследованы однократно.

Пациенты и здоровые лица проходили обследование на клинических базах кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ в период с сентября 2014 по сентябрь 2016 года и были включены в исследование после подписания информированного добровольного согласия, одобренного этическим комитетом.

Визуализацию глазного дна выполняли с помощью сканирующего лазерного офтальмоскопа F-10 (Nidek, Япония) с использованием различных режимов работы: синего, зеленого, красного и инфракрасного лазера, ретро-режима, режима регистрации аутофлуоресценции. В ряде случаев дополнительно проводили цифровую флуоресцентную ангиографию сосудов сетчатки, что расширяло глубину и полноту обследования пациента.

Важным преимуществом данного сканирующего офтальмоскопа является наличие четырех лазерных источников (синий лазер — 490 нм, зеленый лазер — 532 нм, красный лазер — 660 нм и инфракрасный лазер — 790 нм) в сочетании с аперттурами разного диаметра.

В связи с наличием разной длины волны лазеры имеют различную проникающую способность, что позво-

ляет полностью оценить поражение на разной глубине глазного дна (Рис. 1). Таким образом, можно получить наиболее полную и информативную клиническую картину глазного дна пациента.

Одним из преимуществ данного аппарата является возможность визуализации периферических микроразрывов в области отслоенной сетчатки, причем даже при наличии частичного гемофтальма. В этом случае необходимо применение специально разработанной широкоугольной линзы в инфракрасном режиме.

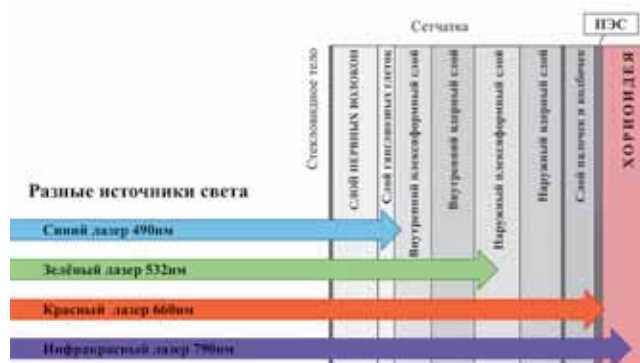


Рис. 1. Схематическое изображение проникающей способности лазеров различной длины волны

Fig. 1. Schematic representation different wavelengths of lasers penetration power

В данном аппарате наиболее полно реализована возможность получения псевдотрёхмерного изображения сетчатки (ретро-режим). В этом режиме формируется изображение глазного дна при помощи инфракрасного лазера и специальной непрямой аперттуры, которая блокирует часть отражённых лучей (Рис. 2). На полученном изображении видны тени и силуэты мельчайших изменений глазного дна (Рис. 3).

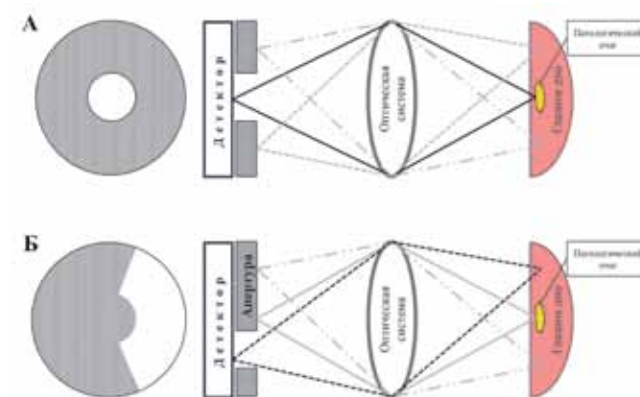


Рис. 2. Схематическое сравнение работы конфокальной аперттуры (А) и аперттуры для ретро-режима (Б) сканирующего лазерного офтальмоскопа

Fig. 2. A schematic comparison of the confocal aperture (А) and aperture performance for the retro-mode (Б) of a scanning laser ophthalmoscope

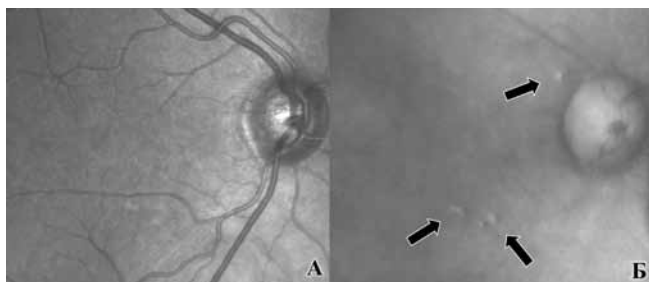


Рис. 3. Пациент А. А) Изображение глазного дна в режиме инфракрасного лазера (лазер 790 нм, конфокальная апертура); Б) Изображение глазного дна в ретро режиме (лазер 790 нм, не-прямая апертура), видны очертания и тени патологических очагов (указано стрелками)

Fig. 3. Patient A. A) The fundus image in infrared laser mode [laser 790 nm, confocal aperture]; Б) The fundus image in retro mode [laser 790 nm, indirect aperture], outlines and shadows of pathological foci are visible (indicated by arrows)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты обследования пациентов первой группы позволяют сделать вывод о большом потенциале метода сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике

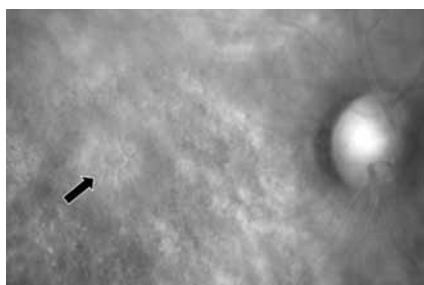


Рис. 4. Пациент М. Изображение в ретро-режиме сканирующего лазерного офтальмоскопа: рельеф кистозного отека сетчатки и макулярного разрыва (указан стрелкой)

Fig. 4. Patient M. The image in retro-mode of a scanning laser ophthalmoscope: relief of cystic retinal edema and macular rupture (indicated by an arrow)

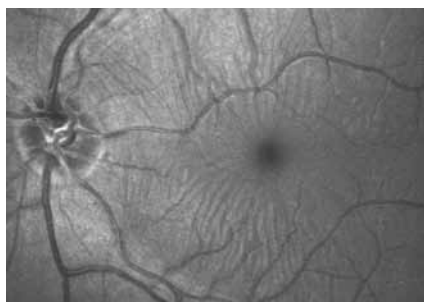


Рис. 5. Пациент Н. Изображение в режиме синего лазера: видна складчатость сетчатки при гипотонической макулопатии

Fig. 5. Patient H. The image in blue laser mode. Retina folding in hypotonic maculopathy is visible

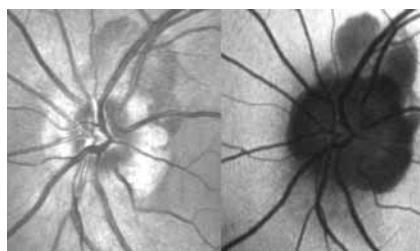


Рис. 6. Пациент С. Изображение в режиме зеленого лазера и режима регистрации аутофлуоресценции: визуализируется субретинальное кровоизлияние около диска зрительного нерва

Fig. 6. Patient C. The image in green laser mode and autofluorescence registration. Subretinal hemorrhage near the optic nerve disc is visualized

В нашем исследовании прицельное внимание было уделено анализу глазного дна пациентов второй группы. После изучения полученных изображений мы смогли выявить определённые закономерности в визуализации структур глазного дна. Все изображения, получаемые в различных режимах сканирующего лазерного офтальмоскопа, являются монохромными. Учитывая это, мы оценивали различную интенсивность рефлексивности тех или иных анатомических образований и зон. Был разработан следующий алгоритм обследования: изначально про-

патологии глазного дна. Общая характеристика различных видов патологии, оцененных нами при использовании режимов сканирующего лазерного офтальмоскопа, отражена в Таблице 1. Сканирование с помощью разных лазеров дает возможность по-новому взглянуть на диагностику. Необходимо упомянуть о больших диагностических возможностях ретро-режима, который позволяет проанализировать рельефные изменения (Рис. 4).

Таблица 1. Характеристика пациентов I группы

Table 1. Characteristics of patients from group I

Вид патологии Pathology	Количество пациентов Number of patients
дегенеративные заболевания сетчатки degenerative diseases of the retina	35
посттравматические изменения posttraumatic changes	20
глаукомная нейропатия glaucomatous neuropathy	12
тромбоз ЦВС thrombosis of central retinal vein	7
окклюзия ЦАС occlusion of central retinal artery	7

ведение оценки изображений, полученных в режимах лазеров с разной длиной волны от меньшей к большей (490–790 нм), далее — оценки в ретро-режиме, а затем изображений, полученных при регистрации аутофлуоресценции.

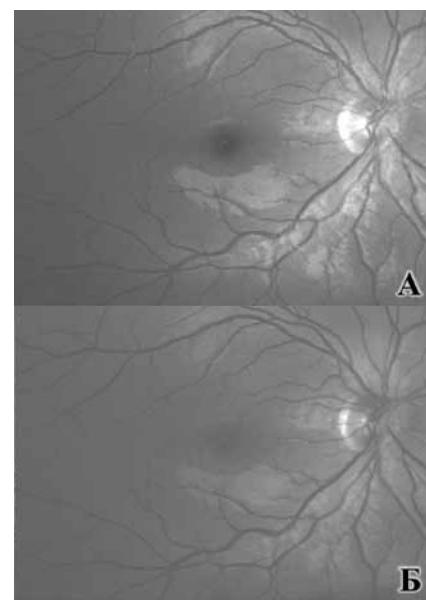


Рис. 7. Пациент О. А) Изображение глазного дна в режиме синего лазера (490 нм) Б) Изображение глазного дна в режиме зеленого лазера (532 нм)

Fig. 7. Patient O. A) The fundus image in blue laser mode (490 nm) Б) The fundus image in green laser mode (532 nm)

Так, при оценке диска зрительного нерва его рефлективность уменьшалась и была наименьшей в режиме инфракрасного лазера, за счёт этого диск имел более тёмную окраску. По всей видимости, лучи красного и инфракрасного лазера поглощались ретикулярной пластинкой. В ретро-режиме диск зрительного нерва визуализируется как кратерообразное углубление. При регистрации аутофлюоресценции диск зрительного нерва представляется темным из-за отсутствия флуорофоров, однако на его фоне можно различать тени крупных сосудов. Границы диска при исследовании всеми режимами были чёткими.

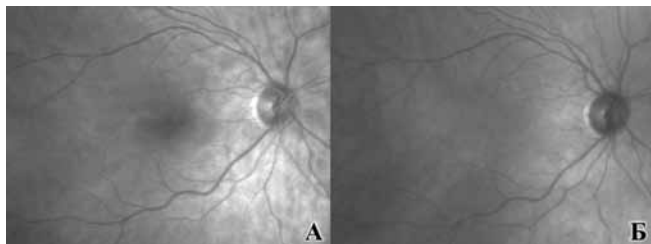


Рис. 8. Пациент О. А) Изображение глазного дна в режиме красного лазера (660 нм); Б) Изображение глазного дна в режиме инфракрасного лазера (790 нм)

Fig. 8. Patient O. A) The fundus image in red laser mode (660 nm); Б) The fundus image in infrared laser mode (790 nm)

Сосуды сетчатки наилучшим образом видны при исследовании с помощью зелёного лазера. Рефлективность артерий больше, чем вен при исследовании с использованием лазеров с различной длиной волны, за счёт этого они представляются более светлыми. В режиме инфракрасного лазера в некоторых случаях можно увидеть гиперрефлективные тени крупных сосудов хориоидеи. Ретро-режим позволил визуализировать крупные ветви сосудов сетчатки в виде гипорефлективных теней. Такое представление сосудов на изображениях в ретро-режиме связано с глубиной исследования (лазерный источник 790 нм) и расположением сосудов во внутренних слоях сетчатки. Сосуды сетчатки и элементы крови блокируют нормальную аутофлюоресценцию глазного дна и выглядят в виде темных гомогенных теней, а дифференцировать их возможно по калибру.

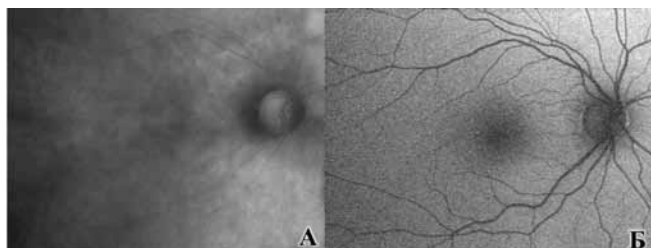


Рис. 9. Пациент О. А) Изображение глазного дна в ретро-режиме; Б) Изображение глазного дна в режиме регистрации аутофлюоресценции

Fig. 9. Patient O. A) The fundus image in retro mode; Б) The fundus image in the mode of autofluorescence registration

При оценке состояния сетчатки распределение интенсивности отражения световых лучей было однородным. Нами отмечено, что существуют особенности визуализации макулы. В режиме синего лазера фовеа имела вид гипорефлективной зоны с сохранением фовеолярного рефлекса. В режиме зеленого лазера гипорефлективность фовеа уменьшалась. В режиме красного лазера гипорефлективной зоной была вся макулярная область, фовеолярный рефлекс отсутствовал. В режиме инфракрасного лазера распределение рефлективности было равномерным и однородным, в том числе и в центральной зоне. Необходимо также отметить наличие рефлексов с поверхности сетчатки при исследовании синим и зеленым лазерами. Режим синего лазера в большей степени, чем режим зеленого лазера, позволил визуализировать нервные волокна сетчатки. При сканировании в ретро-режиме профиль сетчатки был гладким, без каких-либо выступов или углублений (рельефных образований). Исследование аутофлюоресценции показало нормальное распределение аутофлюоресценции со снижением интенсивности при приближении к центральной ямке за счет уменьшения количества липофусцина в клетках пигментного эпителия и блокады макулярным пигментом.

Таким образом, предложенный алгоритм позволил оценить глазное дно последовательно, получая целостное представление о структурах глазного дна здоровых пациентов. Мы впервые определили характеристики нормы в разных режимах сканирования, что позволило более чётко дифференцировать патологические изменения относительно варианта нормы. Впервые применённый ретро-режим дал возможность оценить рельеф нормальной сетчатки.

Более широкое внедрение данного алгоритма обследования позволило при диспансерном наблюдении выявить ряд пациентов с субклиническими друзами макулярной зоны, практически не просматривавшимися при обычной офтальмоскопии. В ряде случаев аспекты структуры диска зрительного нерва при осмотре с использованием лазерного сканирующего офтальмоскопа дали возможность заподозрить начальные стадии глаукомной оптической нейропатии при нормальном внутриглазном давлении. Это обстоятельство потребовало более детального обследования пациентов, что определило важную диагностическую роль в раннем выявлении патологического процесса.

Проведение исследования с помощью современного сканирующего лазерного офтальмоскопа F10 Nidek позволило по-новому взглянуть на алгоритмы обследования пациентов с патологией глазного дна. Понимание нормы глазного дна дало возможность более раннего выявления мельчайших изменений сетчатки при патологических изменениях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Кочергин С.А., Гупало О.Д. — концепция и дизайн исследования
Слонимский С.Ю., Овсянко А.А. — обследование и ведение пациентов, обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Webb RH, Hughes GW, Pomerantzeff O. Flying spot TV ophthalmoscope. *Appl Opt*. 1980 Sep 1;19(17):2991-7.
- Sharp P F, Manivannan A, Vieira P, Hipwell J. H. Laser imaging of the retina. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1241-1245.
- Won June Lee, Byung Ro Lee, and Yong Un Shin Retromode imaging: Review and perspectives. *Saudi J Ophthalmol*. 2014 Apr; 28(2):88-94. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.02.003
- Алябьева Ж.Ю. Новые горизонты сканирующей лазерной офтальмоскопии. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2005;1: 4. [Alyabeva Zh.Yu. New horizons of scanning laser ophthalmoscopy. [Russian Medical Journal. Clinical ophthalmology=Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya. 2005;1: 4. (in Russ.)].
- Rudolph G.; Kalpakakis P.; Bechmann M., Haritoglou C., Kampik A. Scanning laser ophthalmoscope-evoked multifocal ERG (SLO-mfERG) in patients with macular holes and normal individuals. *Eye*. 2003;17 (7):801-808.
- Астахов Ю. С., Лисочкина А. Б., Нечипоренко П. А. Исследование аутофлюоресценции глазного дна с помощью конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа. Офтальмологические ведомости. 2008;1(3):40-45. [Astakhov Y.S., Lisochkina A.B., Nchiporenko P.A. [The Investigation of Fundus Autofluorescence Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope. *Ophthalmology journal=Oftalmologicheskie vedomosti*. 2008;1(3):40-45. (in Russ.)].
- Bellmann C., Rubin G.S., Kabanarou S.A., et al. Fundus autofluorescence imaging compared with different confocal ophthalmoscopes. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1381-6.
- Гуро М.Ю., Потанова В.Н., Хзарджан Ю.Ю., Шарифова О.Ш. Значение регистрации аутофлюоресценции глазного дна и сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии. Вестник оренбургского государственного университета. 2012;12:41-43. [Guro M.Ju., Potanova V.N., Hzardzhan Ju.Ju., Sharifova O.Sh. The value of registration of autofluorescence of the fundus and scanning laser ophthalmoscopy in the diagnosis and treatment of central serous chorioretinopathy. *Annals of Orenburg State University=Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012;12:41-43. (in Russ.)].
- Shin J.Y., Choi H.J., Lee J., et al. Fundus autofluorescence findings in central serous chorioretinopathy using two different confocal scanning laser ophthalmoscopes: correlation with functional and structural status. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:1537-44. doi: 10.1007/s00417-015-3244-3
- Vujosevic S., Trento B., Bottega E., Urban F., Pilotto E., Midena E. Scanning laser ophthalmoscopy in the retromode in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5) e374-80. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02410
- Suzuma K., Tsuiki E., Matsumoto M., Fujikawa A., Kitaoka T. Retro-mode imaging of fibrovascular membrane in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:897-900. doi: 10.2147/OPHTH.S22843.
- Vujosevic S., Pucci P., Daniele A. R., et al. Extent of diabetic macular edema by scanning laser ophthalmoscope in the retromode and its functional correlations. *Retina*. 2014;34(12):2416-2422. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000262
- Yamamoto M., Mizukami S., Tsujikawa A., Miyoshi N., Yoshimura N. Visualization of cystoid macular edema using a scanning laser ophthalmoscope in the retromode. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(1):27-36. doi: 10.1097/IO.0b013e31821e5960.
- Diniz B., Ribeiro R.M., Rodger D.C., Maia M., Sadda S. Drusen detection by confocal aperture-modulated infrared scanning laser ophthalmoscopy. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):285-290. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302575.
- Nakakura S., Okamoto A., Nagasato D., Tabuchi H., Kiuchi Y. Hypotony maculopathy obtained by retro-mode retinal imaging. *Ophthalmology*. 2015;122(1):216-217.
- Бойко Э.В., Чурашов С.В., Ян А.В., Анисимов А.А. Новые возможности оценки витреоретинальных взаимоотношений в диагностике регматогенной отслойки сетчатки: конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия и оптическая когерентная томография. Офтальмология Восточная Европа. 2014;4 (23):105-114. [Boyko E., Churashov S., Jan A., Anisimov A. New features in the evaluation of vitreoretinal relationships diagnosis rhegmatogenous retinal detachment: a confocal laser scanning ophthalmoscopy and optical coherence tomography. *Ophthalmology. Eastern Europe=Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa*. 2014;4 (23):105-114. (in Russ.)].
- Fortune B. In vivo imaging methods to assess glaucomatous optic neuropathy. *Exp Eye Res*. 2015;141:139-153. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.001
- Борискина Л.Н., Хзарджан Ю.Ю., Гуро М.Ю. Дифференциальная диагностика застойного и псевдозастойного диска зрительного нерва методом фоторегистрации на цифровом сканирующем офтальмоскопе Nidek F-10. Практическая медицина. 2012;4(2): 84-87. [Boriskina L.N., Hzardzhan Ju.Ju., Guro M.Ju. Differential diagnosis of congestive and pseudo-stagnant optic disc by photoregistration using the Nidek F-10 digital scanning ophthalmoscope. *Practical medicine=Prakticheskaya meditsina*. 2012;4(2): 84-87. (in Russ.)].
- Tanaka Y., Shimada N., Ohno-Matsui K., Hayashi W W., Hayashi K., Moriyama M. Retromode retinal imaging of macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):635-640. e1. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кочергин Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

ФГБОУ дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Слонимский Сергей Юрьевич
кандидат медицинских наук
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

ФГБОУ дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Овсянко Алексей Александрович
аспирант
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

ФГБОУ дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гупало Ольга Даниловна
кандидат медицинских наук, начальник офтальмологического отделения
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Kochergin Sergey A.
MD, professor
Barrikadnaja st. 2/1, Moscow 123995, Russia

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Slonimskij Sergej Ju.
PhD
Barrikadnaja st. 2/1, Moscow 123995, Russia

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Ovsyanko Aleksej A.
postgraduate
Barrikadnaja st. 2/1, Moscow 123995, Russia

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Gupalo Olga D.
PhD
Barrikadnaja st. 2/1, Moscow 123995, Russia

Особенности клиники, диагностики и лечения пациентов с отслойкой сетчатки при остром ретинальном некрозе



С.В. Сдобникова



Н.Р. Марченко



Н.А. Троицкая



З.В. Сурнина



Л.С. Патеюк

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):233–239

В настоящей статье представлены результаты полимеразной цепной реакции биоптатов стекловидного тела и сетчатки при панuveитах с острым ретинальным некрозом и отслойкой сетчатки. В исследование были включены 12 иммунокомпетентных пациентов (13 глаз) с панuveитом и отслойкой сетчатки. При первичной диагностике всем пациентам был поставлен диагноз ретинального отслоения сетчатки с частичным гемофтальмом. Парные глаза были интактными. Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием всем пациентам выполняли ультразвуковое В-сканирование, электрофизиологические исследования, фоторегистрацию глазного дна. В качестве специального метода исследования применяли ПЦР-диагностику биопсийного материала, полученного при выполнении первичной витрэктомии. У десяти пациентов с панuveитом, острым ретинальным некрозом и отслойкой сетчатки была проведена витрэктомия с эндолазеркоагуляцией сетчатки и силиконовой тампонадой. В послеоперационном периоде все пациенты прошли курс системной противовирусной терапии валацикловиrom по 500 мг 2 раза в день в течение 6–12 недель. В случае отсутствия эффекта дополнительно использовали валганцикловир по 900 мг 2 раза в день в течение 21 дня. В результате ПЦР-диагностики у двух пациентов с наиболее тяжелым ретинальным некрозом и панuveитом с воронкообразной отслойкой сетчатки выявлена микст-инфекция (в биоптате сетчатки — вирусная ДНК, в биоптате стекловидного тела — ДНК микобактерии туберкулеза). У одного пациента вирусная ДНК найдена в биоптате сетчатки, а в биоптате стекловидного тела ДНК возбудителя не обнаружена. При раннем проведении первичной витрэктомии удалось получить наилучшие функциональные результаты. Так, максимальная острота зрения с коррекцией после удаления силиконового масла достигла 0,3–0,6 ед. Полученные данные показали, что при панuveите с острым ретинальным некрозом наиболее информативным методом определения этиологии процесса является ПЦР-диагностика биоптата сетчатки. Возможной причиной данной нозологической формы является микст-инфекция, а именно, сочетание вирусной природы заболевания с туберкулезной, хотя не всегда удается идентифицировать все этиологические агенты.

Ключевые слова: ПЦР, увеит, острый ретинальный некроз, отслойка сетчатки, витрэктомия

Для цитирования: Сдобникова С.В., Марченко Н.Р., Троицкая Н.А., Сурнина З.В., Патеюк Л.С. Особенности клиники, диагностики и лечения пациентов с отслойкой сетчатки при остром ретинальном некрозе. *Офтальмология*. 2017;14(3):233–239. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-233-239

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Clinical Features, Diagnosis and Treatment of Patients with Retinal Detachment due to Acute Retinal Necrosis

S.V. Sdobnikova, N.R. Marchenko, N.A. Troitskaya, Z.V. Surnina, L.S. Pateyuk

Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo St., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):233–239

This article deals with the PCR diagnostic results of the vitreous and retina biopsy material in patients suffering from panuveitis with retinal detachment. Rhegmatogenous retinal detachment with partial hemophthalmia was diagnosed as a result of primary diagnosis. The pair eyes were intact. Ultrasound B-scan, electrophysiological studies, ocular fundus photoregistration and standard

С.В. Сдобникова, Н.Р. Марченко, Н.А. Троицкая, З.В. Сурнина, Л.С. Патеюк

Контактная информация: Троицкая Наталья Александровна tron200572@yandex.ru

Особенности клиники, диагностики и лечения пациентов с отслойкой сетчатки...

ophthalmological examination was conducted for all patients. As a special method of investigation, PCR diagnostics of a biopsy material from a primary vitrectomy was used as a special method. In ten patients with panuveitis, acute retinal necrosis and retinal detachment, vitrectomy with endolaser coagulation of the retina and a silicone tamponade was performed. Vitrectomy with endolaser retinal photocoagulation and silicone oil tamponade was performed in ten cases of panuveitis with acute retinal necrosis and retinal detachment; postoperatively systemic antiviral therapy was administered for 6–12 weeks. In the postoperative period, all patients underwent a course of systemic antiviral therapy with valaciclovir 500 mg twice a day for 6–12 weeks. In the absence of effect, valganciclovir 900 mg twice daily for 21 days was additionally used. As a result of PCR-diagnostics mixed infection (in the biopsy of the retina — viral DNA, in the biopsy of the vitreous body — DNA of the mycobacterium tuberculosis) was detected in 2 patients with the most severe retinal necrosis and panuveitis with funnel-shaped retinal detachment. Viral DNA was found in the retina biopsy specimen in one patient, and in the vitreous biopsy specimen DNA of the pathogen was not detected. Early primary vitrectomy promotes the most functional results: best corrected visual acuity after removal of the silicone oil reached 0,3–0,6 in the Golovin-Sivtsev table. The obtained data had shown, PCR is the most informative method for determining the etiology of the process is PCR diagnostics of the retina biopsy that with panuveitis with acute retinal necrosis. A potential cause of this nosological form is a mixed infection, namely, the combination of the viral nature of the disease with tuberculosis, although it is not always possible to identify all etiological agents.

Keywords: PCR, uveitis, acute retinal necrosis, retinal detachment, vitrectomy

For citation: Sdobnikova S.V., Marchenko N.R., Troitskaia N.A., Surnina Z.V., Pateyuk L.S. Clinical Features, Diagnosis and Treatment of Patients with Retinal Detachment due to Acute Retinal Necrosis. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):233–239. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-233-239

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая триада — острый панувеит, окклюзионный артериит сетчатки и периферический ретинальный некроз — была впервые описана в медицинской литературе, как увеит Kirisawa в 1971 году [1]. Позже, A. Martenet в 1976 году, N.J. Young и A.C. Bird в 1978 году ввели термин «острый некроз сетчатки» (англ. «acute retinal necrosis») [2]. В 1982 году W.W. Culbertson с соавторами выполнили световую и электронную микроскопию тканей энуклеированного глаза пациента с острым некрозом сетчатки [3]. При этом гистологическое исследование показало наличие эозинофильных внутриядерных включений в клетках сетчатки, а электронная микроскопия — присутствие вирусов группы герпеса во всех слоях пострадавшей сетчатки. В дальнейшем эти же авторы подтвердили вирусную этиологию процесса путем идентификации вируса герпес-зостер иммуногистохимическим методом [4] и сообщили о первом опыте работы с внутривенным использованием ацикловира для лечения острого ретинального некроза.

Американское общество увеологов (англ. «The American Uveitis Society») опубликовало в 1994 году следующие диагностические критерии острого ретинального некроза:

1. наличие одного или более фокусов ретинального некроза с четкими границами на периферии сетчатки;
2. быстрое прогрессирование при отсутствии противовирусной терапии;
3. круговое распространение;
4. окклюзионная васкулопатия с вовлечением артериол;
5. воспалительная реакция в стекловидном теле и передней камере;
6. нейропатия или атрофия зрительного нерва, склерит и боль.

Было отмечено, что возникновение острого ретинального некроза не связано с возрастом, полом и состоянием иммунной системы пациента [5]. При отсутствии

перечисленных выше критериев также предлагаются следующие определения: некротизирующая герпетическая нейропатия, цитомегаловирусная (ЦМВ) ретинопатия (при характерной клинической картине) и прогрессирующий некроз наружных слоев сетчатки (англ. «progressive outer retinal necrosis», «PORN»), который встречается у пациентов с ВИЧ [6], и возбудителем которого является вирус варицелла-зостер.

До сих пор отсутствует единый подход к лечению острого ретинального некроза, неясно, целесообразно ли применение аспирина, кортикостероидов, выполнение барьерной лазеркоагуляции и профилактической витрэктомии [7, 8].

Согласно данным ВОЗ 60–80% населения инфицированы вирусами семейства герпес. По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) сетчатки, полученной при биопсии, в качестве возбудителей острого ретинального некроза были идентифицированы вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, ЦМВ [9, 10]. Другие авторы ключом к определению этиологии считают ПЦР-диагностику в отношении влаги передней камеры или стекловидного тела. При этом дифференциальную диагностику проводили с атипичным токсоплазмозом и другими формами ретиноваскулитов, в частности, таких как болезнь Бехчета [11]. При обследовании ВИЧ-негативных пациентов с острым ретинальным некрозом вирусной этиологии, подтвержденным ПЦР-диагностикой, были обнаружены вирус герпес-зостер, ВПГ и вирус Эпштейна-Барр.

На большой группе пациентов авторы показали, что использование стероидов при вирусных увеитах значительно ухудшает прогноз, а раннее проведение витрэктомии предотвращает субатрофию глазного яблока и позволяет сохранить пациенту предметное зрение. У пациентов, получавших внутривенно ацикловир и перорально преднизолон, в 18 из 20 глаз развилась регматогенная отслойка сетчатки, в двух случаях при этом наблюдали в дальнейшем субатрофию глазного яблока. У

пациентов, которым были проведены ранняя витрэктомия, интраоперационное промывание витреальной полости ацикловиром, отграничительная лазеркоагуляция некротических очагов сетчатки с экстрасклеральным пломбированием или без него и тампонадой газом или силиконовым маслом, регматогенная отслойка сетчатки развилась только в четырех глазах из десяти, при этом не было случаев субатрофии глазного яблока. Витрэктомия проводилась во всех случаях первичной регматогенной отслойки сетчатки [7].

В научной литературе приведен ряд публикаций о развитии острого ретинального некроза после интравитреальных инъекций глюкокортикостероидных препаратов (в сроки от 3 недель до 7 месяцев после инъекции). Авторы данных публикаций высказывают предположение о возникновении местного иммунодефицита, играющего роль в патогенезе развития заболевания [12–15]. Диагноз подтверждали путем обнаружения вирусной ДНК в большинстве случаев при помощи ПЦР-диагностики биоптатов стекловидного тела. Пациентам была выполнена витрэктомия в сочетании с противовирусной терапией, что обеспечило положительный эффект.

Сходную клиническую картину может иметь сифилитический увеит, имитирующий вирусный хориоретинит с отеком сетчатки и преретинальными помутнениями. После резорбции можно увидеть изменения, касающиеся повреждения пигментного эпителия сетчатки, однако при сифилисе редко развивается некротизирующий хориоретинит [16]. Преобразование его в некротизирующий хориоретинит было описано после интравитреальной инъекции триамцинолона [17].

В 1991 году был разработан стандарт лечения пациентов с острым ретинальным некрозом при помощи ацикловира. Рекомендуются режимом является внутривенное введение ацикловира в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов (или 1500 мг/м²) в день в течение 5–10 дней, затем пероральный прием ацикловира в дозе от 400 до 800 мг 5 раз в день дополнительно от 6 до 12 недель. В качестве минимального срока терапии был определен полуторамесячный приём противовирусных препаратов *per os*, так как по данным разных авторов, вовлечение парного глаза в процесс происходит в трети случаев в срок от первых нескольких недель до нескольких месяцев или даже лет [18, 19].

Т. Kawaguchi и соавторы рекомендовали начинать введение ацикловира внутривенно в дозе 15 мг/кг три раза в день при условии, что пациент не страдает почечной недостаточностью [20]. Авторы утверждали, что острые ретинальные некрозы, вызванные вирусом варицелла-зостер, носят более серьезный характер и прогрессируют быстрее по сравнению с теми, которые вызваны ВПГ. Поэтому начинали лечение более высокими дозами ацикловира до тех пор, пока во внутриглазной жидкости с помощью ПЦР выявлялся вирус-возбудитель. Если результаты ПЦР-диагностики

подтверждали наличие ВПГ как вируса-возбудителя, дозировку препарата уменьшали до 10 мг/кг 3 раза в день. После внутривенной терапии следовали 6 недель противовирусной терапии *per os*. Данные авторы подвергли сомнению эффективность использования только пероральных препаратов для лечения тяжелых случаев острого ретинального некроза.

Другие исследователи выступали за дополнительное применение интравитреальной инъекции ганцикловира или фоскарнета при лечении пациентов с тяжелыми случаями острого ретинального некроза [21–23]. Авторы показали, что интравитреальные инъекции ганцикловира и фоскарнета, а также имплантаты ганцикловира эффективны в лечении пациентов с прогрессирующим периферическим некрозом сетчатки [24], а также со скоротечными формами ретинального некроза. Эти формы вызваны вирусом варицелла-зостер или ВПГ и возникают у больных с ослабленным иммунитетом, в частности у пациентов, страдающих СПИДом [25], после трансплантации органов [26], при развитии лейкемии [27] и наличии неходжкинской лимфомы [28].

Несмотря на широкое применение ацикловира, заболеваемость ацикловир-устойчивыми штаммами ВПГ среди иммунокомпетентных лиц оставалась низкой — от 0 до 0,6%. Резистентность у иммунонекомпетентных больных тоже является редкой — около 5%. Тем не менее, имеются сообщения о распространенности резистентности ВПГ к ацикловиру до 30% у пациентов при аллогенной пересадке костного мозга [29]. Устойчивость к ацикловиру ассоциирована с мутацией как вирусной тимидинкиназы, так и ДНК-полимеразы [30]. В 95% случаев устойчивость к ацикловиру происходит из-за мутации в гене тимидинкиназы, так как этот фермент незаменим для репликации вируса. Штаммы, устойчивые к ацикловиру (и его форме, имеющей повышенную биодоступность — валацикловиру), практически всегда являются перекрестно резистентными к другим тимидинкиназа-зависимым препаратам, таким как пенцикловир и фамцикловир. Такие штаммы чувствительны к фоскарнету или цидофовиру, так как эти препараты ингибируют вирусную ДНК-полимеразу, но не влияют на тимидинкиназу [31]. Использование фоскарнета и валаганцикловира обычно рекомендуют для лечения иммунокомпрометированных пациентов с ретинитами, у которых преобладает ЦМВ-инфекция. Кроме того, применяют внутривенное и интравитреальное введение ганцикловира [32].

Учитывая особую тяжесть и скоротечность инфекционно-некротических поражений сетчатки, мы считаем необходимым незамедлительное начало этиотропной терапии. Однако, учитывая полиэтиологичность острого ретинального некроза, требуется достоверный и быстрый метод идентификации возбудителя. Развитие современных технологий ДНК-диагностики делает доступной и перспективной ее применение в подобных случаях.

Цель настоящего исследования — определение эффективности ПЦР-диагностики биоптатов стекловидного тела и обоснование необходимости биопсии сетчатки при панuveитах с острым ретинальным некрозом и отслойкой сетчатки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 12 иммунокомпетентных пациентов (13 глаз) с панuveитом и отслойкой сетчатки. Одному из пациентов шестью месяцами ранее была проведена витрэктомия с интравитреальным введением ранибизумаба на левом глазу, состояние было определено как гемофтальм, хотя в выписных документах отмечалась вероятность вирусной этиологии поражения сетчатки. Специальная диагностика и противовирусная терапия не проводилась. При первичной диагностике всем пациентам был поставлен диагноз регматогенной отслойки сетчатки с частичным гемофтальмом. Парные глаза были интактны.

Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием всем пациентам выполняли ультразвуковое В-сканирование, электрофизиологические исследования (определение критической частоты слияния мельканий, порога электрочувствительности, лабильности зрительного нерва), фоторегистрацию глазного дна (при его достаточной визуализации), видеозапись операции.

В качестве специального метода исследования применяли ПЦР-диагностику биопсийного материала, полученного при выполнении первичной витрэктомии.

При офтальмоскопии у исследуемых пациентов наблюдали картину периферического острого ретинального некроза, распространенностью от двух квадрантов до кругового, множественные разрывы сетчатки в зоне острого ретинального некроза, субтотальную (один пациент) или тотальную отслойку сетчатки с вовлечением макулярной области давностью от двух недель до трех месяцев. У трех пациентов имела место воронкообразная отслойка сетчатки. При этом макулярная область в зону острого ретинального некроза не была вовлечена, что являлось общим характерным признаком для всех пораженных глаз.

Девяти пациентам была проведена витрэктомия с биопсией стекловидного тела (8 глаз), биопсией сетчатки из места ее наибольшего поражения (5 глаз), с эндолазеркоагуляцией сетчатки (всей периферической зоны ретинального некроза в два ряда в пределах здоровой ткани). Круговую ретиномию проводили в трех случаях. Операция завершалась силиконовой тампонадой. При этом витрэктомия у двух пациентов была выполнена в срок около двух недель от возникновения отслойки сетчатки, а у семи пациентов — по истечении более месяца от ее возникновения. Двум пациентам была проведена только биопсия стекловидного тела и сетчатки без витрэктомии (в связи с отсутствием перспектив по улучшению функций данного глаза, а также из-за наличия признаков субатрофии глазного яблока у одного из них).

Забор образцов стекловидного тела выполняли путем аспирации при помощи одноразового стерильного инсулинового шприца после установки портов до начала подачи инфузионной жидкости, а биопсию сетчатки осуществляли в процессе витрэктомии эндовитреальным пинцетом из места наибольшего поражения. Полученные образцы помещали в транспортно-консервирующий раствор и оценивали наличие ДНК возбудителя методом ПЦР при помощи флуоресцентного ПЦР-детектора «Джин» (производство «ДНК-Технология») по стандартной методике.

Удаление силиконового масла с одномоментной факоэмульсификацией и имплантацией ИОЛ выполнено у 6 пациентов в срок от двух до четырех месяцев после первичной витрэктомии.

С лечебной целью, а также с целью профилактики рецидива и вовлечения в процесс второго глаза в послеоперационном периоде проводили длительную противовирусную терапию валацикловиром по 500 мг 2 раза в день в течение 6–12 недель. При отсутствии эффекта дополнительно использовали валганцикловир по 900 мг 2 раза в день в течение 21 дня.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ПЦР-диагностики у двух пациентов с наиболее тяжелым ретинальным некрозом и панuveитом с воронкообразной отслойкой сетчатки (у одного из которых имел место двусторонний процесс, а у второго — отсутствие функций и признаки субатрофии глазного яблока), выявлена микст-инфекция (в биоптате сетчатки — вирусная ДНК, в биоптате стекловидного тела — ДНК микобактерии туберкулеза). У одного пациента вирусная ДНК найдена в биоптате сетчатки, а в биоптате стекловидного тела ДНК возбудителя не обнаружена.

У трех пациентов, которым была проведена только биопсия стекловидного тела и не проводилась биопсия сетчатки, ДНК возбудителя не была выявлена. У двух пациентов с активным воспалительным процессом найдена вирусная ДНК в биоптате стекловидного тела, у одного из них проводили биопсию сетчатки — вирусная ДНК также была обнаружена.

Таким образом, биопсия стекловидного тела и биопсия сетчатки не оказались равноценно информативными, что свидетельствует о необходимости исследования как биоптата сетчатки с целью обнаружения вирусной ДНК, так и биоптата стекловидного тела для возможного выявления ДНК второго возбудителя при наличии микст-инфекции.

Максимальная острота зрения с коррекцией у 3 пациентов, оперированных в короткий срок, в раннем послеоперационном периоде составила 0,2 ед., а через несколько месяцев после факоэмульсификации и удаления силиконового масла достигла 0,3 и 0,6 ед. (рис. 1, 2, 3).

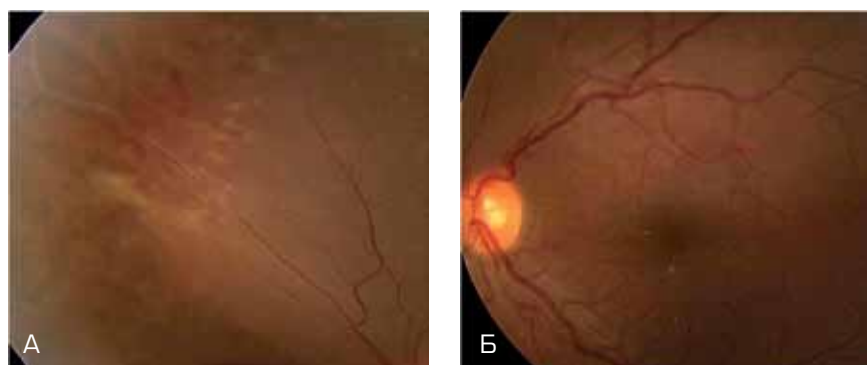


Рис. 1. Пациент В. Диагноз OS: Острый ретинальный некроз, регматогенная отслойка сетчатки. А — периферический некроз сетчатки, разрывы сетчатки, регматогенная отслойка сетчатки; Б — отслойка сетчатки с вовлечением макулярной области

Fig. 1. Patient V. Diagnosis OS: Acute retinal necrosis, rhegmatogenous retinal detachment. A — peripheral retinal necrosis, retinal tears, rhegmatogenous retinal detachment; Б — retinal detachment involving the macular

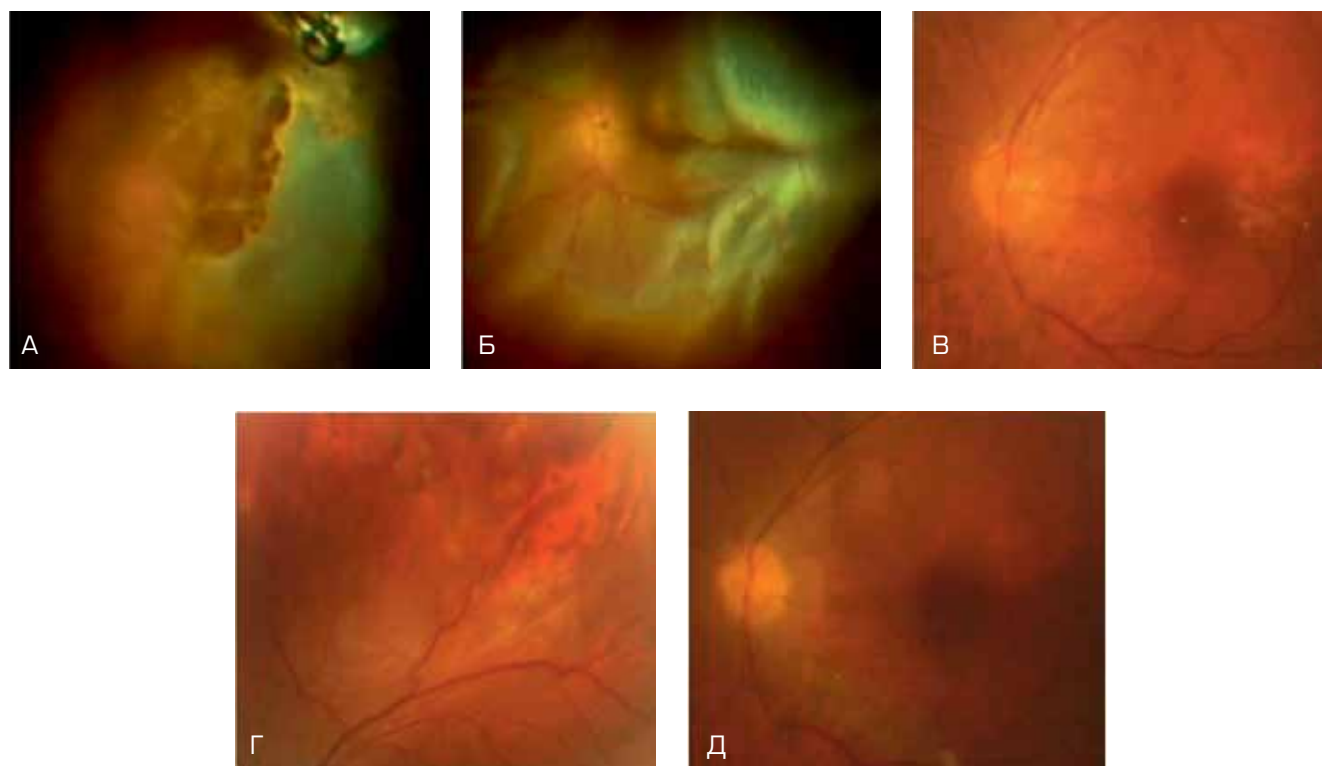


Рис. 2. Пациент И. Диагноз OS: Острый ретинальный некроз, регматогенная отслойка сетчатки. А — периферический некроз сетчатки, разрывы сетчатки, регматогенная отслойка сетчатки; Б — отслойка сетчатки с вовлечением макулярной области; В — центральная область глазного дна через два месяца после витрэктомии с силиконовой тампонадой; Vis с/н = 0,2 ед.; Г — периферическая зона глазного дна через два месяца после витрэктомии с силиконовой тампонадой; Д — центральная область глазного дна через три месяца после удаления силиконового масла; Vis с/н = 0,3 ед.

Fig. 2. Patient I. Diagnosis OS: Acute retinal necrosis, rhegmatogenous retinal detachment. А — peripheral retinal necrosis, retinal tears, rhegmatogenous retinal detachment; Б — retinal detachment involving the macular; В — central zone of the eye fundus two months after vitrectomy with silicone oil tamponade; BCVA = 0,2 in the Golovin-Sivtsev table; Г — peripheral zone of the eye fundus two months after vitrectomy with silicone oil tamponade; Д — central zone of the eye fundus three months after silicone oil removal; BCVA = 0,3 in the Golovin-Sivtsev table

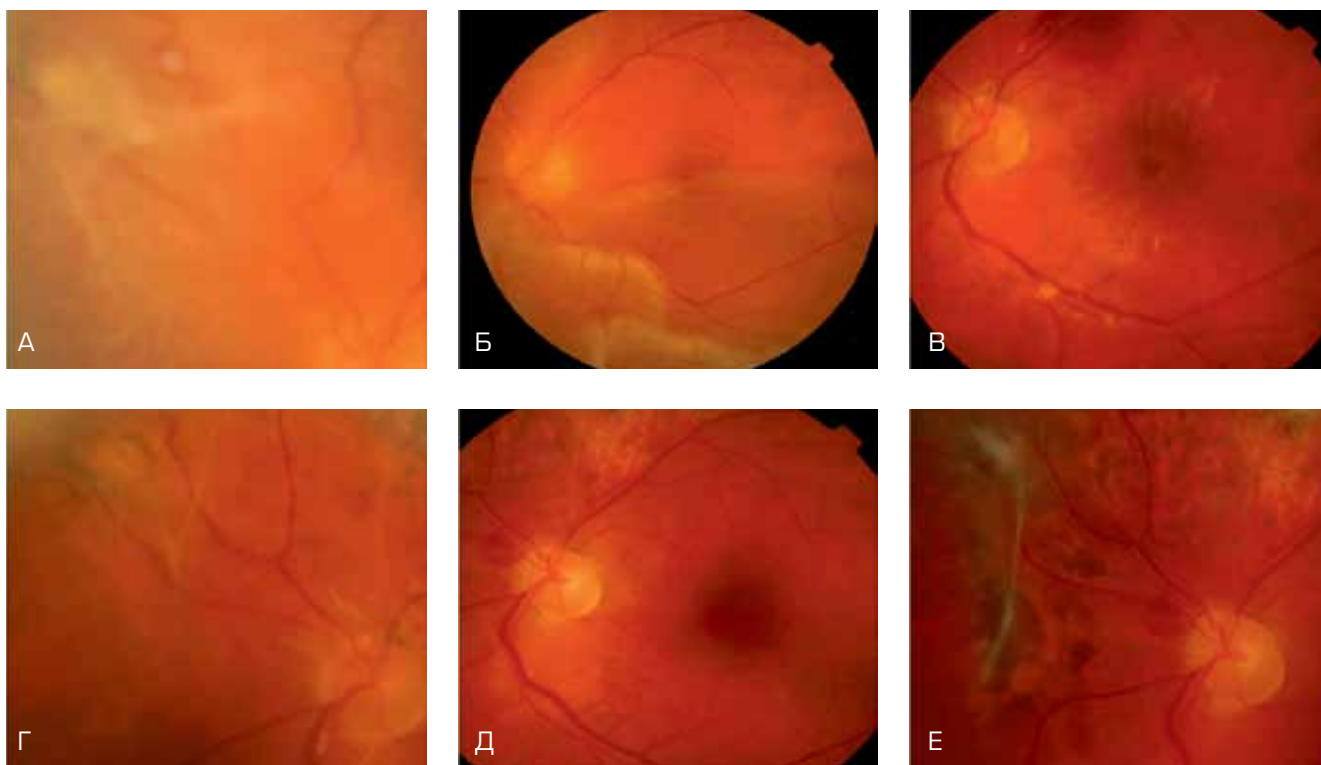


Рис. 3. Пациент Е. Диагноз OS: Острый ретинальный некроз, регматогенная отслойка сетчатки. А — периферический некроз сетчатки, регматогенная отслойка сетчатки; Б — отслойка сетчатки с вовлечением макулярной области; В, Г — состояние после витрэктомии, силиконовая тампонада; Vis с/н = 0,3 ед. Д, Е — состояние после удаления силиконового масла; Vis с/н = 0,6 ед.

Fig. 3. Patient E. Diagnosis OS: Acute retinal necrosis, rhegmatogenous retinal detachment. А — peripheral retinal necrosis, rhegmatogenous retinal detachment. Б — retinal detachment involving the macula. В, Г — eye fundus after vitrectomy, silicone oil tamponade; BCVA = 0,3 in the Golovin-Sivtsev table; Д, Е — Eye fundus after silicone oil removal; BCVA = 0,6 in the Golovin-Sivtsev table

У шести других пациентов, оперированных в срок более месяца после возникновения отслойки сетчатки, острота зрения варьировала от 0,01 до 0,2 ед. Рецидив отслойки сетчатки при силиконовой тампонаде отмечен у одного пациента, в этом случае проведена ревизия полости стекловидного тела с повторной силиконовой тампонадой. Рецидивов увеита или вовлечения в процесс парного глаза при сроке наблюдения от пяти месяцев до двух лет отмечено не было. Три пациента, которым была проведена круговая ретиномия во время витрэктомии, имели силиконовую тампонаду. Удаление силиконового масла не планировалось в связи с гипотонией и риском рецидива отслойки сетчатки, а также риском субатрофии глазного яблока.

Пациенты, у которых была выявлена ДНК микобактерии туберкулеза, обследованы фтизиатром, и им проведена противотуберкулезная терапия в течение 6 мес.

Небольшое количество наблюдаемых случаев предполагает дальнейшее изучение иммунокомпетентных пациентов с отслойкой сетчатки при остром ретинальном некрозе, анализ возможных факторов, приводящих к местной иммунной недостаточности (в том числе, ятрогенных), а также выявление вероятной повышенной вирулентности штаммов вирусов и/или их резистентности к противовирусной терапии.

Выводы

1. При остром ретинальном некрозе вовлекаются преимущественно периферические отделы сетчатки, в то время как центральная область сетчатки, как правило, остаётся интактной.

2. Несмотря на исходную тяжесть отслойки сетчатки, при раннем проведении первичной витрэктомии максимальная острота зрения с коррекцией после удаления силиконового масла достигала 0,3–0,6 ед.

3. Выполнение круговой ретиномии во время проведения витрэктомии на глазах с отслойкой сетчатки и острым ретинальным некрозом не является обязательным; альтернативой может служить периферическая лазеркоагуляция сетчатки во всей зоне некроза с дополнительными двумя рядами лазерных коагулятов в пределах здоровых тканей.

4. Общеизвестной считается вирусная этиология острого ретинального некроза; однако в качестве возбудителя заболевания дополнительно может выступать другой инфекционный агент, в частности, микобактерия туберкулеза, в таком случае речь идет о так называемой, микст-инфекции.

5. Методом ПЦР-диагностики при остром ретинальном некрозе не всегда удастся идентифицировать ДНК-возбудителя в биоптате стекловидного тела, наиболее информативным является исследование биоптата сетчатки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сдобникова С.В. — концепция и дизайн исследования.

Марченко Н.Р. — концепция и дизайн исследования, обработка материала, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Urayama A.Y.N., Sasaki T., Nishiyama Y., Watanabe S., Wakusawa S., Satoh Y., Takahashi K., Takei Y. Unilateral acute uveitis with periarteritis and detachment. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1971;25:607–619.
- Martenet A. "Necrose" retinienne peripherique et decollement retinien total d'origine vasculaire. 5th Congress Soc. Europ. Ophthal. Hambourg, 1976. Enke, Stuttgart, 1978;180–182.
- Culbertson W.W., Blumenkranz M.S., Haines H., Gass D.M., Mitchell K.B., Norton E.W. The acute retinal necrosis syndrome. Part 2: Histopathology and etiology. *Ophthalmology.* 1982;89:1317–1325.
- Culbertson W.W., Blumenkranz M.S., Popose J.S., Stewart J.A., Curtin V.T. Varicella zoster virus is a cause of the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1986;93:559–569.
- Holland G.N. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am. J. Ophthalmol.* 1994;117:663–667.
- Forster D.J., Dugel P.U., Liggett P.E., Rao N.A. Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1990;110:341–348.
- Hillenkamp J., Nolle B., Bruns C., Rautenberg P., Fickenscher H., Roider J. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes. *Ophthalmology.* 2009;116:1971–1975.
- Ishida T., Sugamoto Y., Sugita S., Mochizuki M. Prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2009;53:486–489.
- Pleyer U., Winterhalter S. Diagnostic and therapeutic aspects of herpes virus associated uveitis. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2010;227:407–412.
- Kongyai N., Pathanapitoon K., Sirirungsri W., Kunavisarut P., de Groot-Mijnes JD, Rothova A. Infectious causes of posterior uveitis and panuveitis in Thailand. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Jul;56(4):390–5. doi: 10.1007/s10384-012-0144-5.
- Pleyer U., Metzner S., Hofmann J. Diagnostics and differential diagnosis of acute retinal necrosis. *Ophthalmology.* 2009;106:1074–1082.
- Shah A.M., Oster S.F., Freeman W.R. Viral retinitis after intravitreal triamcinolone injection in patients with predisposing medical comorbidities. *Am. J. Ophthalmol.* 2010;149:433–440. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.019.
- Zghal I., Malek I., Amel C., Soumaya O., Bouguila H., Nacef L. Viral retinitis following intravitreal triamcinolone injection. *J Fr Ophthalmol.* 2013 Sep;36(7):e129–32. doi: 10.1016/j.jfo.2012.08.015.
- Park Y.S., Byeon S.H. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone injection in a patient with central retinal vein occlusion. *Korean J. Ophthalmol.* 2008;22:143–144.
- Tugal-Tutkun I., Araz B., Cagatay A. CMV retinitis after intravitreal triamcinolone acetate injection in a patient with Behcet's uveitis. *Int. Ophthalmol.* 2010;30:591–593.
- Fu E.X., Geraets R.L., Dodds E.M., Echandi L.V., Colombero D., McDonald H.R., Jumper J.M., Cunningham E.T. Jr. Superficial retinal precipitates in patients with syphilitic retinitis. *Retina.* 2010;30:1135–1143.
- Song J.H., Hong Y.T., Kwon O.W. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008;246:1775–1778.
- Muthiah M.N., Michaelides M., Child C.S., Mitchell S.M. Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91:1452–1455. doi: 10.1136/bjo.2007.114884
- Sims J.L., Yeoh J., Stawell R.J. Acute retinal necrosis: a case series with clinical features and treatment outcomes. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2009;37:473–477.
- Kawaguchi T., Spencer D.B., Mochizuki M. Therapy for acute retinal necrosis. *Semin. Ophthalmol.* 2008;23:285–290.
- Tran T.H.C., Cassoux N., Bodaghi B., Lehoang P. Successful treatment with combination of systemic antiviral drugs and intravitreal ganciclovir injections in the management of severe necrotizing herpetic retinitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2003;11:141–144.
- Kim S.J., Lo W.R. Acute retinal necrosis. *Ophthalmology.* 2008;115:1104–1105. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.008.
- King J., Chung M., DiLoreto D.A. A 9 year-old girl with herpes simplex virus type 2 acute retinal necrosis treated with intravitreal foscarnet. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2007;15:395–398.
- Kim S.J., Equi R., Belair M.L., Fine H.F., Dunn J.P. Long-term preservation of vision in progressive outer retinal necrosis treated with combination antiviral drugs and highly active antiretroviral therapy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2007;15:425–427.
- Batisse D., Eliasiewicz M., Zazoun L., Baudrimont M., Pialoux G., Dupont B. Acute retinal necrosis in the course of AIDS: study of 26 cases. *AIDS* 1996;10:55–60.
- Chung H., Kim K.H., Kim J.G., Lee S.Y., Yoon Y.H. Retinal complications in patients with solid organ or bone marrow transplantations. *Transplantation.* 2007;83:694–699.
- Torres T.J.P., Concha V.E., Lopez G.J.P., Cofre G.J. Acute retinal necrosis in an acute leukemia pediatric patient. *Rev. Chil. Infectol.* 2007;24:323–326. doi: org/10.4067/s0716-10182007000400012
- Akpek E.K., Kent C., Jakobiec F., Caliendo A.M., Foster C.S. Bilateral acute retinal necrosis caused by cytomegalovirus in an immunocompromised patient. *Am. J. Ophthalmol.* 1999;127:93–95.
- Christophers J., Clayton K., Craske J., Ward R., Collins P., Trowbridge M., Darby G. Survey of resistance of herpes simplex virus to acyclovir in northwest England. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42:868–872.
- Lewis M.L., Culbertson W.W., Post J.D., Miller D., Kokame G.T., Dix R.D. Herpes simplex virus type 1: a cause of the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1989;96:875–878.
- Morfin F., Thouvenot D. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *J. Clin. Virol.* 2003;26:29–37.
- Tajunisah I., Reddy S.C., Tan L.H. Acute retinal necrosis by cytomegalovirus in an immunocompetent adult: case report and review of the literature. *Int. Ophthalmol.* 2009;29:85–90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ НИИ глазных болезней

Сдобникова Светлана Владиленовна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением сосудистой и витреоретинопатологии

Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ НИИ глазных болезней

Марченко Николай Ростиславович

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии роговицы

Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ НИИ глазных болезней

Троицкая Наталья Александровна

младший научный сотрудник отделения сосудистой и витреоретинопатологии

Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ НИИ глазных болезней

Сурнина Зоя Васильевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории лазерных технологий

ФГБНУ НИИ глазных болезней

Патеев Людмила Сергеевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сосудистой и витреоретинопатологии

Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

Троицкая Н.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, подготовка иллюстраций.
Сурнина З.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, подготовка иллюстраций, редактирование.
Патеев Л.С. — обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций, редактирование.

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases

Sdobnikova Svetlana V.

PhD, the Head of the Department of Vascular and vitreoretinal pathology

Rossolimo St., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases

Marchenko Nikolaj R.

PhD, the Researcher of the Department of Corneal pathology

Rossolimo St., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases

Troitskaia Nataliya A.

Junior Researcher of the Department of Vascular and vitreoretinal pathology

Rossolimo St., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases

Surnina Zoya V.

PhD, Senior Researcher of the Department of Laser technologies laboratory

Rossolimo St., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases

Pateyuk Liudmila S.

PhD, Senior Researcher of the Department of Vascular and vitreoretinal pathology

С.В. Сдобникова, Н.Р. Марченко, Н.А. Троицкая, З.В. Сурнина, Л.С. Патеев

Контактная информация: Троицкая Наталья Александровна tron200572@yandex.ru

Особенности клиники, диагностики и лечения пациентов с отслойкой сетчатки...

Информативность метода спектральной оптической когерентной томографии при задней агрессивной ретинопатии недоношенных



А.В. Терещенко



И.Г. Трифаненкова



Е.В. Ерохина



Ю.А. Сидорова

Калужский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
ул. Святослава Федорова 5, г. Калуга, 248007, Российская федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):240-246

Цель — определить информативность метода спектральной оптической когерентной томографии у пациентов с задней агрессивной ретинопатией недоношенных. **Пациенты и методы.** 32 детям (64 глаза) с задней агрессивной ретинопатией недоношенных с гестационным сроком 26–31 неделя проведена спектральная оптическая когерентная томография с помощью портативного прибора iVue-100 со съемной камерой (Optovue, США). **Результаты.** У детей с задней агрессивной ретинопатией недоношенных на стадии ранних клинических проявлений, помимо признаков, свидетельствующих о незрелости сетчатки, по данным спектральной оптической когерентной томографии выявлялись лишь единичные участки эпиретинальной пролиферации, которые не визуализировались с помощью цифровой ретиноскопии и непрямой бинокулярной офтальмоскопии. При более выраженном процессе у детей с задней агрессивной ретинопатией недоношенных на стадии манифестации определялись множественные зоны эпиретинальной пролиферации в виде «грибовидных» и «хлопьевидных» конгломератов, при этом задняя гиаловидная мембрана имела зоны неравномерного уплотнения. У пациентов с развитой стадией задней агрессивной ретинопатии недоношенных были выявлены еще более грубые структурные нарушения сетчатки и витреоретинального интерфейса. Определялся вал экстраретинальной пролиферации в виде «гребня», а также участки эпиретинальной пролиферации на границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки, которые имели тенденцию к слиянию и образованию массивных гиперрефлексивных комплексов, приподнимающих заднюю гиаловидную мембрану, которая была не только неравномерно уплотнена, но и местами расслоена. **Заключение.** Несмотря на трудоемкость процедуры и сложность ее выполнения, полученные данные имеют особую ценность и информативность, поскольку позволяют не только дополнить клиническую картину, но и объективизировать ее, что способствует выбору оптимальной тактики и совершенствованию дифференцированного подхода к лечению задней агрессивной ретинопатии недоношенных.

Ключевые слова: задняя агрессивная ретинопатия недоношенных, спектральная оптическая когерентная томография

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Ерохина Е.В., Сидорова Ю.А. Информативность метода спектральной оптической когерентной томографии при задней агрессивной ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2017;14(3):240-246. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-240-246

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Informativity of Spectral Optical Coherent Tomography in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, E. V. Erokhina, Yu.A. Sidorova

Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia
St. Svyatoslav Fedorov, 5, Kaluga, 248007, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):240-246

The purpose: to evaluate the informativity of optical coherence tomography in patients with aggressive posterior retinopathy of prematurity. **Patients and methods.** spectral optical coherence tomography using portable device iVue-100 with a removable camera (Optovue, USA) was held in 32 children (64 eyes) with aggressive posterior retinopathy of prematurity with a gestational period

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, E. V. Erokhina, Yu.A. Sidorova

Contact information: Trifanenkova Irina G nauka@mntk.kaluga.ru

Informativity of Spectral Optical Coherent Tomography in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity

26–31 week. **Results.** Children with aggressive posterior retinopathy of prematurity at the stage of early clinical manifestations, in addition to the indication that the immaturity of the retina, according to the spectral optical coherence tomography revealed only a few areas of epiretinal proliferation, which are not visualized with a digital retinoscopy and binocular indirect ophthalmoscopy. When the process is more pronounced in children with retinopathy of prematurity aggressive rear stage manifestation already determined multiple zones epiretinal proliferation as a "mushroom" and "flake" conglomerates with rear zone hyaloid membrane had an uneven seal. Coarser structural disorders of the retina and the vitreoretinal interface have been identified in patients with advanced-stage aggressive posterior retinopathy of prematurity. We determined the shaft extraretinal proliferation as a "comb", as well as portions of epiretinal proliferation on the border of vascularized and avascular retina, which tended to merge, and the formation of massive hyperreflection complexes, lifted back hyaloid membrane, which was not only uneven sealed, but in some places is stratified.

Conclusion. Despite the complexity of the procedure and the complexity of its implementation, the data obtained are particularly valuable and informative because they allow to complement the clinical picture and objectify it. It helps to choose the optimal tactics and improvement of a differentiated approach to the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity.

Keywords: aggressive posterior retinopathy of prematurity, spectral optical coherence tomography.

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Erokhina E. V., Sidorova Yu.A. Informativity of Spectral Optical Coherent Tomography in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):240–246. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-240-246

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (РН) — редкая быстро прогрессирующая и наиболее опасная форма заболевания, возникающая у глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела. Для нее характерна задняя локализация процесса, как правило, в 1-й зоне глазного дна, резкое расширение и извитость сосудов, быстрое развитие экстраретинальной пролиферации без характерного перехода от I к III стадии РН. При отсутствии лечения задней агрессивной РН формируется тотальная отслойка сетчатки [1].

Многообразие клинических проявлений и тяжелое течение задней агрессивной РН требует проведения ранней точной диагностики. Однако применяемые стандартные подходы не позволяют оценить степень тонких структурных изменений витреоретинального интерфейса. Поэтому необходим поиск новых, более информативных методов диагностики, которые помогут детализировать степень патологических изменений при данной патологии.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет получать высококачественные изображения различных структур глаза с микронным разрешением. В последние годы ОКТ широко применяется в диагностике витреоретинальных заболеваний у взрослых.

Возможность более широкого использования ОКТ у детей возникла с появлением спектральной ОКТ высокого разрешения (SD-OCT), в результате чего повысилась не только скорость сканирования, но и значительно улучшилось качество получаемых изображений внутренних структур глаза [2]. Кроме того, в настоящее время появились портативные ОКТ-приборы со съемными камерами, которые позволяют исследовать младенцев в положении лежа на спине с быстрым получением качественного изображения сетчатки и минимальным временем исследования [3].

Существующие на сегодняшний день работы по использованию SD-OCT у детей с РН в большинстве посвящены изучению структурных изменений центральной зоны сетчатки и диска зрительного нерва [2, 4, 5].

Однако выраженные проявления РН наблюдаются и в периферических отделах, в частности, при задней агрессивной РН — в 1-й и задней части 2-й зоны.

Цель — определить информативность метода спектральной оптической когерентной томографии у пациентов с задней агрессивной РН.

Пациенты и методы. В Калужском филиале «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» были обследованы 32 ребенка (64 глаза) с задней агрессивной РН с гестационным сроком 26–31 неделя, которые поступили в клинику на 4–9 неделе жизни (постконцептуальный возраст (ПКВ) — 31–40 недель).

У всех родителей недоношенных младенцев было получено добровольное информированное согласие для проведения комплексного диагностического обследования, включавшего биомикроскопию переднего отрезка глаза, непрямую бинокулярную офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию с использованием ретинальной педиатрической видеосистемы «RetCam-3», цифровую морфометрию сосудов глазного дна с помощью авторской компьютерной программы «ROP-MORPHOMETRY», а также спектральную ОКТ с помощью портативного прибора iVue-100 со съемной камерой (Optovue, США).

Интерпретацию данных проводили в соответствии с ранее разработанной клинко-морфометрической классификацией (А.В. Терещенко с соавт., 2007), которая предусматривает деление каждой стадии активного периода РН на благоприятный и неблагоприятный типы течения в зависимости от объективных критериев прогрессирования или регресса заболевания, включающих морфометрические характеристики сетчатки и ретинальных сосудов — площадь аваскулярной зоны сетчатки, диаметр и извитость сосудов — что является существенным фактором в выборе своевременного адекватного лечения. При этом задняя агрессивная РН имеет только неблагоприятный тип и проходит в своем течении несколько фаз, включая стадию ранних клинических проявлений, стадию манифестации, развитую стадию [6].

Спектральную ОКТ во всех случаях выполняли под ингаляционно-масочным наркозом с использованием севофлурана под контролем анестезиолога-реаниматолога. Исследование проводилось в условиях медикаментозного мидриаза. На глаз младенца устанавливали педиатрический блефаростат, в конъюнктивальную полость ежеминутно закапывали увлажнители. Младенец лежал на спине. У изголовья ребенка находился врач-исследователь со съемной ОКТ-камерой. Для получения качественных изображений врач-ассистент отводил глаз ребенка в крайнее положение с помощью склерального пинцета. При этом портативная камера ориентировалась перпендикулярно исследуемым структурам глаза.

В данной работе мы исследовали макулярную область сетчатки, а также всю 1-ю зону и заднюю часть 2-й зоны. Особое внимание было уделено границе васкуляризированной и аваскулярной зон сетчатки.

Учитывая сложность проведения ОКТ у младенцев вследствие небольшого размера глазного яблока, нестабильного положения глаза во время нахождения ребенка в наркозе, а также наличия ингаляционной маски на лице, нами было проведено детальное исследование сетчатки в височном, верхне-височном и нижне-височном сегментах, так как глазное яблоко младенца легче ротировать именно в этих направлениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования были выявлены специфические морфологические изменения на различных стадиях задней агрессивной РН.

Так, у 6-ти детей (12 глаз) с диагностированной вышеописанными методами стадией ранних клинических проявлений задней агрессивной РН (рис. 1а) в ходе проведения SD-ОКТ в макулярной области сетчатки определялась сглаженность фовеального профиля. Дифференцировались 6 слоев: слой ганглиозных клеток, внутренний плексиформный, внутренний ядерный,

наружный плексиформный и наружный ядерный слой, а также комплекс РПЭ + мембрана Бруха. Миеоидная и эллипсоидная зона, а также наружная пограничная мембрана не определялись. Толщина наружного ядерного слоя была существенно снижена по сравнению с данным показателем у доношенных детей. Вышеперечисленные изменения свидетельствовали о незрелости сетчатки. Кроме того, по ходу сосудистых аркад отмечалось увеличение рефлективности внутренних слоев сетчатки за счет ишемического отека (рис. 1б). В 4-х случаях (4 глаза) на границе васкуляризированной и аваскулярной зоны в верхне-височном и нижне-височном сегментах были выявлены единичные участки эпиретинальной пролиферации в виде грибовидных образований низкой рефлективности высотой от 32 до 45 мкм с узким основанием (от 26 до 50 мкм) (рис. 1в), которые не визуализировались с помощью цифровой ретиноскопии и непрямой бинокулярной офтальмоскопии.

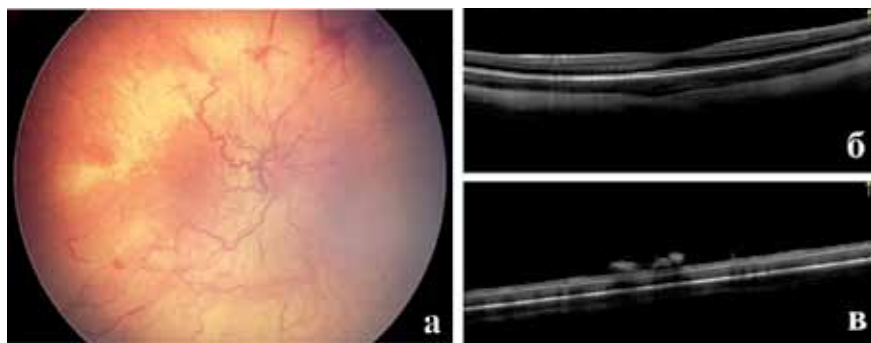


Рис. 1. Стадия ранних клинических проявлений задней агрессивной РН: а) фотография глазного дна; б) изображение спектральной ОКТ: незрелая макулярная область, увеличение рефлективности внутренних слоев сетчатки за счет ишемического отека; в) участки локальной эпиретинальной пролиферации в виде грибовидных конгломератов с узким основанием на границе васкуляризированной и аваскулярной зон сетчатки

Fig. 1. Early clinical manifestations of aggressive posterior ROP: a) fundus photography; б) image spectral domain OCT: an immature macular region, the increased reflectivity of the inner retinal layers due to ischemic edema; в) the local area of epiretinal proliferation in the form of a mushroom-shaped conglomerates with a narrow base on the border of the retina vascularized and avascular zones

У 12-ти детей (24 глаза) с более выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН (стадия манифестации) (рис. 2а) при проведении SD-ОКТ наблюдались изменения, характерные для незрелой сетчатки, соответствовавшие выявленным в 1-й исследованной группе. Помимо этого, определялись участки неравномерного уплотнения внутренней пограничной мембраны (ВПМ) в макулярной области. В 8-ми случаях в пределах фовеа были выявлены зоны эпиретинального фиброза, при этом толщина сетчатки была увеличена за счет кистозного отека до 275–296 мкм (рис. 2б). В 2-х случаях, несмотря на наличие кистозного отека сетчатки, сохранялась фовеальная депрессия. У всех детей наблюдалось расширение ретинальных сосудов и их проминенция над поверхностью сетчатки на высоту до 38 мкм (рис. 2в). Во всех исследуемых глазах на границе васкуляризированной и аваскулярной зоны сетчатки определялись множественные зоны эпиретинальной пролиферации в виде «грибовидных» (рис. 2г) и «хлопьевидных» конгломератов неоднородной оптической плотности, расположенных на поверхности сетчатки, высотой от 58 до 144 мкм и шириной основания от 121 до 295 мкм. Участки эпиретинальной неоваскуляризации во всех случаях приподнимали заднюю гиалоидную мембрану (ЗГМ) стекловидного тела (СТ), которая имела зоны неравномерного уплотнения (рис. 2д). Данный факт свидетельствует о том, что уже на ранних стадиях заболевания СТ вовлечено в патологический процесс.

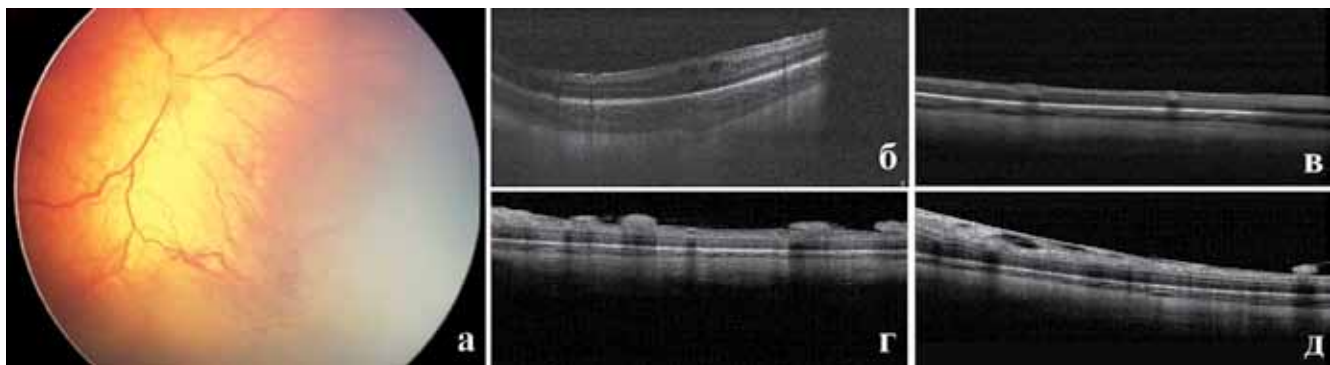


Рис. 2. Стадия манифестации задней агрессивной РН: а) фотография глазного дна; б) изображения спектральной ОКТ: эпиретинальная мембрана с фокальным кистозным отеком сетчатки; в) расширенные ретинальные сосуды, проминирующие над поверхностью сетчатки; г) участки эпиретинальной пролиферации в виде оптически неоднородных грибовидных образований на поверхности сетчатки с широким и узким основанием; д) зоны эпиретинальной пролиферации в виде образований неоднородной оптической плотности на поверхности сетчатки, приподнимающих ЗГМ, которая имеет участки неравномерного уплотнения

Fig. 2. Stage manifestations of aggressive posterior ROP: a) fundus photography; б) image spectral domain OCT: epiretinal membrane with focal cystic edema of the retina; в) dilated retinal vessels, prominentia above the surface of the retina; г) areas of epiretinal proliferation in the form of optically heterogeneous of mushroom-shaped formations on the surface of the retina with a wide and a narrow base; д) the area of epiretinal proliferation in formations of nonuniform optical density on the surface of the retina, raise the rear hyaloid membrane which has areas of uneven compaction

На глазах с развитой стадией задней агрессивной РН (рис. 3а) (14 недоношенных младенцев, 28 глаз) метод спектральной ОКТ позволил получить разнообразные томографические данные. Так, у 6-ти недоношенных младенцев (12 глаз) на фоне признаков незрелости макулярной зоны сетчатки выявлялось неравномерное уплотнение ВПМ и единичные участки эпиретинальной пролиферации в пределах макулярной области в виде плоских (высотой до 45 мкм) с узким основанием (шириной до 50 мкм) низкорелективных конгломератов. Толщина сетчатки в пределах фовеа была увеличена за счет диффузного отека до 275–285 мкм, при этом сохранялась фовеальная депрессия. Магистральные сосуды сетчатки были расширены и проминировали над поверхностью сетчатки на высоту до 45 мкм. У всех детей данной группы в височных сегментах определялся вал

экстраретинальной пролиферации в виде локального утолщения сетчатки до 296–355 мкм с зоной экстраретинальной пролиферации на вершине в виде «гребня» высотой от 135 до 214 мкм (рис. 3б). Помимо этого, во всех сегментах на границе васкуляризированной и аваскулярной зоны сетчатки определялись эпиретинальные неоваскулярные комплексы в виде множественных скоплений неоднородной оптической плотности конгломератов «грибовидной» формы высотой от 126 до 254 мкм, распространяющихся над поверхностью сетчатки. Зоны эпиретинальной пролиферации на данной стадии имели тенденцию к слиянию и образованию массивных плоскостных гиперрефлективных комплексов (с шириной основания до 1320 мкм), приподнимающих ЗГМ (рис. 3в), которая была не только неравномерно уплотнена, но также имела участки расслоения (рис. 3г).

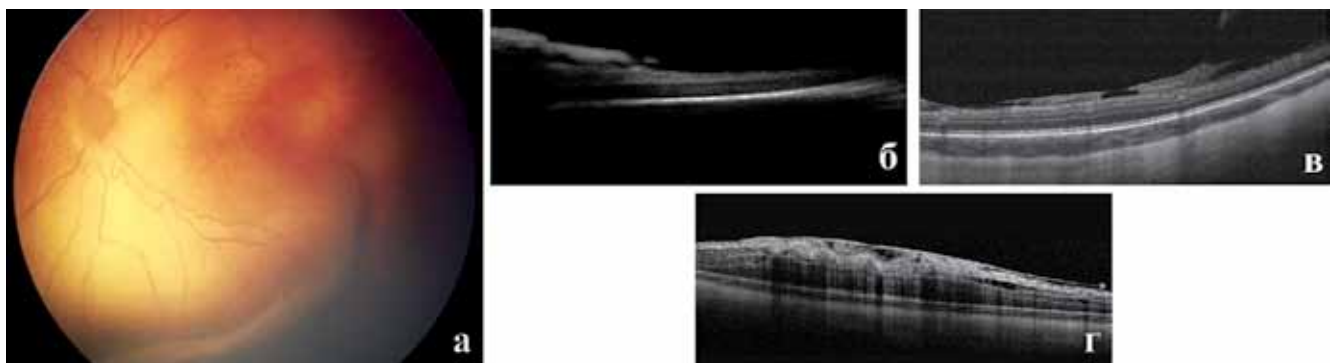


Рис. 3. Развитая стадия задней агрессивной РН: а) фотография глазного дна; б) изображение спектральной ОКТ: зона плоскостной эпиретинальной пролиферации в виде оптически плотной мембраны перед валом ЭРП; в) сливные зоны эпиретинальной пролиферации в виде плоскостных гиперрефлективных мембран на поверхности сетчатки, приподнимающих ЗГМ с участками ее неравномерного уплотнения; г) сливная эпиретинальная пролиферация в виде мембран на поверхности сетчатки, имеющих неоднородную оптическую плотность и приподнимающих неравномерно уплотненную ЗГМ с участками расслоения, зоны тракционного ретиношизиса

Fig. 3. The advanced stage of aggressive posterior ROP: a) fundus photography; б) image spectral domain OCT: a planar area of epiretinal proliferation in the form of an optically dense membrane to the shaft epiretinal proliferation; в) the drain area of epiretinal proliferation in the form of a planar hyperreflection membranes on the surface of the retina, raise the rear hyaloid membrane with portions of its uneven seal; г) drain epiretinal proliferation in the form of membranes on the surface of the retina with heterogeneous optical density and lift unevenly compacted back hyaloid membrane with areas of delamination, areas of tractional retinoschisis

У 8-ми младенцев (16 глаз) по данным SD-OCT выявлялись наиболее грубые структурные нарушения сетчатки и витреоретинального интерфейса, как в макулярной области, так и на границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки. В пределах фовеальной области диагностировался различной степени выраженности отек сетчатки. У 4-х младенцев (8 глаз) определялся диффузный отек сетчатки с сохранением фовеальной депрессии и увеличением толщины сетчатки до 285–292 мкм, в 8-х случаях отек сетчатки имел кистозный характер с увеличением толщины сетчатки до 290–310 мкм, фовеальная ямка не дифференцировалась (рис. 4а). Сосуды сетчатки были расширены, полнокровны, проминировали над поверхностью сетчатки на высоту до 54 мкм. Определялся «пилообразный» контур витреоретинального интерфейса в макулярной области за счет вазодилатации и выраженной извитости ретинальных сосудов. У всех детей определялся высокий вал экстраретинальной пролиферации в виде локального утолщения сетчатки до 485–678 мкм с гиперрефлективной тканью на вершине в виде «гребня»

высотой до 165–345 мкм во всех исследуемых сегментах.

Во всех случаях была выявлена различная степень выраженности ретино-витреальной неоваскуляризации как в проекции вала пролиферации, так и перед ним в пределах васкуляризированной сетчатки. На 8-и глазах определялись зоны плоскостной сливной эпиретинальной пролиферации с неравномерным увеличением ее толщины и рефлективности и с зонами локальной ретино-витреальной пролиферации. В 8-и случаях было выявлено прорастание неоваскулярных комплексов в виде «щётки», распространяющихся по ЗГМ в полость СТ с формированием на его поверхности множественных высокорективных конгломератов, проминирующих на высоту до 400 мкм. В 4-х случаях пролифераты на поверхности ЗГМ имели тенденцию к слиянию. ЗГМ во всех случаях была утолщена от 20 до 55 мкм и имела высокую оптическую плотность. В области образования ретино-витреальной пролиферации формировались участки локальной тракции сетчатки с зонами тракционного ретиношизиса (рис. 4б).

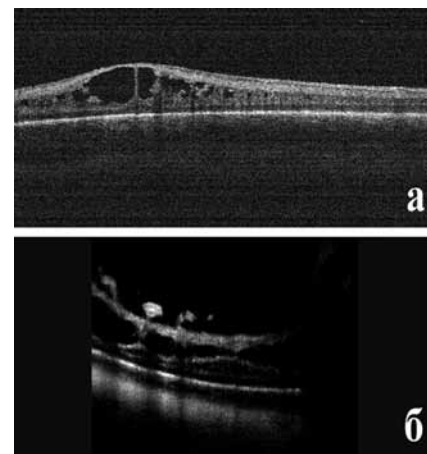


Рис. 4. Изображения грубых структурных нарушений сетчатки и витреоретинального интерфейса при задней агрессивной РН по данным спектральной ОКТ: а) уплотнение ВПМ, кистозный отек сетчатки, б) ретиновитреальная пролиферация с разрастанием неоваскулярных комплексов по утолщенной и оптически плотной ЗГМ в виде щеток, участки тракционного ретиношизиса

Fig. 4. Image severe structural changes of the retina and vitreoretinal interface at the rear aggressive RN according to the spectral OCT: a) the seal of the inner limiting membrane, cystic retinal edema b) retinovitreal proliferation with the growth of neovascular complexes in the thickened and dense optical rear hyaloid membrane in the form of brushes, areas of tractional retinoschisis

Полученные результаты позволяют дополнить и детализировать клинко-морфометрическую классификацию задней агрессивной РН данными спектральной ОКТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Спектральная ОКТ (SD-OCT) является высокоточным исследованием, которое широко используется в диагностике и мониторинге заболеваний сетчатки у взрослых.

В педиатрической практике применение SD-OCT находится в стадии развития, ограничиваясь, в основном, оценкой нормального и аномального развития фовеальной зоны и выявлением субклинической патологии, такой как эпиретинальные мембраны и преретинальная ткань [7].

При ретинопатии недоношенных SD-OCT применяют в основном для исследования центральной зоны сетчатки (макулярная область, зрительный нерв, слой ретинальных нервных волокон) [7–10]. Так, Gursoy H. и др. [3] изучали данные SD-OCT у 72 недоношенных с гестационным сроком менее 37 недель без РН и с различными стадиями РН, при этом некоторым пациентам

была проведена ЛКС по показаниям. Авторы пришли к выводу, что толщина сетчатки в фовеа и отсутствие правильного фовеального профиля напрямую связаны с тяжестью РН.

В работе Erol M., Ozdemir O., Coban D. при изучении состояния макулярной зоны у недоношенных с РН (126 глаз) со средним гестационным возрастом $30,9 \pm 2,7$ недель и средней массой тела при рождении 1609 ± 477 г выявлено развитие кистозного макулярного отека, причем тяжесть и частота его формирования росла с увеличением стадии РН (46,3% на I, 57,1% — на II, и 87,5% — на III стадии) [4].

Park K. и Oh S. в исследовании на 50 недоношенных детях, 20-ти из которых была проведена ЛКС по поводу РН, и на 58 доношенных детях установили, что в среднем толщина слоя ретинальных нервных волокон (РНВ) к носу и сверху от диска зрительного нерва меньше, чем у недоношенных детей. При этом толщина слоя РНВ с назальной стороны находится в обратной зависимости от стадии РН [11].

Tong A. с соавт. методом SD-OCT изучали развитие зрительного нерва у недоношенных из группы риска развития РН (44 младенца) и доношенных (52 младенца) де-

тей. Они установили, что размеры зрительного нерва у доношенных детей превышают таковые у недоношенных с риском развития РН, что может иметь определенную корреляцию с патологией центральной нервной системы у преждевременно рожденных детей [5].

Помимо диагностики, SD-OCT используют для оценки результатов лечения РН. Так, Erol M. с соавт. сообщают, что у пациентов с РН 1 типа (10 детей, 20 глаз) интравитреальное введение ранибизумаба обеспечивает стойкий регресс заболевания, макулярный отек полностью исчезает к 2-м месяцам после терапии [12].

Изучение состояния фовеа у пациентов с РН 1 типа (15 детей, 30 глаз) до и после ЛКС показало, что толщина сетчатки в фовеа остается неизменной и сопоставима по значениям с таковой у недоношенных без РН [13].

Muni R. с соавт. провели SD-OCT у 3-х пациентов с прогрессированием РН после ЛКС. Исследование показало наличие тракционного ретиношизиса. Авторы пришли к выводу, что данные SD-OCT могут расширить представления о взаимодействии сетчатки, СТ, вала пролиферации у пациентов с прогрессированием РН, что обеспечит более раннее выявление участков отслойки сетчатки и ретиношизиса [14].

Ряд работ посвящен изучению состояния сетчатки у детей дошкольного и школьного возраста, перенесших РН. Chen Y., Lien R., Chiang M. с соавт. сообщили, что структурные нарушения в наружной сетчатке, выявляемые в возрасте от 4 до 16 лет, характерны для детей, перенесших стадии заболевания, требующие лечения, а также для леченных детей по поводу РН, по сравнению с детьми, у которых произошел самопроизвольный регресс РН, с недоношенными без РН и доношенными детьми [15].

Villegas V. с соавт. представили результаты исследования методом SD-OCT у детей в возрасте от 2 до 18 лет, перенесших РН. Установлено, что у таких пациентов чаще отмечаются морфологические изменения в макуле (ретенция внутренних слоев сетчатки, отсутствие фовальной депрессии). При этом указанные структурные изменения не всегда коррелируют с остротой зрения [16].

Исследования по использованию SD-OCT у детей с задней агрессивной РН единичны и проведены в нескольких клинических случаях [17].

В нашей работе представлены результаты SD-OCT обследования 32-х детей с задней агрессивной РН. Выявлены множественные томографические признаки заболевания, отличающиеся большим разнообразием в зависимости от тяжести течения патологического процесса.

Так, у детей с задней агрессивной РН на стадии ранних клинических проявлений, помимо признаков, свидетельствующих о незрелости сетчатки, по данным спектральной ОКТ выявлялись лишь единичные участки эпиретинальной пролиферации, которые не визуализировались с помощью цифровой ретиноскопии и прямой бинокулярной офтальмоскопии.

При более выраженном процессе у детей с задней агрессивной РН на стадии манифестации определялись уже множественные зоны эпиретинальной пролиферации в виде «грибовидных» и «хлопьевидных» конгломератов, при этом ЗГМ имела зоны неравномерного уплотнения.

У пациентов с развитой стадией задней агрессивной РН были выявлены еще более грубые структурные нарушения сетчатки и витреоретинального интерфейса. Определялся вал экстраретинальной пролиферации в виде «гребня», а также участки эпиретинальной пролиферации на границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки, которые имели тенденцию к слиянию и образованию массивных гиперрефлективных комплексов, приподнимающих ЗГМ, которая была не только неравномерно уплотнена, но и местами расслоена.

Следует отметить, что описанные структурные изменения не поддаются выявлению стандартными методами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение спектральной ОКТ у пациентов с задней агрессивной РН позволило выявить широкое многообразие томографических признаков, не доступных другим диагностическим методикам, и детализировать клинико-морфометрическую классификацию задней агрессивной РН томографическими данными.

Несмотря на трудоемкость процедуры и сложность ее выполнения, полученные данные имеют особую ценность и информативность, поскольку позволяют не только дополнить клиническую картину, но и объективизировать ее, что способствует выбору оптимальной тактики и совершенствованию дифференцированного подхода к лечению задней агрессивной РН.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Терещенко А.В. — концепция и дизайн исследования;
Трифаненкова И.Г. — концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала;
Ерохина Е.В. — сбор и обработка материала; написание текста;
Сидорова Ю.А. — написание текста; подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Zhang W, Chen C. Research advances in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*.2014;16(7):769-773.
- Baker P, Tasman W. Optical coherence tomography imaging of the fovea in retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*.2010;41(2):201-206. DOI: 10.3928/15428877-20100303-08.
- Gursoy H, Bilgeç M, Erol N. The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016;36(4):591-600. DOI: 10.1007/s10792-016-0176-9.
- Erol M, Ozdemir O, Coban D. Macular findings obtained by spectral domain optical coherence tomography in retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol*. 2014;2014:653-658. DOI: 10.1155/2014/468653.
- Tong A, El-Dairi M, Maldonado R. Evaluation of optic nerve development in preterm and term infants using handheld spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*.2014;121(9):1818-1826. DOI: 10.1016/j.optha.2014.03.020
- Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Трифаненкова И.Г. Классификация задней агрессивной ретинопатии недоношенных, основанная на клинических и морфометрических критериях. *Офтальмология*.2012;2:29-32. [Tereshchenko A.V., Belyy Yu. A., Tereshchenkova M. S., Trifanenkova I. G. Classification of aggressive posterior retinopathy of prematurity, based on clinical and morphological criteria. *Ophthalmology in Russia=Oftalmologiya*. 2012; 2: 29-32. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2012-2-29-32>
- Vinekar A., Mangalesh S., Jayadev C. Retinal Imaging of Infants on Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Biomed Res Int*.2015;2015:782-790. DOI: 10.1155/2015/782420.
- Катаргина Л.А., Рудницкая Я.Л., Коголева Л.В., Рябцев Д.И. Формирование макулы у детей с ретинопатией недоношенных по данным оптической когерентной томографии. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;4(4):30-33. [Katargina L. A., Rudnitskaya Ya. L., Kogoleva L. V., Ryabtsev D. I. The formation of the macula in children with retinopathy of prematurity according to optical coherence tomography. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2011; 4 (4)6: 30-33. (In Russ.)].
- Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Оптическая когерентная томография у детей с ранними стадиями активной ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*.2005;4:48-51. [Tereshchenko A.V., Belyy Yu. A., Trifanenkova I. G. Optical coherence tomography in children with early stages of active retinopathy of prematurity. *Ophthalmosurgery = Oftalmokhirurgiya*. 2005; 4: 48-51. (In Russ.)].
- Vinekar A., Avadhani K., Sivakumar M. Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2015;52(8):5183-5188. DOI: 10.1167/iovs.10-7155.
- Park K., Oh S. Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*.2015;29(12):1594-1602. DOI: 10.1038/eye.2015.166
- Erol M., Coban D., Özdemir Ö. Spectral-Domain OCT Analyses of Macular Changes After Ranibizumab Therapy for Type 1 Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*.2015;52(3):152-158. DOI: 10.3928/01913913-20150326-12.
- Narang S., Singh A., Jain S. Optical coherence tomography of fovea before and after laser treatment in retinopathy of prematurity. *Middle East Afr J Ophthalmol*.2014;21(4):302-306. DOI: 10.4103/0974-9233.194078
- Muni R., Kohly R., Charonis A., Lee T. Retinoschisis detected with handheld spectral-domain optical coherence tomography in neonates with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(1):57-62. DOI: 10.1001/archophthol.2009.361.
- Chen Y., Lien R., Chiang M. Outer Retinal Structural Alteration and Segmentation Errors in Optical Coherence Tomography Imaging in Patients With a History of Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*.2016;166:169-180. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.03.030.
- Villegas V., Capó H., Cavuoto K. Foveal structure-function correlation in children with history of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*.2014;158(3):508-512. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.05.017.
- Vinekar A., Sivakumar M., Shetty R. A novel technique using spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis, SD-OCT+HRA) to image supine non-anaesthetized infants: utility demonstrated in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*.2010;24(2):379-382. DOI: 10.1038/eye.2009.313.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калужский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
Терещенко Александр Владимирович
доктор медицинских наук, директор
ул. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

Калужский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
Трифаненкова Ирина Георгиевна
кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе
ул. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

Калужский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
Ерохина Елена Владимировна
врач-офтальмолог
ул. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

Калужский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
Сидорова Юлия Александровна
врач-офтальмолог
ул. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov»
Tereshchenko Alexander V.
MD, Director
Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russia

Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov»
Trifanenkova Irina G.
MD, Deputy Director
Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russia

Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov»
Erokhina Elena V.
Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russia
ophthalmologist

Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov»
Sidorova Yuliya A.
ophthalmologist
Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russia

Иммунотоморфологические особенности идиопатической эпиретинальной мембраны, осложненной ламеллярным макулярным разрывом

У.Р. Алтынбаев¹А.И. Лебедева²

¹Медино-санитарная часть ОАО «Татнефть»
ул. Радищева 67, г. Альметьевск, 423450, Республика Татарстан

²ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России
ул. Р.Зорге, 67\1, г. Уфа, 450075, Республика Башкортостан

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):247–250

Цель: Сравнительная морфологическая характеристика и оценка цитокинового профиля идиопатических эпиретинальных мембран (ЭРМ), осложненных ламеллярным макулярным разрывом. **Материалы и методы.** Иммуногистохимическое исследование 15 фрагментов ЭРМ, удаленных во время проведения витрэктомии, включало определение реакции на антигены фибронектина, ламинина, глиального фибриллярного кислого белка. Все образцы мембран были распределены на две группы: 1 группу составили 8 ЭРМ, которые клинически не сочетались с дефектами на сетчатке, во II группу вошли 7 ЭРМ, осложненных ламеллярным макулярным разрывом. **Результаты.** ЭРМ в I группе представляли собой коллагенсодержащие мембраны толщиной от 2,1±0,7 до 4,4±1,4 мкм, инфильтрированные радиальными глиоцитами, единичными фибробластическими клетками. Для мембран была характерна положительная реакция на глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и преимущественно отрицательная реакция (62,7%) на фибронектин, ламинин. ЭРМ во II группе отличались большей толщиной, которая находилась в диапазоне от 6,03±1,6 до 7,56±1,02 мкм, высокой плотностью клеток: радиальных глиоцитов, клеток фибробластического ряда (фибробласты, ламинациты, миофибробласты) и гиалоцитов. Иммуногистохимически осложненные ЭРМ имели положительное иммунофенотипирование к антигенам против белков адгезии фибронектина, ламинина, GFAP, наряду с выраженной фибробластической и макрофагальной инфильтрацией. **Заключение:** идиопатическая эпиретинальная мембрана, осложненная ламеллярным макулярным разрывом, характеризуется увеличенной толщиной, выраженной инфильтрацией радиальными глиоцитами, клетками фибробластического ряда (фибробласты, ламинациты, миофибробласты) и гиалоцитами. Сопоставимая положительная реакция данных мембран на фибронектин, ламинин и GFAP может означать участие данных цитокинов в развитии и прогрессировании нейродегенеративного процесса. Накопление коллагеновых волокон и миофибробластов может способствовать усилению контракции и снижению эластических свойств ЭРМ с последующим развитием тангенциальных трещин и разрыва сетчатки.

Ключевые слова: идиопатическая эпиретинальная мембрана, ламеллярный макулярный разрыв, фибронектин, ламинин, глиальный фибриллярный кислый белок

Для цитирования: Алтынбаев У.Р., Лебедева А.И. Иммунотоморфологические особенности идиопатической эпиретинальной мембраны, осложненной ламеллярным макулярным разрывом. *Офтальмология*. 2017;14(3):247–250. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-247-250

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Immunomorphological Features of Idiopathic Epiretinal Membranes Complicated by Lamellar Macular Hole

U.R. Altynbaev¹, A.I. Lebedeva²

¹Medical Centre "Tatneft"
Radishcheva Str. 67, Almetjevsk, 423450, Republic of Tatarstan

²Russian Eye and Plastic Surgery Center
Zorge str., 67\1, 450075, Ufa, Republic of Bashkortostan

У.Р. Алтынбаев, А.И. Лебедева

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):247–250**

Objective: Comparative morphological characteristic and evaluation of cytokine profile of idiopathic epiretinal membrane (ERM), complicated lamellar macular hole. **Materials and Methods:** Immunohistochemical study of 15 ERM removed during vitrectomy included the definition of responses to antigens fibronectin, laminin, glial fibrillary acidic protein. All membrane samples were divided into two groups: I group consisted of 8 ERM, which wasn't clinically combined with retina defects, the II group included 7 ERM complicated lamellar macular hole. **Results:** ERM in group I were a collagen-membrane with a thickness from $2,1 \pm 0,7$ to $4,4 \pm 1,4$ μm , infiltrated radial glial cells, isolated fibroblastic cells. For membranes was characterized by a positive reaction to GFAP and largely negative reaction (62.7%) on fibronectin, laminin. ERM in group II were more thick, which was in the range from $6,03 \pm 1,6$ to $7,56 \pm 1,02$ μm , high cell density: radial glial cells, cells of fibroblast series (fibroblasts laminocity, myofibroblasts) and hyalocity. Immunohistochemistry complicated ERM had a positive immunophenotyping antigens against adhesion protein fibronectin, laminin, of GFAP along with a pronounced fibroblastic and macrophage infiltration. **Conclusion:** ERM complicated lamellar macular hole, characterized by an increased thickness, marked infiltration of radial glial cells, cells of fibroblast series (fibroblasts laminocity, myofibroblasts) and hyalocity. The positive response comparable ERM complicated lamellar macular hole on fibronectin, laminin and GFAP could mean cytokines involved into development and progression of neurodegenerative process. The accumulation of collagen fibers and myofibroblasts may help to strengthen the contractions and reduce the elastic properties of ERM, with the subsequent development of the tangential tractions and retinal tear.

Keywords: idiopathic epiretinal membrane, lamellar macular hole, fibronectin, laminin, glial fibrillary acidic protein.

For citation: Altynbaev U.R., Lebedeva A.I. Immunomorphological Features of Idiopathic Epiretinal Membranes Complicated by Lamellar Macular Hole. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):247–250. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-247-250

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Знания о патогенетических механизмах формирования эпиретинальной мембраны (ЭРМ) до сих пор остаются противоречивыми. Развитие первичной ЭРМ происходит в результате миграции и пролиферации глиальных клеток из дефектов внутренней пограничной мембраны (ВПМ) сетчатки, которые образуются при патологической задней отслойке стекловидного тела (СТ) [1]. В 28,6% случаев отмечается прогрессирующее течение ЭРМ, нередко с формированием ламеллярного разрыва сетчатки. В развитии подобных осложнений не исключается роль гликопротеинов фибронектина и ламинина [2,3,4], которые обеспечивают морфологическую взаимосвязь СТ и сетчатки. Так, в единичных исследованиях указывается на обнаружение фибронектина в эпиретинальных и субретинальных мембранах [5]. Однако имеющиеся сведения не дают полного представления о механизме развития ЭРМ и не раскрывают значимость гликопротеинов стекловидного тела в прогрессировании нейродегенеративного процесса.

Цель: сравнительная клинко-морфологическая характеристика с определением цитокинового профиля идиопатических ЭРМ, осложненных ламеллярным разрывом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования было использовано 15 фрагментов ЭРМ, удаленных во время проведения витрэктомии. Все образцы мембран были распределены на две группы: I группу составили 8 ЭРМ, которые клинически не сочетались с дефектами на сетчатке, во II группу вошли 7 ЭРМ, которым клинически сопутствовал ламеллярный разрыв сетчатки.

Фрагменты мембран фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в пара-

фин по общепринятой методике. Гистологические срезы готовили с использованием микротомы LEICA RM 2145 (Германия), окрашивали гематоксилином и эозином по Маллори. Для иммуногистохимических исследований парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первых антител применяли: фибронектин в разведении 1:100 (номер по каталогу sc 8422), ламинин в разведении 1:100 (номер по каталогу sc 6018), GFAP в разведении 1:300 (номер по каталогу sc 33673) (SantaCruzBiotechnology, США). Для окрашивания использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции выполняли при окрашивании срезов без первых антител. Исследование и визуализацию препаратов проводили с применением светового микроскопа AxioImager Z1, оснащенного фотонасадкой ProgRes C3 и программой анализа изображений Axiovision (Carl Zeiss, Германия). Морфометрию объектов выполняли при увеличении X1000 с иммерсией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭРМ в I группе (без разрыва сетчатки) представляли собой удлиненную лентообразную волокнистую структуру, которая образовывала многочисленные складки, направленные в сторону витреальной полости. Средняя толщина мембран варьировала от $2,1 \pm 0,7$ до $4,4 \pm 1,4$ мкм. Витреальная поверхность мембран выглядела ворсинчатой на всем ее протяжении и не содержала клеток. На витреальной стороне мембраны были расположены клетки радиальной глии сетчатки (Мюллеровы клетки), которые располагались как в виде монослоя, так и образовывали массивные скопления. Промежутков между ними не было. Обращало на себя внимание, что чем массивнее скопления радиальных глиоцитов, тем интенсивнее была складчатость мембраны в этой области. В толще самой

мембраны зафиксированы фибробластические клетки с удлинённым веретеновидным ядром — ламинициты. Они были плотно припаяны к мембране и встречались в единичном количестве (Рис. 1). Исходя из того, что уровень складчатости ЭРМ прямо коррелирует с количеством радиальных глиоцитов, можно предположить, что клетки нейроглии выступают в роли провоцирующего фактора за счёт экспрессии определенного спектра цитокинов. Фибробластические клетки практически отсутствовали или выявлялись в единичном количестве, что ставило под сомнение их индуцирующую активность. ЭРМ интенсивно окрашивалась по Маллори в синий цвет, характерный для волокон коллагена, вероятно, за счёт его синтеза ламиницитами. При окраске по Вейгерту с целью выявления белка эластина реакция во всех случаях была отрицательной. Наличие плотных коллагеновых волокон и отсутствие эластина свидетельствовало о низкой степени растяжимости и тракционных свойствах ЭРМ.

При исследовании GFAP обнаружено, что данный цитокин не определялся в самой мембране и располагался в цитоплазме клеток, расположенных на ее поверхности, а также интенсивно экспрессировался клетками нейроглии — радиальными глиоцитами во всех исследованных образцах (Рис.2). При иммуногистохимическом выявлении фибронектина и ламинина реакция ткани в большинстве случаев (62,5%) была отрицательной.

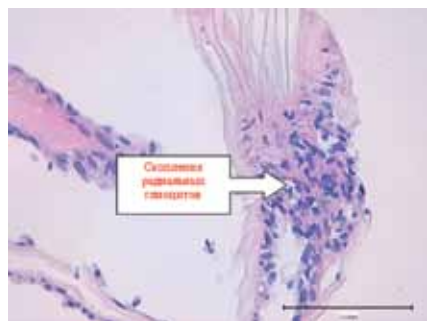


Рис. 1. Структура ЭРМ. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Structure of ERM. Coloring by hematoxylin and eosine

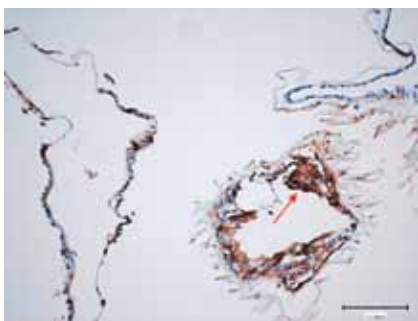


Рис. 2. Структура ЭРМ в I группе. Интенсивная реакция на GFAP радиальными глиоцитами сетчатки (коричневый цвет). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления GFAP с докраской гематоксилином

Fig. 2. Structure of ERM of the I group. The intense reaction to GFAP radial glial cells of the retina (brown color). Indirect immunoperoxidase method for detecting GFAP are stained with hematoxylin

При морфологическом исследовании ЭРМ, осложненных ламеллярным разрывом сетчатки (II группа), оказалось, что они представляют собой также непрерывные фибриллярные мембраны, имеющие волокнистое строение. Средняя толщина мембран была больше, чем в I группе ($p < 0.05$), и находилась в диапазоне от $6,03 \pm 1,6$ до $7,56 \pm 1,02$ мкм. ЭРМ были инфильтрированы различными типами клеток: радиальными глиоцитами и фибробластическими клетками. Среди клеток фибробластического ряда наблюдались фибробласты, ламинициты и миофибробласты.

Кроме того, на поверхности мембраны встречались гиациты округлой формы. Клетки воспалительного ряда, такие как лимфоциты, нейтрофилы, лаброциты, а также форменные элементы крови отсутствовали. Относительно клеточных источников известно, что фиброциты и гиациты присутствуют в витреальной полости и являются резидентными клетками стекловидного тела. Их особая патогенетическая роль проявляется при развитии патологических состояний стекловидного тела, поскольку они способны к размножению и синтезу межклеточного вещества [5]. Миофибробласты располагались пристеночно возле мембраны

и образовывали массивные пролиферирующие инфильтраты, состоящие из нескольких рядов (рис. 3). Линейная ориентация клеток вдоль тяжей пролиферации может играть роль в феномене сокращения мембран. Известно, что миофибробласты являются основным типом клеток в мембранах со значительным тракционным компонентом [6]. По данным Guidry С. при изменении фенотипа нейроглиальных клеток на фибробластический экспрессия GFAP редуцируется, а α -актин гладкомышечных клеток в цитоплазме накапливается. Следовательно, радиальные глиоциты способны трансформироваться в миофибробласты [7].

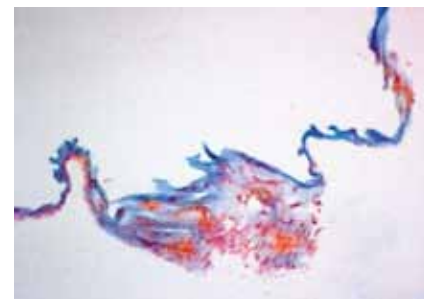


Рис. 3. Гистологическая картина ЭРМ пациента с ламеллярным разрывом сетчатки. Коллагеновые волокна (синий цвет) и скопления миофибробластов (красный цвет). Окраска по Маллори

Fig. 3. Histology ERM patients with lamellar macular hole. Determined collagen fibers (stained in blue) and the accumulation of myofibroblasts (stained in red). Painting Mallory

При окраске по Маллори ЭРМ окрашивались в интенсивный синий цвет, что являлось свидетельством их коллагеноволоконистой природы. Мембрана имела в основном ламеллярное строение, в некоторых зонах обнаруживалась складчатость. При окраске по Вейгерту с целью выявления белка эластина реакция во всех случаях была отрицательной.

Иммуногистохимически мембраны II группы имели положительное иммунофенотипирование к антигенам против белков адгезии фибронектина, ламинина, а также к GFAP. Фибронектин и ламинин выявлялись со стороны витреальной

ной полости наряду с выраженной фибробластической и макрофагальной инфильтрацией (Рис.4). Фибронектин является гликопротеином внеклеточного матрикса и может играть роль хемоаттрактанта клеток, образовывать каркас для их миграции, а также он обладает высоким сродством к основным компонентам стекловидного тела, к коллагену II типа и гиалуроновой кислоте. Фибронектин продуцируется в основном фибробластоподобными клетками, а также может экспрессироваться и другими клетками: пигментным эпителием, радиальными глиоцитами, гиалоцитами [8,9]. Ламинин или коллаген IV типа экспрессируется ламиниоцитами, которые были обнаружены в большом количестве в ЭРМ II группы [9]. Все эти морфофункциональные нарушения сопровождались изменениями степени экспрессии в ткани сетчатки GFAP, выполняющей роль маркера глиоза.

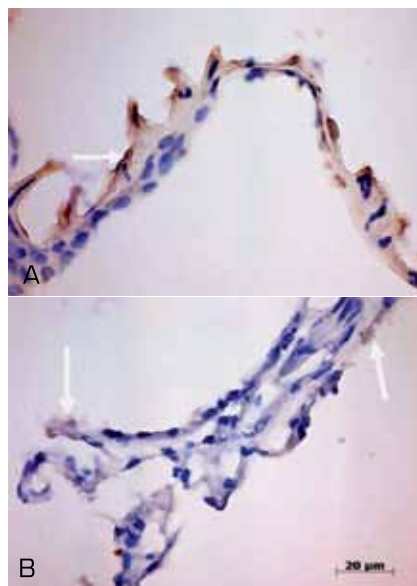


Рис. 4 Положительная реакция ЭРМ на фибронектин (А) и ламинин (Б). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления фибронектина и ламинина с докраской гематоксилином

Fig. 4. A positive reaction to the ERM fibronectin (A) and laminin (B). Indirect immunoperoxidase method for detecting fibronectin and laminin are stained with hematoxylin

Таким образом, морфологически идиопатическая эпиретинальная

мембрана, осложненная ламеллярным разрывом сетчатки, характеризуется увеличением толщины ЭРМ, высокой плотностью клеток: радиальных глиоцитов, клеток фибробластического ряда (фибробласты, ламинициты, миофибробласты) и гиалоцитов. Сопоставимая положительная реакция данных мембран на фибронектин, ламинин и GFAP может означать участие данных цитокинов в развитии и прогрессировании нейродегенеративного процесса. Цитокины могут способствовать накоплению избыточного коллагена, фиброзированию и утолщению мембраны, что и наблюдается в данном исследовании. Накопление коллагеновых волокон и наличие миофибробластов способствует усилению контракции и снижению эластических свойств ЭРМ с последующим развитием тангенциальных тракций и разрыва сетчатки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Алтынбаев У.Р. концепция и дизайн исследования; сбор материала, анализ результатов гистологических исследований, написание текста.
Лебедева А.И. морфологические исследования материала, статистическая обработка; описание результатов и подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Hikichi T, Takahashi M. Relationship between premacular cortical vitreous defects and idiopathic premacular fibrosis. *Retina*. 1995;15(5):413–416.
- Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1972;(11):801.
- Pang C. E., Spaide R. F., Freund K. B. Comparing functional and morphologic characteristics of lamellar macular holes with and without lamellar hole-associated epiretinal proliferation. *Retina*. 2015;35:720–726. doi: 10.1155/2015/450212
- Parolini B., Schumann R. G., Cereda M. G., Haritoglou C. Lamellar macular hole: a clinicopathologic correlation of surgically excised epiretinal membranes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011;52(12):9074–9083. doi: 10.1167/iov.11-8227.
- Вит В.В. Строение зрительной системы человека. [Vit V.V. The structure of the human visual system. Odessa.-Astroprint. 2010. p.220. (in Russ)].
- Snead DR, Cullen N. Hyperconvolution of the inner limiting membrane in vitreomaculopathies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(10):853–862.
- Guidry C. Isolation and characterization of porcine Müller cells // Myofibroblastic dedifferentiation in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(5):740–752.
- Weller M., Wiedemann P. The significance of fibronectin in vitreoretinal pathology. A critical evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226 (3):294–298.
- Schumann R. G., Gandorfer A., Ziada J. Hyalocytes in idiopathic epiretinal membranes: a correlative light and electron microscopic study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014;252(12):1887–1894. doi: 10.1007/s00417-014-2841-x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

МСЧ ОАО «Татнефть»
Алтынбаев Урал Рифович
кандидат медицинских наук, врач офтальмологического отделения
ул. Радищева 67, г. Альметьевск, 423450, Республика Татарстан

ФГУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
Лебедева Анна Ивановна
кандидат биологических наук, заведующая лабораторией гистологии и иммуногистохимии отдела морфологии
ул. Р.Зорге, 67/1, г. Уфа, 450075, Республика Башкортостан

ABOUT THE AUTHORS

Medical Centre of ОАО “Tatneft”
Altynbaev Ural R.
PhD, ophthalmologist
Radishcheva Str. 67, Almetjevsk, 423450, Republic of Tatarstan

Russian Eye and Plastic Surgery Center
Lebedeva A.I.
PhD, Head of Histology and Immunohistochemistry laboratory
Zorge str., 67/1, 450075, Ufa, Republic of Bashkortostan

Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях *in vitro*

О.И. Александрова¹И.Н. Околов²Ю.И. Хорольская¹И.Е. Панова²М.И. Блинова¹

¹ФГБУН институт цитологии РАН, Санкт-Петербург
Тихорецкий пр. 4, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ
ул. Я.Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):251–259

Цель: Изучить влияние глазных капель из группы НПВС с различными консервантами на жизнеспособность эпителиальных клеток глаза человека в условиях *in vitro*. **Материалы и методы.** Объектом исследования явились четыре препарата: Бронксинан®, Аньюлар ЛС®, Динло-Ф®, Индоколлир®. В качестве тест-систем были использованы постоянные трансформированные клеточные линии конъюнктивы (*Chang Conjunctiva*, Clone 1-5c-4) и роговицы (*HCEC*) человека. Цитотоксичность капель НПВС оценивали по морфологии и функциональной активности клеток методами фазово-контрастной микроскопии (ФКМ), МТТ-теста и клеточного анализа в режиме реального времени с использованием системы xCELLigence. **Результаты.** С помощью МТТ-теста было установлено, что клетки линии *HCEC* более чувствительны к цитотоксическому действию исследуемых препаратов, чем клетки линии *Chang Conjunctiva*, Clone 1-5c-4. У клеток конъюнктивы метаболическая активность в присутствии препаратов Аньюлар® и Бронксинан® была в три раза ниже, чем в контроле; в присутствии препаратов Индоколлир® и Динло-Ф® — в 20 раз ниже, чем в контроле. Метаболическая активность у клеток роговицы в присутствии препаратов Аньюлар® и Бронксинан® была в четыре раза ниже, чем в контроле; в присутствии же препаратов Индоколлир® и Динло-Ф® жизнеспособных клеток не выявлено. Препараты Индоколлир® и Динло-Ф® оказали очень высокое токсическое действие на оба типа клеток. Результаты клеточного анализа xCELLigence для обоих типов клеток согласуются с результатами МТТ-теста и прижизненного наблюдения за клетками методом ФКМ. **Заключение.** На основании полученных данных цитотоксический потенциал глазных капель из группы НПВС представлен следующим образом (по уменьшению токсичности): Индоколлир® = Динло-Ф® > Аньюлар® = Бронксинан®.

Ключевые слова: клеточные культуры, xCELLigence, конъюнктивит, консерванты, НПВС, роговица, цитотоксичность, эпителий глазной поверхности

Для цитирования: Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. О Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях *in vitro*. Офтальмология. 2017;14(3):251–259. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-251-259

Работа выполнена в рамках проекта РФФИ №14-50000068

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Influence of Non-steroidal Anti-inflammatory Eye Drops on the Epithelium Cells of the Cornea and Conjunctiva *in vitro*

O.I. Aleksandrova¹, I.N. Okolov², Yu.I. Khorolskaya¹, I.E. Panova², M.I. Blinova¹

¹Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg
Tikhoretsky ave. 4, St-Petersburg, 194064, Russia

²Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
21Y. Gasheka st., Saint-Petersburg, 192283, Russia

О.И. Александрова, И.Н. Околов, Ю.И. Хорольская, И.Е. Панова, М.И. Блинова

Контактная информация: Околов Игорь Николаевич oko99@mail.ru

Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы...

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):251–259**

Objective: to evaluate the effect of NSAIDs eye drops with different preservatives on the viability of epithelial cells of human eyes in vitro. **Materials and methods.** The object of the study was four of the drug Broxinac®, Acular LS®, Diclo-F®, Indocollyre®. As test-systems were used permanent cell lines of transformed conjunctival (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) and corneal (HCEC). The cytotoxicity of NSAID drops were assessed by the morphology and functional cells activity by the methods of phase contrast microscopy (PCM), MTT test and cell analysis in real time using the xCELLigence system. **Results.** It was found with MTT-test that cell lines HCEC are more sensitive to the cytotoxic action of the studied drugs than cell lines of Chang Conjunctiva, Clone 1-5C-4. The metabolic activity of conjunctiva cells in the presence of drugs, Acular LS® and Broxinac® was three times lower than in control; in the presence of drugs Indocollyre® and Diclo-F® — 20 times lower vs. the control. The metabolic activity of the cornea cells e in the presence of drugs, Acular LS® and Broxinac® was four times lower than in control; in the presence of drugs Indocollyre® and Diclo-F® viable cells were not identified. Drugs Indocollyre® and Diclo-F® has had a very high toxic effect on both cell types. The results of cell analysis xCELLigence for both types of cells are consistent with the results of MTT test and in vivo observation of cells. **Conclusion.** Based on these data, there is the following gradation of NSAID eye drop's cytotoxic potential: (reduce toxicity): Indocollyre® = Diclo-F® > Acular LS® = Broxinac®.

Keywords: Cell cultures, xCELLigence, conjunctiva, preservatives, NSAID, cornea, cytotoxicity, ocular surface epithelium

For Citation: Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Khorolskaya Yu.I., Panova I.E., Blinova M.I. Influence of Non-steroidal Anti-inflammatory Eye Drops on the Epithelium Cells of the Cornea and Conjunctiva *in vitro*. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):251–259. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-251-259

This work has been done within the framework of the project RSF №14-5000068

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Долгое время топические кортикостероиды считались стандартом в лечении послеоперационного воспаления в офтальмологии, имея при этом ряд нежелательных проявлений, выраженных в способности замедления заживления роговицы, повышения внутриглазного давления, образования катаракты и увеличения риска развития инфекции [1]. В последнее десятилетие использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в виде глазных капель резко возросло, т.к. противовоспалительное действие данной группы препаратов сопоставимо с эффектом топических кортикостероидов [2, 3]. НПВС в настоящее время широко используются в офтальмологии в лечении и профилактике воспалительных заболеваний глаз, кистозного отека сетчатки в послеоперационном периоде, предотвращении развития миоза перед фактоэмульсификацией [4]. Глазные капли НПВС нашли применение в рефракционной хирургии [5, 6], в лечении посттравматической и послеоперационной боли, а также в терапии аллергических заболеваний глаз [7, 8].

Одним из важных требований к любым лекарственным препаратам, которые используются в терапии различных заболеваний, является отсутствие повреждающего потенциала. Несмотря на то, что глазные капли НПВС являются безопасными и эффективными и значительно реже вызывают нежелательные реакции, чем глюкокортикоиды, в научной литературе имеются публикации об их побочных эффектах. Важно отметить, что возникновение большинства этих нежелательных реакций, как правило, связано с использованием НПВС off-label. По данным других исследователей, НПВС являются более цитотоксичными препаратами, чем стероиды [9]. Это может быть связано с тем, что некоторые стероидные препараты могут обладать цитопротекторным действием [10], а в составе большинства НПВС, применяемых в офтальмологии, широко используется в качестве консерванта

бензалконий хлорид (БАХ), реже — тиомерсал [11, 12]. БАХ, относящийся к категории детергентов, исторически имеет самый длительный период применения в качестве консерванта в составе глазных капель. Он обладает большим спектром антимикробной активности и широко использовался с 1940-х годов — сначала, как средство для хранения контактных линз [13], а затем в качестве консерванта практически во всех глазных каплях. Анти-септическое (бактерицидное) действие БАХ основывается на его способности разрушать клеточные мембраны, взаимодействуя с фосфолипидами и белками, что приводит к нарушению их целостности [14]. Однако цитотоксическое действие детергента, вызывающее апоптоз и некроз бактериальных клеток, может также оказывать неблагоприятное воздействие и на эпителиальные клетки конъюнктивы и роговицы, которые также восприимчивы к токсическому действию консерванта, как и бактериальные клетки [15]. В последние годы в научной литературе появились публикации, отражающие негативные стороны БАХ, входящего в состав глазных капель в различных концентрациях (0.01%–0.1%). Есть данные, что, несмотря на минимальные концентрации, применяемые в технологии производства глазных капель, БАХ оказывает токсическое действие на глазную поверхность, в том числе, на роговицу [16, 17]. Тиомерсал в настоящее время достаточно редко используется в качестве консерванта в составе глазных капель из-за его высокой токсичности. Тиомерсал в концентрации 0,004%–0,005% может вызывать реакцию гиперчувствительности, проявляющуюся в виде верхнего лимбического кератоконъюнктивита, гиперемии конъюнктивы, лимбических фолликулов, гигантского папиллярного конъюнктивита, инфильтратов роговицы, поверхностного точечного кератита, псевдодендритных повреждений роговицы, эпителиальных помутнений и неоваскуляризации [18].

Суммарные данные о возможных неблагоприятных системных и местных побочных эффектах глазных ле-

карственных форм из группы НПВС представлены в таблице 1.

Таблица 1. Возможные побочные действия глазных лекарственных форм из группы НПВС (%) [20].

Tabl. 1. Possible adverse event of ophthalmic medicinal forms from the Nonsteroidal antiinflammatory drug group [20].

Побочное действие Adverse Event	Бромфенак Bromfenac	Диклофенак Diclofenac	Кеторалак Ketorolac	Непафенак Nepafenac
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular				
отек лица facial edema	-	≤3	-	-
повышение АД hypertension	-	-	-	1-4
ЦНС Central Nervous System				
лихорадка fever	-	≤3	-	-
головная боль headache	2-7	≤3	1-5	1-4
бессонница insomnia	-	≤3	-	-
боль pain	-	≤3	-	-
ЖКТ Gastrointestinal				
боль в животе abdominal pain	-	≤3	-	-
тошнота nausea	-	≤3	-	1-4
рвота vomiting	-	≤3	-	1-4
Опорно-двигательный аппарат Musculoskeletal				
боль pain	-	≤3	-	-
снижение тонуса мышц weakness	-	≤3	-	-
Глазные проявления Ophthalmic				
нарушение зрительного восприятия abnormal sensation	2-7	-	-	5-10
снижение остроты зрения abnormal vision	-	5	≤1	5-10
аллергия allergy	-	5	-	-
помутнение задней капсулы хрусталика capsular opacity	-	-	-	5-10
отек конъюнктивы conjunctival edema	-	-	-	1-5
гиперемия конъюнктивы conjunctival hyperemia	2-7	-	1-5	1-5
точечный кератит corneal deposits	-	5	1-5	-
отек роговицы corneal edema	-	5	1-10	1-5
инфильтрат роговицы corneal infiltrates	-	•	1-5	-

Побочное действие Adverse Event	Бромфенак Bromfenac	Диклофенак Diclofenac	Кеторалак Ketorolac	Непафенак Nepafenac
Глазные проявления Ophthalmic				
помутнение роговицы corneal opacity	-	5	-	-
ССГ dry eye	-	-	≤1	1-5
отек edema	-	-	1-5	-
припухлость век eyelid swelling	-	5	-	-
инфекция infection	-	5	1-10	-
воспаление inflammation	-	-	1-10	-
повышение ВГД intraocular pressure increased	-	15	-	5-10
ирит iritis	2-7	5	1-10	-
раздражение irritation	2-7	5	1-10	1-5
кератит keratitis	-	28	-	-
слезотечение lacrimation	-	30	-	1-5
краевой блефарит lid margin crusting	-	-	-	1-5
боль pain	2-7	-	1-10	1-5
светобоязнь photophobia	-	-	-	1-5
зуд pruritus	2-7	5	-	1-5
покраснение redness	2-7	-	-	-
поверхностный кератит superficial keratitis	-	•	1-10	-
жжение, покалывание transient burning, stinging	2-7	15	20-40	-
деструкция стекловидного тела vitreous detachment	-	-	-	1-5
Прочие проявления Other				
аллергия allergic reaction	-	-	1-10	1-10
вирусные инфекции viral infection	-	≤3	-	-
ринит rhinitis	-	≤3	-	-
синусит sinusitis	-	-	-	1-4

• Нет данных data is absent

- Нет данных или частота побочного действия меньше 1%.

- data is absent or the side effect frequency is less than 1%.

Следует отметить, что ни один фармакологически эффективный препарат не может быть абсолютно лишён риска, и не все риски удаётся распознать до выхода

препарата на рынок. В исследованиях новых и уже существующих лекарственных препаратов в последнее время все чаще находят применение тест-системы *in vitro* с использованием монослойных клеточных культур [21, 22]. Под воздействием физиологически активных веществ клетки могут претерпевать изменения в морфологии, скорости клеточного роста, времени гибели, степени дезинтеграции, поэтому для каждого вещества, являющегося потенциальным фармакологическим агентом, целесообразно выполнять оценку его влияния на жизнеспособность клеток [23].

Целью настоящей работы явился анализ влияния глазных лекарственных форм из группы НПВС с различными консервантами на жизнеспособность эпителиальных клеток глаза человека в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые препараты. В данном исследовании представлена сравнительная оценка цитотоксичности четырех глазных форм НПВС: Броксинак® «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия (БАХ 0,05 мг/мл); Акьюлар® ЛС «Аллерган Сейлс ЛЛС», США (БАХ 0,06 мг/мл); Дикло-Ф® «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия (БАХ 0,1 мг/мл); Индоколлир® «Лаборатория Шовен», Франция (Тиомерсал 0,05 мг/мл).

Используемые клеточные культуры. В качестве модельных тест-систем были использованы трансформированные клетки нормальных тканей глаза человека: постоянные клеточные линии конъюнктивы (*Chang Conjunctiva*, Clone 1-5c-4) и роговицы (*HCEC*).

Стандартные условия культивирования. Клетки культивировали при 37°C в CO₂ инкубаторе в атмосфере 5% CO₂ в соответствующих питательных средах. Для клеток линии *Chang Conjunctiva*, Clone 1-5c-4 это была среда Игла MEM («Биолот», Россия), содержащая 10% FBS («HyClone», США), для клеток линии *HCEC* — среда Keratinocyte-SFM (Gibco, США), содержащая 15% FBS («HyClone», США).

Дизайн и методы исследования. Влияние НПВС на жизнеспособность клеток эпителия конъюнктивы и роговицы человека изучали в условиях *in vitro* в процессе культивирования клеток в соответствующей питательной среде, содержащей исследуемые препараты в концентрации 3% от объема среды. Выбор концентрации НПВС для эксперимента базировался на данных клинического использования исследуемых препаратов и собственных исследований цитотоксического действия глазных капель в отношении культивируемых клеток [24,25,26,27].

Жизнеспособность клеток оценивали по их морфологии и функциональной активности с использованием метода фазово-контрастной микроскопии (ФКМ), МТТ-теста и системы xCELLigence.

Метод фазово-контрастной микроскопии (ФКМ). Метод прижизненного наблюдения под инвертированным микроскопом позволяет визуально оценить морфо-

логическое состояние клеток в процессе их культивирования в данных условиях и сравнить с контрольным вариантом. Прижизненное наблюдение с фотофиксацией в процессе культивирования клеток осуществляли под инвертированным микроскопом Nikon Eclipse TS100, оснащенным фотокамерой.

МТТ-тест. МТТ-тест широко известен, как скрининговый метод измерения выживаемости клеток и включенный в большинство протоколов методов молекулярной биологии и медицины, который позволяет оценить метаболическую активность клеток в данных условиях культивирования [28, 29]. Метод основан на способности дегидрогеназ живых клеток превращать желтый водорастворимый 3-(4,5-диметилтиазолин-2)-2,5-дифенилтетразолий бромид (МТТ) в голубые кристаллы формазана, нерастворимые в воде. Количество образовавшегося формазана (определяемое колориметрическим методом после его растворения в органических растворителях) характеризует интенсивность окислительно-восстановительных процессов в клетках. Только клетки с живыми митохондриями могут осуществлять эту реакцию, следовательно, интенсивность окраски напрямую связана со степенью неповрежденности митохондрий. Измерение концентрации формазана в растворе после взаимодействия с диметилсульфоксидом (ДМСО) позволяет оценить количество жизнеспособных клеток. Для анализа метаболической активности клеток при помощи МТТ-теста клетки высевали в 96-луночные планшеты в 200 мкл соответствующей питательной среды. Исследуемые НПВС добавляли в питательную среду в момент посева клеток. Культивирование проводили при 37°C в CO₂-инкубаторе в атмосфере 5% CO₂. Срок культивирования — 3 суток. Контролем служили клетки линий *Chang Conjunctiva*, Clone 1-5c-4 и *HCEC*, культивируемые в стандартных условиях. По истечении срока культивирования проводили смену питательной среды на среду с МТТ (0,5 мг/мл) по 200 мкл на лунку. Планшет помещали в CO₂-инкубатор на 2 час, после этого среду с МТТ отбирали, в каждую лунку добавляли по 100 мкл раствора ДМСО и экстрагировали образовавшийся формазан в течение 20 мин. при постоянном шейкировании. Оптическую плотность полученного раствора формазана в ДМСО измеряли с помощью анализатора Fluorofot «Charity» (Россия) при длине волны 570 нм и референсной длине волны 630 нм.

Математическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики при помощи программы Microsoft Excel 2007 с определением показателей: среднего значения (M), ошибки среднего (m), достоверности различий между группами сравнения с вычислением критерия Стьюдента (t) и уровня значимости (α), доверительного интервала (p). Различия считали достоверными при p<0,05. За 100%-ную жизнеспособность принимали интенсивность окраски в лунках с клетками, культивировавшимися без НПВС.

Система xCELLigence. Технология xCELLigence Real-Time Cell Analyzer (RTCA) основана на использовании

микроэлектронных клеточных сенсоров, интегрированных в дно лунок специальных культуральных планшетов (E-Plate). Сопротивление, измеренное между электродами в отдельной лунке, зависит от геометрии электрода, концентрации ионов в лунке и от того, прикреплены ли к электродам клетки. В отсутствие клеток сопротивление электрода в основном определяется ионной средой как на границе раздела электрод/раствор, так и во всем объеме. Клетки, прикрепленные к поверхностям электродов, действуют как изоляторы и таким образом изменяют локальную ионную среду на границе раздела электрод/раствор, что приводит к увеличению сопротивления. Таким образом, чем больше клеток, которые распластаны на электродах, тем больше значение сопротивления электродов. Присутствие клеток на электродах в лунках планшета E-Plate влияет на локальное состояние ионного окружения, что приводит к изменению сопротивления на электродах. Величина Cell Index (клеточный индекс) является показателем электрического потенциала, который отражает статус клеток. Cell Index можно использовать для наблюдения в режиме реального времени за жизнеспособностью клеток: их морфологией, степенью адгезии, динамикой роста клеточных культур (пролиферацией) и другими важными параметрами [30].

Для оценки влияния НПВС на пролиферативную активность клеток линий при помощи системы xCELLigence перед началом эксперимента вносили по 100 мкл питательной среды в каждую лунку 16-луночного планшета E-plate (Roche) и устанавливали фоновое значение (вычитание влияния культуральной среды/среды с исследуемым веществом на значение импеданса прибора). Затем высевали по 1×10^4 клеток на лунку планшета E-plate в 100 мкл соответствующей питательной среды. Планшеты помещали в клеточный анализатор RTCA-DP (The Real-Time Cell Analyzer Dual Purpose) ACEA Biosciences и мониторировали динамику адгезии клеток в режиме реального времени в течение 2 часов. Затем проводили замену исходной среды в лунках E-plate на соответствующую среду, содержащую исследуемые НПВС в концентрации 3%, возвращали в RTCA Station и анализировали влияние НПВС на динамику пролиферации клеток в режиме реального времени в течение 40 часов. Анализ результатов выполняли с помощью программного обеспечения RTCA Software 1.2.1 (Roche). Изменение импеданса на микроэлектродах, обусловленного прикреплением и расплыванием клеток, выражали как Cell Index (клеточный индекс), величина которого автоматически вычисляется программой: $\text{Cell Index} = (R_n - R_b)/t$, где R_b — исходное значение импеданса в лунке, содержащей только ростовую для клеток среду (отрицательный контроль), R_n — значение импеданса в любое время t в лунке, содержащей помимо ростовой среды тестируемые клетки (контроль). Клеточный индекс, таким образом, отражает изменения количества клеток, качества прикреп-

ления клеток и морфологию клеток в лунке, которые могут меняться во времени. Данные представляли в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение, достоверность различий рассчитывали по U-критерию Манна Уитни и считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты прижизненного наблюдения за морфологическим состоянием клеток линий *Chang Conjunctiva*, *Clone 1-5c-4* и *HCEC* в процессе их культивирования в средах, содержащих 3% глазной формы НПВС, приведены на Рис. 1–2. На представленных фотографиях клетки конъюнктивы и роговицы человека в контрольном варианте имеют типичную эпителиоподобную морфологию и на 3-и сутки культивирования сформировали конфлюэнтный монослой. При культивировании обоих типов клеток в средах, содержащих 3% исследуемого НПВС, монослой сформирован не был. В присутствии препаратов *Акьюлар*® и *Броксинак*® клетки адгезировали, но их было меньше и распластаны они хуже, чем в контроле; выявлено много округлых и вытянутых клеток. Структура клеток зернистая, с вакуолями, что является признаком их угнетенного состояния. Наиболее выражены эти морфологические изменения были у клеток роговицы. В присутствии препаратов *Индоколлир*® и *Дикло-Ф*® все клетки линий *Chang Conjunctiva*, *Clone 1-5c-4* и *HCEC* имели округлую форму; большая часть клеток открепилась от дна культурального сосуда. В варианте с препаратом *Индоколлир*® наблюдалось уменьшение объема клеток и сморщивание цитоплазматической мембраны. В присутствии препарата *Дикло-Ф*® клетки, напротив, были разбухшими. В обоих вариантах клетки имели зернистую структуру и очень сильно были вакуолизированы. В питательной среде выявлено большое количество артефактов, которые могли являться фрагментами погибших клеток. Можно предположить, что присутствие данных препаратов в питательной среде активировало различные механизмы клеточной гибели за счет действия консервантов, принадлежащих к различным химическим классам.

Полученные в процессе прижизненного наблюдения данные о морфологическом состоянии клеток позволяют сделать вывод, что исследуемые препараты, присутствуя в питательной среде в концентрации 3% от её объема, оказывают на клетки линий *Chang Conjunctiva*, *Clone 1-5c-4* и *HCEC* цитотоксическое действие разной степени. Клетки роговицы более чувствительны к цитотоксическому действию изучаемых НПВС, чем клетки конъюнктивы. Наиболее токсичное действие на оба типа клеток оказали препараты *Индоколлир*® и *Дикло-Ф*®. МТТ-тест выявил различия во влиянии исследуемых НПВС на метаболическую активность клеток эпителия конъюнктивы и роговицы. Результаты МТТ-теста представлены в виде гистограмм, где количество жизнеспособных клеток, культивируемых в питательных средах с добавлением глазных капель, выражено в процентах по

Клетки конъюнктивы человека. Культивирование в среде, содержащей исследуемые препараты в концентрации 3% от объема питательной среды.

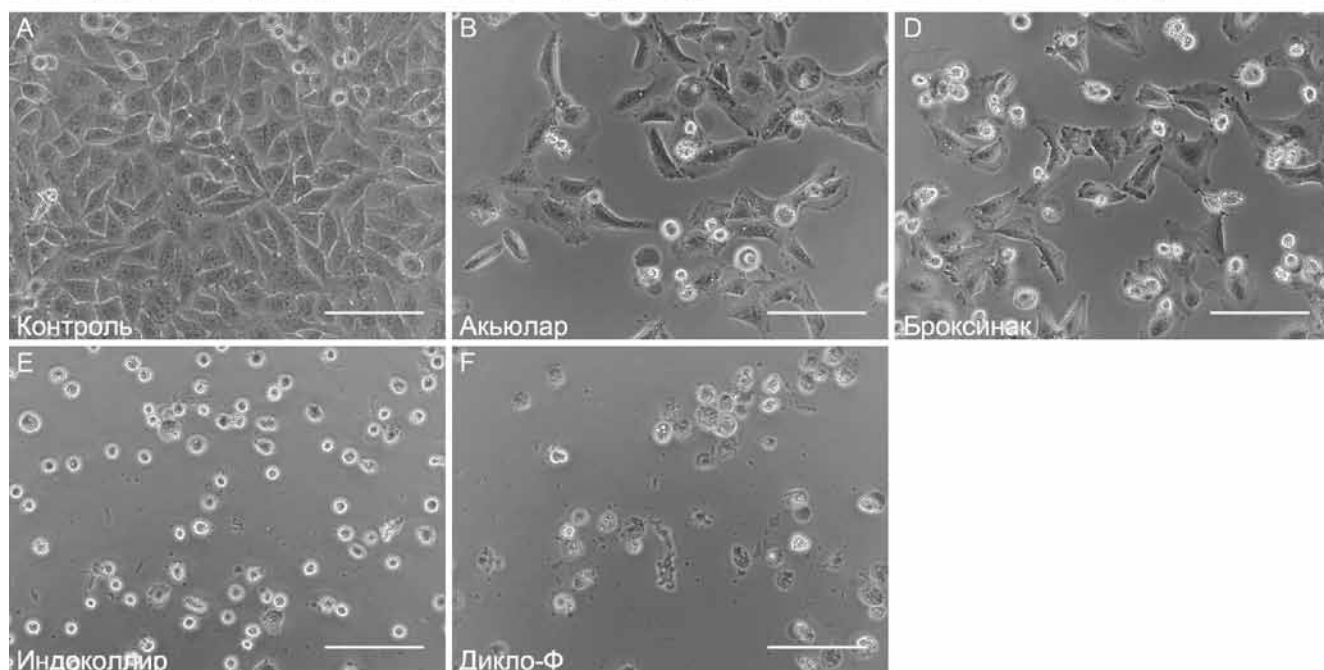


Рис. 1. Морфология клеток линии Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4 на 3-и сутки культивирования в питательной среде, содержащей 3% тестируемых НПВС, добавленных в среду в момент посева клеток; (x20). ФКМ

Fig. 1. Morphology of cells of the Chang Conjunctiva line, Clone 1-5c-4 on the 3rd day of cultivation in a nutrient medium containing 3% of the tested NSAIDs added to the medium at the time of seeding cells; (X20). PCM

Клетки роговицы человека. Культивирование в среде, содержащей исследуемые препараты в концентрации 3% от объема питательной среды.

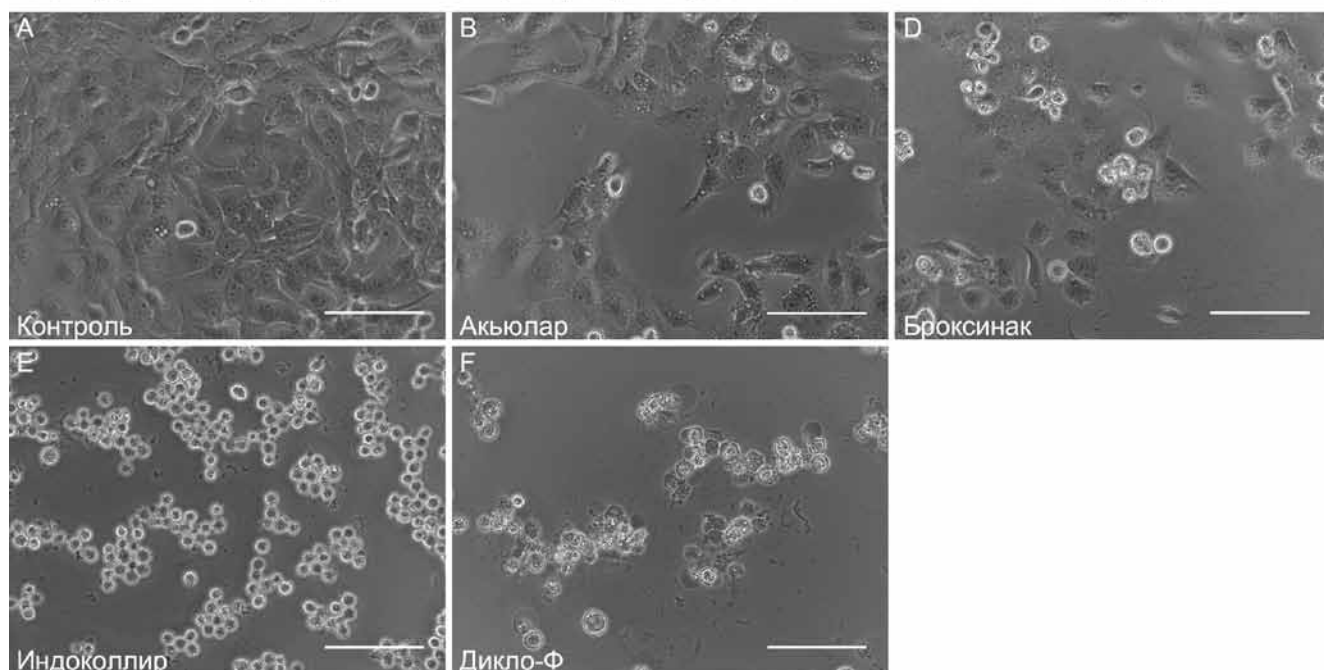


Рис. 2. Морфология клеток линии HCEC на 3-и сутки культивирования в питательной среде, содержащей 3% тестируемых НПВС, добавленных в среду в момент посева клеток; (x20). Фазово-контрастная микроскопия (ФКМ)

Fig. 2. Morphology of HCEC line cells on the 3rd day of cultivation in a culture medium containing 3% of the tested NSAIDs added to the medium at the time of seeding cells; (X20). Phase contrast microscopy (PCM)

отношению к контролю (Рис. 3 и Рис. 4). Данные МТТ-теста подтвердили результаты, полученные при оценке морфологии клеток, о более высокой чувствительности к цитотоксическому действию исследуемых препаратов клеток роговицы, по сравнению с клетками конъюнктивы. У клеток конъюнктивы метаболическая активность в присутствии препаратов *Акьюлар*® и *Броксинак*® была в три раза ниже, чем в контроле; в присутствии препаратов *Индоколлир*® и *Дикло-Ф*® — в 20 раз ниже, чем в контроле (Рис. 3). Метаболическая активность у клеток роговицы в присутствии препаратов *Акьюлар*® и *Броксинак*® была в четыре раза ниже, чем в контроле; в присутствии препаратов *Индоколлир*® и *Дикло-Ф*® жизнеспособных клеток не выявлено (Рис. 4). Непрерывный мониторинг относительно влияния НПВС на клетки линий *Chang Conjunctiva*, *Clone 1-5c-4* и *HCEC* в режиме реального времени при помощи системы *xCELLigence* выявил, что исследуемые препараты в концентрации 3% от объема питательной среды проявляют различную степень токсичности в отношении культивируемых клеток. В ходе мониторинга были получены графики зависимо-

сти клеточного индекса (*Cell Index*) от времени культивирования клеток, позволяющие судить о жизнеспособности клеток (степени их распластанности и пролиферативной активности) (Рис. 5 и Рис. 6). Эпителиальные клетки роговицы оказались более чувствительны к цитотоксическому действию исследуемых препаратов, чем клетки конъюнктивы. Пролиферативная активность клеток обоих типов в присутствии препаратов *Акьюлар*® и *Броксинак*® оказалась ниже, чем в контроле. При этом, жизнеспособность клеток роговицы стала отличаться от контроля через пять часов после добавления этих препаратов. Жизнеспособность клеток конъюнктивы в эти сроки была сопоставима с контролем и стала отличаться от него только через восемь часов. Препараты *Индоколлир*® и *Дикло-Ф*® оказали очень высокое токсическое действие на оба типа клеток. Жизнеспособность клеток конъюнктивы в присутствии этих препаратов была ниже, чем в контроле уже в первые часы после добавления препаратов в питательную среду, а жизнеспособных клеток роговицы в эти же сроки наблюдения не выявлено вообще.

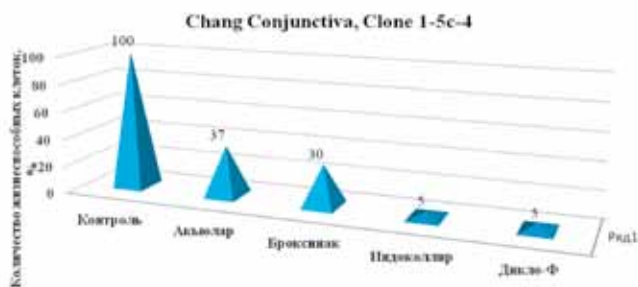


Рис. 3. Гистограммы оценки жизнеспособности эпителиальных клеток конъюнктивы человека на 3-и сутки культивирования в питательной среде, содержащей 3% тестируемых НПВС, добавленных в среду в момент посева клеток. МТТ-тест

Fig. 3. Histograms of the evaluation of the viability of epithelial cells of a human conjunctiva on the 3rd day of cultivation in a nutrient medium containing 3% of the tested NSAIDs added to the medium at the time of seeding cells. MTT test

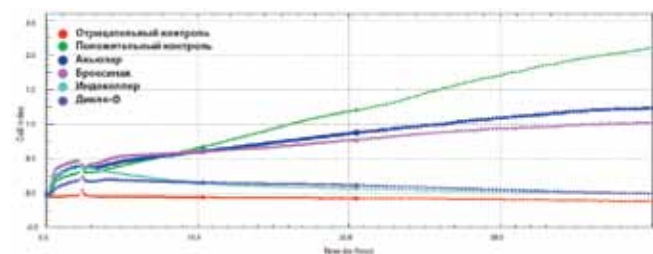


Рис. 4. Мониторинг влияния НПВС на жизнеспособность эпителиальных клеток конъюнктивы в режиме реального времени. Концентрация НПВС 3% от объема питательной среды. Препараты добавляли в питательную среду после адгезии клеток. Клеточный анализ *xCELLigence*

Fig. 4. Monitoring the effect of NSAIDs on the viability of conjunctival epithelial cells in real time. The concentration of NSAIDs is 3% of the volume of the nutrient medium. The preparations were added to the nutrient medium after cell adhesion. Cell analysis *xCELLigence*

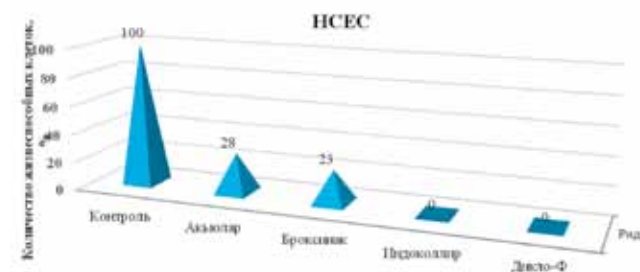


Рис. 5. Гистограмма оценки жизнеспособности эпителиальных клеток роговицы человека на 3-и сутки культивирования в питательной среде, содержащей 3% тестируемых НПВС, добавленных в среду в момент посева клеток. МТТ-тест

Fig. 5. Histogram of the evaluation of the viability of human corneal epithelial cells on the 3rd day of cultivation in a nutrient medium containing 3% of the tested NSAIDs added to the medium at the time of seeding cells. MTT test

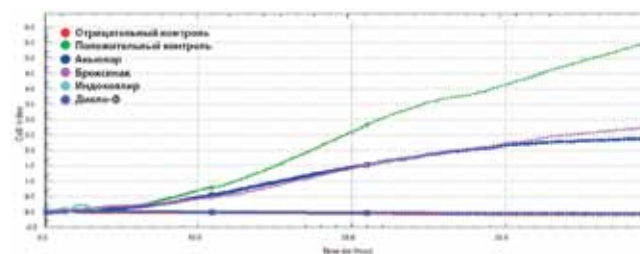


Рис. 6. Мониторинг влияния НПВС на жизнеспособность эпителиальных клеток роговицы в режиме реального времени. Концентрация НПВС 3% от объема питательной среды. Препараты добавляли в питательную среду после адгезии клеток. Клеточный анализ *xCELLigence*

Fig. 6. Monitoring the effect of NSAIDs on the viability of epithelial cells in the cornea in real time. The concentration of NSAIDs is 3% of the volume of the nutrient medium. The preparations were added to the nutrient medium after cell adhesion. Cell analysis *xCELLigence*

Таким образом, результаты клеточного анализа xCELLigence для обоих типов клеток согласуются с данными МТТ-теста и анализом морфологического состояния клеток при помощи методов ФКМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на результатах собственных исследований, большого числа публикаций в зарубежной литературе, посвященных изучению цитотоксичности глазных капель, в том числе и НПВС, можно предположить, что возникновение послеоперационных лекарственно-индуцированных эпителиопатий, а также других нежелательных реакций со стороны глазной поверхности, наиболее вероятно, может быть связано с действием отдельных видов консервантов. В последнее время практически не применяются в качестве консервантов производные ртути (тиомерсал), борную кислоту и бораты, поскольку эти вещества, как известно, обладают выраженным токсическим действием на глазную поверхность. Более безопас-

ными считаются хлоргексидин, хлорбутанол и БАХ в небольших концентрациях. Цитотоксический потенциал протестированных в данной работе глазных капель из группы НПВС распределился следующим образом (по уменьшению токсичности): Индоколлир® = Дикло-Ф® > Акьюлар® = Броксинак®. Исследования влияния офтальмологических препаратов на жизнеспособность клеток тканей глаза в условиях *in vitro* могут способствовать правильному подбору глазных капель, при использовании которых в комплексной терапии глазной патологии минимизируется риск реализации цитотоксических эффектов консервантов, входящих в их состав.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Александрова Ольга Игоревна — сбор и обработка материала; написание текста; подготовка иллюстраций.

Околов Игорь Николаевич — концепция и дизайн исследования; написание текста.

Хорольская Юлия Игоревна — статистическая обработка; подготовка иллюстраций.

Панова Ирина Евгеньевна — редактирование

Блинова Миральда Ивановна — редактирование

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Chan C., Lam D. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1157–1158. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.01.038
- Lee J., Jung W., Choi Y., Kim Y. The effects of steroids and nonsteroidal anti-inflammatory agents on proliferation of human ocular fibroblast. *J Korean Ophthalmol Soc.* 1999;40:1496–1502.
- Yülek F., Özdek S., Gürel G., Hasanreisoglu B. Effect of topical steroids on corneal epithelial healing after vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:319–322. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00632.x
- Nowak J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in ophthalmology: pharmacological and clinical characteristics. *Mil Pharm Med.* 2012;5:4:33–50.
- Иошин И.Э., Хачатрян Г.Т., Артамонова А.В., Молчанова Е.А. Нестероидные противовоспалительные средства в коррекции послеоперационного периода при рефракционной хирургии. [Ioshin I. E., Khachatryan G. T., Artamonova A. V., Molchanova E. A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in correction the postoperative period in refractive surgery Cataract & Refractive Surgery=Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija. 2013;13;3:24–30. (In Russ.)].
- Shorstein N., Liu L., Waxman M., Herrinton L. Comparative effectiveness of three prophylactic strategies to prevent clinical macular edema following phacoe mulsification surgery. *Ophthalmology.* 2015;122:12:2450–2456. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.024
- Dehar N., Gupta A., Singh G. Comparative study of the ocular efficacy and safety of diclofenac sodium (0.1%) ophthalmic solution with that of ketorolac tromethamine (0.5%) ophthalmic solution in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *International Journal of Applied and Basic Medical Research.* 2012;2:1:25–30. DOI: 10.4103/2229-516X.96799.
- Razmjou H., Khalilian A., Peyman A., Abtahi S., Abtahi M., Akbari M., Sadri L. Preoperative Topical Diclofenac and Ketorolac in Prevention of Pain and Discomfort Following Photorefractive Keratectomy: A Randomized Double-masked Placebo-controlled Clinical Trial. *International Journal of Preventive Medicine.* 2012;3:11:199–206.
- Ayaki M., Taguchi Y., Soda M., Yaguchi S., Iwasawa A., Koide R. Cytotoxicity of topical medications used for infection and inflammation control after cataract surgery in cultured corneal endothelial cells. *Biocontrol Sci.* 2010;15:3:97–102.
- Naumann U., Durka S., Weller M. Dexamethasone-mediated protection from drug cytotoxicity: association with p21 WAF1/CIP1 protein accumulation? *Oncogene.* 1998;17:12:1567–1575.
- Ayaki M., Iwasawa A. Critical concentration of benzalkonium chloride in eye drop for toxicity in cultured ocular surface cell lines [abstract]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2011;52:1955.
- Pauly A., Brasnu E., Riancho L., Brignole-Baudouin F., Baudouin C. Multiple endpoint analysis of BAC-preserved and unpreserved antiallergic eye drops on a 3D-reconstituted corneal epithelial model. *Mol Vis.* 2010;17:745–755.
- Domagk G. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Deutsche Medizin Wissenschaftler.* 1935;61:829–832.
- Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86:16–726. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01250.x
- De Saint Jean., Brignole F., Bringuier A., Bauchet A., Feldmann G., Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:3:619–630.
- Ichijima H., Petroll W., Jester J., Cavanagh H. Confocal microscopic studies of living rabbit cornea treated with benzalkonium chloride. *Cornea.* 1992;11:221–225.
- Pauly A., Meloni M., Brignole-Baudouin F., Warnet J.M., Baudouin C. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50:1644–1652. DOI: 10.1167/iov.08.2992
- Fisher A. Allergic reactions to merthiolate (thimerosal). *Cutis.* 1981; 27:6:580:582–587.
- Sertoli A., Di Fonzo, Spallanzani P., Panconesi E. Allergic contact dermatitis from thimerosal in a soft contact lens wearer. *Contact Dermatitis.* 1980;6:4:292–293.
- Therapeutic Class Review Ophthalmic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at: http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=0f20807f-bc61-4f11-b570-01ae26990edb
- Данченко Е.О. Оценка цитотоксичности фармацевтических субстанций с использованием клеточных культур. [Danchenko E.O. Evaluation of cytotoxicity of pharmaceutical substances using cell cultures. Immunopathology, allergology, infectology=Immunopatologija, Allergologija, Infektologija. 2012;2:22–31 (In Russ.)]
- Еропкина М.Ю., Еропкина Е.М. Клеточные культуры как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов. СПб.: Морсар, 2003. [Eropkina M.Ju., Eropkina E.M. The cell cultures as a model system toxicity studies and screening of cytoprotective drugs. SPb.: Morsar AV, 2003. (In Russ.)].
- Аникина Л.В., Пухов С.А., Дубровская Е.С., Афанасьева С.В., Ключков С.Г. Сравнительное определение жизнеспособности клеток с помощью МТТ и резазурина. 2014;12:1423–1427. [Anikina L.V., Puhov S.A., Dubrovskaja E.S., Afanasjeva S.V., Klovchuk S.G. Comparative determination of cell viability using the MTT and Resazurin. Fundamental research=Fundamental'nye issledovaniya. 2014;12:1423–1427. (In Russ.)]
- Александрова О.И., Околов И.Н., Тахтаев Ю.В., Хорольская Ю.И., Хинтуба Т.С., Блинова М.И. Сравнительная оценка цитотоксичности антимикробных глазных капель. 2015;8:1:89–97. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Tahtaev Ju.V., Horol'skaja Ju.I., Hintuba T.S., Blinova M.I. Comparative evaluation of the cytotoxicity of antimicrobial eye drops. Ophthalmology journal=Ofal'mologicheskie vedomosti. 2015;8:1:89–97. (In Russ.)].
- Александрова О.И., Хорольская Ю.И., Майчук Д.Ю., Блинова М.И. Исследование общей цитотоксичности антибиотиков аминогликозидного и флюорохинолонового ряда на клеточных культурах. 2015;5:39–48. [Aleksandrova O.I., Horol'skaja Ju.I., Majchuk D.Ju., Blinova M.I. The study of general cytotoxicity of aminoglycoside antibiotics and fluoroquinolone in cell cultures. Annals of Ophthalmology=Vestnik ofal'mologii 2015;5:39–48. (In Russ.)] DOI: 10.17116/ofalma2015131543-53
- Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Блинова М.И., Чураков Т.А. Оценка влияния бензалкония хлорид на цитотоксичность глазных капель неттатин и тобрекс в условиях *in vitro*. 2016;3:163–166. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Horol'skaja Ju.I., Blinova M.I., Churakov T.K. Assessing the impact of benzalkonium chloride and cytotoxicity Nettatsin Tobrex eyedrops under conditions *in vitro*. [Modern technologies in ophthalmology=Sovremennye tekhnologii v ofal'mologii. 2016;3:163–166. (In Russ.)]
- Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Оценка цитотоксичности слезозаместительных препаратов с использованием системы *in vitro*. 2017;14(1):59–66. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Horol'skaja Ju.I., Panova I.E., Blinova M.I. Cytotoxicity Evaluation of Tear

- Substitutes Using in vitro System. *Ophthalmology in Russia=Oftal'mologija*. 2017;14(1):59–66. (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-59-66.
28. Cancer cell culture: methods and protocols / Ser. Methods in Molecular Medicine. (Ed. S.P. Langdon). Totowa, NJ: Humana Press, 2003;88:165-169.
29. In vitro toxicity testing protocols / Ser. Methods in Molecular Biology. (Eds S.O'Hare, C.K. Atterwill). Totowa, NJ: Humana Press, 1995;43:138–149.
30. Urcan E., Haertel U., Styllou M., Hickel R., Scherthan H., Reichl F. Real-time xCELLigence impedance analysis of the cytotoxicity of dental composite components on human gingival fibroblasts. *Dent Mater*. 2010;26:1:51-58. DOI: 10.1016/j.dental.2009.08.007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург
Александрова Ольга Игоревна
младший научный сотрудник, отдел клеточных культур, лаборатория биологии клетки в культуре, группа клеточной биотехнологии
Тихорецкий пр. 4, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ
Околов Игорь Николаевич — к.м.н., заведующий клинико-бактериологической лабораторией
ул. Я. Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283,
Российская Федерация

ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург
Хорольская Юлия Игоревна
лаборант-исследователь, отдел клеточных культур, лаборатория биологии клетки в культуре, группа клеточной биотехнологии..
Тихорецкий пр. 4, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ
Панова Ирина Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе
ул. Я. Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283,

ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург
Блинова Миральда Ивановна
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, отдел клеточных культур, лаборатория биологии клетки в культуре, группа клеточной биотехнологии
Тихорецкий пр. 4, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science
Aleksandrova Olga I.
junior research scientist, Department of cell cultures, Laboratory of cell biology in culture, Group of cell biotechnology.
4 Tikhoretsky ave., Saint-Petersburg, 194064, Russia

Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Okolov Igor N.
MD, PhD, Head of the Clinical Bacteriological Laboratory
Gasheka St., 21Y, Saint-Petersburg, 192283, Russia

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science
Khorolskaya Juliya I.
laboratory assistant-scientist, Department of cell cultures, Laboratory of cell biology in culture, Group of cell biotechnology.
Tikhoretsky ave. 4, Saint-Petersburg, 194064, Russia

Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Panova Irina E.
MD, professor, Vice-director
Gasheka St., 21Y, Saint-Petersburg, 192283, Russia.

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science.
Blinova Miralda I.
PhD, leading research scientist, Department of cell cultures, Laboratory of cell biology in culture, Group of cell biotechnology
Tikhoretsky ave. 4, Saint-Petersburg, 194064, Russia.

Мониторинг функциональных показателей у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией

И.А. Гндоян¹А.В. Петраевский¹Н.А. Кузнецова²А.И. Дятчина²

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
пл. Павших борцов, 1, г. Волгоград, 400161, Российская Федерация

²ООО «Медицинская клиника ЛинконтЮг»
ул. Рионская 4, г. Волгоград, 4000107, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):260-267

Цель: проведение клинического мониторинга функциональных показателей у пациентов с ранней стадией возрастной макулярной дегенерации (ВМД) на фоне приема биологически активной добавки (БАД) к пище «Ретинорм». **Пациенты и методы.** Клинический мониторинг проводился в течение 5 месяцев у 40 пациентов в возрасте 42–75 лет с ранней стадией ВМД. Основными проявлениями ВМД были сухие друзы и дефекты пигментного эпителия в виде «географической атрофии». Помимо ВМД, у всех пациентов имела место катаракта в начальной стадии. Основная группа (20 человек, 35 глаз) в качестве трофической терапии получала БАД «Ретинорм» по 1 капсуле 3 раза в день — прием 2 месяца, перерыв 1 месяц, продолжение приема в течение 2-х месяцев. Вместе с приемом Ретинорма пациенты получали инстилляции Визомитина® 3 раза в день следующим курсом: инстилляции 2 месяца, перерыв 1 месяц, продолжение инстилляций в течение 2-х месяцев. Контрольная группа (20 человек, 34 глаза) получала только Визомитин® в инстилляциях 3 раза в день аналогично группе наблюдения. В качестве методов мониторинга были использованы визометрия с коррекцией, компьютерная статическая периметрия, оптическая когерентная томография центральной области глазного дна, определение КЧСМ, электрической чувствительности сетчатки и лабильности зрительного нерва. **Результаты.** В основной группе терапия привела к повышению как некоррированной, так и максимальной коррированной остроты зрения, уменьшению числа относительных скотом в центральной области поля зрения, повышению КЧСМ ($p < 0,05$) и определила тенденцию к повышению электрической лабильности ($p < 0,5$) и снижению порога электрической чувствительности сетчатки ($p < 0,2$). У пациентов контрольной группы положительная динамика мониторируемых показателей оказалась несущественной и недостоверной.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии Ретинорма на состояние фоторецепторного аппарата сетчатки и на метаболизм хрусталиковой линзы, что способствует стабилизации патологического процесса при ВМД и начальной возрастной катаракте. БАД «Ретинорм» может быть рекомендован для широкого применения у пациентов с ВМД в ранней стадии при возможной ассоциации с начальной сенильной катарактой.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, ранняя стадия, начальная катаракта, Ретинорм, Визомитин®, зрительные функции, электрофизиологические показатели, толщина сетчатки в центральной области

Для цитирования: Гндоян И.А., Петраевский А.В., Кузнецова Н.А., Дятчина А.И. Мониторинг функциональных показателей у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. *Офтальмология*. 2017;14(3):260-267. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-260-267

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Monitoring of Functional Parameters in the Patients with Early Stage of Age-related Macular Degeneration

I.A. Gndoyan¹, A.V. Petrayevsky¹, N.A. Kuznetsova², A.I. Dyatchina²

¹The Volgograd State Medical University
Pavshih bortsov place, 1, Volgograd, 400161, Russia

²LikontYug medical clinic
Rionskaya st., 4, Volgograd, 400107 e-mail: licont_boss@mail.ru

I.A. Gndoyan, A.V. Petrayevsky, N.A. Kuznetsova, A.I. Dyatchina

Contact information: Gndoyan Irina A. irina.gndoyan@mail.ru

Monitoring of Functional Parameters in the Patients with Early Stage of Age-related Macular Degeneration

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):260–267**

Purpose: clinical monitoring of functional parameters in patients with early stage of age-related macular degeneration (AMD) receiving the dietary supplement Retinorm. **Patients and methods:** clinical monitoring was conducted during 5 months in 40 patients aged 42–75 years with AMD-manifestations in the form of dry drusen and pigment epithelium defects typed as «geographic atrophy». The main group (20 subjects, 35 eyes) received dietary supplement Retinorm [1 capsule 3 times daily for two months with a month break and repeated admission rate, similar to the first]. Patients also received instillations of Visomitin® with 3 time daily by such mode: using of instillations 2 months, 1 month break, after that — continuation of instillations during 2 months. The control group (20 subjects, 34 eyes) received only Visomitin® instillations 3 times daily by the same scheme as group I. Checking of visual acuity with maximal correction, static computer perimetry, the optical coherent tomography of retina central area, definition of critical flicker frequency (CFF), retinal electrical sensitivity and optic nerve electrical lability were used as the examination methods.

Results: Indicated therapy in the main group improved the monitored functional parameters. Increase of uncorrected visual acuity and the best corrected visual acuity, decrease of relative and absolute scotomas amount in central area of the visual field, increasing of CFF ($p < 0,05$) and tendency to increasing of electrical lability ($p < 0,5$) and lowering the threshold electrical sensitivity ($p < 0,2$) were obtained. The changes of the pointed parameters in the control group were irrelevant and unreliable. **Conclusions:** The findings suggest a positive effect of Retinorm for the neurosensory cells of retina and for metabolism of the crystalline lens, which contributes to the stabilization of the pathological process in AMD and initial senile cataract. Supplement Retinorm can be recommended for widespread use in patients with early stage-AMD especially in the possible association with initial senile cataract.

Keywords: age-related macular degeneration, early stage, initial cataract, Retinorm, Visomitin®, visual functions, electrophysiological indicators, central retinal thickness

For citation: Gndoyan I.A., Petrayevsky A.V., Kuznetsova N.A., Dyatchina A.I. Monitoring of Functional Parameters in the Patients with Early Stage of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):260–267. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-260-267

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в течение последних 10–15 лет, свидетельствуют о том, что в традиционной структуре слепоты и слабовидения стали преобладать новые тенденции. Одним из основных заболеваний, приводящих к потере центрального зрения у лиц старше 50 лет, в настоящее время является возрастная макулярная дегенерация (ВМД) [1,2,3]. Нынешние масштабы распространения ВМД предполагают, что вскоре данная патология затмит по своему медицинскому и социальному значению последствия диабетической ретинопатии и глаукомы [4]. Российская медицинская статистика показывает, что заболеваемость ВМД в нашей стране составляет 15 случаев на 1000 населения, из которых в 60% случаев оказываются пораженными оба глаза, что по данным разных авторов приводит к первичной инвалидности у 11–21% лиц трудоспособного возраста и у 28–32% пожилых пациентов [5,6].

В многофакторном, полностью нераскрытом патогенезе ВМД большое значение придается окислительному стрессу, приводящему к повреждению тканей глаза, и в частности, сетчатки, вследствие дисбаланса в системе образования свободных радикалов и антиоксидантной защиты, а также в результате нарушения реологии крови и хориоретинальной циркуляции [7,8]. В настоящее время большинство офтальмологов склоняется к мнению о необходимости проведения комплексной терапии «сухой» формы ВМД при помощи витаминов, микроэлементов и каротиноидов, оптимальный набор которых определен по результатам исследований AREDS1 и AREDS2 [9,10]. Такая терапия направлена на предотвращение перехода ранней (неэкссудативной «сухой») стадии ВМД в поздние стадии, характеризующиеся наличием экссудатив-

ной отслойки пигментного и нейроэпителия сетчатки, хориоидальной неоваскуляризации и рубцовыми изменениями в макулярной области. Более того, отмечено, что для стабильного улучшения зрения у пациентов, получающих анти-VEGF препараты по поводу поздних фаз ВМД, в будущем будут востребованы стратегии, ориентированные не на контроль хориоидальной неоваскуляризации, а на сохранение фоторецепторов и функции пигментного эпителия сетчатки [11].

В связи с этим поиск оптимальных по составу и безопасных по профилю средств для стабилизации состояния макулярной зоны сетчатки в ранней неэкссудативной фазе ВМД представляется актуальной задачей.

Цель: проведение клинического мониторинга функциональных показателей у пациентов с ранней стадией ВМД на фоне приема биологически активной добавки к пище (БАД) «Ретинорм».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинический мониторинг был проведен у 40 пациентов в возрасте 40–75 лет с ВМД в ранней «сухой» стадии макулодистрофии, соответствующей категориям AREDS1 и AREDS2. Соответствие было подтверждено у всех пациентов при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ), по данным которой размеры друз не превышали 124 микрон, имелись локальные дефекты пигментного эпителия в виде «географической атрофии» (Рис.1). Первая группа наблюдения (основная) была представлена 20 пациентами с ВМД в ранней стадии в возрасте 42–75 лет (средний возраст $61,8 \pm 1,8$ лет). В данной группе Ретинорм пациенты принимали по 1 капсуле 3 раза в день курсом 2 месяца, перерыв 1 месяц, продолжение курса в течение 2-х месяцев. Помимо Ретинорма,

пациенты получали инстилляцию офтальмологического раствора с антиоксидантными свойствами (Визомитин®) 3 раза в день в течение 2 месяцев, перерыв 1 месяц, продолжение инстилляций в течение 2-х месяцев. Длительность наблюдения составила 5 месяцев.

Во вторую группу (контрольную) вошли 20 больных (34 глаза) с ВМД в той же стадии в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст $62,1 \pm 2,1$ года). Пациенты контрольной группы получали только офтальмологический раствор с антиоксидантными свойствами в инстилляциях 3 раза в день по режиму, аналогичному для первой группы. Длительность наблюдения составила 5 месяцев.

Гендерное соотношение в группах было следующим: в основной группе женщин было 16 (80%), мужчин — 4 (20%); в контрольной — женщин 12 (60%), мужчин — 8 (40%).

Критериями включения в исследование были следующие.

1. Наличие ВМД в ранней сухой неэкссудативной стадии. Основные биомикроофтальмоскопические симптомы: мелкие сухие друзы (размер до 124 микрон по данным ОКТ) и локальные дефекты пигментного эпителия в виде «географической атрофии» (категория AREDS 1 и 2).

2. Наличие начальной стадии помутнения хрусталика, подтвержденной биомикроскопически в условиях медикаментозного мидриаза.

3. Слабые степени аномалий рефракции.

К критериям исключения из исследования были отнесены следующие.

1. Наличие иных глазных заболеваний (глаукомы, других дистрофических заболеваний оболочек и структур глаза помимо ВМД, воспалительных заболеваний, аномалий рефракции средней и высокой степени).

2. Наличие промежуточной (категория AREDS 3) и поздней «влажной» (категория AREDS 4) стадий ВМД, подтвержденных данными ОКТ (наличие друз среднего и крупного размера >125 микрон, фокусов серозной отслойки пигментного эпителия и

нейроэпителия сетчатки, хориоидальной неоваскуляризации, субретинального фиброза в макулярной области).

3. Наличие аномалий рефракции средней и высокой степени.

4. Наличие в анамнезе перенесенных операций (в том числе, лазерных) по поводу глазных заболеваний.

5. Наличие общей сосудистой патологии в стадии декомпенсации.

6. Наличие в анамнезе сведений об аллергических реакциях на компоненты предполагаемой терапии.

Включение в исследование происходило после разъяснения пациенту офтальмоистатуса, прогноза заболевания, задач исследования, необходимой частоты визитов и объема обследования при контрольных визитах. Соблюдение комплаентности оценивали при непосредственном опросе пациентов, по осуществлению должной кратности визитов пациентов в процессе исследования. Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия.

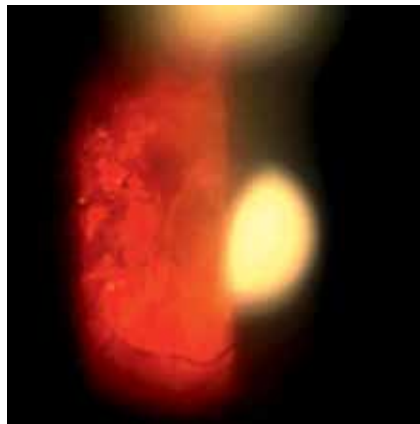


Рис. 1. Центральная область глазного дна при ВМД: дефекты пигментного эпителия в виде «географической атрофии» и сухие друзы (пациент С., правый глаз, основная группа). Фотощелевая лампа, увеличение $\times 16$

Fig. 1. Central area of eye fundus in senile macular degeneration: the defects of pigment epithelium and dry drusen (patient S., right eye, main group). Photo-slit-lamp, magnification $\times 16$

В число методов обследования пациентов обеих групп вошла визометрия с коррекцией (определение

некорригированной остроты зрения (НКОЗ) и максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), тест Амслера, биомикроскопия с осмотром переднего отрезка глаза, хрусталика, стекловидного тела в условиях медикаментозного мидриаза, офтальмобиомикроскопия с использованием щелевой лампы и трехзеркальной линзы Гольдмана («Ocular Instruments») в условиях медикаментозного мидриаза, тонометрия (тонометр «Icare», TIOLAT), компьютерная статическая периметрия в режиме «Макула» (прибор «Периком», производство ОПТИМЕД), определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) (прибор «Светотест», производство Академии медико-технических наук), порога электрической чувствительности сетчатки (ЭЧ) и лабильности зрительного нерва (ЭЛ) (электростимулятор офтальмологический микропроцессорный «ЭСОМ», производство «Нейрон МНПП»), оптическая когерентная томография (ОКТ) центральной области глазного дна (прибор «RTVue100», производство Optovue). Кроме того, было проведено выборочное фотографирование центральной области глазного дна с помощью фотощелевой лампы «BP-900» (производства Haag-Streit) и немидриатической фундус-камеры TRC-NW 300 (производства Topcon). Все исследования, кроме ОКТ и периметрии, были выполнены до начала лечения (1-ая контрольная точка), через 2 месяца после начала лечения (2-ая контрольная точка) и через 5 месяцев, т.е. по окончании 2-го курса лечения (3-я контрольная точка). ОКТ и периметрия были проведены во время прохождения 1-й и 3-й контрольной точки.

Статистическая обработка материала осуществлена с помощью пакета «Microsoft Office Excel 2007» и программы «Statistica 7». Вычислялись значения среднего арифметического, стандартного отклонения, ошибка среднего, критерия Стьюдента. Уровень достоверности принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку ассоциация ВМД с катарактой является признанным фактом [12, 13], у пациентов обеих групп была проведена прицельная биомикроскопия хрусталиковой линзы в состоянии медикаментозного мидриаза (циклопентолат 1% 1–2 раза). Во всех случаях были выявлены различные однотипные или полиморфные помутнения коры по экватору в виде небольших штрихов, тангенциальных треков, спиц; опалесценция и начальные помутнения в ядре, а также под задней капсулой. Однако, несмотря на наличие начальной катаракты у всех пациентов, незначительная степень интенсивности помутнений и их расположение не могли обусловить существенного снижения зрения. Превалирующим типом помутнений у пациентов обеих групп были корковые (табл. 1).

Таблица 1. Распределение помутнений хрусталика по локализации

Table 1. Crystalline lens opacifications according its localization

Локализация помутнения хрусталика Localization of lens opacities	Группа пациентов Study groups	
	Основная (35 глаз) Main group (35 eyes)	Контрольная (34 глаза) Control group (34 eyes)
кора cortex	25	26
ядро nucleus	7	6
заднекапсулярная зона posterior capsular zone	5	3

Достоверного прогрессирования катаракты за время наблюдения у пациентов обеих групп по данным биомикроскопии не наблюдалось. Примененный Ретинорм, в соответствии с дизайном исследования, включает в себя вещества, необходимые для нормализации метаболизма хрусталиковой линзы. Отечественная БАД «Ретинорм» содержит все компоненты формулы AREDS2 в оптимальных дозировках [9, 10, 20]. В состав Ретинорма входит 10 мг лютеина, 2 мг зеаксантина, 500 мг витамина С, 150 мг витамина Е, 25 мг цинка, 2 мг меди и дополнительно 0,1 мг селена. С учетом единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований доза витамина Е в составе БАД «Ретинорм» была уменьшена по сравнению с AREDS2 с 268 до 150 мг. В то же время формула AREDS2 в БАД «Ретинорм» была усилена селеном для компенсации уменьшения дозировки витамина Е, т.к. селен обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Селен предохраняет от повреждений нуклеиновые кислоты и обладает синергизмом относительно витаминов Е и С, предупреждая процессы клеточного окисления. Ряд исследований подтвердил необходимость применения селена для нормального состояния сосудистой стенки сетчатки и его роль в предупреждении токсического повреждения клеточных мембран [14,15]. Таким образом, Ретинорм

представляет собой продукт, состав которого максимально приближен к усовершенствованной формуле AREDS2 [20].

Выбор Визомитина® (пластохиноил децилтрифенил-фосфония бромид), митохондриально-адресованного антиоксиданта, в качестве монопрепарата и в составе комплексного лечения был определен с учетом результатов двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, показавшего его способность повышать остроту зрения и антиоксидантную активность слезной жидкости у пациентов с возрастной катарактой [16].

Динамика остроты зрения, изменений центрального поля зрения и электрофизиологических показателей приведена на рисунках 2–5 и в таблицах 2–4.

Уровень остроты зрения у пациентов основной и контрольной группы практически не отличался в начале исследования (1-ая контрольная точка). Динамика НКОЗ в ходе исследования, приведенная на Рис. 2, демонстрирует следующее: 2-ая контрольная точка (2 месяца после начала исследования, то есть окончание 1-го курса лечения) и 3-я контрольная точка (5 месяцев после начала исследования, то есть окончание 2-го курса лечения) показали существенный прирост НКОЗ в основной группе ($p<0,05$) и незначительное ухудшение НКОЗ в контрольной группе ($p<0,05$).

НКОЗ во время прохождения 2-й контрольной точки в основной группе была несколько выше, чем в контрольной ($p<0,1$). НКОЗ во время прохождения 3-й контрольной точки свидетельствовала о достоверной разнице прироста остроты зрения в основной группе по сравнению с контрольной ($p<0,05$).

Аналогичные тенденции в динамике показателей для 2-й и 3-й контрольных точек были получены в отношении МКОЗ в обеих группах, причем изменений сферэквивалента использованной коррекции практически не отмечалось (Рис. 3).

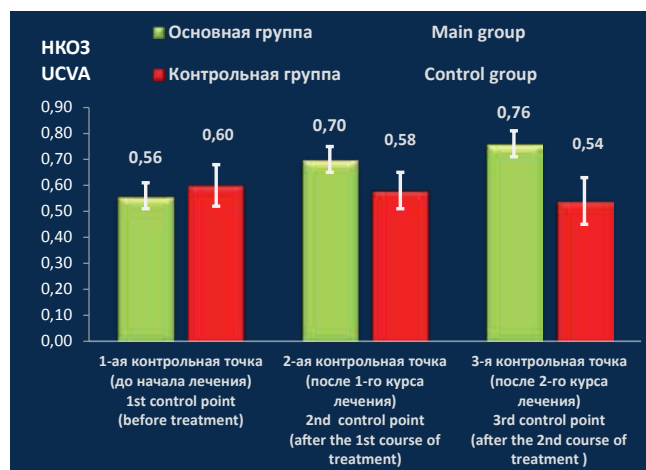


Рис. 2. Динамика НКОЗ в ходе наблюдения ($M\pm m$)

Fig. 2. Dynamics of uncorrected visual acuity (UCVA) during the study ($M\pm m$)

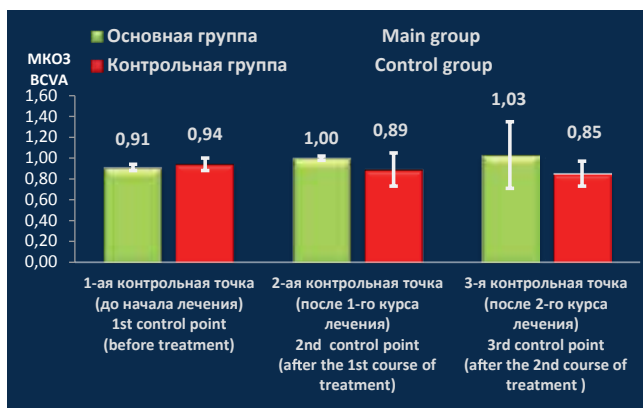


Рис. 3. Динамика МКОЗ в ходе наблюдения (M±m)

Fig. 3. Dynamics of best-corrected visual acuity (BCVA) during the study (M±m)

Анализ изменений периметрических данных показал, что число как абсолютных, так и относительных скотом у пациентов основной группы уменьшилось по сравнению с исходным уровнем во время прохождения 2-й ($p<0,1$ и $p<0,01$, соответственно) и 3-й ($p<0,05$ и $p<0,01$) контрольных точек (Табл. 2). Значимой динамики относительно числа скотом обоого типа у пациентов в контрольной группе во время прохождения контрольных точек по сравнению с показателями до начала лечения не отмечалось.

Таблица 2. Динамика в состоянии центральной части поля зрения по числу скотом (M±m)

Table 2. Dynamics in the central visual field according amount of scotomes (M±m)

Группа пациентов Study groups	1-я контрольная точка (до начала лечения) 1st control point (before treatment)		2-я контрольная точка (после 1-го курса лечения) 2nd control point (after the 1st course of treatment)		3-я контрольная точка (после 2-го курса лечения) 3rd control point (after the 2nd course of treatment)	
	Абс. скотома Absolute scotoma	Отн. скотома Relative scotoma	Абс. скотома Absolute scotoma	Отн. скотома Relative scotoma	Абс. скотома Absolute scotoma	Отн. скотома Relative scotoma
основная (20 человек, 35 глаз) main group (20 patients, 35 eyes)	0,26±0,02	1,57±0,30	0,11±0,08	0,37±0,13	0,05±0,06	0,26±0,11
контрольная (20 человек, 34 глаза) control group (20 patients, 34 eyes)	0,22±0,05	1,65±0,26	0,20±0,05	1,60±0,30	0,18±0,08	1,58±0,30

Межгрупповое различие по числу абсолютных скотом во время прохождения 2-й и 3-й контрольных точек было недостоверным ($p<0,1$). Уменьшение числа относительных скотом во время прохождения 2-й ($p<0,01$) и 3-й ($p<0,002$) контрольной точки было более выраженным в основной группе.

Таким образом, действие Ретинорма в комплексе с офтальмологическим раствором с антиоксидантным действием значительно выше таковой при инстилляциях только раствора антиоксиданта. Второй курс терапии позволил не только стабилизировать полученное улучшение остроты и центрального поля зрения, но и дополнительно усилить полученный эффект (Рис. 2, 3, Табл. 2). Результаты оценки зрительных функций свидетельствуют о том, что компоненты, входящие в состав Ретинорма, оказывают положительное влияние как на колбочковый, так и на палочковый аппарат сетчатки.

Определенное значение придавалось в процессе исследования субъективной оценке состояния зрительных функций. Изменения качества зрения вдаль у пациентов во время прохождения 2-й и 3-й контрольной точки приведены в таблице 3. Пациенты основной группы значительно чаще отмечали субъективное улучшение зрения не только в дневное, но и в вечернее время, что, по их признанию улучшало ориентацию, особенно в незнакомой обстановке. Эти позитивные факты, установленные больными самостоятельно, значительно улучшали их настроение и снижали тревожность, появившуюся после оповещения о наличии ВМД.

Следует отметить, что на начало исследования и во время контрольных визитов никто из пациентов не имел жалоб на метаморфопсии, и тест Амслера был во всех случаях отрицательным.

Таблица 3. Субъективная оценка пациентами качества зрения по балльной системе

Table 3. Subjective evaluation of the vision quality according ball system

Группа пациентов Study groups	2-я контрольная точка (после 1-го курса лечения) 2nd control point (after the 1st course of treatment)			3-я контрольная точка (после 2-го курса лечения) 3rd control point (after the 2nd course of treatment)		
	0	1	2	0	1	2
основная (20 человек) main group (20 patients)	8 (40%)	7 (35%)	5 (25%)	5 (25%)	9 (45%)	6 (30%)
контрольная (20 человек) control group (20 patients)	18 (90%)	2 (10%)	-	16 (80%)	4 (20%)	-

Баллы: 0 — нет улучшения,
1 — имеется некоторое улучшение,
2 — имеется значительное улучшение
Score: 0 — without improvement,
1 — with insignificant improvement,
2 — with significant improvement

В ходе исследования нами проведен анализ состояния электрофизиологических показателей, таких как ЭЧ, ЭЛ (табл. 4) и КЧСМ (Рис. 4). Это было необходимо для выяснения вопроса о том, могут ли биологически активные компоненты, входящие в композицию

Ретинорм, оказывать влияние не только на фотохимические процессы в зрительных пигментах палочек и колбочек, но и на нейроны второго и третьего порядка на уровне биполярных и ганглиозных клеток сетчатки. ЭЛ определяли путем незрительной стимуляции с помощью микропроцессорного электростимулятора «ЭСОМ», как критическую частоту слияния мельканий электрофосфена, а КЧСМ – путем зрительной стимуляции. Известно, что при макулодистрофии чувствительность центральной зоны сетчатки снижается более всего к красному цвету [17], поэтому последнее исследование проводили с использованием стимула красного цвета.

КЧСМ на красный стимул у пациентов основной группы достоверно повысилась при прохождении 2-й ($p<0,02$) и 3-й ($p<0,001$) контрольной точки. В контрольной группе данный показатель также увеличился: во время прохождения 2-й контрольной точки отмечалось его некоторое повышение ($p<0,1$), а во время прохождения 3-й контрольной точки повышение было значительным ($p<0,001$).

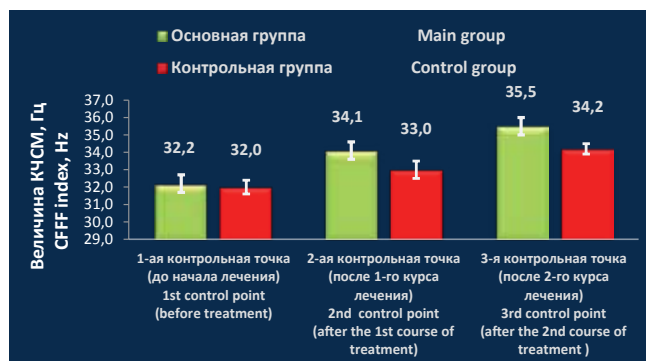


Рис. 4. Динамика КЧСМ в ходе исследования ($M\pm m$)

Fig. 4. Critical frequency of flicker fusion (CFFF) dynamics during the study ($M\pm m$)

Повышение ЭЛ в основной группе во время прохождения 2-й и 3-й контрольной точки было недостоверным ($p<0,5$ и $p<0,2$, соответственно). В контрольной группе изменения ЭЛ были также статистически недостоверными ($p>0,5$).

Разница в средних значениях КЧСМ и ЭЛ и их динамики под действием лечения, по-видимому, объясняется разницей в методическом определении показателей с использованием зрительной и незрительной стимуляции.

В основной группе во время прохождения 2-й и 3-й контрольной точки наблюдалось некоторое снижение порога ЭЧ ($p<0,2$ и $p<0,1$). В контрольной группе тенденция к нормализации показателя была еще слабее ($p>0,5$).

Таким образом, из трех анализируемых показателей достоверное улучшение получено только для КЧСМ в основной группе во время прохождения обеих контрольных точек и в контрольной группе – во

время прохождения 3-й точки. На полученные результаты, безусловно, могли повлиять методические особенности определения показателей, которым присущ субъективизм, и, возможно, недлительный срок наблюдения.

Таблица 4. Динамика электрофизиологических показателей, полученных путем незрительной стимуляции ($M\pm m$)

Table 4. Dynamics of electrophysiological indicators, obtained by non-visual stimulation ($M\pm m$)

Группа пациентов Study groups	1-ая контрольная точка (до начала лечения) 1st control point (before treatment)		2-ая контрольная точка (после 1-го курса лечения) 2nd control point (after the 1st course of treatment)		3-я контрольная точка (после 2-го курса лечения) 3rd control point (after the 2nd course of treatment)	
	ЭЧ, мкА ES (electrical sensitivity), uA	ЭЛ, Гц EL (electrical lability), Hz	ЭЧ, мкА ES (electrical sensitivity), uA	ЭЛ, Гц EL (electrical lability), Hz	ЭЧ, мкА ES (electrical sensitivity), uA	ЭЛ, Гц EL (electrical lability), Hz
основная (20 человек, 35 глаз) main group (20 patients, 35 eyes)	150,0 $\pm$ 15,3	25,3 $\pm$ 2,1	134,0 $\pm$ 11,2	27,9 $\pm$ 1,7	120,0 $\pm$ 7,5	28,3 $\pm$ 1,8
контрольная (20 человек, 34 глаза) control group (20 patients, 34 eyes)	150,2 $\pm$ 15,3	25,8 $\pm$ 2,0	145,0 $\pm$ 15,3	26,0 $\pm$ 2,0	148,0 $\pm$ 9,1	26,2 $\pm$ 1,8

При измерении толщины сетчатки в центральной зоне макулы (Рис.5) изменений, свидетельствующих об отрицательной динамике, не получено ($p<0,5$), что объясняется, с одной стороны, коротким сроком наблюдения, в течение которого прогрессирование ВМД при ранней стадии, как правило, не происходит, с другой стороны, возможным стабилизирующим влиянием на морфологию сетчатки от проводимой терапии, причем, как в основной, так и в контрольной группе.

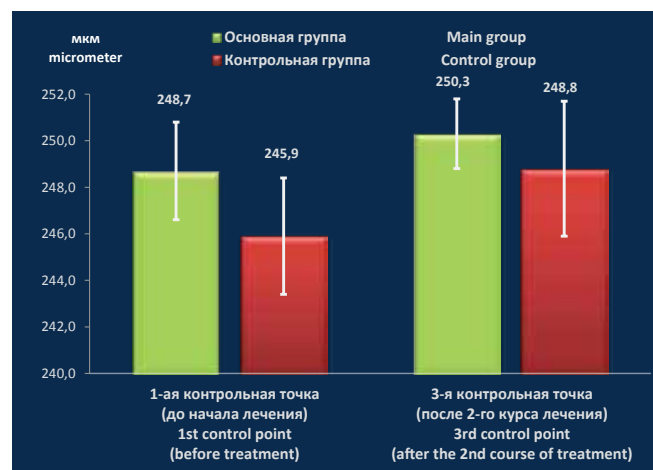


Рис. 5. Толщина сетчатки в центральной зоне макулы в ходе исследования ($M\pm m$)

Fig. 5. Central retinal thickness during the study ($M\pm m$)

Остается отметить, что в ходе проведенного исследования при приеме Ретинорма каких-либо нежелательных явлений, как незначительных, так и серьезных, зафиксировано не было.

Функциональные исходы поздних стадий ВМД требуют либо дорогостоящего лечения с применением ингибиторов ангиогенеза при наличии неоваскулярной фазы, либо лишают пациентов центрального зрения, а с ним и трудоспособности при переходе в рубцовую фазу. Поэтому предотвращение прогрессирования заболевания является важной задачей для офтальмологии [11, 18]. Повышение уровня антиоксидантной защиты посредством приема веществ, в настоящее время объединяемых в группу «нутрицевтиков», на ранних стадиях ВМД призвано стабилизировать метаболические процессы в пигментном эпителии и нейрорецепторах сетчатки, а также на уровне мембраны Бруха [2, 7, 9, 10, 19]. Анализ результатов исследований AREDS 1 и AREDS2 [9, 10] позволил определить компоненты, пероральный прием которых снижает риск перехода ВМД в неоваскулярную стадию. В соответствии с выводами данных исследований в настоящее время создаются различные по составу композиции витаминов, каротиноидов и микроэлементов. Отечественный продукт «Ретинорм» по своему составу и дозировкам компонентов оптимален, обладает протекторным действием в отношении сетчатки и максимально приближен к формуле AREDS2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования доказали положительное действие Ретинорма у больных с ранней стадией ВМД при курсовом применении. Включение в комплексную терапию Ретинорма у данной категории больных является обоснованным, способствует улучшению зрительных функций: повышению НКОЗ, МКОЗ, уменьшению числа абсолютных и относительных скотом в центральной части поля зрения, повышению КЧСМ. Положительное влияние Ретинорма на состояние фоторецепторного аппарата сетчатки и хрусталика способствует стабилизации патологического процесса при ВМД и начальной возрастной катаракте, что позволяет рекомендовать его для широкого применения у пациентов с данными заболеваниями.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования — Гндоян И.А., Петраевский А.В.
Сбор и обработка материала — Гндоян И.А., Кузнецова Н.А., Дятчина А.И. Статистическая обработка — Гндоян И.А.
Подготовка иллюстраций — Гндоян И.А.
Написание текста — Гндоян И.А.
Редактирование текста — Петраевский А.В.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Friedman D.S., O'Colmain B.J., Muñoz B. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Ach. Ophthalmol.* 2004;122(4):564-572. DOI:10.1001/archophth.122.4.564
- Будзинская М.В., Воробьева М.В., Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Полунин Г.С. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2007;8(2):78-82. [Budzinskaya M.V., Vorobeva M.V., Kiseleva T.N., Lagutina Yu.M., Polunin G.S. Current approaches to treatment and prevention of age related macular degeneration. *Clinical ophthalmology=Klinicheskaya oftalmologiya*. 2007;8(2):78-82. (in Russ.)]
- Wang J.J., Rochtchina E., Lee A.J. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114:92-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.07.017>
- Нероев В.В., Лантух Е.П., Зуева М.В., Цапенко И.В., Фролов М.А., Рябина М.В., Гончар П.А. Электроретинография у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2013;6(3):48-53. [Neroev V.V., Lantukh E.P., Zuyeva M.V., Tsapenko I.V., Frolov M.A., Ryabina M.V., Gonchar P.A. Electrorretinography in patients with non-exudative age-related macular degeneration. *Russian ophthalmologic journal=Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2013;6(3):48-53. (in Russ.)]
- Егоров В.В., Гохуа Т.И., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Еманова Л.П., Жайворонок Н.С. Дальневосточные природные фитоминеральные средства в лечении заболеваний глаз. Часть I. Использование дальневосточного фитоминерального средства Ламифарен в лечении возрастной макулярной дегенерации сетчатки. Клиническая офтальмология. 2012;13(2):74-77. [Egorov V.V., Gokhua T.I., Smolyakova G.P., Danilova L.P., Emanova L.P., Zhayvoronok N.S. Far East natural fitomineral remedies in eye diseases treatment. Part I. Using Far East fitomineral remedy Lamifaren in the treatment of age-related macular degeneration of the retina. *Clinical ophthalmology=Klinicheskaya oftalmologiya*. 2012;13(2):74-77. (in Russ.)]
- Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2007;8(3):125-128. [Ermakova N.A., Rabdanova O.Ts. [The main etiologic factors and pathogenetic mechanisms of age-related macular degeneration development. *Clinical ophthalmology=Klinicheskaya oftalmologiya*. 2007;8(3):125-128. (in Russ.)]
- Егоров Е.А., Романенко И.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Клиническая офтальмология. 2009;10(1):42-45. [Egorov E.A., Romanenko I.A. Age-related macular degeneration. The questions of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Clinical ophthalmology=Klinicheskaya oftalmologiya*. 2009;10(1):42-45. (in Russ.)]
- Киселева Т.Н., Полунин Г.С., Елисеева Э.Г., Лагутина Ю.М., Воробьева М.В. Современные аспекты патогенеза и клиники возрастной макулярной дегенерации. Офтальмология. 2005;2(1):18-23. [Kiseleva T.N., Polunin G.S., Eliseeva E.H.G., Lagutina YU.M., Vorobeva M.V. Current aspects of pathogenesis and clinic of age-related macular degeneration. *Ophthalmology=Oftalmologiya*. 2005;2(1):18-23. (in Russ.)]
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436.
- Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015. doi: 10.1001/jama.2013.4997
- Rosenfeld P.J., Shapiro H., Tuomi L. ANCOR Study Groups. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase II ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology*. 2011;118(3):523-530. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.07.011>
- Liu I.Y., White L., LaCroix A.Z. The association of age related macular degeneration and lens opacities in aged. *Amer.J.Publ.Helth*. 1989;79(6):765-769.
- Sperduto R. Lens opacities and senile maculopathy. *Arch.Ophthalmol*. 1981;99:1004-1008.
- Mervat A. A., Eman M. A., Amal I. E. Effectiveness of selenium on acrylamide toxicity to retina. *Int. J. Ophthalmol*. 2014;7(4):614-620. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.04.05
- Eckhart C.D., Lockwood M.K., Shen B. Influence of selenium on the microvasculature of the retina. *Microvasc Res*. 1993;45(1):74-82.
- Еричев В.П., Козлова И.В., Решикова В.С., Алексеев В.Н., Левко М.А., Замятин А.А., Гудкова Е.Ю., Ковалева Н.А., Выгодина В.А., Федоркин О.Н., Остапенко В., Сенин И.И., Савченко А.Ю., Попеко Н.А., Скулачев В.П., Скулачев М.В. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата визомитин*, глазные капли, у пациентов с возрастной катарактой. Национальный журнал Глаукома. 2016;15(1):61-69. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Reshchikova V.S., Alekseev V.N., Levko M.A., Zamyatnin A.A., Gudkova E.YU., Kovaleva N.A., Vygodin V.A., Fedorkin O.N., Ostapenko V., Senin I.I., Savchenko A.YU., Popeko N.A., Skulachev V.P., Skulachev M.V. Clinical research of effectiveness and safety of visomitin*, eye drops, in senile cataract patients.

- National Journal Glaucoma=*Nacional'nyj zhurnal Glaukoma*. 2016;15(1):61-69. (in Russ.)]
17. Голубцов К.В., Куман И.Г., Хейло Т.С., Шигина Н.А., Трунов В.Г., Айду Э.А.-И., Быкова Т.А., Софронов П.Д., Рябцева А.А. Мелькающий свет в диагностике и лечении патологических процессов зрительной системы человека. Информационные системы. 2003; 3(2):114-122. [Golubtsov K.V., Kuman I.G., Hejlo T.S., Shigina N.A., Trunov V.G., Ajdu E.A.-I., Bykova T.A., Sofronov P.D., Ryabtseva A.A. Flicker light in diagnostic and treatment of human visual system pathologies. Information systems=*Informatsionnye sistemy*. 2003;3(2):114-122. (in Russ.)]
 18. Ермакова Н.А. Роль нутрицевтиков в снижении риска прогрессирования возрастной макулярной дегенерации. Офтальмология. 2016;13(3):163-168. [Ermakova N.A. Role of dietary supplementation in preventing progression of age-related macular degeneration. Ophthalmology=*Oftalmologiya*. 2016;13(3):163-168. (in Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.18008/1816-5095-2016-3-163-168>
 19. Gottsch J. D., Bynoe L. A., Harlan J. B. et al. Light-induced deposits in Bruch's membrane of protoporphyric mice. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111:126–129.
 20. Егоров Е.А. Некоторые аспекты патогенеза и лечения возрастной макулярной дегенерации. Клиническая Офтальмология. 2016;1:46-49. [Egorov E.A. Some aspects of pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. Clinical ophthalmology=*Klinicheskaya oftalmologiya*. 2016;1:46-49. (in Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
Гндоян Ирина Асатуровна
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии
пл. Павших борцов, 1, г. Волгоград, 400161, Российская Федерация

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
Петраевский Алексей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
пл. Павших борцов, 1, г. Волгоград, 400161, Российская Федерация

Медицинская клиника ЛиконтЮг
Кузнецова Наталья Александровна
врач-офтальмолог
ул. Рионская 4, г. Волгоград, 4000107, Российская Федерация

Медицинская клиника ЛиконтЮг
Дятчина Алена Игоревна
врач-офтальмолог
ул. Рионская 4, г. Волгоград, 4000107, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The Volgograd State Medical University
Gndoyan Irina A.
MD, professor of ophthalmology department
pl. Pavshih bortsov, 1, Volgograd, 400161, Russia

The Volgograd State Medical University
Petravsky Alexey V.
MD, professor, head of ophthalmology department
pl. Pavshih bortsov, 1, Volgograd, 400161, Russia

LikontYug medical clinic
Kuznetsova Natalia A.
ophthalmologist
Rionskaya st., 4, Volgograd, 400107, Russia

LikontYug medical clinic
Dyatchina Alena I.
ophthalmologist
Rionskaya st., 4, Volgograd, 400107, Russia

Сравнительная эффективность применения метилэтилпиридинола путем эндоназального электрофореза и парабульбарных инъекций при хориоретинальной дистрофии



А.М. Разумовская¹ М.И. Разумовский² Ю.А. Коровянский²

¹Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов
Большой Сампсониевский пр., 11А, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта
ул. Бестужевская, 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):268–273

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности применения метилэтилпиридинола (Эмоксипина) путем эндоназального электрофореза и парабульбарных инъекций при хориоретинальной дистрофии. **Пациенты и методы.** В исследовании участвовал 71 пациент, средний возраст 55 ± 3 лет. Пациенты имели хориоретинальную дистрофию различного генеза. Офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения, поля зрения, зрительного утомления, состояния бульбарной микроциркуляции (общего конъюнктивального индекса). Проведены электрофизиологические исследования: определение критической частоты слияния мельканий и электрической чувствительности. Основную группу составили 28 пациентов, которым вводили Эмоксипин путем эндоназального электрофореза и группа сравнения из 43 человек, которым вводили Эмоксипин путем парабульбарных инъекций. **Результаты** статистического анализа в обеих группах выявили повышение остроты зрения, расширение границ поля зрения, снижение зрительной утомляемости, улучшились показатели электрофизиологических исследований и бульбарной микроциркуляции. **Заключение.** Сравнительная оценка эффективности применения Эмоксипина путем эндоназального электрофореза и парабульбарных инъекций при хориоретинальной дистрофии различного генез показала значительный лечебный эффект, касающийся процесса восстановления зрительных функций при обоих путях введения. В ряде случаев (18%) эффект от введения препарата путем эндоназального электрофореза превосходил эффект, наблюдаемый при парабульбарных инъекциях.

Ключевые слова: метилэтилпиридинол (Эмоксипин), эндоназальный электрофорез, парабульбарные инъекции, хориоретинальная дистрофия

Для цитирования: Разумовская А. М., Разумовский М. И., Коровянский Ю. А. Сравнительная эффективность применения метилэтилпиридинола путем эндоназального электрофореза и парабульбарных инъекций при хориоретинальной дистрофии. *Офтальмология*. 2017;14(3):268–273. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-268-273

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Comparative Efficiency of Use of Methylethylpyridinol by the Endonasal Electrophoresis and Parabulbar Injections at the Chorioretinal Dystrophy

A. M. Razumovskaya¹, M. I. Razumovskiy², Y. A. Korovyanskiy²

¹St. Petersburg Institute for Advanced Medical Experts
Bolshoy Sampsoniyevsky Ave., 11A, St. Petersburg, 197101, Russia

²St. Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise,
Prosthetics and Rehabilitation nd. GA Albrecht
Bestuzhevskaya St., 50, St. Petersburg, 195067, Russia

A.M. Razumovskaya, M.I. Razumovskiy, Y.A. Korovyanskiy

Contact information: Razumovskaya Anna M. amrazum@mail.ru

Comparative Efficiency of Use of Methylethylpyridinol by the Endonasal Electrophoresis and Parabulbar Injections...

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):268–273**

Research objective: comparative assessment of efficiency of use of Emoxypin® by an endonasal electrophoresis and parabulbar injections at a chorioretinal dystrophy. **Methods:** 71 patients (average age of 55±3 years) suffering from a chorioretinal dystrophy of various genesis were in the study. The ophthalmologic examination included: evaluation of visual acuity, a field of vision, a visual fatigue, a condition of bulbar microcirculation (the general conjunctiva index). Besides, electrophysiological examination was conducted, including critical frequency of merge of flickers and electric sensitivity of an eye. The patients were divided into 2 groups. The main group (28 patients) received Emoxypin® with endonasal electrophoresis and group B (43 patients) received Emoxypin® by parabulbar injections. **Results:** Results of the statistical analysis in both groups showed visual acuity increasment, expansion of borders of a field of vision, depression of visual fatigability, indicators of electrophysiological examination and bulbar microcirculation improved. **Conclusion:** The comparative assessment of efficiency of use of Emoxypin® by an endonasal electrophoresis and parabulbar injections at a chorioretinal dystrophic various a genesis showed appreciable medical effect in the course of restoration of visual functions which in some cases (18%) even better effect observed at parabulbar injections.

Keywords: Methylethylpyridinol, endonasal electrophoresis, parabulbar injections, chorioretinal dystrophy

For citation: Razumovskaya A. M., Razumovskiy M. I., Korovyanskiy Y. A. Comparative Efficiency of Use of Methylethylpyridinol by the Endonasal Electrophoresis and Parabulbar Injections at the Chorioretinal Dystrophy. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):268–273. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-268-273

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

В общей структуре заболеваемости различных органов и систем организма дистрофические заболевания органа зрения занимают одно из ведущих мест. При этом расстройство зрительных функций часто приводит к социальной недостаточности из-за нарушения зрительной работоспособности, профессиональной несостоятельности и, как следствие, к снижению качества жизни [1, 2]. В связи с этим разработка эффективных методов лечения глазных заболеваний для восстановления зрительных функций имеет исключительно высокую актуальность в условиях нехватки квалифицированных трудовых ресурсов на рынке труда, а также в связи с проблемой трудовой занятости лиц с дистрофическими заболеваниями органа зрения, большинство из которых обладает значительным профессиональным стажем и высоким квалификационным уровнем.

Хориоретинальные дистрофии различного генеза являются заболеваниями, часто приводящими к инвалидности, при которых инволюционные дистрофические изменения локализуются преимущественно в хориокапиллярном слое сосудистой оболочки глаза, в пигментном слое сетчатки и мембране Бруха. Симптомами хориоретинальной дистрофии являются искажение прямых линий, появление в поле зрения слепых пятен, вспышек света, утрата четкости зрения, способности к письму и чтению [2, 3, 4].

Лечение этой патологии в настоящее время включает медикаментозную терапию, лазерные воздействия, фотодинамическую терапию, электро- и магнитостимуляцию, а также хирургическое лечение, направленное на восстановление трофики сетчатки глаза [3, 4, 5].

Врожденная и приобретенная миопия, осложненная центральной хориоретинальной дистрофией, нередко приводит к инвалидности по зрению пациентов молодого и зрелого возраста, несмотря на различные виды лечения. Осложненная миопия занимает 2–3 место среди главных причин инвалидности вследствие офтальмопа-

тологии в различных регионах России [6, 7]. Хориоретинальная дистрофия, в том числе, осложненная миопией, лишает пациентов возможности заниматься профессиональной деятельностью, выполнять любую зрительную нагрузку.

Среди инвалидов по зрению 56% лиц трудоспособного возраста составляют больные миопией, осложненной хориоретинальной дистрофией.

Одним из основных компонентов медикаментозного лечения осложненной миопии является стимуляция обменных процессов, нормализация функции клеточных мембран. Для этой цели в настоящее время используются антиоксиданты и ангиопротекторы.

Препарат Эмоксипин улучшает обмен веществ на клеточном уровне, предотвращает деструкцию и восстанавливает физиологические функции мембран роговицы, склеры, сосудистой оболочки и сетчатки, нормализует местное и системное кровообращение за счет уменьшения проницаемости стенок сосудов. Кроме того, с его помощью снижается свертываемость крови, тромбоциты не склеиваются, повышается уровень циклических нуклеотидов в тканях, улучшается микроциркуляция в тканях глаза [8].

Несмотря на широкое использование лекарственного препарата Эмоксипин, методика введения препарата путем эндоназального электрофореза мало изучена и не оценена ее эффективность по сравнению с инъекционными методами.

На протяжении последних 15 лет большинству больных с офтальмопатологией, многие из которых были инвалидами по зрению, 2 раза в год проводился курс поддерживающей терапии в виде парабульбарных инъекций Эмоксипина. Большинство пациентов отмечали положительную динамику в состоянии зрительных функций и обращались за помощью регулярно.

Однако парабульбарные инъекции являются сложными для практикующих офтальмологов и в ряде случаев сопровождаются следующими побочными явлениями

ями: боль в месте введения, зуд, жжение, покраснение, уплотнение тканей вокруг орбиты. Эти побочные эффекты развиваются локально — в зоне введения препарата — и проходят самостоятельно.

Данный факт обусловил необходимость сравнения эффективности лечебного эффекта от введения Эмоксипина парабульбарно с лечением Эмоксипином с помощью эндоназального электрофореза. Метод эндоназального электрофореза обеспечивает проникновение препарата к месту назначения в необходимом количестве через слизистую носа [3, 9, 10].

По данным Борисовой Н.А., Хазиахметова Р.М. под действием электрического тока лекарственные препараты при эндоназальном введении проникают через слизистую оболочку носа, перемещаясь перинеурально и по лимфатическим путям, поступают в ткани и жидкости глазного яблока. Таким образом, обеспечивается выраженное и продолжительное нейрофизиологическое действие за счет создания в структурах глазного яблока депо препарата [11, 12].

Эмоксипин проявляет антиоксидантное, антиагрегантное, ангиопротекторное и антигипоксическое действие, снижает проницаемость кровеносных сосудов, улучшает циркуляцию внутриглазной жидкости. Препарат улучшает реологические показатели крови, укрепляет сосудистую стенку, стимулирует рассасывание мелких внутриглазных кровоизлияний, повышает устойчивость тканей глазного яблока в условиях гипоксии и ишемии.

Результаты многочисленных клинических исследований оригинального препарата демонстрируют эффективность и безопасность применения Эмоксипина в форме 1% раствора для инъекций при лечении у взрослых хориоретинальной дистрофии, в том числе, осложненной миопией. При этом положительное влияние на симптомы заболевания реализуются за счет вышеуказанных лечебных эффектов препарата.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принял участие 71 больной (142 глаза) с хориоретинальной дистрофией, в том числе, осложненной миопией. Участвовало 77,5% женщин и 22,5% мужчин. В основной группе вводили Эмоксипин методом эндоназального электрофореза (28 пациентов, из них 80% женщин и 20% мужчин). В группу сравнения входило 43 пациента, которым Эмоксипин вводили путем парабульбарных инъекций (76,1% женщин и 23,9% мужчин).

В ходе выполнения данной работы проводились следующие исследования: офтальмоскопия, биомикроскопия с определением состояния передних отделов глазного яблока, исследование бульбарной микроциркуляции — оценка внутрисосудистых (ИВИ), перисосудистых (ИПИ) и сосудистых (ИСИ) изменений и общего конъюнктивального индекса (ОКИ); электрофизиологические исследования (определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) и электрической чувствительности (ЭЧ).

Таблица 1. Социально-гигиеническая характеристика пациентов с хориоретинальной дистрофией, в том числе, осложненной миопией

Tabl. 1. Socio-hygienic characteristics of patients with chorioretinal dystrophy (including complicated myopia)

Характеристика пациентов Characteristic of patients	Эндоназальный электрофорез Endonasal electrophoresis	Инъекции парабульбарные Parabulbar injections
количество пациентов quantity of patients	28	43
средней возраст average age	54,2	56,1
длительность заболевания duration of the disease	5,2	8,7

Больные хориоретинальной дистрофией были разделены на две группы: пациенты основной группы (суммарно 28 человек) получали лечение лекарственным препаратом Эмоксипин (1% раствор) методом эндоназального электрофореза; пациенты контрольной группы получали лечение препаратом Эмоксипин (1% раствор) методом парабульбарных инъекций. Дозирование и режим введения препарата был одинаковым в обеих группах: по 0,5 мл 1% раствора Эмоксипина с обеих сторон один раз в сутки.

Для эндоназального электрофореза с Эмоксипином мы применяли аппарат для гальванизации «Поток-1». В оба носовые хода пациента вводили марлевые турунды, пропитанные 0,5 мл 1% раствора Эмоксипина, к свободным концам турунды прикрепляли электрод аппарата. Второй электрод, площадью 80–100 мм, располагали на задней поверхности шеи и соединяли с анодом. Препарат вводили с катода, сила тока 0,5 мА во время первой, 0,8 мА во время второй процедуры. С третьей процедуры сила тока увеличилась до 1,0 мА. Продолжительность с первой по четвертую процедуру составляла 10 мин, на пятой процедуре — увеличилась до 15 мин. и оставалась такой до конца курса. В курс входило 10–15 ежедневных процедур.

Все пациенты прошли стандартное обследование с целью подтверждения диагноза и отсутствия противопоказаний для проведения лечения Эмоксипином.

Для оценки эффективности и безопасности лечения, а также комплаентности состояние пациентов анализировали на 10-й день лечения (Визит 2; День 10) и итоговый (Визит 3; через 3 месяца). Во время каждого визита оценивали выраженность клинических симптомов, нежелательных явлений, комплаентность пациентов, проводили комплексный офтальмологический осмотр, специализированный офтальмологический осмотр (ЭФИ, компьютерная периметрия), а во время итогового визита осуществляли общую оценку эффективности и безопасности лечения отдельно пациентами и врачами.

Общая продолжительность исследования для пациента составила 10 (+2) суток и три месяца после проведенного курса терапии Эмоксипином.

В ходе работы были исследованы эффективность, безопасность и переносимость препарата Эмоксипин при введении с помощью эндоназального электрофореза и при введении препарата в виде парабультбарных инъекций.

В исследование были включены пациенты с хориоретинальной дистрофией, в том числе, осложненной миопией; при остроте зрения вдаль не ниже 0,05 с оптической коррекцией; в возрасте от 18 до 60 лет и старше, способные следовать инструкциям исследователя и давшие добровольное согласие на участие в исследовании. Любые препараты, которые требовались пациенту, могли приниматься после консультации с врачом для лечения сопутствующих заболеваний. Не допускалось замещение основной терапии препаратом Эмоксипин.

В разные периоды данного клинического исследования проводили оценку остроты зрения, поля зрения, зрительной утомляемости, слезотечения, чувства сухости в глазах, общего конъюнктивального индекса (ОКИ), электрофизиологических показателей — КЧСМ и ЭЧ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные результатов обследований, касающихся остроты зрения, поля зрения, электрофизиологических показателей в разные периоды наблюдения представлены в Табл. 2, 3, 4.

Таблица 2. Динамика показателей остроты зрения у пациентов с хориоретинальной дистрофией при введении 1% раствора Эмоксипина различными способами ($M \pm m$)

Table 2. Dynamics of visual acuity in patients with chorioretinal dystrophy when treated with various methods of injection of 1% solution of Enoxipin ($M \pm m$)

Группы Groups	Период наблюдения Duration of observation		
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	через 3 месяца after 3 month
основная группа main Group	0,32±0,42	0,54±0,9*	0,53±0,01*
группа сравнения comparison group	0,43±0,09	0,51±0,03*	0,50±0,01**

Примечание: * $p < 0,05$ — по сравнению с исходными показателями, ** $p < 0,05$ — по сравнению с аналогичными показателями основной группы
Note: * $p < 0,05$ — in comparison with the initial indicators, ** $p < 0,05$ — compared with the same indicators of the main group

Таблица 3. Динамика периметрических показателей по данным расширения суммарных границ поля зрения (СГПЗ) у пациентов с хориоретинальной дистрофией в основной и группе сравнения (%)

Table 3. Dynamics of perimetric parameters according to the extension of total visual field boundaries (TVFB) in patients with chorioretinal dystrophy at different observation periods in the main and comparison groups (%)

Расширение СГПЗ extension of TVFB	Основная группа Main Group	Группа сравнения Comparison group
90°–120°	48,0	29,2
60°–80°	32,5	34,3
40°–50°	14,0	29,2
Без изменений Same	5,5	7,3

По данным периметрии после лечения отмечалось достоверное уменьшение абсолютных скотом в 26% в основной группе и в 21% случаев в группе сравнения; а относительных скотом — в 92% и 88% случаев, соответственно.

При этом в основной группе и группе сравнения имело место уменьшение площади, количества относительных и абсолютных скотом, часть из которых трансформировалась в относительные.

В отдаленном периоде у пациентов всех групп была выявлена тенденция к снижению полученных после лечения периметрических показателей, однако данные показатели оставались достоверно повышенными по отношению к исходным значениям ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика электрофизиологических показателей у пациентов с хориоретинальной дистрофией в различные периоды наблюдения

Table 4. Dynamics of electrophysiological indices in patients with chorioretinal dystrophy in different observation periods

Группы Groups	до лечения before treatment	после лечения after treatment	через 3 месяца after 3 month
КЧСМ (Гц) CFF (Hz)			
основная группа main group	28,9±1,1	32,3±0,8	29,6±1,1
группа сравнения comparison group	29,3±1,7	29,5±0,9	29,3±1,9
ЭЧ (мкА) ES (μA)			
основная группа main group	43,7±1,3	39,4±1,9	39,3±1,0
группа сравнения comparison group	45,4±2,1	41,3±1,9	42,7±0,9

Анализ динамики показателей зрительного утомления у пациентов с хориоретинальной дистрофией в различные периоды наблюдения при лечении Эмоксипином путем эндоназального электрофореза показал, что зрительное утомление развивается в значительно меньшей степени во всех случаях.

Наблюдаемые изменения артериального давления при проведении данного клинического исследования показали, что повышение артериального давления (на 5–9 мм рт. ст.) имело легкую степень тяжести и вероятную связь с исследуемым препаратом.

При исследовании бульбарной микроциркуляции у пациентов первой и второй группы с хориоретинальной дистрофией (в том числе, осложненной миопией) были получены следующие данные: до применения лекарственного препарата Эмоксипин во всех случаях (100%) у пациентов обнаруживались нарушения микроциркуляторного русла на всех уровнях, о чем свидетельствовало изменение индексов сосудистых, внутрисосудистых и перисосудистых изменений. В связи с этим общеконъюнктивальный индекс (ОКИ) колебался от 27 до 43, особенно специфические изменения наблюдались при дегенеративных изменениях.

После проведения лечебных процедур — эндоназального электрофореза с Эмоксипином — уже после 3, 4 сеансов имело место значительное улучшение кровотока в микрокапиллярах, исчезновение сладж феномена, а после 7, 8 сеансов было отмечено значительное уменьшение липидных отложений в тканях, окружающих микрососуды. Кроме того, следует отметить, что к концу курса лечения значительно увеличился калибр микрососудов, и уменьшилась их извилистость.

Следует отметить также, что исследование глазного дна к окончанию лечения Эмоксипином ни в первой, ни во второй группе пациентов не свидетельствовало о наличии видимых изменений относительно картины глазного дна в начале лечебного процесса. В связи с этим можно утверждать, что обычная офтальмоскопия не может быть объективным регистратором реального положительного эффекта от лечения Эмоксипином в указанные сроки наблюдения.

В ходе исследования в основной группе у пациента 64 лет отмечалась периодически сухость в носу, в группе сравнения у пациентки 59 лет имело место периодическое повышение АД до 170/108 мм рт. ст., степень тяжести — легкая, связь с исследуемым препаратом вероятная; у пациента 69 лет из группы сравнения отмечалась периодическая боль в месте введения препарата, зуд, жжение, покраснение, которые проходили самостоятельно.

Метод введения 1% раствора Эмоксипина путем эндоназального электрофореза и с помощью парабубарных инъекций имели идентичный профиль безопасности и переносимости.

После проведенного лечения все пациенты отмечали субъективное улучшение четкости изображения, снижение зрительной утомляемости, уменьшение слезотечения или чувства сухости в глазах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты статистического анализа у пациентов с хориоретинальной дистрофией (в том числе, с осложненной миопией) в обеих группах выявили повышение остроты зрения, расширение границ поля зрения, снижение зрительной утомляемости, уменьшение слезотечения и сухости в глазах, улучшились показатели электрофизиологических исследований и буббарной микроциркуляции.

Проводимые исследования показали, что ни в период лечения, ни в период наблюдения после окончания лечения у пациентов не обнаруживались клинически значимые отрицательные отклонения в офтальмологических показателях.

Все жизненно важные показатели практически не изменялись у всех участвовавших в исследовании пациентов.

Переносимость препарата была аналогичной в обеих группах.

В ходе данного клинического исследования системных нежелательных явлений не выявлено.

Анализ безопасности также показал хорошие результаты. За время исследования были зарегистрированы всего 3 нежелательные явления легкой степени тяжести. Ни в одном случае не потребовалась отмена препарата.

Серьезные нежелательные явления не выявлены, зарегистрированные нежелательные явления не могут стать причиной признания изучаемого способа введения препарата эндоназальным электрофорезом непригодным по причинам, связанным с безопасностью и переносимостью.

В ходе исследования было доказано, что лекарственный препарат Эмоксипин 1% раствор для инъекций при введении путем эндоназального электрофореза обладает не меньшей эффективностью, чем при введении в виде парабубарных инъекций, и схожим профилем безопасности и переносимости.

Метод эндоназального электрофореза, отличающийся достаточной комфортностью, экономичностью, быстрым и стойким положительным эффектом, целесообразно применять в широкой практике, как в стационарных, так и амбулаторных условиях больным с хориоретинальной дистрофией (в том числе, осложненной миопией).

Проведенное исследование по сравнению эффективности введения Эмоксипина разными методами показало, что метод эндоназального электрофореза дает положительные результаты и может применяться в широкой клинической практике врачей офтальмологов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Разумовская А.М. — концепция и дизайн, проведение исследования; сбор и обработка материала; написание текста.

Разумовский М.И. — статистическая обработка; концепция и дизайн, проведение исследования; сбор и обработка материала; написание текста.

Коровянский Ю.А. — проведение исследования; сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Maskin Steven L. Reversing Dry Eye Syndrome: Practical Ways to Improve Your Comfort, Vision, and Appearance. Yale University Press. ISBN 978-0-300-12285-5. 2007
- Либман Е. С., Шахова Е. В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. Вестник офтальмологии 2006;1:35–37. [Libman E. S., Shakhova E. V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii* 2006;1:35–37. In Russ.].
- Киселева Т.Н. Полунин Г.С. Будзинская М.В. Лагутина Ю.М. Воробьева М.В. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации. Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. Клиническая Офтальмология. 2007;2:78. [Kiseleva T.N. Polunin G.S. Budzinskaya M.V. Lagutina Yu.M. Vorobeva M.V. Modern approaches to the treatment and prevention of age-related macular degeneration. *Russian Medical Journal. Clinical ophthalmology=Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2007;2:78. In Russ.].
- Аветисов Э.С. «Близорукость». М., 1986. [Avetisov E.S. Myopia. Moscow, 1986. In Russ.].
- Г. Н. Пономаренко, М. Г. Воробьев. Руководство по физиотерапии СПб.: ИИЦ Балтика, 2005. 400 с. [Ponomarenko G. N., Vorobev M. G. Manual of Physiotherapy. SPb.: Baltika, 2005. 400 p. in Russ.].
- Geerling Gerd. Surgery for the Dry Eye: Scientific Evidence and Guideline for the Clinical Management of Dry Eye Associated Ocular Surface Disease. — S.Karger AG. ISBN 978-3-8055-8376-3. 2008
- Asbell Penny A. Dry Eye Disease :The Clinicians Guide to Diagnosis And Treatment. — Thieme Medical Publishers. — ISBN 978-1-58890-412-6. 2008
- Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С. Патология сетчатой оболочки глаза, Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 1999; 3:45–48. [Katsnel'son L.A., Lysenko V.S. Pathology of the retina. *Russian Medical Journal. Clinical ophthalmology=Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 1999; 3:45–48. In Russ.].
- И.Г. Долгова, Т.Н. Малишевская, А.С. Лазарева, Н.А. Антипина, О.И. Малишевская, Е.А. Комольцева. Опыт применения препарата Танакан методом эндоназального электрофореза в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. Эффективная фармакотерапия. Офтальмология. 2014;1(30). [I.G. Dolgova, T.N. Malishevskaya, A.S. Lazareva, N.A. Antipina, O.I. Malishevskaya, E.A. Komol'tseva. The experience of using Tanakan by the method of endonasal electrophoresis in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Effective pharmacotherapy. Ophthalmology= Effektivnaya farmakoterapiya. Oftalmologiya*. 2014;1(30). in Russ.].
- Н.В.Морозова, Д.П. Новиков, В.О. Соколов, С.С. Флоренцева. Эффективность лечения ВМД сухой формы методом эндоназального электрофореза препаратом Ретиналамин. Офтальмологические ведомости. 2009;2(3):40–45. [N.V.Morozova, D.P. Novikov, V.O. Sokolov, S.S. Florentseva. The effectiveness of treatment of AMD dry form by the method of endonasal electrophoresis with Retinalamin. *Ophthalmology journal=Oftalmologicheskie vedomosti*. 2009;2(3):40–45. in Russ.].
- Борисова Н.А., Рахимкулов А.С., Хазиахметов Р.М., Ризванова А.С., Аверцев Г.Н. Эндоназальный электрофорез с церулоплазмином, церебролизатом и танаканом при цереброваскулярных заболеваниях. Нижегородский медицинский журнал. 2003;2:111–114. [Borisova N.A., Rakhimkulov A.S., Khaziakhmetov R.M., Rizvanova A.S., Avertsev G.N. Endonasal electrophoresis with ceruloplasmin, cerebrolyzate and tanakan in cerebrovascular diseases. *Nizhny Novgorod Medical Journal=Nizhegorodskii meditsinskii zhurnal*. 2003;2:111–114. in Russ.].
- Рахимкулов А.С., Борисова Н.А., Качемаев В.П. Результаты лечения начальных форм сосудистых заболеваний головного мозга с использованием йодобромных ванн и церулоплазмина. Медицинский Вестник Башкортостана. 2014;9(3):88–91. [Rakhimkulov A.S., Borisova N.A., Kachemaev V.P. Results of treatment of initial forms of cerebrovascular diseases using iodide-bromine baths and ceruloplasmin. *Bashkortostan Medical Journal=Meditsinskii Vestnik Bashkortostana*. 2014;9(3):88–91. in Russ.].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов
Разумовская Анна Михайловна
кандидат медицинских наук, доцент
Большой Сампсониевский пр., 11А, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта
Разумовский Михаил Израилевич
доктор медицинских наук профессор, заслуженный врач России, зав. отделом медико-социальной экспертизы и реабилитации слепых и слабовидящих
ул. Бестужевская, 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта
Коровянский Юрий Алексеевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог.
ул. Бестужевская, 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

St. Petersburg Institute for Advanced Medical Experts
Razumovskaya Anna M.
PhD, assistant professor
Bolshoy Sampsoniyevsky Ave., 11A, St. Petersburg, 197101, Russia

St. Petersburg Institute for Advanced Medical Experts
Razumovsky Mikhail I.
MD professor
Bestuzhevskaya St., 50, St. Petersburg, 195067, Russia

St. Petersburg Institute for Advanced Medical Experts
Korovyanskiy Urii A.
PhD, ophthalmologist
Bestuzhevskaya St., 50, St. Petersburg, 195067, Russia

Раствор для инъекций 1%

ЭМОКСИПИН

МНН: метилэтилпиридинол



Д

действие на основные звенья
патогенеза

оказанная эффективность

одобрение врачей

доверчивость

А

антиоксидант

антиагрегант

антигипоксикант

антигипертензивное средство

Показания к применению Эмоксипин раствор для инъекций:

- Субконъюнктивальное и внутриглазное кровоизлияние различного генеза
- Ангиоретинопатия, в том числе диабетическая ретинопатия.
- Центральная и периферическая хориоретинальная дистрофия, в том числе осложненная миопия.
- Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей.
- Оперативные вмешательства на глазах, состояние после операции по поводу глаукомы с отслойкой сосудистой оболочки.
- Дистрофические заболевания, травма, воспаление и ожог роговицы.
- Защита роговицы (при ношении контактных линз) и сетчатки глаза от воздействия интенсивного света (лазерные и солнечные ожоги, при лазерокоагуляции).



РУ: Р N001173/01-090408

Электрофорез эндоназально с препаратом Эмоксипин 1% раствор для инъекций

Продолжительность процедуры от 10 до 15 мин.

Количество процедур — 12-15 (таблица).

В каждый носовой ход вводят электроды, смоченные 1% раствором Эмоксипин для инъекций, и присоединяют к катоду. Второй электрод площадью 60-80 см² устанавливают в верхне-шейном отделе позвоночника и присоединяют к аноду. Сила тока от 0,5 до 1,0 мА. Продолжительность процедуры постепенно увеличивается с 10 до 15 минут. Курс лечения 10-15 процедур.

Условия проведения эндоназального электрофореза:

Порядковый номер процедуры	Сила тока, мА	Продолжительность процедуры, мин
1	0,5	10
2	0,8	10
3-4	1,0	10
5-15	1,0	15

Противопоказания к проведению эндоназального электрофореза с препаратом Эмоксипин 1% раствор для инъекций:

- высокие цифры артериального давления (более 160/100);
- нарушения ритма сердца;
- индивидуальная непереносимость;
- риниты, аденоиды, склонность к носовым кровотечениям.



ПРОФИТ ФАРМ

www.profitpharm.ru
тел./факс: +7 (495) 664 27 89
e-mail: info@profitpharm.ru



ЗАБОТА О ЗРЕНИИ КАК ИСКУССТВО

ВАШ ВЫБОР В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗНОГО ДНА!

NEW!

MP-3

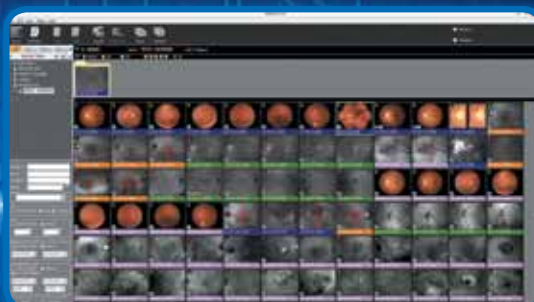
фундус-микропериметр



RS-3000

оптический когерентный томограф

с режимом неинвазивной ангиографии Angioscan



NAVIS-EX

программное обеспечение

NAVIS-EX – программное обеспечение, объединяющее результаты, полученные с различных приборов, в единую базу данных с возможностью хранения, редактирования и анализа полученных результатов.

RS-330 DUO Retina-scan

Оптический когерентный томограф



AFC-330

компактная цифровая фундус-камера



МД ВИЖН – эксклюзивный дистрибьютор Nidek Co., Ltd. (Япония)
в России и странах СНГ. 117312, Россия, г. Москва, ул. Губкина, д.14.
Тел./Факс: +7 495 989 80 56. www.nidek.ru

BAUSCH+LOMB

ULTRA*

Мягкие контактные линзы ежемесячной замены

Наша передовая технология MoistureSeal®
позволила усовершенствовать основные параметры

163 $\downarrow$ Dk/t¹

ULTRA*
дышащие

0,69 МПа
модуль упругости¹

ULTRA*
мягкие

46%
влагосодержание¹

ULTRA*
увлажненные



Рег. уд. №РЗН 2016/3720 от 19.02.2016

*ULTRA (англ. яз.) - Ультра (русс. яз.)

MoistureSeal® - зарегистрированный товарный знак №536830. Правообладатель: Бауш энд Ломб Инкорпорейтед

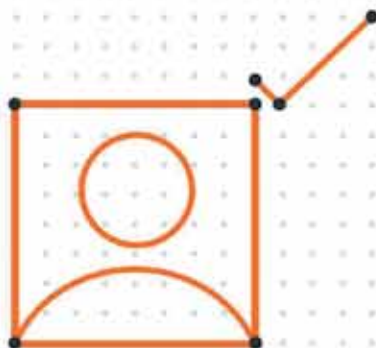
Dk/t - кислородная проницаемость линзы, где D - коэффициент диффузии, k - коэффициент растворимости, t - толщина линзы.

1. Г. ДеНавер. Контактные линзы Бауш энд Ломб Ультра с технологией MoistureSeal®. Поднимающая свойства и дизайн контактных линз на новый уровень для лучших в классе клинических характеристик. Ревью оф Корнеа & Контакт Линсес 2014.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

RUS-VSC-ULT-ULT-08-2016-51

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Нам важно знать — кому нужна помощь.

Прими участие во Всероссийской
переписи слепоглухих людей

8-800-333-5000 www.слепоглухие.рф

Почему важно?



- Единая база данных
- Планирование помощи
- Программы развития для каждого

Что нужно сделать?



- Зарегистрировать слепоглухого через «горячую линию»
- Оставить информацию на сайте

Что это дает слепоглухим?



- Включение в программы Фонда
- Подписка на журнал «Ваш собеседник»
- Табличка-помощник для общения
- Вступление в сообщество семей слепоглухих

О Фонде:

Фонд поддержки слепоглухих «Со-единение» создан по решению Наблюдательного совета АСИ под председательством В.В. Путина. Программы Фонда создают системные возможности для развития слепоглухих и их интеграции в общество.

Контакты:

Адрес: 127006, г. Москва, ул. Садово-Триумфальная, д.16, стр. 3, пом. 1, ком. 2.
Телефон: +7 495 212 92 09
E-mail: charity@so-edinenie.org

ТАБЛЕТКИ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

КАТАЛИН®

ПИРЕНОКСИН



РУ № П Н012592/01

Код АТХ S01XA

СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ

**ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА КАТАЛИН®
ОТМЕЧАЕТСЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА
ПОСЛЕ НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ***

ПРОЗРАЧНОСТЬ В ДЕЙСТВИИ

*- Эффективность глазных капель Каталин у пациентов с возрастной катарактой.
Г.С. Полунин, И.А. Макаров, И.А. Бубнова,
Вестник офтальмологии, том 126 (№1),
стр. 36-39, 2010



ПРОИЗВОДСТВО
SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
СЭНДЗЮ ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД
ЯПОНИЯ



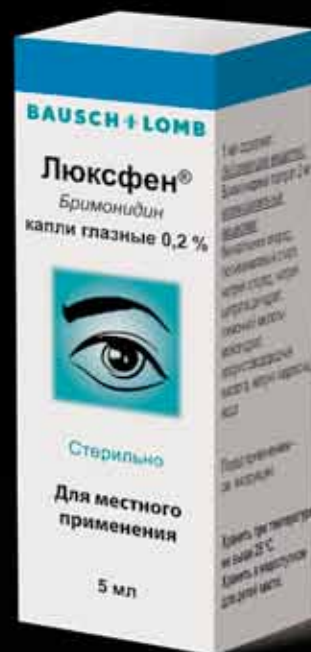
ДИСТРИБЬЮЦИЯ
ПАО «Фармсинтез»
8 812 329 80 80
info@pharmsynthes.com

Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов¹
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офтальмотонуса^{2,3,4}
- Оказывает более выраженный гипотензивный эффект в сравнении с бримонидином 0,15%⁵
- Дополнительное увлажнение поверхности глаза за счет поливинилового спирта⁶
- Консервант (ВАК) в минимальной среде гипотензивных препаратов концентрации 0.005%¹
- Производится в Европейском Союзе, в соответствии со стандартами GMP*¹



Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. **2.** Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. Mol Neurodegener. 2011; 6: 4. **3.** Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. Exp Neurol. 2002; 178: 243-258. **4.** Cun-Jian Dong, William A. Hare and Larry Wheeler, Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma, Glaucoma – Basic and Clinical Concepts, book edited by Shimon Rumelt, Published: November 11, 2011. **5.** Kim C.Y., Hong S., Seong G.J. Brimonidine 0.2% versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension J Ocul Pharmacol Ther. 2007 **6.** Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Синдром «сухого глаза»: диагностика, патогенез, лечение, ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, материалы Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад» – 2011.

*Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика) — система нормативных правил и указаний в отношении производства: лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок, активных ингредиентов, контролирующая производство в Европейском Союзе и других странах.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

Тел.: +7 (495) 510 28 79 www.valeant.com

Реклама RUS-OPH-LUX-LUX-04-2017-572

Комплексный подход в терапии СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

ПО 1 КАПЛЕ ПО МЕРЕ
НЕОБХОДИМОСТИ

Артелак® Всплеск

УВЛАЖНЕНИЕ + БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ

- 👁️ Гиалуроновая кислота 0,24% (флакон 10 мл) – максимальная концентрация среди капельных форм мультидоз на рынке РФ¹
- 👁️ Не содержит консервантов
- 👁️ Можно закапывать без снятия линз



30 одноразовых
тюбик-капельниц по 0,5 мл



Флакон 10 мл

Медицинское изделие.
Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/1204 от 16.03.2015

Увлажнение

ПО 1 КАПЛЕ 3-5 РАЗ В ДЕНЬ,
ИЛИ ЧАЩЕ ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ

Артелак® Баланс

УВЛАЖНЕНИЕ + АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА

- 👁️ Гиалуроновая кислота 0,15%
- 👁️ Витамин В12: участвует в процессах метаболизма тканей
- 👁️ Стабилизатор Оксид: распадается на NaCl, O₂, H₂O при закапывании
- 👁️ Компонент Протектор: пролонгирует действие раствора
- 👁️ Можно закапывать без снятия линз



30 одноразовых
тюбик-капельниц по 0,5 мл



Флакон 10 мл

Медицинское изделие.
Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/1380 от 16.03.2015

ПО 1 КАПЛЕ 4 РАЗА В ДЕНЬ,
1 КАПЛЮ ПЕРЕД СНОМ

Корнерегель® гель глазной 5 и 10 г

- 👁️ Декспантенол 5% заживляет (максимальная концентрация среди глазных форм на рынке РФ)¹
- 👁️ Карбомер (гелевая форма): увлажняет, облегчает неприятные ощущения, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей



Лекарственное средство.
Рег. № ПН 015841/01 от 30.09.2009.

Регенерация

Рег. № ПН 015841/01 от 30.09.2009.

¹ По данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), апрель 2017

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879.

VALEANT

BAUSCH+LOMB

Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай



Евг.А. Каспарова



Ян Бяо



О.И. Собкова

ФГБНУ научно-исследовательский институт глазных болезней
ул. Россолимо 11а, Москва, 119435, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):274–277

Цель: описать клинический случай развитой гнойной язвы роговицы, успешно излеченной при помощи модифицированного кросслинкинга. Развитая гнойная язва роговицы, захватывающая весь нижне-наружный квадрант роговицы от центра до лимба с лизисом стромы в зоне кератотомических насечек постепенно прогрессировала, несмотря на активную консервативную терапию в течение месяца. После проведения 2 сеансов модифицированного фотоактивированного кросслинкинга, выполненного одновременно с экспресс-инстилляциями глазных капель антибиотика, гнойный процесс и лизис роговицы были успешно купированы, что позволило провести сквозную кератопластику на не воспаленном глазу, используя трансплантат гораздо меньшего диаметра. **Выводы:** применение модифицированного кросслинкинга продемонстрировало отличный терапевтический эффект в виде быстрой резорбции активной гнойной инфильтрации и купирования гнойного расплавления роговицы. Это позволило избежать проведения urgentной кератопластики и провести операцию в плановом порядке. Модифицированный кросслинкинг может стать перспективным парахирургическим методом лечения гнойных инфильтратов и язв роговицы в случае отсутствия эффекта от медикаментозной терапии, а также применяться для подготовки к операции кератопластики с целью снижения выраженности воспаления и сокращения риска рецидива инфекционного процесса в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: кросслинкинг, модифицированный кросслинкинг, форсированные инстиллясии антибиотика, гнойный кератит, гнойная язва роговицы, кератотомические насечки, сквозная кератопластика

Для цитирования: Каспарова Евг.А., Ян Бяо, Собкова О.И. Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай. *Офтальмология*. 2017;14(3):274–277. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-274-277

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Modified Cross-linking in the Treatment of Advanced Purulent Corneal Ulcer. Clinical Case

Evg.A. Kasparova, Ian Byao, O.I. Sobkova

Research Institute of Eye Diseases

11 A/B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):274–277

Purpose: To describe the clinical case of advanced purulent corneal ulcer successfully treated with modified cross-linking (M-CXL). **Key points:** A developed purulent corneal ulcer augmenting from the center to the limb with stromal lysis in the zone of keratotomy incisions gradually progressed despite active conservative treatment during 1 month. After 2 sessions of modified PACH-CXL performed with simultaneous frequent instillations of preservative-free moxifloxacin eye drops, the purulent process and corneal lysis was successfully stopped. It allowed to perform optical penetrating keratoplasty in the non-inflamed eye and use smaller graft diameter. **Conclusion:** M-CXL demonstrated an excellent therapeutic effect — rapid resorption of active purulent infiltration and suppression of purulent corneal melting. This allowed to avoid emergency keratoplasty and to conduct it as a planned operation. M-CXL can become a promising method of treating purulent corneal ulcers in the absence of the effect of drug therapy, and also be used as a preparation for keratoplasty surgery to reduce the severity of inflammation and the risk of infection recurrence in the postoperative period.

Евг.А. Каспарова, Ян Бяо, О.И. Собкова

Контактная информация: Каспарова Евгения Аркадьевна kasparova_jane@mail.ru

Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай

Keywords: PACH-crosslinking, modified crosslinking; frequent antibiotic eye drops instillations; purulent keratitis, purulent corneal ulcer, keratotomy incisions, penetrating keratoplasty

For citation: Hasparova Evg.A., Ian Byao, Sobkova O.I. Modified Cross-linking in the Treatment of Advanced Purulent Corneal Ulcer. Clinical Case. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):274-277. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-274-277

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Кросслинкинг (КРЛ) роговичного коллагена основан на возбуждении фотосенсибилизатора (рибофлавина) под воздействием ультрафиолетовых лучей спектра А (УФА), образовании активных форм кислорода и сшивании волокон коллагена [1].

Воздействие КРЛ на ткань роговицы проявляется в повышении биомеханической прочности и устойчивости роговичного коллагена к ферментам, ответственным за его разрушение, что обеспечивает лечебный эффект КРЛ при инфекционных кератитах, часто протекающих с расплавлением стромы роговицы [2–4].

Помимо этого, КРЛ воздействует непосредственно на бактериальные ферменты, замедляя их действие и частично дезактивируя [2]. Однако наиболее важным воздействием КРЛ является антимикробный эффект, который возникает при взаимодействии УФА с рибофлавином [5,6].

В 2014 г. F. Hafezi и соавт. оптимизировали методику КРЛ, используя так называемый фотоактивированный рибофлавин и акселерированный кросслинкинг для лечения инфекционных кератитов [7]. Этот метод был назван PACH-CXL (PhotoActivated Chromophore for infectious Keratitis). В отличие от классического Дрезденского протокола при лечении кератоконуса, при PACH-CXL, после дезэпителизации роговицы и 30-минутного насыщения ее рибофлавином, его продолжают инстиллировать в течение последующих 30 минут облучения. Фотоактивированный рибофлавин выступает в качестве дезинфицирующего средства, снижая микробную нагрузку на поверхности и в передних слоях роговицы. В настоящее время протокол PACH-CXL считается наиболее эффективным в лечении как бактериальных, так и грибковых и акантамемных кератитов [8–10].

В связи с постепенным затуханием УФА излучения, наибольший эффект КРЛ достигается в поверхностных и средних слоях роговицы на глубине до 300 мкм [11,12]. Это ограничивает эффективность КРЛ при лечении глубоко расположенных гнойных инфильтратов роговицы.

В литературе имеются данные о том, что после КРЛ снижается проницаемость роговицы для местных лекарственных препаратов, причем снижение проницаемости наступает сразу после процедуры и сохраняется до года [13–15].

Известно, что проведение форсированных инстилляций глазных капель на дезэпителизованную поверхность роговицы над зоной гнойной инфильтрации позволяет добиться эффективной терапевтической кон-

центрации лекарственного вещества в очаге инфекции и быстрее купировать кератит по сравнению со стандартным режимом закапывания [16–19].

Учитывая ограниченное проникновение УФА-излучения в глубоко расположенные гнойные инфильтраты, а также возможное снижение лечебного эффекта от глазных капель после КРЛ и более высокую эффективность форсированных инстилляций глазных капель в лечении гнойной язвы роговицы, мы сочли целесообразным использовать синергидное действие PACH-CXL с противoinфекционной терапией (форсированные инстилляции глазных капель) непосредственно во время проведения процедуры.

Модифицированный КРЛ (М-КРЛ) включает дезэпителизацию роговицы над зоной гнойного инфильтрата с захватом 3 мм зоны прозрачной роговицы вокруг него, попеременные инстилляции 0.1% раствора рибофлавина и не содержащего консерванта раствора глазных капель (антибиотика широкого спектра действия или противогрибкового средства, либо антисептика, в зависимости от вида патогена, вызвавшего кератит) и проведение КРЛ. Длительность инстилляций раствора рибофлавина составляет 60 минут; лекарственных веществ — от 30 минут до 1 часа в зависимости от степени выраженности гнойного воспаления. Частота закапываний рибофлавина — каждые 2 минуты, лекарственных глазных капель без консервантов — каждые 3–5 минут (решение о выдаче патента по заявке на выдачу патента на изобретение RU «Способ лечения гнойной язвы роговицы» 2016145325 с приоритетом от 18.11.16).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациенту Ш. 1968 г.р. в юности была выполнена кератотомия на ОУ по поводу миопии средней степени. В феврале 2014 года после травмы, на левом глазу развился гнойный кератит. Пациент был госпитализирован в офтальмологический стационар, где ему проводили активную антибактериальную, противовоспалительную и десенсибилизирующую терапию в виде капель, мазей, субконъюнктивальных и внутримышечных инъекций. Несмотря на консервативное лечение в течение 1 мес., тенденции к выздоровлению не наблюдалось, гнойное расплавление роговицы постепенно прогрессировало. В марте 2014 года пациент обратился в ФГБНУ НИИГБ с жалобами на боль, покраснение и резкое снижение зрения в левом глазу. Острота зрения составляла 0.01 на левом глазу и 1.0 — на правом.

На момент осмотра на OS визуализировался обширный гнойный инфильтрат роговицы, занимающий весь ниже-наружный сектор, с активной гнойной инфильтрацией всех слоев роговицы. По ходу кератотомических насечек мы отмечали глубокие (на $\frac{1}{2}$ толщины стромы) линейные изъязвления — следствие лизиса стромы. (Рис. 1). Результаты посева с поверхности язвы роговицы выявили рост *Staphylococcus epidermidis*. Местная и общая противоинфекционная терапия была продолжена.

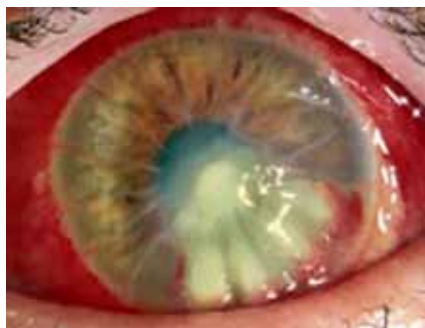


Рис. 1. Развитая гнойная язва роговицы на глазу с кератотомическими насечками. Гнойная инфильтрация всех слоёв роговицы с распространением на периферию и захватом лимба. В зоне кератотомических насечек — гнойное расплавление стромы. Острота зрения OS — 0,01

Fig. 1. Advanced purulent corneal ulcer on the eye with keratotomy incisions. Purulent infiltration of all layers of the cornea with spreading to the corneal periphery and limbus. Purulent melting of the stroma in the zone of keratotomy incisions. Visual acuity OS — 0.01

В качестве попытки купировать гнойный кератит перед операцией лечебной кератопластики больному был проведен М-КРЛ (модифицированный кросслиндинг) в сочетании с форсированными инстилляциями не содержащих консервантов глазных капель антибиотика моксифлоксацина (Вигамокс). Уже на следующий день пациент сообщил о прекращении болей в OS. В течение 9 последующих дней после М-КРЛ мы отметили отчетливую положительную динамику — зона гнойной инфильтрации сократилась по площади вдвое, лизис стромы в зоне кератотомических насечек был купирован (Рис.2).



Рис. 2. Роговица пациента через 9 дней после первого сеанса М-КРЛ. Значительное сокращение площади гнойного инфильтрата, лизис стромы в области насечек купирован, остаточная гнойная инфильтрация в центре 3х4 мм

Fig. 2. One week after the first M-CXL. A significant reduction of the purulent infiltration zone, stromal lysis in the zone of keratotomy incisions is stopped, residual purulent infiltration in the corneal center 3x4 mm

Однако в центральной зоне роговицы сохранялся участок гнойной инфильтрации средних и глубоких слоев роговицы размером 3,5×4 мм. Пациенту было рекомендовано проведение лечебно-оптической сквозной кератопластики (СКП) на OD. Пациент отказался от проведения СКП в связи с жизненными обстоятельствами. Противоинфекционная терапия была продолжена, выраженного эффекта не наблюдалось — остаточная гнойная инфильтрация упорно сохранялась без тенденции к резорбции на протяжении 3 недель. Решено было провести повторный сеанс М-КРЛ. В течение последующих 10 дней после повторного сеанса М-КРЛ гнойный инфильтрат в центре роговицы почти полностью резорбировался. На месте бывшего гнойного инфильтрата в ниже-наружном секторе, включая зону лимба, сформировалось интенсивное помутнение с истончением роговичной ткани на периферии и утолщением в центре. В центральной зоне сохранялась точечная остаточная гнойная инфильтрация в средних слоях стромы размером 1×1 мм (Рис. 3). При повторных посевах с конъюнктивы и роговицы роста микрофлоры не было отмечено.

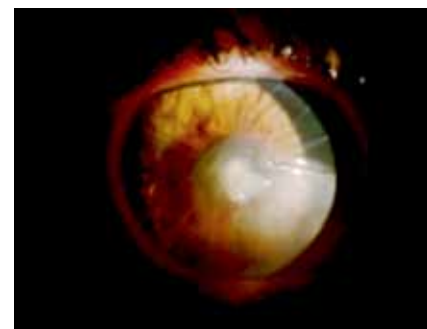


Рис. 3. После второго сеанса М-КРЛ: почти полная резорбция гнойного инфильтрата. Интенсивное помутнение с истончением роговичной ткани на периферии и утолщением ее в центре. Зона роговицы, облученная УФА, имеет вид плотного диффузного помутнения (рубца), следов кератотомических насечек нет. В центральной зоне сохраняется точечная остаточная гнойная инфильтрация в средних слоях стромы размером 1х1 мм

Fig. 3. After the second M-CXL session: it is almost complete resorption of corneal purulent infiltration, intensive opacification with thinning at the periphery and thickening in the central part of the cornea. The corneal zone, which was irradiated with UFA presented by dense diffuse opacification (scarring), no traces of keratotomy incisions can be detected. A residual purulent infiltration (1x1 mm) is in the middle stromal layers in the center of the cornea

Сокращение зоны гнойной инфильтрации примерно на 85% дало нам возможность провести сквозную пересадку роговицы на «спокойном» глазу, резко снизив риск рецидива гнойного кератита. Немаловажно, что мы смогли использовать помутневшую зону лимба и парацентральной зоны роговицы (которую при первоначальном варианте нужно было полностью удалить как гнойно-инфильтрированную, что привело бы к сложностям в фиксации роговичного трансплантата непосредственно к склере) в качестве ободка для подшивания трансплантата, и как следствие — использовать трансплантат гораздо меньшего размера (Рис. 4).

После операции лечебно-оптической СКП рецидива гнойного кератита не было, сквозной трансплантат в течение 3-х лет наблюдения сохраняет прозрачность, острота зрения составляет 0,1 с Ø и sph -2,0 = 0,4; со склеральной контактной линзой — 0,9 (Рис.5)



Рис 4. Вид глаза через 10 месяцев после СКП

Figure 4. 10 months after PKP

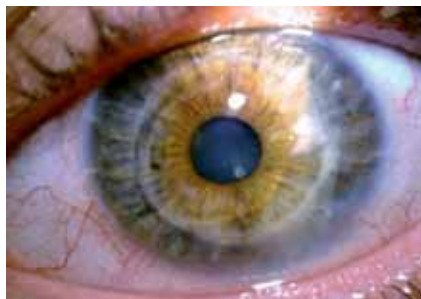


Рис. 5. Через 3 года после СКП. Прозрачное приживление трансплантата. Острота зрения OS=0,1 с Ø и sph -2,0 = 0,4; со склеральной контактной линзой — 0,9

Fig. 5. 3 years after PKP, a transparent transplant engraftment. Visual acuity OS = 0.1 with Ø and sph -2.0 = 0.4; with scleral lens — 0.9

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модифицированный КРЛ, представляющий собой одномоментное проведение РАСК-СХЛ и экспресс-инстилляций раствора антибиотика, позволяющий одновременно повысить концентрацию лекарственного вещества в гнойно-инфильтрированной роговице, продемонстрировал отличный терапевтический эффект в виде быстрой резорбции активного гнойного инфильтрата и купирования расплавления роговицы. Это дало возможность избежать проведения ургентной кератопла-

стики и провести операцию на фоне менее выраженного воспалительного процесса с использованием трансплантата гораздо меньшего размера и фиксировать его к ободку собственной роговицы, что было бы невыполнимо при первоначально имеющейся гнойной инфильтрации лимба.

М-КРЛ может стать перспективным парахирургическим методом лечения гнойных язв роговицы при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, а также

применяться при подготовке к операции кератопластики с целью купирования гнойного расплавления стромы, снижения выраженности воспаления и, следовательно, сокращения рисков развития рецидива инфекции и реакции отторжения трансплантата в послеоперационном периоде.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн — Каспарова Евг. А.,
сбор материала — Каспарова Евг. А., Собкова О. И., Янь Бяо
написание — Каспарова Евг. А., Собкова О. И., Янь Бяо

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620–627.
- Hafezi F., Randelman B.J. Corneal collagen cross-linking. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated; 2013.
- Spoerl E., Wollensak G., Dittler D.D., Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica.* 2004;218(2):136–40. doi: 10.1159/000076150
- Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29(1):35–40. doi: 10.1080/02713680490513182
- Каспарова Евг. А. Современные хирургические методы лечения гнойных язв роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2016;5:125–135. [Kasparova Evg. A. Modern treatment of the purulent corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology=Vestnik Oftalmologii.* 2016;5:125–135. doi:10.17116/oftalma20161325125–135 (in Russ.).]
- Sugita A., Okada Y., Uchara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta.* 1965;103:360–363.
- Said D., Elalfy M., Gatzoufas Z. Collagen Cross-Linking with Photoactivated Riboflavin (PACK-CXL) for the Treatment of Advanced Infectious Keratitis with Corneal Melting. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1377–82. doi: 10.1016/j.optha.2014.01.011
- Iseli H.P., Thiel M.A., Hafezi F. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea.* 2008;27(5):590–4. doi: 10.1097/ICO.0b013e318169d698
- Li Z., Jhanji V., Tao X., et al. Riboflavin/ultraviolet light-mediated crosslinking for fungal keratitis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(5):669–71. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302518.
- Бикбова Г.М., Зайнуллина Н.Б., Усубов Э.Л. Случай акантамбежного кератита. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2012;6: 93–95. [Bikbova G.M., Zaynullina N.B., Usupov E.L. The case of acanthamoebic keratitis. *Medical Bulletin of Bashkortostan=Meditinskij vestnik Bashkortostana.* 2012;6:93–95 (in Russ.).]
- Seiler T., and Hafezi F. Corneal Cross-Linking-Induced Stromal Demarcation Line. *Cornea.* 2006;9:1057–1059.
- Spoerl E., Mrochen M., Sliney D. Safety of UVA-Riboflavin Cross-Linking of the Cornea. *Cornea.* 2007;4:385–9.
- Tschopp M., Stary J., Frueh B.E., Thormann W., Bocklaer V., Tappeiner C. Impact of Corneal Cross-linking on Drug Penetration in an Ex Vivo Porcine Eye Model. *Cornea.* 2012;31(3):222–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823E29D5.
- Stewart M., Lee O.T., Wong F.F. Cross-Linking with Ultraviolet-A and Riboflavin Reduces Corneal Permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9275–9278. doi:10.1167/iops.11-8155.
- Stewart J., Lamy R., Chan E. Long term evaluation of corneal permeability following cross-linking in a live animal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1623.
- Kupferman A., Leibowitz H.M. Topical antibiotic therapy of Pseudomonas aeruginosa keratitis. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(9):1699–1702.
- Davis S.D., Sarff L.D., Hyndiuk R.A. Topical tobramycin therapy of experimental Pseudomonas keratitis: an evaluation of some factors that potentially enhance efficacy. *Arch Ophthalmol.* 1978;96(1):123–5.
- Gokhale N.S. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(3):215–220. doi:10.4103/0301-4738.40360.
- Каспарова Евг.А. Гнойные язвы роговицы: клиника, диагностика, консервативное лечение. *Вестник Офтальмологии.* 2015;6:106–119. [Kasparova Evg.A. Purulent corneal ulcers: clinic, diagnosis, conservative treatment. *Annals of Ophthalmology=Vestnik Oftalmologii.* 2015;6:106–119. doi: 10.17116/oftalma20151316106–119 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ научно-исследовательский институт глазных болезней
Каспарова Евгения Аркадьевна
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
ул. Россолимо 11а, Москва, 119435, Российская Федерация

ФГБНУ научно-исследовательский институт глазных болезней
Янь Бяо
аспирант
ул. Россолимо 11а, Москва, 119435, Российская Федерация

ФГБНУ научно-исследовательский институт глазных болезней
Собкова Ольга Игоревна
врач-офтальмолог
ул. Россолимо 11а, Москва, 119435, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Kasparova Evg. A.
PhD, leading researcher
11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Ian Byao
postgraduate
11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Sobkova Olga. I.
ophthalmologist
11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russia

Evg.A. Kasparova, Ian Byao, O.I. Sobkova

Contact information: Kasparova Jane A. kasparova_jane@mail.ru

Modified Cross-linking in the Treatment of Advanced Purulent Corneal Ulcer. Clinical Case

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Российские препараты — международные стандарты

Современная жизнь диктует свои условия во всех сферах, включая медицину. Очевидно, что при подборе терапии необходимо применять лекарственные препараты, отвечающие высоким международным стандартам, а это, безусловно, влияет на эффективность лечения. Отечественная фармацевтическая промышленность получила новые возможности для интенсивного развития в связи с открытием в Санкт-Петербурге в 2013 году компанией Solopharm производства, оснащенного современным оборудованием и позволяющего выпускать офтальмологические препараты в различных формах, в том числе, безконсервантных.

Компания Solopharm предлагает 58 наименований лекарственных препаратов, из них 17 — офтальмологических. К середине 2018 года это количество должно увеличиться вдвое. Офтальмологический портфель Solopharm представлен всеми основными фармако-терапевтическими группами, применяемыми в лечении глазных заболеваний и включает противоглаукомные, антибактериальные, противовоспалительные, противоаллергические, антиоксидантные лекарственные средства, увлажняющие, а также диагностические препараты, которые выпускаются в двух формах — в виде юнидоз и мультидоз.

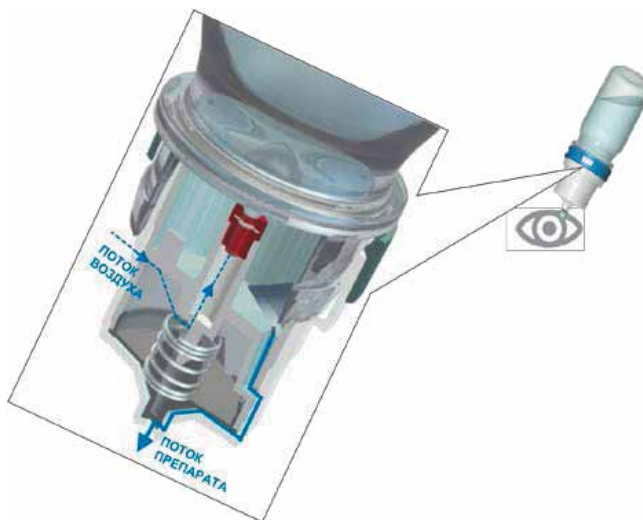
Инновацией стало использование современной упаковки — OSD-флаконов, снабженных внутренним фильтром. После компрессии воздуха, когда пациент нажимает на флакон, воздух засасывается обратно, но проходит через систему фильтров, которые его очищают, тем самым защищая содержимое флакона от бактериальной контаминации. Такая форма упаковки позволяет выпускать препараты без консервантов.

Отсутствие консервантов в лекарственных препаратах особенно актуально при проведении длительных курсов терапии, например, при синдроме сухого глаза или при глаукоме. Именно поэтому большой интерес представляют новые безконсервантные противоглаукомные препараты — Дорзоламид-Солофарм (ингибитор карбоангидразы) и Дорзоламид+Тимолол Солофарм (фиксированная комбинация).

Следует отметить, что противоглаукомный пакет компании Solopharm представлен максимально широко. Кроме вышеперечисленных лекарственных средств для лечения глаукомы, в него входят: Трилактан — аналог простагландина; Тимолол-Солофарм- β -адреноблокатор (тимолол 0,5%) и Бетаксолол-Солофарм β -адреноблокатор (бетаксолол 0,5%). На стадии подготовки к выпуску готовятся препараты Боргитол — фиксированная комбинация (бринзоламид 1% + тимолол 0,5 %) и Тиртеза — ингибитор карбоангидразы (бринзоламид 1%). Такой широкий спектр антиглаукомных препаратов отечественного производства позволит подбирать наиболее эффективную терапию.

Важным аспектом, который необходимо учитывать при подборе лечения, наряду с высоким качеством препаратов, является их стоимость. Очевидно, что препараты российского производства будут иметь преимущества в этой области по сравнению с аналогами зарубежного производства.

Таким образом, учитывая высокое международное качество и низкую цену препаратов компании Solopharm, а также наличие полного спектра лекарственных средств, необходимого для практикующих офтальмологов, можно говорить о том, что российская фармацевтика сделала уверенный шаг вперед.





ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ SOLOPHARM СДЕЛАНЫ
В РОССИИ ПО СТАНДАРТАМ GMP



ВИКСИПИН

Метилэтилпиридинол 1%

СОДЕРЖИТ
ГИАЛУРОНОВУЮ
КИСЛОТУ
И ЦИКЛОДЕКСТРИН

www.viksipin.ru



ГИЛАН

Натрия гиалуронат 0,18%; 0,3%

НА ОСНОВЕ
ГИАЛУРОНОВОЙ
КИСЛОТЫ
БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ

www.gylandrops.ru



ТРИЛАКТАН®

Латанопрост 0,005%

ФЛАКОН СНАБЖЕН
УНИКАЛЬНЫМ
СТРАЙК-УПОРОМ

www.trilaktan.ru

ООО «ГРОТЕКС», Россия, 195279, Санкт-Петербург,
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А
Тел.: +7 812 385 47 87, Факс: +7 812 385 47 88,
www.solopharm.com

 **SOLOPHARM**



БОЛЬШЕ СЧАСТЛИВЫХ ПАЦИЕНТОВ

Наноптика – это инновационные интраокулярные линзы (НаноХрусталики®), которые благодаря применению передовых западных технологий в соответствии с отечественными и международными стандартами качества, способны удовлетворить даже самые высокие ожидания при замене хрусталика.

Основные преимущества НаноХрусталиков®:

- изготовлены из эластичного материала с максимальным уровнем биосовместимости, прозрачности и с высоким индексом преломления,
- моноблочный дизайн с повышенной упругостью гаптических элементов позволяет добиться «мягкой» имплантации через малые разрезы,
- стабильная центрация в капсульном мешке, предсказуемость и стабильность конечного рефракционного результата,
- высокая острота и качество зрения.

ЦИТРИН

Моноблочная, асферическая линза из гидрофобного акрила



- Гидрофобный акрил с УФ-абсорбером, не требующем дополнительного желтого фильтра
- Гаптика открытого типа
- Прямой угол оптической части

АКВАМАРИН

Моноблочная, асферическая линза из гидрофильного акрила



- Гидрофильный акрил с содержанием воды 26%
- Гаптика закрытого типа
- Обратный острый угол оптической части

STADA

РЕТИНОРМ

СОДЕРЖИТ:

Лютеин
Зеаксантин
Витамины С, Е
Медь
Цинк
Селен

ПОЛЕЗНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ГЛАЗ



НОВИНКА



Компоненты, входящие в состав РЕТИНОРМа, способствуют улучшению функционального состояния сетчатки при:

- ⬢ возрастных изменениях
- ⬢ зрительном утомлении - работа за компьютером, чтение, вождение автомобиля
- ⬢ ношении контактных линз и очков
- ⬢ в период восстановления после нарушений функций органа зрения, связанных с повреждением целостности тканей глаза

Реклама.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем
СоГР № RU.77.99.88.003.E.009414.10.15 от 06.10.2015
АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, 7

СУХОСТЬ ГЛАЗ

Мы учимся, наблюдая за природой

Теалоз

Трегалоза 3%



Естественная
защита

 **Théa**
Driving innovation

 **Théa**

ООО «Теа Фарма»
115280, Россия, г. Москва,
ул. Ленинская Слобода, д. 26, стр. 28, офис 202
Тел: +7 495 787 75 35

Регистрационное удостоверение РЗН
2013/1031 от 18.09.2013

БРОКСИНАК®

**ОСТАНОВИТ ГЛАЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
В ОДНО КАСАНИЕ**

Применение 1 раз в день

- **Мощный противовоспалительный эффект¹**
- **Быстрое купирование боли²**
- **Удобный режим дозирования 1 раз в сутки³**

Источники:

1. Backlyan G.A. et al. J.Ocul Pharmacol Ther 2008; 24(4):392-8

2. Silverstein S.M. et al. Review of Bromfenac ophthalmic solution 0,09% once-daily 2011;5

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Броксинак®



Реклама

ООО «Сентисс Рус»

111033, Москва, ул. Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21,
тел.: 495 229-76-63, факс: 495 229-76-64

Для медицинских и фармацевтических работников


SENTISS



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии* и России**
Препарат года с 2007 по 2013 в Германии***

До 3-й степени сухости 



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости 

Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости 



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая
хроническое воспаление роговицы

До 3-й степени сухости 

Защита в ночное время



Вита-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости 