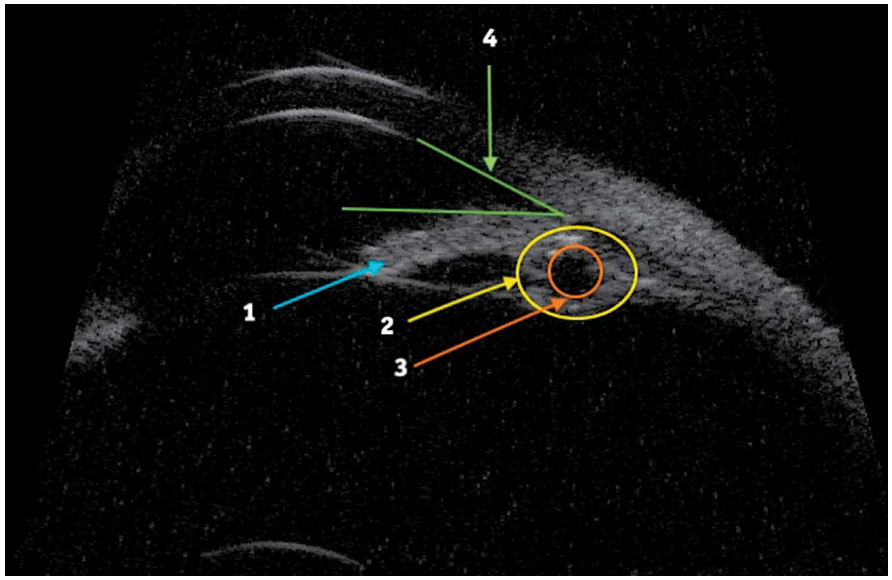
ISSN 1816-5095 (print)
ISSN 2500-0845 (online)

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Volume 17, Number 3 (September), 2020 Том 17, номер 3 (сентябрь), 2020 год



Эхограмма переднего отдела глаза (меридиональная плоскость сканирования), среднее прикрепление корня радужки к цилиарному телу. 1 — радужка; 2 — цилиарное тело; 3 — киста цилиарного тела; 4 — угол передней камеры
An echogram of the anterior eye (meridional plane of scanning), the average attachment of the root of the iris to the ciliary body. 1 — iris; 2 — ciliary body; 3 — cyst of the ciliary body; 4 — anterior camera angle (p. 511)

http://www.ophthalmojournal.com

Забота о раздраженных глазах



ХИЛОПАРИН-КОМОД®

раствор увлажняющий офтальмологический

ХИЛОПАРИН-КОМОД® — комбинация натрия гиалуроната и гепарина при раздражении, покраснении, жжении и зуде

- Комбинация 0,1% раствора натрия гиалуроната и гепарина в системе «КОМОД»
- Гепарин усиливает увлажняющие свойства гиалуроната натрия
- Не содержит консервантов и фосфатов
- Применим при ношении контактных линз

Под № РЗН 2013/1010 внесено в государственный Реестр медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий.

УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ
107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43
E-mail: ursapharm@ursapharm.ru www.ursapharm.ru

URSAPHARM

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA
Том 17, номер 3, 2020 Volume 17, Number 3, 2020

© 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 ВИНИТИ 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.

Научный редактор:
к.м.н. Т.Н. Вазило, тел. +7 (916) 5402914
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 — 1000 рублей. Полнотекстовую электронную версию журнала можно получить в платном доступе на сайте www.elibrary.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.ophthalmojournal.com,
а при наличии перевода статьи авторами (или редакцией) на английский язык она может быть также размещена на сайте журнала.

Отпечатано в типографии «Буки Веди»
Подписано в печать: 17.09.20

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Трубилин Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель Центра офтальмологии ФМБА России, заведующий кафедрой офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Россия

Учредитель/издатель

Куренков Вячеслав Владимирович — д.м.н., профессор, 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., профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Россия

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАЕН, научный руководитель ФГБНУ НИИ глазных болезней РАН, заведующий кафедрой глазных болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, Москва, 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 Наталия Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая КДО Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

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

Мамиконян Вардан Рафаелович — д.м.н., профессор, зав. отделением офтальмологии медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова

Маркова Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГАУ «НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 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

Мошетова Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

Нероев Владимир Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра глазных болезней имени Гельмгольца, Москва, Россия

Овечкин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ 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 IN RUSSIA
Том 17, номер 3, 2020 Volume 17, Number 3, 2020

© "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, 121609, Russian Federation. 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 database, 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.

Scientific Editor:
T. Vazilo, PhD, Phone: +7 (916) 5402914
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, 125190, Russian Federation.
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.ophthalmojournal.com,**
English full-texts are also available if any article is translated by authors or Editorial Office.

Printed at "Buki Vedi".
Signed for printing: September 17, 2020.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Vladimir N. Trubilin — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Head of the of Ophthalmology Department, Moscow, Russia

Founder/Publisher

Vyacheslav V. Kurenkov — PhD, MD, Chief of Ophthalmology Clinic, 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, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Department of Ophthalmology, Professor, Moscow, Russia

Editorial council

Sergei E. Avetisov — PhD, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Institute of Eye Diseases, Director on Science, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, 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. Kurysheva — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of 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, Head of the Ophthalmology Department Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University M.V. Lomonosov, 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, Moscow, Russia

Vladimir V. Neroev — PhD, MD, Academician of Russian Academy of Science, Professor, Helmholtz National Medical Center of Eye diseases, Director, Moscow, Russia

Igor G. Ovechkin — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Consulting and Diagnostic Department, Chief, 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 Piovella — 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 17, номер 3, 2020 Volume 17, Number 3, 2020

ОБЗОРЫ

И.А. Гндоян
Вопросы трофической поддержки в детской офтальмологии 309

А.Н. Журавлева, М.В. Зуева, Е.Б. Шустов
Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть 1: сердечно-сосудистая патология 321

Л.К. Мошетова, О.И. Абрамова, К.И. Туркина, М.К. Нурбеков, О.П. Дмитренко, И.Н. Сабурина, С.А. Кочергин
Сиртуины и их роль в старении органа зрения 330

В.В. Нероев, М.В. Зуева, А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко
Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? 336

С.В. Труфанов, Е.В. Суханова, А.А. Тюрина
Изменения глазной поверхности после кераторефракционных вмешательств 344

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

Г.А. Гамидов, И.А. Мушкова, С.В. Костенев, А.А. Гамидов
Способ контроля циклоторсии глазного яблока при коррекции миопического астигматизма по технологии SMILE 351

С.А. Коротких, А.Г. Гринев, М.Б. Свиридова, А.М. Данилов
Разработка алгоритма выбора метода хирургического лечения у пациентов с катарактой и астероидным гиалозом 361

Р.Р. Файзрахманов, Е.А. Ларина, О.А. Павловский
Оперативное лечение ранее оперированных не закрывшихся макулярных разрывов 368

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Е. Гришина, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина, А.А. Коврижкина
Различные варианты нейролейкемии с поражением зрительного нерва 375

Е.А. Дроздова, О.В. Жиляева
Оптическая когерентная томография-ангиография в исследовании миопии, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией 382

О.В. Коленко, Е.Л. Сорокин, Н.С. Ходжаев, Н.В. Помыткина, Г.В. Чижова, Я.Е. Пашенцев, Л.Е. Коленко
Роль гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии как факторов риска формирования сосудистой патологии сетчатки в отдаленные сроки после родов 389

В.И. Котелин, М.О. Кириллова, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, А.Н. Журавлева, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный
Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки: требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза 398

В.Г. Лихванцева, Е.В. Коростелёва, Т.Е. Борисенко, М.М. Скопинцева
Особенности гидродинамики глаза на фоне тиреоидной дисфункции 407

И.А. Макаров
Распространенность наследственных нарушений цветовосприятия 414

И.Г. Овечкин, И.С. Гаджиев, А.А. Кожухов, Е.И. Беликова
Оптико-рефлекторное лечение близорукости и астенической формы аккомодационной астенопии с позиций применяемых методов, эффективности и этапности 422

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Том 17, номер 3, 2020 Volume 17, Number 3, 2020

С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева
Способ функционального лечения рефракционной амблиопии у детей с использованием альтернирующего предъявления стереостимулов 429

С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева
Применение модифицированного теста Баголини в диагностике нарушений бинокулярного зрения 435

С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева
Применение гиперкоррекции в диагностике и функциональном лечении у детей с содружественным косоглазием 442

А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, Е.В. Ерохина
Особенности состояния переднего отрезка глазного яблока у детей с 5-й рубцовой стадией ретинопатии недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии 451

О.Л. Фабрикантов, А.В. Сухорукова, С.В. Шутова
Периметрический калькулятор 459

С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, М.Р. Хлгатян, Н.В. Склярова
ОКТ-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи 465

Н.М. Кислицына, С.В. Новиков, Н.В. Перова, С.В. Колесник, А.И. Колесник, М.П. Веселкова
Экспериментальное сравнительное исследование цито- и фототоксичности различных агентов для хромовитрэктомии в условиях *in vitro* 473

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

В.В. Бржеский, С.Ю. Голубев, О.И. Лебедев, Е.С. Милюдин, А.С. Апостолова, А.В. Суров, Е.Л. Ефимова, Е.В. Варлашина, И.Н. Горбачевская, В.О. Кириченко
Новые возможности комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза различной этиологии 481

Д.Ф. Белов, В.П. Николаенко
Влияние инстилляций гипотензивных препаратов на преломляющую силу роговицы 490

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили
Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69) 495

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.Н. Трубилин, Е.Г. Полунина, К.В. Чиненова, Д.В. Анджелова, В.В. Куренков, С.Г. Капкова
Причины депигментация радужки в молодом и среднем возрасте. Клинический пример 502

Д.В. Анджелова, Э.Э. Казарян, Н.Ю. Школяренко
Первичная закрытоугольная глаукома вследствие кисты цилиарного тела. Клинический случай 508

Д.В. Черепов, С.Д. Гозиев
Клинический случай рецидива макулярного разрыва после хирургического лечения с использованием богатой тромбоцитами плазмы 513

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

А.В. Куроедов, П.Ч. Завадский, А.Ю. Брежнев, В.В. Городничий, И.Р. Газизова, А.В. Селезнёв, О.Н. Онуфрийчук, Ю.И. Рожко, З.М. Нагорнова
Влияние средств индивидуальной защиты органов дыхания и зрения на развитие и прогрессирование синдрома сухого глаза 519

ПАТЕНТЫ 527

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Том 17, номер 3, 2020 Volume 17, Number 3, 2020

CONTENTS

OVERVIEW

I.A. Gndoyan
Issues of Supplemental Support in Pediatric Ophthalmology 309

A.N. Zhuravleva, M.V. Zueva, E.B. Shustov
Optimization of Medicinal Treatment of Patients with Glaucoma in Combination with Concurrent System Pathology. Part 1: Cardiovascular Pathology 321

L.K. Moshetova, O.I. Abramova, K.I. Turkina, M.K. Nurbekov, O.P. Dmitrenko, I.N. Saburina, S.A. Kochergin
Sirtuins and Their Role in the Aging Eye 330

V.V. Neroev, M.V. Zueva, A.N. Zhuravleva, I.V. Tsapenko
Structural and Functional Disorders in Glaucoma: the Prospects for Preclinical Diagnosis. Part 1. Is the Search for what Comes First Relevant? 336

S.V. Trufanov, E.V. Sukhanova, A.A. Tyurina
Changes the Ocular Surface after Corneal Refractive Surgery 344

OPHTHALMOSURGERY

G.A. Gamidov, I.A. Mushkova, S.V. Kostenev, A.A. Gamidov
Method of the Cyclotorsion Error Compensation for Myopic Astigmatism during SMILE Surgery 351

S.A. Korotkikh, A.G. Grinev, M.B. Sviridova, A.M. Danilov
Development of Algorithm of Surgical Treatment Choice in Patients with Cataract and Asteroid Hyalosis 361

R.R. Faizrakhmanov, E.A. Larina, O.A. Pavlovskii
Surgical Treatment of Previously Unclosed Macular Holes 368

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

E.E. Grishina, A.A. Ryabtseva, O.M. Andryukhina, A.A. Kovrizhkina
Various Types of Neuroleukemia with Optic Nerve Involvement 375

E.A. Drozdova, O.V. Zhiliaeva
Optical Coherent Tomography-Angiography in the Research of Myopia Complicated by Choroidal Neovascularization 382

O.V. Kolenko, E.L. Sorokin, N.S. Khodzhaev, N.V. Pomytkina, G.V. Chizhova, Ya.E. Pashentsev, L.E. Kolenko
Role of Gestational Hypertension and Preeclampsia as Risk Factors for Formation of Vascular Disorders of Retina in Remote Period after Delivery 389

V.I. Kotelin, M.O. Kirillova, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, A.N. Zhuravleva, O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny
Photopic Negative Response for Testing the Function of Inner Retina: Registration Requirements and Comparison in the Eyes with Natural Pupil Width and in Conditions of Drug Mydriasis 398

V.G. Likhvantseva, E.V. Korosteleva, T.E. Borisenko, M.M. Skopintseva
Features of the Eye Hydrodynamics on the Background of Thyroid Dysfunctions 407

I.A. Makarov
Prevalence of Color Vision Deficiencies 414

I.G. Ovechkin, I.S. Gadzhiev, A.A. Kozhukhov, E.I. Belikova
Optical Reflex Treatment of Myopia and Asthenic Form of Accommodation Asthenopia Form the Standpoint of the Methods Used, Effectiveness and Staging 422

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Том 17, номер 3, 2020 Volume 17, Number 3, 2020

S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva
Method of Functional Treatment of Refractive Amblyopia in Children Using Alternating Presentation of Stereo Stimules 429

S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva
Application of the Modified Bagolini Test in the Diagnosis of Binocular Vision Disorders 435

S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva
Using of Hypercorrection in Diagnostics and Functional Treatment of Children with Strabismus 442

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, E.V. Yerokhina
Features of the Anterior Segment of the Eyeball in Children with 5 Cicatricial Retinopathy of Prematurity According to Ultrasound Biomicroscopy and Optical Coherent Tomography 451

O.L. Fabrikantov, A.V. Sukhorukova, S.V. Shutova
Perimetric Calculator 459

S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina, M.R. Khlgatyan, N.V. Sklyarova
OCT-Angiography in Early Choroidal Melanoma and Choroidal Nevi 465

N.M. Kislitsyna, S.V. Novikov, N.V. Perova, S.V. Kolesnik, A.I. Kolesnik, M.P. Veselkova
Experimental *in vitro* Comparative Study of Chromovitectomy Agents Cyto- and Phototoxicity 473

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

V.V. Brzheskiy, S.Yu. Golubev, O.I. Lebedev, E.S. Milyudin, A.S. Apostolova, A.V. Surov, E.L. Efimova, E.V. Varlashina, I.N. Gorbachevskaya, V.O. Kirichenko
New Opportunities for Complex Therapy in Patients with Dry Eye Syndrome of Various Etiologies 481

D.F. Belov, V.P. Nikolaenko
Impact of Eye Drops Instillation of Antihypertensive Drugs on the Refractive Power of the Cornea 490

MEDICAL CARE

V.M. Merabishvili, E.N. Merabishvili
The Prevalence of Malignant Tumors of the Eye and Adnexa (C69) 495

CLINICAL CASE

V.N. Trubilin, E.G. Polunina, K.V. Chinenova, D.V. Andzhelova, V.V. Kurenkov, S.G. Kapkova
Causes of Iris Depigmentation in Young and Middle Age. Clinical Example 502

D.V. Angelova, E.E. Kazaryan, N.Yu. Shkolyarenko
Primary Angle-Closure Glaucoma Due to Cyst of the Ciliary Body. Clinical Case 508

D.V. Cherepov, S.J. Goziev
Clinical Case of Macular Hole Recurrence after Surgical Treatment with Platelet-Rich Plasma 513

ACTUAL INFORMATION

A.V. Kuroyedov, P.Ch. Zavadski, A.Yu. Brezhnev, V.V. Gorodnichii, I.R. Gazizova, A.V. Seleznev, O.N. Onufriichuk, Yu.I. Razhko, Z.M. Nagornova
Influence of Personal Respiratory and Visual Protective Equipment on the Development and Progression of Dry Eye Syndrome 519

PATENTS 527

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-309-320

поступила 07.07.20
was received 07.07.20

Вопросы трофической поддержки в детской офтальмологии



И.А. Гндоян

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400161, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):309–320**

В практике врача-офтальмолога периодически возникают вопросы о целесообразности применения витаминов, микроэлементов и других нутриентов для профилактики и лечения различных глазных заболеваний. Это обусловлено значимостью органа зрения для социализации современного человека, а также напряженностью использования зрительного анализатора как в процессе выполнения профессиональных обязанностей, так и в бытовой деятельности. Особенно важны вопросы такой трофической поддержки в педиатрической офтальмологии, поскольку в настоящее время формирование органа зрения у детей идет в условиях повышенной зрительной нагрузки. Для населения, в том числе детского, индустриально развитых стран наиболее типичной формой дефицита витаминов является субнормальная обеспеченность ими, которая встречается среди практически здоровых детей различного возраста. Вопросы трофической поддержки у детей должны рассматриваться в связи с определенными видами офтальмопатологии. Самой распространенной проблемой среди пациентов детского возраста является миопия с прогнозируемым высоким ростом масштабов этой аномалии рефракции в будущем. В патогенезе многих дистрофических заболеваний, в том числе миопии, большое значение имеет оксидативный стресс, запускаемый как эндогенными процессами, так и различными внешними факторами, в том числе ультрафиолетовым излучением. Кроме витаминов с антиоксидантными свойствами (A, C, E), для стабилизации миопии и профилактики развития дегенеративных заболеваний во взрослом возрасте имеют значение микроэлементы (цинк и медь), биофлавоноиды (антоцианозиды) и ксантофильные пигменты (лютеин, зеаксантин). Эти вещества участвуют в важнейших физиологических и биосинтетических процессах склеры, сетчатки и других структур глаза, оказывают влияние на его микрососуды и на окулярную гемодинамику в целом. Все эти вещества не синтезируются в организме человека, и для поддержания метаболизма и гомеостаза должно быть обеспечено достаточное поступление их в организм алиментарным путем с раннего возраста. Особый интерес представляют комплексные препараты, в которые включены полипотентные и синергичные действующие вещества.

Ключевые слова: дети, орган зрения, заболевания, миопия, склера, сетчатка, витамины, микроэлементы, биофлавоноиды, антоцианозиды, ксантофильные пигменты, лютеин, зеаксантин

Для цитирования: Гндоян И.А. Вопросы трофической поддержки в детской офтальмологии. *Офтальмология.* 2020;17(3):309–320. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-309-320

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Issues of Supplemental Support in Pediatric Ophthalmology

I.A. Gndoyan
Volgograd State Medical University
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):309–320**

The ophthalmologist often raises the issues about using of various vitamins, trace elements and other nutrients for the prevention and treatment of the different ocular diseases at their practice. The significance of this problem is caused by the importance of the vision for the socialization of modern person, as well as the high intensity of the visual analyzer using both in the process of performing professional occupation and in the usual indoor/outdoor activities. The issues of the supplemental support in pediatric ophthalmology are especially important, as today formation of the visual organ in children develops under increased visual stress. For the total population, including children, of the industrialized countries the most typical form of vitamin deficiency is subnormal vitamin supply, which occurs among almost healthy children of different ages. The supplemental support issues should be considered in relation to certain types of ocular pathology in children. The most common problem today among children is myopia with projected high increase of this refraction anomaly magnitude in the future. The oxidative stress is the main pathogenesis factor of many degenerative diseases development, including myopia. It is considered as the oxidative stress is realized due to both endogenous processes and various external factors impact, including ultraviolet radiation. Not only vitamins with antioxidant properties (A, C, E), but the trace elements (zinc and copper), bioflavonoids (anthocyanoides) and xanthophilic pigments (lutein, zeaxanthin) are necessary to stabilize myopia and to prevent the development of degenerative diseases in adulthood. These substances are involved in the most important physiological and biosynthetic processes in the sclera, retina and other eye structures and render an influence on its microvessels and hemodynamics in general. All these substances are not synthesized in the human body, and in order to maintain metabolism and homeostasis the sufficient alimentary intake should be provided beginning with early age. The complex drugs, which include multipotential and synergistic active substances, are of particular interest.

Keywords: children, visual organ, diseases, myopia, sclera, retina, vitamins, trace elements, bioflavonoids, anthocyanosides, xanthophilic pigments, lutein, zeaxanthin

For citation: Gndoyan I.A. Issues of Supplemental Support in Pediatric Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):309–320. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-309-320

Financial Disclosure: The author has no financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

В практике врача любой специальности периодически возникают вопросы о значении витаминов, микроэлементов и некоторых других эссенциальных веществ в возникновении различных заболеваний и грамотном их применении для лечения определенной патологии. Офтальмология в этом отношении не является исключением. Напротив, сегодня как никогда высока значимость органа зрения для социализации современного человека, а также напряженность использования зрительного анализатора как в процессе выполнения профессиональных обязанностей, так и просто в быту. Поэтому проблемы трофической или нутрицевтивной поддержки и коррекции алиментарного дефицита эссенциальных веществ волнуют как врачей-офтальмологов, так и «продвинутых» в информационном плане пациентов. Особенное значение, безусловно, эти вопросы приобретают при работе с детьми, у которых в настоящее время формирование органа зрения совершается в условиях повышенной зрительной нагрузки при действии традиционных проблемных факторов, таких как социально-экономические, экологические и другие факторы внешней среды [1].

Популярной идеей в современной нутрицевтивной поддержке является мысль о тотальном дефиците витаминов у современного человека, как взрослого, так и ребенка, приводящем к различным системным и местным патологическим состояниям, в том числе к глазным заболеваниям. Однако, чтобы избежать спекуляций по данному вопросу и прежде, чем обсуждать причины возникновения предполагаемого дефицита (системного или местного) и пути коррекции его симптоматики, следует вспомнить градации, используемые в классификации витаминной недостаточности. В зависимости от глубины и тяжести витаминной недостаточности выделяют три ее формы: авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальная обеспеченность витаминами [2].

Авитаминоз как проявление полного истощения содержания в организме определенного витамина/витаминов со специфической клинической симптоматикой в настоящее время встречается достаточно редко, например в неблагополучных регионах Африки и Юго-Восточной Азии [3]. Гиповитаминоз характеризуется значительным, но не полным снижением в организме содержания конкретного витамина, которое приводит к возникновению как неспецифических и в слабой степени выраженных клинических признаков, так и некоторых специфических симптомов [4]. Для конкретных авитаминозов и гиповитаминозов характерны специфические проявления и симптомы, которые подробно изложены в руководствах по данному вопросу. Следует отметить, что в отечественной офтальмологической литературе монография о физиологии витаминов и роли витаминной недостаточности в патологии органа зрения была опубликована достаточно давно [5] и в настоящее время накопилась значительная информация, дополняющая и иногда даже опровергающая старые позиции и показания.

Считается, что в настоящее время в экономически благополучных странах внимания клиницистов заслуживают преимущественно гиповитаминозы С, B_1, B_2, B_6, PP (B_3), B_{12}, А, D, а также дефицит фолиевой кислоты (фолацина) и витамина К (метадиона) [6]. Наиболее типичной формой дефицита витаминов в таких странах является субнормальная обеспеченность витаминами, которая встречается среди практически здоровых детей различного возраста [7]. Проведенные Институтом питания РАМН популяционные исследования показали недостаточное потребление витаминов (А, С, Е, группы В), микроэлементов (железа, цинка, йода, селена) значительной частью населения Российской Федерации, причем статистика среди школьников свидетельствует о получении ими лишь 50 % от необходимого количества витамина С, 31–36 % — витаминов группы В, 21 % — витамина Е, 17 % — витамина А и 29 % — бета-каротина [8].

В связи с этим применительно к реалиям российской действительности скорее целесообразно говорить о необходимости трофической поддержки, в том числе в детской офтальмологической практике, причем рассматривать эту проблему следует все-таки в связи с определенными видами патологии.

Безусловно, самой распространенной проблемой в детской офтальмологии является миопия, которая в настоящее время приобретает глобальные масштабы, охватывая более 50 % населения во многих индустриально развитых странах с ожидаемым дальнейшим ростом миопизации рефракции среди всех возрастных групп, и в первую очередь среди детей и подростков [9, 10]. Она является неблагоприятным фоном для развития в зрелом и пожилом возрасте таких состояний, как макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, глаукома и катаракта, причем частота данных заболеваний возрастает с увеличением степени миопии [11]. Осложнения, возникающие при увеличении аксиального роста глазного яблока, выводят миопию на шестое место в ряду глазных заболеваний, приводящих к слепоте. Поэтому в последние годы активно ведутся исследования причин и патогенетических закономерностей развития этой аномалии рефракции, а проблема сдерживания темпов прогрессирования миопии представляется актуальной как в научном, так и в прикладном отношении [12, 13].

Важную роль в формировании близорукости, ее прогрессировании и развитии аккомодационных расстройств, помимо наследственности и факторов внешней среды, играют нарушения гемодинамики глаза, вегетативной иннервации, а также метаболизма оболочек и сред глаза [13]. Дисбаланс в работе окислительно-антиоксидантной системы с активацией процессов перекисного окисления липидов приводит к развитию окислительного, или оксидативного, стресса, который расценивается в настоящее время как один из ведущих факторов прогрессирования миопии [14]. Следовательно, лечение близорукости у детей должно проводиться с учетом коррекции оксидативного стресса [9, 13, 15].

Большинство веществ с антиоксидантной активностью не синтезируется в организме человека, а поступает в него в основном алиментарным путем. Поэтому среди множества различных факторов риска развития миопии (генетических, социальных, образовательных, этнических) внимание исследователей привлекает и такой аспект, как вопросы питания детей [1], а также поиск нутриентов и веществ, способных предотвратить миопию или замедлить ее [12]. Для достижения последней цели все лечебные и особенно профилактические мероприятия следует начинать в раннем детском и дошкольном возрасте [13].

Значение раннего подхода к коррекции питания для профилактики формирования миопии подтверждено в исследовании Edwards M.H. и соавт. [16], в котором сравнивалась динамика рефракции у двух групп детей, ставшими миопами в возрасте 7–10 лет (24 ребенка) и оставшимися не миопами после 10 лет (68 детей). Было выявлено, что питание второй группы имело статистически достоверный высокий уровень таких питательных веществ, как белки и жиры (в том числе холестерин), а также витаминов (B_1, B_2, С) и микроэлементов (железа и фосфора).

В научной дискуссии по поводу возможного положительного влияния питания на стабилизацию миопии сформулированы два основных предположения: 1) питание и определенные нутриенты могут способствовать укреплению стабильности соединительной ткани, особенно в склере; 2) нутриенты могут угнетать активированный механизм обратной связи, который запускается дефокусом ретинального изображения (затуманиванием зрительного образа) [10]. По данным Карла Шмида, выполнившего в своем руководстве по миопии подробный анализ работ, посвященных этой теме, среди веществ, поступающих с пищей, определенное значение в генезе миопии установлено для углеводов (особенно очищенных), жиров (особенно холестерина), витаминов А, С, Е, D и группы В, фолиевой кислоты, флавоноидов, кальция, магния, меди, цинка, хрома, калия, йода, фтора, селена и некоторых аминокислот [10]. Для выработки стратегии трофической поддержки, реализуемой алиментарным путем, следует остановиться на наиболее значимых для миопического процесса веществах из приведенного перечня.

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

При близорукости выявлено нарушение метаболизма и концентрации некоторых микроэлементов в различных оболочках глаза. Так, например, при прогрессирующей миопии было установлено уменьшение содержания меди в слезной жидкости и изменения соотношения цинк/железо [17]. Эти изменения, по мнению авторов, являются индикаторами определенных обменных нарушений в соединительной ткани, в первую очередь в склере и в системе антиоксидантной защиты. У детей и подростков с миопией удалось обнаружить тесную связь

между содержанием цинка и меди в волосах и рефракцией [18]. По данным Shiue C., у лиц с миопией выше 6,0 D было выявлено статистически достоверное сниженное концентрации меди в плазме крови [19]. В исследовании Fedor M. и соавт. [20], напротив, не было установлено достоверного снижения уровня меди в плазме крови, однако были найдены низкие уровни цинка и селена, а также достоверное повышение расчетного коэффициента соотношения медь/цинк, что является, по мнению исследователей, показателем оксидативного стресса.

На нарушенный метаболизм меди с аномальным распределением этого металла в фиброзной оболочке глаза указывают данные морфологических исследований [21]. При миопии различной степени, в противоположность эмметропии, содержание меди было резко снижено в экваториальных и задних отделах склеры. Эти результаты позволили коллективу авторов под руководством Э.С. Аветисова [22] разработать экспериментальный метод коррекции дефицита меди, основанный на введении под тенонову капсулу композиции, используемой для лечения прогрессирующей миопии и насыщенной медью. Метод направлен на повышение концентрации меди в склере и, как следствие, активизацию биосинтеза коллагена и повышение эластичности склеральной ткани. Далее методика лечения была модифицирована: в состав инъецируемого вещества при прогрессирующей миопии были включены витамин B_6 и медь для стимуляции образования коллагена и усиления кросс-линкинга соединительнотканных волокон. При сроке наблюдения 3 года авторам удалось получить стабилизацию миопического процесса в 64 % случаев.

Другим микроэлементом, роль которого основательно исследована в патогенезе миопии, является цинк. Он известен как один из важнейших микроэлементов более 150 лет, с того времени, как Раулином в 1869 году было установлено его стимулирующее влияние на рост Aspergillus niger [23]. Более 200 цинкзависимых энзимов участвуют в главных биохимических процессах нашего организма. Достаточно упомянуть тот факт, что цинк играет роль катализатора кислотного катализа Льюиса во всех процессах органической жизнедеятельности, выступая акцептором электронной пары [23]. Установлено, что этот металл является неотъемлемым компонентом ДНК и РНК-полимераз [24, 25]. Кроме того, цинк участвует в работе целого ряда гормонов, включая гормоны вилочковой железы, глюкагон, инсулин, гормон роста и половые гормоны [24, 26, 27]. Цинк необходим для нормального развития мозга, особенно функции гиппокампа [24, 28, 29]. Кроме того, этот микроэлемент обладает определенной активностью против вирусов, бактерий, грибов, антиканцерогенными свойствами, а также способен оказывать защитный эффект у животных при воздействии летальными дозами облучения нейтронами [24].

Цинк наряду с медью играет важную роль в обеспечении прочностных свойств фиброзной оболочки глаза. Патологические изменения склеры при миопии включают разрывы укладки фибрилл и волокон соединительной ткани, уменьшение среднего диаметра поперечного сечения фибрилл, увеличение фракции растворимого коллагена, ослабление поперечных сшивок склерального коллагена и снижение его резистентности по отношению к протеолитическим ферментам [30]. Удлинение глазного яблока при миопии связано с биомеханическим ремоделированием склеры, состоящей из коллагеновых фибрилл, протеогликанов и гликопротеинов [31, 32]. Все эти процессы обусловлены метаболизмом коллагена, в котором цинк является ключевым микроэлементом. Он включается в активный центр матричных металлопротеиназ, обеспечивающих ремоделирование коллагена, и влияет на активность медьзависимой лизилоксидазы, участвующей в синтезе предшественников коллагена и эластина склеры из аминокислоты лизин [32]. Лизилоксидаза катализирует посттрансляционное окисление остатков лизина и гидроксилизина, и образующиеся таким образом пептидные альдегиды становятся активными центрами для образования перекрестных связей в коллагене и эластине [33], что важно для укрепления склеры при миопии.

Цинк является не только важным участником биомеханических и биосинтетических процессов в склере. Он работает как мощный антиоксидант, причем механизм его антиоксидантной защиты реализуется в виде «острого» и «хронического» эффекта [34]. «Хронический» эффект включает воздействие на организм цинка на долгосрочной основе, приводящее к индукции образования других веществ, которые являются основными антиоксидантами, например металлотионеинов. Последние относятся к семейству низкомолекулярных внутриклеточных белков, богатых цистеином и связывающих ионы тяжелых металлов, защищая организм от их токсического действия. При хроническом длительном дефиците цинка, как правило, возникает повышенная чувствительность к оксидативному стрессу. «Острые» эффекты протекции реализуются через два механизма: защиту белковых сульфгидрильных групп и снижение образования гидроксил-иона из перекиси водорода в антагонистических окислительно-восстановительных реакциях переходных редокс-активных металлов, таких как железо и медь [34].

Подтверждение роли цинка и меди в развитии миопии было получено при определении концентрации различных микроэлементов (цинк, медь, магний, селен) в волосах детей и подростков с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии [35]. Было установлено, что уровень содержания цинка в волосах у миопов был значительно выше, чем у эмметропов. Оглядываясь на результаты своего более раннего исследования, выявившего низкое содержание цинка в плазме крови у миопов [20], авторы предположили, что накопление цинка в волосах при миопии приводит к недостаточности этого элемента в крови и, как следствие, меньшей его доступности для глаз.

Получены данные о том, что цинксодержащие капли замедляли экспериментально вызванную миопию у животных [36]. Такой положительный эффект их воздействия был объяснен повышением активности энзима супероксиддисмутазы, что предотвращает активацию процессов оксидации, а также способствует накоплению оксида азота и его синтазы, катализирующей образование оксида азота и аминокислоты цитруллин из аргинина, кислорода и НАДФ. Авторы исследования решили, что полученные ими результаты продемонстрировали ингибирующее влияние цинка на удлинение оси глаз и увеличение его рефракционной силы, поэтому он был рекомендован для профилактики и лечения близорукости.

Было показано значение цинка и меди для сохранения нормальной структуры не только склеры, но и сетчатки [37]. Удалось выявить связь между нарушениями метаболизма цинка и меди и выраженными изменениями в пигментном эпителии сетчатки у пациентов с высокой миопией и отслойкой сетчатки. У данных больных определялись высокая концентрация меди и цинка в плазме крови и моче, а также обратная зависимость между их концентрацией в субретинальной жидкости и плазме.

БИОФЛАВОНОИДЫ

Следующим классом веществ, которые в широком спектре своих биологических эффектов также имеют высокую активность, направленную против оксидативного стресса, являются биофлавоноиды — антиоксиданты натурального происхождения. В последние годы они нашли широкое применение в российской детской офтальмологической практике в лечении миопии, привычно-избыточного напряжения аккомодации и компьютерного зрительного синдрома [9, 15, 38–40]. Флавоноиды широко распространены в растительном мире, в настоящее время известно около 5 тысяч их представителей, разделенных на 10 классов. Они обладают множеством ценных биологических свойств, таких как ингибиция синтеза простациклинов, уменьшение проницаемости и ломкости капилляров, скавенджинг (захватывание) свободных радикалов, ингибиция агрессии целого ряда энзимов, снижение коагуляции и агрегации тромбоцитов, антиканцерогенный эффект [41].

Были получены данные о том, что флавоноид катехин повышает резистентность коллагена к воздействию коллагеназы и снижает его растворимость, что позволило сделать вывод о том, что флавоноиды способны улучшать кросс-линкинг [42]. У другого флавоноида — цианозида была выявлена антиоксидантная активность в виде противодействия энзиматическим атакам коллагеназы, что, по мнению исследователей, указывает на возможную эффективность цианозида в лечении прогрессирующей миопии [43]. Оценка действия препарата «Флацитран», представленного магниевым хелатом флавонов, в долгосрочном исследовании на большой выборке больных (400 случаев) показала его положительное действие в отношении осложнений злокачественной миопии [44]. Клинический эффект был объяснен ослаблением деградации коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты, являющихся основными компонентами соединительной ткани, а также дезактивации энзимов коллагеназы, эластазы и гиалуронидазы.

Содержащиеся в листьях и плодах черники наряду с другими флавоноидами антоцианозиды обладают выраженным антиоксидантным и сосудопротекторным действием и поэтому представляют особый интерес для профилактики прогрессирования миопии и развития ее осложнений [38]. Эти вещества способствуют улучшению реологических свойств крови, поскольку снижают тонус сосудистой стенки и способствуют ее укреплению, уменьшают тромбообразование, а также ускоряют регенерацию обесцвеченного родопсина. Влияние приема экстракта черники улучшает ночное зрение и снижает порог темновой адаптации вследствие ускорения регенерации родопсина и активации ферментов сетчатки, а также помогает сохранить работоспособное состояние аккомодации при значительных зрительных нагрузках при работе с видеодисплеями и наличии симптомов астенопии [45, 46]. Причем важно отметить не только достоверное объективное повышение регистрируемых параметров, но и заметное субъективное улучшение по данным использованных в исследовании опросников. Положительные субъективные результаты были получены при включении антоцианозидов и в комплексную терапию компьютерного зрительного синдрома [40]. Было отмечено уменьшение частоты таких симптомов, как затуманивание, замедленная перефокусировка с ближних объектов на дальние и обратно, быстрое утомление при чтении, трудности в восприятии печатного текста.

Способность антоцианозидов в составе комплексных препаратов положительно воздействовать на гемоциркуляцию сосудистой оболочки и сетчатки у детей с миопией подтверждена улучшением параметров окулярной гемодинамики в виде повышения скорости кровотока в глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях и снижения вазорезистентности [39].

Опубликованы данные о том, что длительный прием препарата ягод черники «Дифрарел» в течение одного года привел к замедлению осевого удлинения и ослаблению темпов прогрессирования миопии у детей с высокой близорукостью, причем эффект воздействия сохранялся даже после отмены препарата в течение последующего года [49]. Этот аспект особенно интересен для контроля прогрессирования миопии в детском возрасте, поскольку известно, что положительное влияние практически всех методов лечения (применение атропина, бифокальных очков, мультифокальных и ортокератологических контактных линз и др.) имеет временный эффект и перерыв в лечении или воздействии указанными средствами приводит к потере контроля за прогрессированием миопии [47].

Антоцианозиды способны оказать воздействие на функциональные показатели глаза при миопии как у детей, так и у взрослых. Месячный прием экстракта черники у пациентов молодого и среднего возраста (средний возраст 39,5 ± 7,2 года) с миопией слабой и средней степени привел к достоверному повышению мезопической контрастной чувствительности и объема аккомодации [48].

Опубликованы данные пятнадцатилетнего наблюдения за динамикой офтальмостатуса пациентов с миопией начиная с 6–7-летнего возраста и до 24–35 лет, которые были разделены на две группы: принимавшие препараты с антоцианозидами регулярно и не принимавшие или редко принимавшие эти препараты [49]. Было выявлено, что в группе детей и подростков, регулярно принимавших препараты с антоцианозидами, через 15 лет был ниже удельный вес миопов высокой степени (16,7 % против 22,2 %), в два раза меньше частота возникновения и прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий, а также значительно ниже потребность в лазеркоагуляции сетчатки по поводу дистрофии, опасной в плане отслойки сетчатки (14,7 % против 36,0 %).

Резюмируя отношение к биофлавоноидам в целом и к антоцианозидам в частности, можно заключить, что ведущие детские офтальмологи России рекомендуют длительно применять в лечении миопии комплексные препараты, содержащие антоцианозиды, начиная с семилетнего возраста, что способствует положительной динамике зрительных функций, исчезновению симптомов зрительного утомления и астенопии, улучшению работы аккомодационного аппарата глаза и гемодинамики глаза [9, 50].

ВИТАМИНЫ

По данным литературы, в составе комплексной терапии для коррекции различных витаминодефицитов в педиатрической практике хорошо зарекомендовали себя комплексы, в которые входят витамины А, Е, С [51]. Наряду с антиоксидантным действием они проявляют иммуномодулирующую активность, оказывают противовоспалительный и адаптогенный эффект. Кроме того, эти витамины обладают синергизмом действия, что способствует усилению антиоксидантной защиты. При оценке способности противодействовать оксидативному стрессу определено, что среди самых активных ферментативных антиоксидантов, действующих в содружестве с неферментативными во внутриклеточной и внеклеточной среде, наряду с витамином В и глутатионом выступают также аскорбиновая кислота, витамин Е (α- токоферол) и β-каротин [52]. Однако перед назначением такого комплекса ребенку, конечно, было бы интересно определить биологическое и физиологическое значение его компонентов для органа зрения и его патологии.

Витамин А давно и хорошо известен в медицине и офтальмологии [5, 53, 54]. Говоря о нем, обычно никогда не пользуются термином «группа», однако витамин А — это название именно группы жирорастворимых ретиноидов: ретинола, ретиналя и сложных эфиров ретинила [53, 54]. Все указанные ретиноиды являются результатом последовательных трансформаций одного из представителей семейства каротиноидов β-каротина. Ретиналь — это ключевой продукт окислительного расщепления β-каротина в организме животных и человека, ферментативно он восстанавливается в ретинол. Ретинол этерифицируется и затем депонируется в печени или окисляется через ретиналь в ретиноевые кислоты в присутствии ретинол-дегидрогеназы и цитохрома р450 [55].

Функции группы веществ, обозначаемых как витамин А, в организме очень важны. Они участвуют в процессах формирования иммунитета, клеточных взаимодействий, обеспечении репродуктивной функции, в регуляции экспрессии различных генов, поддерживают рост и дифференцировку клеток, играя важную роль в нормальном формировании и поддержании работы сердца, легких, почек и других органов, способствуют химиопрофилактике при онкологических заболеваниях, а также повышают степень дифференцировки нейтрофилов при лечении лейкозов [53, 54].

Офтальмологическое значение витамина А крайне важно, поскольку он представляет собой незаменимый субстрат для реализации зрительного акта, являясь важнейшим компонентом родопсина — белка, который поглощает свет в рецепторах сетчатки [6, 53, 54]. Витамин А абсолютно необходим для поддержания нормального состояния всех эпителиальных покровов организма, в том числе роговицы и конъюнктивы [56], поскольку он поддерживает нормальную дифференцировку и функционирование клеток конъюнктивы и роговицы [6, 53, 54]. Торможение процессов кератинизации, усиление пролиферации эпителиоцитов, омоложение клеточных популяций при местном применении связано с наличием на поверхности эпителиальных клеток специфических ретинол-связанных рецепторов [57]. Эти биологические свойства ретинола нашли применение в терапии заболеваний роговицы, как индуцированных дефицитом витамина А, так и не связанных с его недостаточностью.

Клиническое значение данного витамина в патологии роговицы подтверждается тем, что у детей с корью при дефиците витамина А отмечен очень высокий риск развития язвы роговицы с исходом в двустороннюю слепоту [58], а применение добавок с витамином А позволяет значительно уменьшить частоту рубцовых изменений роговицы у пациентов с данной патологией [59].

Метаанализ результатов рандомизированных исследований показал, что длительный прием синтетических пищевых добавок витамина А в дозах, рекомендованных ВОЗ (100 000 МЕ для детей 6–11 месяцев и 200 000 МЕ для детей 1–5 лет) у детей раннего возраста — от 6 месяцев до 5 лет, — был безопасен и эффективен в профилактике нарушений световой адаптации («ночной

слепоты»), возникновения кератинизации конъюнктивы в виде пятен Бито и развития ксерофтальмии [60].

Представитель ретиноидов — ретиноевая кислота (ацетат витамина А) — выступает как одна из сигнальных молекул, регулирующих процессы осевого удлинения в развивающемся глазу, подобно тому как работают ацетилхолин и допамин — сигнальные медиаторы, продуцируемые в сетчатке [61]. В отличие от них, хориоидальная полностью трансретиноевая кислота (all-trans retinoic acid) продуцируется в основном в хориоидее, и этот синтез усиливается в условиях подавления роста глаза и ослабляется в условиях ускоренного его роста [12]. В склере эта кислота почти не продуцируется, но накапливается в значительном количестве и мощно ингибирует в ней синтез гликозоаминогликанов и протеогликанов, которые должны формировать клеточный матрикс. Поэтому исследователи и определяют ретиноевую кислоту как наиболее вероятный посредник процесса рефрактогенеза [62].

Витамин С в организме человека оказывает метаболическое, регулирующее, окислительно-восстановительное, антиоксидантное действие [63]. Аскорбиновая кислота регулирует перенос кислорода во многих биохимических реакциях и коллоидное состояние межклеточного вещества, образование стероидных гормонов и метаболизм глюкозы в цикле трикарбоновых кислот. Она активирует работу протеолитических ферментов и, напротив, угнетает гиалуронидазу, а также участвует в синтезе коллагена [64]. Последние эффекты приводят к нормализации проницаемости капилляров, улучшению глазной гемодинамики и регенерации тканей [65]. Гемодинамическое вазодилататорное действие, кроме того, может быть связано со способностью витамина С активировать синтазу оксида азота [10]. Аскорбиновая кислота обладает противовоспалительным и противоаллергическим действием, регулирует синтез антител и интерферона, повышая резистентность к инфекционным агрессиям [63].

В тканях глаза витамин С присутствует в значительно большей концентрации, чем в крови, и поэтому является важным участником интраокулярной антиоксидантной защиты, особенно против свободных радикалов, образующихся при фотоповреждении от коротковолновой части светового спектра [65, 66]. Способность аскорбиновой кислоты благотворно влиять на синтез коллагена определяют показания к ее применению при прогрессирующей и злокачественной миопии [10]. Получены данные еще об одной важной физиологической роли аскорбата в сетчатке развивающегося глаза — удлинение жизни допамина — сигнальной молекулы, ингибирующей осевой рост глазного яблока [67].

В отечественной детской офтальмологи прием аскорбиновой кислоты в комплексе с другими медикаментами, в том числе с витаминами, микроэлементами и другими эссенциальными веществами, давно и успешно используется при прогрессирующей и осложненной миопии [9, 13].

Витамин Е из группы жирорастворимых витаминов представляет собой совокупность восьми соединений витамеров — токоферолов и токотриенолов, из которых главным считается α-токоферол, используемый в медицине. Во многих функциональных способностях он сходен с витаминами А и С и синергичен им, причем при совместном приеме с витамином А, вкупе с селеном, повышается их усвоение. Известно, что α-токоферол ускоряет регенерацию поврежденных тканей, участвует в тканевом дыхании, препятствует повышенной проницаемости капилляров, обладает антиагрегационными свойствами и является мощным физиологическим антиоксидантом [68]. В таком качестве витамин Е действует как пероксильный радикал, захватывая свободные радикалы в тканях и формируя соединение с радикалом токоферола, способным восстановиться донором водорода (например, витамином С). Вследствие своей жирорастворимости витамин Е входит в состав клеточных мембран и защищает их от окислительных повреждений. Кроме того, он участвует в антиоксидантной кооперации, поскольку реализация действия одного из ключевых участников антиоксидантной защиты — глютатиона — не может состояться без участия витамина Е и селена [69]. Установлено, что ослабление антиоксидантной защиты на фоне недостаточной концентрации в плазме крови алиментарных антиоксидантов, в том числе витаминов Е, С и β-каротина, имеет значение в развитии аллергических реакций [70]. Один из механизмов антиаллергической защиты, свойственный витамину Е, — это уже упомянутая протекция липидов клеточных мембран от оксидации и повреждения [69], что предотвращает выброс из разрушенной клетки биологически активных веществ. В условиях высокой распространенности аллергических заболеваний и состояний у взрослых и детей в современном мире эти свойства витамина Е расширяют показания к его применению, в том числе и в офтальмологической практике.

Интересен вопрос об эффективности витамина Е при миопии, которая может быть рассмотрена с учетом его физиологических и биохимических эффектов. Известно, что дефицит витамина Е вызывает увеличение количества растворимого коллагена в коже и усиление деградации белков под действием протеиназ и особенно капсаз, которые, помимо атаки на протеины, активно участвуют в агрессии против антиоксидантной защиты организма [64]. При недостаточности витамина Е в мышечных волокнах развиваются дополнительные структурные изменения из-за повышения способности коллагена к растяжению. Подкормка экспериментальных животных витамином Е вызывала усиленное образование в тканях мозга допамина [71], о сигнальной роли которого в патогенезе миопии было упомянуто ранее [61]. Витамин Е оказывает определенный модулирующий эффект в отношении метаболизма оксида азота и может (как и аскорбиновая кислота) повышать активность синтазы оксида азота [10] и уменьшать образование агрессивного

пероксинитрита [72]. Таким образом, он влияет на вещества и реакции, потенциальное участие которых признано в патогенезе миопии [10, 14].

Имеются еще интересные факты о значении витамина Е в развитии глазных заболеваний. В экспериментах на животных было показано, что его дефицит приводит к потере фоторецепторных клеток сетчатки [73]. Снижение продукции пероксида клетками сетчатки вследствие приема витамина Е ослабляло выраженность изменений при индуцированной диабетической ретинопатии у крыс [74]. При дегенерации сетчатки, возникшей вследствие накопления в ней пероксида на фоне недостаточности витамина Е, было выявлено уменьшение калибра и количества ретинальных капилляров [75]. Следует признать, что информация о подобных результатах уже была опубликована более сорока лет назад в монографии Кацнельсона А.Б. [5], однако результаты исследований были получены на другом методическом уровне.

КСАНТОФИЛЬНЫЕ ПИГМЕНТЫ ЛЮТЕИН И ЗЕАКСАНТИН

Лютеин и зеаксантин вместе с α- и β-каротинами, ликопином и некоторыми другими соединениями относятся к семейству каротиноидов [55] и принадлежат к основным компонентам антиоксидантной защиты глаза [65, 66]. Значение ксантофильных пигментов — каротиноидов лютеина и зеаксантина — в нутрицевтивной поддержке пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), особенно в составе комплексных препаратов, хорошо известно, как и успешное практическое применение этих препаратов у взрослых лиц с дистрофической патологией сетчатки [76, 77]. Имеются сообщения об эффективном использовании комплексных препаратов с участием каротиноидов и в педиатрической офтальмологической практике [9, 66]. Для определения целесообразности назначения таких препаратов в детской офтальмологии следует дать короткий экскурс в биологию и физиологию ксантофильных пигментов.

Присутствие лютеина и зеаксантина установлено в различных элементах центральной нервной системы, но их самая высокая концентрация определяется в макуле, где они уже получают название макулярных пигментов [78]. В целом в плазме крови обычно находятся 30–40 каротиноидов, имеющих очень простые молекулярные конфигурации, и только лютеин и зеаксантин основательно абсорбируются тканями глаза. Кроме преимущественного их концентрирования в макуле наличие этих каротиноидов установлено в тканях радужки, пигментном эпителии сетчатки, эпителии хрусталика и субретинальной жидкости [79].

В настоящее время для макулярных ксантофильных пигментов определены следующие основные функции: абсорбция коротковолновой части светового спектра (в зависимости от плотности макулярных пигментов — от 40 до 90 %), антиоксидантное и противовоспалительное действие, а также предполагаемое гомеостатическое влияние, реализуемое через межклеточные взаимодействия, называемые щелевыми контактами (gap junctions) [80].

В макуле человеческого глаза присутствуют три желтых каротиноида: 3R,3'R-зеаксантин, 3R,3'S (мезо)-зеаксантин и 3R,3'R,6'R-лютеин [81]. Эти каротиноиды всасываются в кишечнике и затем вместе с кровью попадают в глаз, оседая в его структурах и тканях. В макуле, например, средняя концентрация лютеина и зеаксантина составляет 1 мМоль, что почти в три раза превышает таковую в других тканях нашего организма [82]. Особенно высока их концентрация во внутренних слоях сетчатки. Несмотря на то что они являются неотъемлемым компонентом макулы, данные о влиянии различных уровней концентрации этих пигментов на развивающуюся сетчатку отсутствуют. Между тем низкий уровень лютеина и зеаксантина может быть значимым для процесса формирования сетчатки, и особенно это важно, поскольку данные вещества поступают в организм с пищей, а не синтезируются *de novo*.

У взрослых макула имеет самую высокую концентрацию ксантофильных пигментов по сравнению с другими структурами глаза с преобладанием изомеров зеаксантина над лютеином в соотношении 2,4:1 [83]. У маленьких детей в возрасте до 2-х лет в диффузно-незрелой макуле, содержащей короткие неполноценные колбочки и палочки, преобладает лютеин над зеаксантином в соотношении 1,49:1. Далее изменения в соотношении «лютеин—зеаксантин» в глазу новорожденного тесно связаны с анатомическим развитием. После 16 недель колбочки становятся постепенно доминирующими клетками в макуле, а их концентрация приближается к таковой у взрослого, что приводит к возрастанию остроты зрения у ребенка [84]. В этот же период времени в слоях сетчатки становится различимым наружный плексиформный слой (или слой Генле), представляющий собой аксоны рецепторного слоя и являющийся структурно очень значимым, поэтому из всех слоев сетчатки он содержит самую высокую концентрацию лютеина и зеаксантина [85]. Изменения анатомической структуры фовеальной зоны у детей раннего возраста идут совместно со сдвигом соотношения «лютеин—зеаксантин» от полного преобладания лютеина в профиле (1,2–1,7):1 с формированием более взрослого профиля 0,7:1 [81]. К четырем годам фоторецепторы имеют величину, почти равную взрослой, а наружный плексиформный слой полностью сформирован, и с этого возраста зрение ребенка также начинает быстро улучшаться, приближаясь к взрослому уровню [84].

В раннем детском возрасте состоятельность антиоксидантной защиты особенно важна. У грудных детей нет таких механизмов регуляции кровотока в сетчатке и хориоидее, как у взрослых, поэтому сосуды в этих оболочках приносят избыточное количество кислорода к сетчатке, что способствует образованию и умножению свободных радикалов-пероксидов [86]. Недостаток лютеина и зеаксантина с рождения может

привести к некоторым анатомическим изменениям сетчатки и ретинального пигментного эпителия.

Имеются данные о том, что лютеин превосходит по антиоксидантной активности альфа-токоферол как в отношении торможения перекисного окисления липидов, так и оксидации, инициированной ретинальным фотосенсибилизатором A2-PE, состоящим из двух молекул ретиналя и молекулы фосфатидилэтанол амина [87]. Именно этот последний процесс приводит к образованию возбуждаемого длинноволновым светом флюорофора A2E, деградирующего до липофусцина, цитотоксичного для пигментного эпителия сетчатки и играющего ведущую роль в развитии ВМД. В настоящее время доказано, что для липофусцина, представляющего собой комплекс окисленных белков, липидов и других компонентов, образующихся при неполной утилизации внешних сегментов фоторецепторов в лизосомах ретинального пигментного эпителия, типична постепенная кумуляция [88]. Указанная кумуляция ускоряется под влиянием увеличения световой экспозиции [55] или при отсутствии макулярного пигмента [89]. Имеются данные о том, что накопление липофусцина может активно происходить в первой половине жизни, а именно — в ее первые пять лет [90]. Поэтому повышение плотности макулярных пигментов как можно в более раннем периоде жизни предполагает более медленное накопление липофусцина в дальнейшем, что ослабляет запускаемый им процесс образования свободных радикалов. Таким образом, раннее начало приема лютеина и зеаксантина может способствовать уменьшению кумулятивных повреждений в сетчатке в зрелом возрасте. Тем более что имеются данные о том, что у лиц в возрасте 21–27 лет алиментарное поступление этих веществ уже не влияет на толщину сетчатки в центральной области [91].

Подчеркнуто важным в детском возрасте является значение лютеина и зеаксантина как оптического фильтра, отсекающего опасный диапазон ультрафиолетового (УФ) облучения между 400 и 510 нм с особым выделением спектра 450–500 нм [92]. В связи с этим стоит упомянуть, что максимум абсорбции лютеина приходится на 445 нм, зеаксантина — на 451 нм [82]. В отличие от других каротиноидов, например ликопина и каротина, лютеин и зеаксантин более стабильны и труднее деградируют под влиянием природного солнечного света и УФ-лучей [55].

Дети особенно чувствительны к потенциально повреждающему действию УФ-спектра излучения по ряду причин. Они обычно проводят на открытом воздухе больше времени, чем взрослые, и считается, что около 80 % дозы УФ-облучения, получаемой человеком в течение всей жизни, поступает в организм до 18 лет [1]. Кроме того, внутренние структуры глаза ребенка более чувствительны к потенциальному УФ-повреждению, поскольку у детей шире зрачки, чем у взрослых, и их прозрачные хрусталики до 10 лет пропускают 70 % УФ-потока. Для сравнения: тот же показатель у 30-летнего человека составляет всего 10 % [93, 94]. Однако, несмотря на такой высокий риск УФ-повреждения, необходимые средства защиты глаза в этом возрасте используются значительно реже. Так, например, по данным оптометристов, в США 57 % взрослых носят рецептурные очки с защитными фильтрами, а среди лиц до 18 лет их используют лишь 11–14 % пациентов [94]. В данном случае ирония ситуации заключается в том, что, с одной стороны, увеличение длительности времени, проведенного вне дома, и уменьшение времени, посвященного зрительной нагрузке на близком расстоянии, препятствует возникновению и прогрессированию миопии, и в настоящее время условие удлинения пребывания с подвижными играми и занятиями спортом на открытом воздухе является уже рекомендательным назначением для детей и подростков [9, 13]. С другой стороны, увеличение этой длительности пребывания на открытом воздухе, особенно в странах с солнечным климатом или в высокогорных районах, приводит к удлинению экспозиции воздействия УФ-облучения на орган зрения ребенка [92, 95]. Между тем ношение контактных линз или очков со 100 % защитой от УФ-A и -B спектров излучения у детей и подростков — явление не распространенное в нашем обществе. Поэтому реальной альтернативой неиспользуемым оптическим средствам защиты представляется поступление алиментарным путем веществ, восполняющих этот пробел, — лютеина и зеаксантина, причем в настоящее время подчеркивается большое значение раннего начала их приема, уже с этапа адаптированных молочных смесей для детей [96]. К такому выводу привела оценка результатов экспериментов с подкормкой, проведенных на приматах, и метаанализ различных национальных исследований по содержанию указанных каротиноидов в грудном молоке и молочных смесях для детей. Для определения роли алиментарной поддержки сетчатки лютеином и зеаксантином было изучено влияние «пустой» диеты на растущих макак-резус [89]. Оказалось, что исключение ксантофиллов из рациона животных влияло на состояние пигментного эпителия сетчатки, в частности на плотность и распределение его клеток, и эти изменения носили обратимый характер в дальнейшем при включении в диету лютеина и зеаксантина. По мнению авторов, регуляция созревания фовеальной зоны сетчатки осуществлялась специфическими метаболическими, а не защитными эффектами каротиноидов. Дефицит каротиноидов у обезьян также приводил к преждевременному старению особей и повреждению в макуле с образованием друз и дефектов передачи на несколько лет раньше, чем у животных, получавших рацион, богатый данными веществами [97].

Имеются работы, указывающие на то, что у детей с низким потреблением лютеина и зеаксантина (например, у младенцев, получавших не усиленную формулу питания или грудное молоко от матерей с низким содержанием каротиноидов в диете) концентрация

макулярных пигментов была значительно более низкой по сравнению с детьми на грудном вскармливании, матери которых получали диету, богатую каротиноидами [83]. При этом установлено, что уровень лютеина и зеаксантина в грудном молоке женщин широко варьирует — от 3 до 232 мг/л (в среднем 25 ± 19 мг/л) — в зависимости от стадии лактации, различий в диете и региона проживания.

Естественно, что, в отличие от грудного молока, коммерческие детские смеси («формулы») содержат только заданные концентрации лютеина и зеаксантина. При оценке 6 видов коммерческих смесей (трех для доношенных детей и трех для недоношенных) было установлено, что концентрация лютеина составляла в среднем 0,07 мг/л с диапазоном разницы 0–0,13 мг/л, а зеаксантина — соответственно 0,05 мг/л с диапазоном от 0 до 0,022 мг/л [98]. Минимальное необходимое количество лютеина в смесях не установлено, но в 2008 году Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) привело данные, что 100 мкг/л может быть достаточно для достижения концентраций лютеина в крови, близких к таковым у детей на грудном вскармливании [99].

Все исследователи данной проблемы солидарны в том, что имеются определенные сложности в ее изучении, поскольку рандомизированное плацебо-контролируемое исследование детской формулы без лютеин-зеаксантинового комплекса и с его содержанием требует многих лет наблюдения, прежде чем можно будет установить изменения в сетчатке и пигментном эпителии. До получения доказательных данных клиницистам остается основываться на результатах исследований, полученных у животных и при изучении механизмов дегенеративных заболеваний, развивающихся у взрослых пациентов в течение жизни. Взвешивая, с одной стороны, низкий риск развития побочных эффектов от приема лютеина и зеаксантина, а с другой стороны, доказанное потенциальное положительное влияние этих ксантофильных пигментов, следует задуматься о пользе включения этого комплекса в пищевой рацион растущего организма.

В заключение обзора хочется подчеркнуть, что в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеется ряд комплексов, относящихся к разряду пищевых добавок и включающих в свой состав витамины, микроэлементы, антоцианозиды и ксантофильные пигменты в различных комбинациях и пропорциях. Эти средства были апробированы в педиатрической офтальмологической практике именно при миопии, поскольку данная аномалия рефракции является самой распространенной и значимой офтальмопатологией детского и подросткового возраста [13, 15, 38–40, 49, 50, 66]. В ряду антиоксидантов с трофическим действием появился новый комплекс — «Ретинорм детский», который представляет собой пример сбалансированного сочетания витаминов А (0,7 мг), С (120 мг), Е (20 мг), лютеина и зеаксантина в оптимальной дозе (5 и 1 мг соответственно), антоцианов экстракта черники (6 мг), а также микроэлементов цинка (10 мг) и меди (0,7 мг) в органической форме цитратов. Известно, что цитраты являются хорошими транспортировщиками для веществ в клетки кишечника [100], поэтому такая форма доставки микроэлементов повышает биодоступность и способствует оптимальному усвоению в организме. Комплекс разрешен к приему с 7-летнего возраста и выпускается в удобной форме жевательных таблеток, принимаемых 1 раз в день во время еды. «Ретинорм детский» представляется весьма перспективным средством трофического действия для защиты органа зрения у детей ввиду своей полипотентности, обусловленной композитным составом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Колен Д. Распространенность глазных болезней у детей. *Вестник оптометрии.* 2011;1:34–38. [Colen J. Prevalent eye diseases in children. Journal of optometry = *Vestnik optometrii.* 2011;1:34–38 (In Russ.)].
2. Ладодо К.С., Спиричев В.Б. Витамины и здоровье детей. *Педиатрия.* 1987;3:5–10. [Ladodo K.S., Spirichev V.B. Vitamins and children' health. Pediatry = *Pediatria.* 1987;3:5–10 (In Russ.)].
3. *VISION 2020: Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006–2011.* WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Available: https://www.iapb.org/wp-content/uploads/VISION-2020-Action-Plan-2006-2011
4. Fomon S.J. *Nutrition of normal infants*. St. Louis: Mosby, 1993. 475 p.
5. Кацнельсон А.Б. *Витамины в физиологии и витаминная недостаточность в патологии органа зрения.* Л.: Медгиз, 1960. 150 с. [Katsnel'son A.B. *Vitamins in physiology and vitamin deficiency in the pathology of the visual organ.* Leningrad: Medgiz, 1960. 150 p. (In Russ.)].
6. Кукес В. Г., Тутельян В. А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палея, 2001. 558 с. [Kukes V.G., Tutel'jan V.A. *Vitamins and trace elements in clinical pharmacology.* Moscow: Paleja, 2001. 558 p. (In Russ.)].
7. Громов И.А., Торшхоева Р.М., Намазова Л.С. Актуальность применения поливитаминов у детей в современной России. *Педиатрическая фармакология.* 2008;5(2):100–102. [Gromov I.A., Torshkhoeva R.M, Namazova L.S. Relevance of using polyvitamins in Russia today. Pediatric pharmacology = *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2008;5(2):100–102 (In Russ.)].
8. Захарова И.Н., Свинцицкая В.И. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике. *Лечащий врач.* 2010;8:45–47. [Zaharova I.N., Svincickaja V.I. The use of antioxidant vitamins in pediatric practice. Practitioner = *Lechashhij vrach.* 2010;8:45–47 (In Russ.)].
9. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2018;2:70–76. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2018;2:70–76 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76
10. Schmid K. *Myopia Manual: An impartial documentation of all the reasons, therapies and recommendations*. Pagefree Publishing, 2018. 378 p.
11. Flitcroft D.I. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012;31(6):622–660. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.06.004
12. Morgan I.G. The biological basis of myopic refractive error. *Clin. Exp. Optom.* 2003;86(5):276–288. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2003.tb03123.x
13. Тарутта Е.П. Возможности профилактики прогрессирующей и осложненной миопии в свете современных знаний о ее патогенезе. *Вестник офтальмологии.* 2006;122(1):43–47. [Tarutta E.P. Potentialities of preventing progressive and complicated myopia in the light of present-day knowledge. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftalmologii*. 2006;122(1):43–47 (In Russ.)].
14. Bosch-Morell F., Mérida S., Navea A. Oxidative Stress in Myopia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Volume 2015, open access. DOI: 10.1155/2015/750637
15. Матвеев А.В., Гусева М.Р., Маркова Е.Ю. Коррекция оксидативного стресса и гемодинамических изменений при миопии и нарушениях аккомодации. Российская педиатрическая офтальмология, 2012;1:25–28. [Matveev A.V., Guseva M.R., Markova E.Yu. Correction of oxidative stress and hemodynaic changes in the children presenting myopia and accommodation disorders. Russian pediatric ophthalmology = *Rossiyskyja pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2012;1:25–28 (In Russ.)].
16. Edwards M.H., Leung S.S.F., Lee W.T.K. Do variations in normal nutrition play a role in the development of myopia? *Optom. Vis. Sci.* 1996;73(10):638–643. DOI: 10.1097/00006324-199610000-00002
17. Винецкая М.И., Иомдина Е.Н. Исследование микроэлементов в слезной жидкости при некоторых глазных заболеваниях. *Вестник офтальмологии.*

1994;110(4):24–26. [Vinetskaja M.I.. Iomdina E.N. Research of trace elements in the lacrimal fluid in some eye diseases. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftalmologii*. 1994;110(4):24–26 (In Russ.)].
18. Qiang M., Zhao R. A logistic regression analysis of relations between juvenile myopia and TV-watching, trace elements, and psychological characteristics. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1991;25(4):222–224.
19. Shiue C., Ko L.S. Study on serum copper and zinc levels in high myopia. *Acta Ophthalmologica.* 1988;Supplement 185:141–142. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1988.tb02691.x
20. Fedor M., Socha K., Urban B. Serum concentration of zinc, copper, selenium, manganese, and Cu/Zn ratio in children and adolescents with myopia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017;176;:1–9. DOI: 10.1007/s12011-016-0805-1
21. Аветисов Э.С., Винецкая М.И., Иомдина Е.А. Обмен меди в склеральной ткани и возможности его коррекции при миопии. *Вестник офтальмологии.* 1991;107(5):31–34. [Avetisov E.S., Vinetskaia M.I., Iomdina E.N. Copper metabolism in scleral tissue and possibilities of its correction in myopia. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii.* 1991;107:31–34 (In Russ.)].
22. Avetisov E., Tarutta E.P., Iomdina E., Vinetskaya M., Andreyeva L. A New Composition for the Treatment of Progressive Myopia and Its Efficiency. In: Tokoro T. (eds) *Myopia Updates: Proceedings of the 6th International Conference on Myopia*. Tokyo: Springer, 1998. DOI: 10.1007/978-4-431-66959-3_42
23. Tuormaa T.E. Adverse Effects of Zinc Deficiency: A Review from the Literature. *Journal of Orthomolecular Medicine.* 1995;10(3–4):149–164.
24. Bryce-Smith D: Zinc deficiency — the neglected factor. *Chemistry in Britain.* 1989;August:783–786.
25. Riordan J.F. Biochemistry of zinc. *Med. Clin. North. Am.* 1976;60(4):661–674. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)31851-X
26. Swinkels J.W., Kornegay E.T., Verstegen M.W. Biology of zinc and biological value of dietary organic zinc complexes and chelates. *Nutr. Res. Rev.* 1994;7(1):129–149. DOI: 10.1079/NRR19940009
27. Flynn A., Strain W.H., Porles W.J. Corticotrophin dependency on zinc ions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972;46(3):1113–1119. DOI: 10.1016/s0006-291x(72)80089-5
28. Pfeiffer C.C., Braveman E.R. Zinc, brain and behavior. *Biolog. Psychiatry.* 1982;17(4):513–532.
29. Sandstead H.H. Zinc: essentiality for brain development and function. *Nutr. Rev.* 1985; 43(5):130–137. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1985.tb06889.x
30. McBrien N.A., Jobling A.I., Gentle A. Biomechanics of the sclera in myopia: extracellular and cellular factors. *Optom. Vis. Sci.* 2009;86:23–30. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181940669
31. Summers-Rada J., Shelton S., Norton T.T. The sclera and myopia. *Exp. Eye Res.* 2006;82:185–200. DOI: 10.1016/j.exer.2005.08.009
32. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice-validity of zinc preparations. *Yakugaku Zasshi.* 2008;128(3):333–339. DOI: 10.1248/yakushi.128.333
33. Harris E.D., Rayton J.K., Balthrop J.E. Copper and the synthesis of elastin and collagen. *CIBA Found. Symp.* 1980;79:163–182. DOI: 10.1002/9780470720622.ch9
34. Powell S.R. The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.* 2000;130(5):1447–1454. DOI: 10.1093/jn/130.5.1447S
35. Fedor M., Urban B., Socha K. Concentration of zinc, copper, selenium, manganese, and Cu/Zn ratio in hair of children and adolescents with myopia. *Journal of Ophthalmology.* 2019;2019:5643848-7. DOI: 10.1155/2019/5643848, Open Access
36. Huibi X., Kaixun H., Quihua G. Prevention of axial elongation in myopia by the trace element zinc. *Biol. Trace Elem. Res.* 2001;79(1):39–47. DOI: 10.1385/BTER:79:1:39
37. Silverstone B.Z. Effects of zinc and copper metabolism in highly myopic patients. *CIBA Found. Symp.* 1990;155:210–221. DOI: 10.1002/9780470514023.ch12
38. Ставицкая Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2002;2:86–87. [Stavitskaya T.V. Extracts of Vaccinium myrtillus in the ophthalmology. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2002;2:86–87 (In Russ.)].
39. Судовская Т.В., Киселева Т.Н. Влияние антиоксидантного комплекса Стрикс отличник на зрительные функции и гемодинамику глаза у детей и подростков с миопией. *Российский офтальмологический журнал.* 2011;4(3):64–67. [Sudovskaya T.V., Kiseleva T.N. The effect of Strix Otlichnik antioxidant complex on the visual function and eye hemodynamics in myopic children and teenagers. Russian ophthalmological journal = *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal.* 2011;3:64–67 (In Russ.)].
40. Нагорский П.Г. Применение антиоксидантов в комплексной терапии компьютерного зрительного синдрома. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2006;1:38–40 [Nagorskii P.G. Usage of antioxidants in the complex treatment of computer visual syndrome. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2006;1:38–40 (In Russ.)].
41. Bomser J., Madhavi D.L., Singletary K., Smith M.A. In vitro anticancer activity of fruit extracts from Vaccinium species. *Planta Med.* 1996;62(3):212–216. DOI: 10.1055/s-2006-957862
42. Rao C.N., Rao V.H., Steinmann B. Bioflavonoid mediated stabilization of collagen in adjuvant-induced arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*1983;12(1):39–42.
43. Miskulin M., Godeau G., Tixier A.M., et al. Experimental study of the effects of cyanoside chloride on collagen, and its potential value in ophthalmology. *J. Fr. Ophtalmol.* 1984;7(11):737–743.
44. Algan B. The treatment of progressive malignant myopia with magnesium chelates of flavones. A propos of 400 cases. *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.* 1981;192:103–112.
45. Nakaishi H., Matsumoto H., Tominaga S., Hirayama M. Effects of black current anthocyanoside intake on dark adaptation and VDT work-induced transient refractive alteration in healthy humans. *Altern. Med. Rev.* 2000;5(6):553–562.
46. Lee J., Lee H. K., Kim C. Y. Purified high-dose anthocyanoside oligomer administration improves nocturnal vision and clinical symptoms in myopia subjects. *British Journal of Nutrition*. 2005;93(6):895–899. DOI: 10.1079/bjn20051438
47. Omar I.A.N. Effect of bilberry extract on slowing high-myopia progression in children: 2-year follow-up study. *Clinical Ophthalmology.* 2018;12:2575–2579. DOI: 10.2147 / OPTH.S187949
48. Kamiya K., Kobashi H., Fujiwara K., Ando W. Effect of fermented bilberry extracts on visual outcomes in eyes with myopia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2013;29(3):356–359. DOI: 10.1089/jop.2012.0098
49. Гндоян И.А., Петраевский А.В. Значение антоцианозидов в комплексном лечении миопии. *Точка зрения. Восток–Запад.* 2018;4:87–89. [Gndoyan I.A., Petrayevsky A.V. The significance of anthocyanosides in complex therapy of myopia. Point of view. East–West = *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2018;4:87–89 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2410-1257-2018-4-87-89
50. Тарутта Е.П., Иомдина Е.А., Тарасова Н.А. Нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2016;16(4):204–210. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Nonsurgical treatment of progressive myopia. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2016;16(4):204–210 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-204-210
51. Ших Е.В. Витамины с антиоксидантными свойствами в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(4):142–147. [Shikh E.V. Vitamins with antioxidant effects in prophylaxis and treatment of acute respiratory infections in children. Current Pediatrics = *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2013;12 (4):142–147 (In Russ.)].
52. Frei B., Stocker R., Ames B.N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1988;85(24):9748–9752. DOI: 10.1073/pnas.85.24.9748
53. Johnson E.J., Russell R.M. Beta-Carotene. In: Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., et al. (eds.). *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:115–120.
54. Ross A. Vitamin A. In: Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R. (eds). *Encyclopedia of Dietary Supplements.* 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:778–791.
55. Шашкина М.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В. Каротиноиды как основа для создания лечебно-профилактических средств. *Российский биотерапевтический журнал.* 2009;8(4):91–98. [Shashkina M.Y., Shashkin P.N., Sergeev A.V. Carotenoids as a base for development of cancer chemoprevention. Russian biotherapeutic journal = *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal.* 2009;8(4):91–98 (In Russ.)].
56. Sommer A. Preventing blindness and saving lives**:** the centenary of vitamin A. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(1):115–117. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5309
57. Егоров Е,А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. *Офтальмофармакология.* М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 464 с. [Egorov E.A., Astakhov Y.S., Stavitskaya T.V. *Ophthalmopharmacology.* Moscow: GeOTAR-MED, 2004. 464 p. (In Russ.)].
58. Foster A., Sommer A. Corneal ulceration, measles, and childhood blindness in Tanzania. *Br. J. Ophthal.* 1987;71(5):331–343. DOI: 10.1136/bjo.71.5.331
59. Segun B., Martin M , Meremikwu R. Routine vitamin A supplementation for the prevention of blindness due to measles infection in children. *Cochrane Systematic Review — Intervention Version published:* 2011;13(4):CD007719. DOI: 10.1002/14651858.CD007719.pub2
60. Mayo-Wilson E., Imdad A., Marshall K.H. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d5094 DOI: 10.1136/bmj.d5094
61. Mertz J.R., Wallman J. Choroidal retinoic acid synthesis: a possible mediator between refractive error and compensatory eye growth. *Exp. Eye Res.* 2000;70:519–527. DOI: 10.1006/exer.1999.0813. Available online at http://www.idealibrary.com on
62. Harper A.R., Wang X., Moiseyev G. Postnatal chick choroids exhibit increased retinaldehyde dehydrogenase activity during recovery from form deprivation induced myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(11):4886–4897. DOI: 10.1167/iovs.16-19395
63. Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Am. Coll. Nutr. 2*003;22(1):18–35. DOI: 10.1080/07315724.2003.10719272
64. Berg R.A., Kerr J.S. Nutritional aspects of collagen metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 1992;12:369–390. DOI: 10.1146/annurev.nu.12.070192.002101
65. Чеснокова Н.Б. Значение некоторых микронутриентов при возрастных заболеваниях глаза. *Офтальмология.* 2005;2:59–61. [Chesnokova N.B. The value of some micronutrients in age-related eye diseases. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologija.* 2005;2:59–61 (In Russ.)].
66. Гусева М.Р., Сидоренко Е.И., Маркова Е.Ю. и др. «Лютеин-Комплекс детский» при заболеваниях глаз у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2013;1:53–65. [Guseva M.I., Sidorenko E.I., Markova E.Yu., et al. The role of the «Lutein Complex for children» in the treatment of eye diseases. Russian pediatric ophthalmology = *Rossijskaja pediatricheskaja oftal'mologija.* 2013;1:53–65 (In Russ.)]
67. Neal M.J., Cunningham J.R. Release of endogenous ascorbic acid preserves extracellular dopamine in the mammalian retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40(12):2983–2987.
68. Brigelius-Flohe R., Traber M.C. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB Journal.* 1999;13:1145–1155. DOI: 10.1096/fasebj.13.10.1145
69. Mervyn L. *Thorsons complete Guide to vitamins and minerals.* London: Thorsons, 2000. 384 p.
70. Rosenlund H., Magnusson J., Kull I. Antioxidant intake and allergic disease in children. *Clin. Exp. Allergy.* 2012;42(10):1491–1500. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04053.x

71. Martin A., Janigian D., Shukitt-Hale B. Effect of vitamin E intake on levels of vitamins E and C in the central nervous system and peripheral tissues: implications for health recommendations. *Brain Res.* 1999;845(1):50–59. DOI: 10.1016/s0006-8993(99)01923-x
72. Chow C.K., Hong C.B. Dietary vitamin E and selenium and toxicity of nitrite and nitrate. *Toxicology.* 2000;180(2):195–207. DOI: 10.1016/s0300-483x(02)00391-8
73. Amemiya T. The eye and nutrition. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2000.;44(3):320. DOI: 10.1016/S0021-5155(00)00161-1
74. Du Y., Miller. C.M., Kern T.S. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retina cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2003;35:1491–1499. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.018
75. Bhutto I.A., Amemiya T. Retinal vascular architecture is maintained in retinal degeneration: corrosion cast and electron microscope study. *Eye.* 2001;15(Pt4):531–538. DOI: 10.1038/eye.2001.168
76. Егоров Е.А. Патогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. *РМЖ Клиническая офталмология*. 2017;4:1–4. [Egorov E.A. Pathogenetic approaches to the treatment of age-related macular degeneration. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2017;4:1–4 (In Russ.)].
77. Гндоян И.А., Петраевский А.В, Кузнецова Н.А., Дятчина А.И. Мониторинг функциональных показателей у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. *Офтальмология*. 2017;15(3):260–267. [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 = *Oftal'mologija.* 2017;15(3):260–267 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-260-267
78. Zimmer J.P., Hammond B.R. Possible influences of lutein and zeaxanthin on the developing retina. *Clinical Opthalmology.* 2007;1(1):25–35.
79. Bernstein P., Khachik F., Carvalho L., et al. Identification and quantification of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. *Exp. Eye Res.* 2001;72:215–223. DOI: 10.1006/exer.2000.0954
80. Mares J. Lutein and zeaxanthin isomers in eye health and disease. *Annu. Rev. Nutr.* 2016;36:571–602. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071715-051110
81. Bone R.A., Landrum J.T., Hime G.W. Stereochemistry of the human macular carotenoids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993;34:2033–2040.
82. Landrum J.T., Bone R.A., Chen Y. Carotenoids in the human retina. *Pure Appl. Chem.* 1999;71:2237–2244.
83. Bone R., Landrum J., Fernandez L. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1988;29:843–849.
84. Teller D. First glances: The vision of infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997;38:2183–2203.
85. Snodderly D.M., Auran J., Delori F. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984;25:674–685.
86. Hardy P., Dumont I., Bhattacharya M., et al. Oxidants, nitric oxide and prostanoids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy. *Cardiovasc. Res.* 2000;47:489–509. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00084-5
87. Kim S., Nakanishi K., Itagaki Y. Photooxidation of A2-PE, a photoreceptor outer segment fluorophore, and protection by lutein and zeaxanthin. *Exp. Eye Res.* 2006; 82:828–839. DOI: 10.1016/j.exer.2005.10.004
88. Sparrow J., Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp. Eye Res.* 2005;80:595–606. DOI: 10.1016/j.exer.2005.01.007
89. Leung I.Y., Sandstrom M.M., Zucker C.L. Nutritional manipulation of primate retinas, II: effects of age, n-3 fatty acids, lutein, and zeaxanthin on retinal pigment epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2004;45(9):3244–3256. DOI: 10.1167/iovs.02-1233
90. Feeney-Burns L., Hilderbrand E., Eldridge S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equitorial and peripheral cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984;25:195–200.
91. Кирпиченкова Е.В., Королев А.А., Онищенко Г.Г. Изучение содержания лютеина и зеаксантина в рационе с оценкой взаимосвязи уровня алиментарного поступления невитаминных каротиноидов и плотности макулярной области сетчатки в молодом возрасте. *Вопросы питания.* 2018 87(5):20–26. [Kirpichenkova E.V., Korolev A.A., Onishhenko G.G. Study of lutein and zeaxanthin content in the diet with the assessment of the relationship between the level of alimentary intake of non-vitamin carotenoids and the density of the macular region of the retina at a young age. Problems of Nutrition = *Voprosy pitanija*. 2018;87(5):20–26 (In Russ.)] DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10049
92. Vital-Durand F., The infant's vision and light — The role of prevention in preserving visual capacity. *Points de Vue. International Review of Ophthalmic Optics.* 2014;71. Available at https://www.semanticscholar.org/author/Fran %C3 %A7ois-Vital-Durand/49129221
93. Fishman G.A. Ocular phototoxicity: Guidelines for selecting sunglasses. *Surv. Ophthalmol.* 1986;31:119–124. DOI: 10.1016/0039-6257(86)90079-2
94. Werner J.S. Children's sunglasses: caveat emptor. *Optom. Vis. Sci.* 1991;68:318–320. DOI: 10.1097/00006324-199104000-00010
95. Young S., Sands J. Sun and the eye: prevention and detection of light-induced disease. *Clin. Dermatol.* 1998;16:477–485. DOI: 10.1016/s0738-081x(98)00021-2
96. Конь И.Я. Современные представления о роли каротиноида лютеина в питании детей раннего возраста. Педиатрия. 2012;91(1):96–102. [Kon' I.Ya. Modern ideas about the role of lutein carotenoids in the nutrition of young children. Pediatry = *Pediatrija.* 2012;91(1):96–102 (In Russ.)].
97. Neuringer M., Wallace P., Billingslea A. Incidence of drusen-like changes in a rhesus monkey colony: Effects of age, gender and dietary carotenoids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:4949.
98. Jewell V.C., Mayes C.B.D., Tubman T.R.J. A comparison of lutein and zeaxanthin concentrations in formula and human milk samples from Northern Ireland mothers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004;58:90–97. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601753
99. Scientific Opinion. Safety, bioavailability and suitability of lutein for the particular nutritional use by infants and young children: Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *The EFSA Journal.* 2008;823:1–24. Open Access, first published in the EFSA Journal: 14 November 2008, adopted: 2 October 2008. DOI: 10.2903/j.efsa.2008.823
100. Wegmüller R., Tay F., Zeder C. Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *J. Nutr.* 2014;144:132–136. DOI: 10.3945/jn.113/181487

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гндоян Ирина Асатуровна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400161, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Volgograd State Medical University
Gndoyan Irina Asaturovna
MD, Professor of ophthalmology department
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-321-329

поступила 10.07.20
was received 10.07.20

Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть 1: сердечно-сосудистая патология





А.Н. Журавлева[1] М.В. Зуева[1] Е.Б. Шустов[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

[2] ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»
ул. Бехтерева, 1, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):321–329**

В работе представлены клинико-фармакологические взаимодействия лекарственных средств для лечения пациентов, имеющих глаукому в сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, риски проявлений побочных эффектов и нежелательных лекарственных реакций. Обсуждаются мультифакторность глаукомы и роль возрастного фактора, направления местного и системного патогенетического лечения, принципы персонифицированного подхода и возможности его реализации. Показано, что важным элементом такого подхода может стать система опросников для глаукомных пациентов с хроническими заболеваниями, основное место в которых занимает анкета опросника, заполненная самим пациентом. Цифровая обработка предоставляемых пациентами индивидуальных данных и оценок позволяет реализовать задачи персонифицированного подхода к лечению. Анализ фармакологических эффектов имеющегося и используемого арсенала лечебных препаратов позволяет обобщить массив полученных данных, сформировать модельные алгоритмы для принятия врачом-офтальмологом решения о выборе препаратов. Рассмотрены возможные причины прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) на фоне связанных с возрастом системных заболеваний (на примере сердечно-сосудистой системы) и предложены пути воздействия — с позиций оптимальной комбинации препаратов — на патогенетические звенья глаукомного процесса. Анализ данных литературы по проблеме структурно-функциональных нарушений при развитии ГОН показывает, что перспективным представляется расширение нашего понимания фундаментальных процессов, лежащих в основе этих изменений, поиск клинически значимых комбинаций современных маркеров изменения структуры и функции и, соответственно, подходов к лечению. Проанализированы возможности нейропротекции ГОН, а также современных методов электрофизиологического исследования в мониторинговой оценке ее эффективности и в дифференциальной диагностике, подходы по усилению эффективности медикаментозного лечения комбинированными препаратами.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, сердечно-сосудистые заболевания, полипрагмазия, взаимодействие лекарств, патогенетическая терапия, нейропротекция

Для цитирования: Журавлева А.Н., Зуева М.В., Шустов Е.Б. Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть 1: сердечно-сосудистая патология. *Офтальмология.* 2020;17(3):321–329. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-321-329

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Optimization of Medicinal Treatment of Patients with Glaucoma in Combination with Concurrent System Pathology. Part 1: Cardiovascular Pathology

A.N. Zhuravleva[1], M.V. Zueva[1], E.B. Shustov[2]

[1] Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

[2] Institute of Toxicology of FMBA of Russia
Bekhtereva str., 1, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):321–329**

This paper presents clinical and pharmacological drug interactions for the treatment of patients with glaucoma combined with concurrent cardiovascular pathology, risks of side effects, and adverse drug reactions.

The article discusses the multifactor nature of glaucoma, age factors, and the direction of local and systemic pathogenetic treatment, principles of the personified approach, and its feasibility. It is shown that an essential element of this approach can be a system of questionnaires for glaucoma patients with chronic diseases, the principal place in which is occupied by a questionnaire filled out by the patient himself. Digital processing of individual data and assessments provided by patients allows us to implement the tasks of a personalized approach to the treatment. Analysis of the pharmacological effects of the available and used arsenal of medicinal products allows you to generalize the array of data obtained, to form model algorithms for deciding by an ophthalmologist on the choice of medications.

In scheme optimizing of the prescribed medications, it is important to cross-inform between specialists of different profiles (ophthalmologists, therapists, neurologists, cardiologists, endocrinologists, rheumatologists, etc.), create an algorithm for entering the medications of choice and their rational combinations, which reduces the risk of polypragmasia.

Possible causes of progression of glaucoma optic neuropathy (GON) against the background of age-related systemic diseases (using the example of the cardiovascular system's pathology) are considered. Ways of influencing the pathogenetic links of the glaucomatous process are proposed from the standpoint of an optimal combination of medications. Analysis of literature on the problem of structural and functional disorders in GON's development shows that it is promising to expand our understanding of the fundamental processes underlying these changes, search for clinically significant combinations of contemporary markers of changes in structure and function, and, accordingly, treatment approaches.

The possibilities of neuroprotection of glaucoma optical neuropathy, as well as modern methods of electrophysiological research in the monitoring assessment of its effectiveness and the differential diagnosis, approaches to enhance the effectiveness of medications treatment with combined medications are analyzed in the article.

Keywords: primary open-angle glaucoma, cardiovascular diseases, neuroprotection, polypragmasia, drug interaction, pathogenetic therapy

For citation: Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Shustov E.B. Optimization of Medicinal Treatment of Patients with Glaucoma in Combination with Concurrent System Pathology. Part 1: Cardiovascular Pathologyy. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):321–329. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-321-329

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

There is no conflict of interests

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое мультифакторное заболевание возрастного характера, требующее, как правило, проведения постоянного консервативного лечения с целью достижения оптимального внутриглазного давления («давления цели») и снижения риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Процесс прогрессирования заболевания при этом во многом зависит от адекватности выбранной тактики и средств медикаментозного лечения, а также от сопутствующих факторов системного характера.

По мере прогрессирования заболевания или на фоне длительного периода лечения количество используемых препаратов может увеличиваться и представлять три и более фармакологические группы. Используемый зачастую агрессивный характер терапии приводит к полипрагмазии (одновременный и регулярный прием пяти и более препаратов), что становится одной из наиболее сложных проблем в практике современного глаукоматолога, поскольку значительно вырос арсенал лекарственных средств (ЛС) и, как следствие, спектр их сопутствующих (побочных) системных эффектов.

В последние годы на фоне демографического процесса старения населения число людей пожилого возраста, имеющих сочетание нескольких заболеваний хронического характера, неуклонного возрастает. В проведенном диссертационном медико-социальном исследовании Ворониной А.Е. было показано, что из-за проблем, связанных с наличием глаукомы и сердечно-сосудистой патологии, сами больные оценивают состояние здоровья как «посредственное» и «плохое», что отражено на рисунке 1.

С ростом доли стареющего населения увеличивается и количество пациентов с глаукомой, которые нуждаются в медикаментозном лечении сопутствующей патологии: каждый глаукомный больной имеет в среднем шесть сопутствующих соматических заболеваний [1]. Так, проспективное наблюдение за достаточно большой группой больных глаукомой и с подозрением на глаукому

(21 506 человек; средний возраст 60,0 ± 10,9 года), проведенное в США в период с 2003 по 2007 г., установило, что наиболее распространенными системными заболеваниями у больных глаукомой являются: артериальная гипертензия (52,7 %), сахарный диабет (41,3 %), гиперлипидемия (36,0 %), ишемическая болезнь сердца (30,7 %) и хроническая сердечная недостаточность (10,3 %) [2]. По каждому из этих сопутствующих заболеваний назначается лечение — в основном медикаментозное, в том числе не всегда обоснованное, что неизбежно приводит к полипрагмазии — одновременному назначению большего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация. По данным литературы, при использовании 5 препаратов и менее частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не превышает 5 %, а при применении 6 ЛС и более она увеличивается до 25 %. Только обоснованно назначенная терапия может повысить эффективность лечения и снизить частоту НЛР.

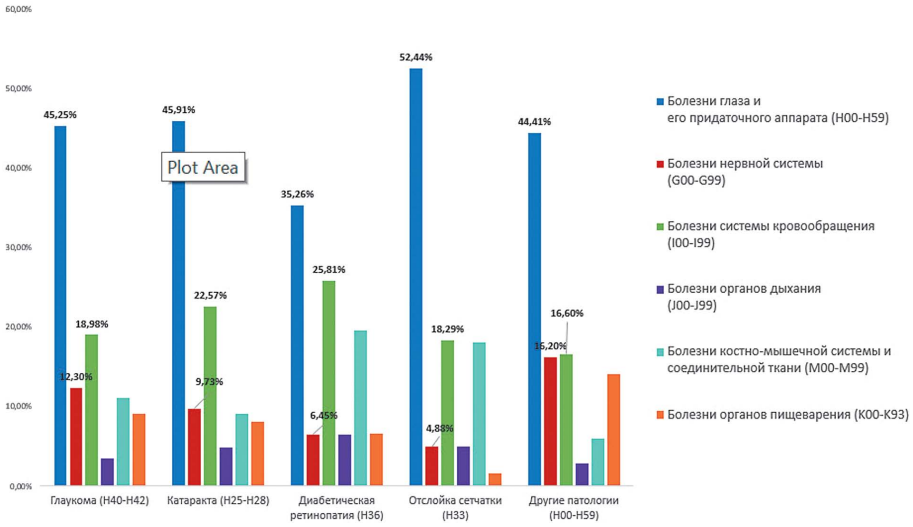


Рис. 1. Распределение респондентов по причинам низкой самооценки состояния здоровья, по данным Ворониной А.Е., 2015 (copyright permission)

Fig. 1. Distribution of respondents for reasons of the low self-perception health conditions, according to A. Voronina, 2015 (copyright permission)



Рис. 2. Влияние однократного перорального приема терапевтических доз атенолола и пропранолола на уровень ВГД, по данным Macdonald M.J., 1976 (copyright permission)

Fig. 2. Effect of a single oral of therapeutic doses atenolol and propranolol on the IOP level, according to MacDonald M.J., 1976 (copyright permission)

Специфика лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы предполагает необходимость длительного, иногда пожизненного использования нескольких ЛС. В последнее время внедрены новые рекомендации по лечению системной артериальной гипертензии, в которых уровень целевого артериального давления снижен со 140/90 до 130/80 мм рт. ст. [3], что приводит к необходимости регулярного применения одновременно 5 и более препаратов [4]. Как правило, пациенты получают определенный «набор» ЛС, в который наиболее часто входят: ингибитор АПФ, или блокатор рецепторов к ангиотензину, β-адреноблокатор, блокатор медленных кальциевых каналов, диуретик, антиагрегант, гиполипидемическое, противоаритмическое средство, органические нитраты, вазодилататоры и др. Побочные эффекты от приема разных групп системных препаратов могут приводить к непрогнозируемому влиянию на уровень ВГД и, как следствие, прогрессированию ГОН.

В исследовании Macdonald M.J. было показано, например, что однократный прием терапевтических доз β-адреноблокаторов атенолола в дозе 50 мг и пропранолола в дозе 40 мг статистически значимо снижает ВГД через 2 часа после перорального приема [5] (рис. 2). Современные экспериментальные, клинические и наблюдательные исследования подтверждают, что применение, в частности, системных β-адреноблокаторов сопровождается более низким уровнем ВГД [6, 7].

Британское обсервационное одномоментное популяционное исследование (The EPIC-Norfolk Eye Study, 7093 пациента) по изучению влияния различных классов системных препаратов на ВГД у пациентов без глаукомы в анамнезе, но с разницей ВГД между глазами более 5 мм рт. ст. показало, что применение системных β-адреноблокаторов, нитратов, статинов и аспирина сопровождается более низкими значениями ВГД [7].

Однако такой гипотензивный эффект по отношению к ВГД нельзя считать надежным. Пациенты, применяющие β-адреноблокаторы системно, не всегда придерживаются регулярности, что приводит к опасным для зрительного нерва колебаниям ВГД.

С другой стороны, препараты для местного применения, используемые при терапии глаукомных больных, также представляют ряд групп лекарственных средств: аналоги простагландинов, β-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, М-холиномиметики, α-адреномиметики. В инструкциях практически для всех перечисленных медикаментозных средств, назначаемых при глаукоме, есть указания об их влиянии на сердечно-сосудистую систему [8]. Однако алгоритм учета такого влияния до настоящего времени не отработан. Риски существенного, в том числе и негативного, влияния средств местной гипотензивной терапии больных глаукомой в отношении системной патологии, на наш взгляд, кардиологами еще недооценены. Важно иметь в виду, что системные побочные эффекты антиглаукомных капель связаны с тем, что они активно всасываются в кровь — причем в большей степени, чем их аналоги, применяемые при пероральном приеме, поскольку последние частично метаболизируются в печени. До 80 % действующего вещества глазных капель при местном применении попадает через слезно-носовой канал в сосуды слизистой оболочки носа и далее в системный кровоток. Этим объясняется и гипотензивное действие препаратов в отношении парного глаза [9]. Известно, что количество и выраженность системных побочных эффектов при применении β-адреноблокатора тимолола коррелирует с уровнем препарата в плазме крови [10]. Так, было установлено, что инстилляция 0,5 %-го раствора тимолола два раза в день эквивалентна по выраженности системного действия пероральному приему 40 мг надолола [11].

Холинергические препараты могут, в частности, вызывать брадикардию, бронхоспазм, спазмы полых органов брюшной полости; β-адреноблокаторы — брадикардию, снижение артериального давления, нарушение атриовентрикулярного проведения; агонисты альфа2-адренорецепторов — брадикардию, снижение артериального давления; аналоги простагландинов — аритмию, тахикардию; ингибиторы карбоангидразы — гипокалиемию, сердечно-сосудистую недостаточность, стенокардию, аритмию, тахикардию, повышение артериального давления (бринзоламид) [12]. Системное действие β-адреноблокаторов в ряде случаев сопровождается ночной гипотонией, являющейся, в свою очередь, фактором риска прогрессирования ГОН вследствие снижения перфузионного давления в сосудах, питающих зрительный нерв [13]. Одновременное применение системно β-адреноблокаторов приводит к снижению антиглаукомной эффективности глазных капель, содержащих β-адреноблокаторы, и повышению опасности развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем.

Большое клиническое значение имеет фармакокинетическое взаимодействие — влияние одного препарата на фармакокинетические процессы другого на уровне биотрансформации и распределения [8]. Так, некоторые гипотензивные препараты (β-адреноблокаторы, бринзоламид), согласно инструкции, достигнув системного кровотока, подвергаются биотрансформации в печени с участием изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6 и CYP3A4). Если совместно с ними будут использованы ингибиторы данных изоферментов, это может привести к повышению риска системных нежелательных побочных реакций (НПР), в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [14]. Потенциальные преимущества селективных препаратов перед неселективными проявляются лишь в тех случаях, когда в системный кровоток попадают малые дозы препаратов. При системной абсорбции больших доз селективных β-адреноблокаторов избирательность их действия пропадает, и они мало чем отличаются по переносимости от неселективных. На фоне системного гипотензивного лечения артериальной гипертонии потенциально опасным является и то, что β-адреноблокаторы при недостаточном контроле могут приводить не только к чрезмерному снижению артериального давления, но и к развитию нарушений микроциркуляции, ишемии периферических тканей, особенно на фоне атеросклероза артериальных сосудов.

Известно, что в лечении глаукомы исследователи и клиницисты следуют основной стратегии — снижению, начиная с ранних стадий, внутриглазного давления и его компенсации. При этом вопросам системного подхода в оценке назначаемых препаратов как для местного лечения глаукомы, так и для терапии сопутствующих заболеваний, их взаимному влиянию на сопутствующие хронические болезни и состояние глаза, а также роли возрастного фактора должного внимания, по нашему мнению, не уделяется. А течение глаукомного процесса вместе с тем может напрямую зависеть от адекватности выбранных ЛС или их комбинаций, используемых в терапии сопутствующих хронических заболеваний (в частности, сердечно-сосудистых), а также от коррекции возрастных и специфических метаболических и дегенеративных изменений организма в целом.

И глаукома, и сердечно-сосудистые заболевания имеют возрастной характер. С возрастом в организме происходят изменения метаболизма с ухудшением регуляции гомеостатических механизмов, что сопровождается изменением чувствительности рецепторов к лекарственным препаратам. У людей пожилого возраста, наряду с уменьшением количества рецепторов нервной ткани, одновременно отмечается функциональное истощение и снижение ее реактивности, что может вызвать трудно прогнозируемые, нетипичные, неадекватные количеству вводимого препарата, и даже парадоксальные реакции при применении таких групп ЛС, как сердечные гликозиды, глюкокортикостероиды, нитраты, адреномиметики, β-адреноблокаторы и др. Люди пожилого возраста

при этом более уязвимы к снижению церебрального перфузионного давления, и скорее всего, комбинация гипотензивных препаратов системного и местного применения вызовет усиление сердечно-сосудистых реакций на гипотензивные препараты [15]. Известно, например, что антигипертензивные и антиангинальные препараты, органические нитраты (в частности, препараты нитроглицерина) могут чрезмерно снижать артериальное давление [16, 17]. Все это может иметь последствия для темпов прогрессирования глаукомы.

Важно отметить, что врачи-офтальмологи до сих пор не учитывают в должной мере возрастной фактор при назначении препаратов группы β-адреноблокаторов у больных глаукомой. Схемы медикаментозного лечения сильно разнятся. Так, эпидемиологическое исследование, проведенное в 37 регионах Российской Федерации, подтвердило, что доля β-адреноблокаторов в стартовой терапии глаукомы составляет 62 % [18]. По данным других отечественных исследователей, до 80 % больных глаукомой получают инстилляции β-адреноблокаторов в виде моно- или комбинированной терапии [1]. По данным зарубежных исследований, каждый пятый пациент с глаукомой получает одновременно системный и местный β-адреноблокатор; при сочетании хронической сердечной недостаточности и глаукомы — каждый третий, а среди пациентов с глаукомой и ишемической болезнью сердца — каждый второй [19].

Взаимодействие лекарственных средств может сопровождаться как снижением эффективности фармакотерапии, так и ее повышением. Взаимодействие, приводящее к повышению эффективности и безопасности медикаментозного лечения, лежит в основе фиксированного комбинирования действующих веществ. Сочетание бримонидина и бринзоламида, например, может улучшать функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, что усиливает лечебные эффекты в терапии глаукомы у больных с сердечно-сосудистой патологией (препарат Симбринза®). Бримонидин, входящий в состав препарата, способствует снижению артериального давления. Симбринза® обеспечивает снижение ВГД до 9,7 мм рт. ст. от исходного уровня и дополнительно до 1,6 мм рт. ст. на фоне монотерапии. Симбринза® — первая и пока единственная фиксированная комбинация без β-адреноблокаторов, которую можно использовать как в качестве стартовой терапии глаукомы, так и для усиления монотерапии при недостаточно контролируемом уровне ВГД у больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией [20, 21].

Поскольку препараты, применяемые для лечения глаукомы и в терапии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у одного и того же пациента, оказывают свое действие в течение длительного времени, врач, как правило, не может только по клиническим признакам своевременно оценить влияние лекарственного взаимодействия: во-первых, это влияние проявляется не у всех и в разной степени выраженности и, во-вторых, каждый специалист отслеживает, как правило, картину только «своего» заболевания. Таким образом, в клинической практике врачу часто приходится сталкиваться с одновременным назначением разных групп препаратов для лечения основного и сопутствующих заболеваний, поэтому необходим алгоритм оценок ряда факторов для поиска препаратов выбора или их рациональных сочетаний. С целью выявления пациентов с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а также для своевременной коррекции терапии может быть использована разработанная в 2010 году шкала стратификации риска НЛР у пожилых пациентов — GerontoNet-шкала. Специфичность и чувствительность шкалы показана в исследованиях Onder G. и соавт. [22]. Авторами установлено, что тяжелые НЛР у людей пожилого и старческого возраста возникают в 64 % случаев, стратификация риска возникновения НЛР с помощью шкалы позволяет тщательно взвешивать соотношение риска и пользы при назначении ЛС, проводить меры профилактики нежелательных реакций и т.д. С целью оптимизации полипрагмазии у пожилых пациентов (для выявления «нежелательных» ЛС, «выстраивания» рейтинга ЛС по степени «нужности»/«ненужности» и принятия решений об отмене) современным методом анализа каждого лекарственного назначения является индекс рациональности — Medication Appropriateness Index (MAI), который представляет собой опросник для врача/эксперта, состоящий из 10 вопросов, на которые нужно ответить по каждому из назначенных ЛС.

Крайне важно, на наш взгляд, не только оптимизировать лечение глаукомы при разных сочетаниях с сопутствующей патологией, но и персонифицировать его, используя индивидуальный подход к каждому конкретному больному, поскольку «глаукома» как диагноз звучит одинаково для всех больных, но протекает у каждого по-своему [23]. Данный подход особенно важен и с учетом того, что глаукома может продолжать прогрессировать даже после снижения ВГД до нормального уровня. От стадии к стадии происходит медленное развитие нейродегенеративных изменений, приводящих к истончению и смерти аксонов. При этом используемые технологии диагностики позволяют оценивать поражение структуры и функции сетчатки, связанное с уже имеющейся гибелью нейронов [24].

Возникает вопрос, как решать данную проблему на практике?

Лечение ГОН должно иметь патогенетическую направленность. Поэтому проводимые лечебные мероприятия предполагают широкий спектр воздействия и включают в себя не только снижение ВГД до толерантного уровня, но и другие ключевые факторы. Детально оценить картину «своего» заболевания и принять решение в сторону «доминирующего диагноза» для соответствующей коррекции схемы лечения помогут, в частности, электрофизиологические исследования (ЭФИ). Методами ЭФИ можно как определять специфику причинной

патологии, так и контролировать возможности восстановления тех нейронов, которые еще не погибли, для которых приоритетом в лечении будет использование нейропротекторных свойств препарата.

Данный вопрос представляется нам заслуживающим отдельного внимания в отношении разграничения возможных причин развития ГОН на основе, в частности, нейроваскулярных и нейродегенеративных нарушений. Современные научные достижения свидетельствуют также, что к таким ключевым факторам, по-видимому, следует относить генетические факторы риска развития глаукомы, свойства соединительной ткани глаза и организма в целом, а также сложный паттерн ранних изменений в сетчатке и других структурах зрительной системы, возникающих до появления клинических признаков [25].

Достижение успеха в лечении ГОН напрямую связано с улучшением кровообращения в диске зрительного нерва (ДЗН), увеличением уровня метаболизма в опорных структурах решетчатой мембраны и, таким образом, повышением ее прочности, и самое главное — с воздействием на еще не погибшие, но уже испытывающие влияние многих неблагоприятных факторов аксоны ганглиозных клеток сетчатки. Наибольшая роль при этом отводится все тем же гипотензивным препаратам, обладающим как доказанными гипотензивными, так и непрямыми нейропротекторными свойствами, например бримонидину.

С другой стороны, целесообразным является рациональное комбинирование, которое достигается за счет положительного воздействия ЛС разных групп, в том числе применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, на метаболические процессы и соединительную ткань как патогенетические звенья в развитии ГОН. Крайне важно все это оценивать в сочетании, принимать во внимание данные о необходимости патогенетически направленных воздействий с разных сторон даже в ранних стадиях, при доклинических проявлениях заболевания.

Одним из возможных путей представляется предложенный Красновой В.М., Сычевым Д.А. алгоритм применения ЛС, состоящий из 7 шагов: оценка состояния пациента; определение цели лечения; определение нежелательных ЛС, используя критерии; оценка риска и пользы применяемых ЛС; согласование отмены ЛС или уменьшение дозы; поддержка связи с врачом по месту жительства; регулярный контроль и корректировка лечения [26].

Возрастные изменения метаболически взаимосвязанных нейронов, глиальных клеток и кровеносных сосудов приводят к изменениям реактивности сосудов, ослаблению транспорта критических субстратов метаболизма, увеличению продукции реактивных форм кислорода. Нейрососудистые взаимодействия в сетчатке обеспечивают нормальное кровоснабжение ее и головки зрительного нерва и метаболическую поддержку ганглиозных клеток (ГК) [27]. В уже стареющей сетчатке происходит потеря палочковых и колбочковых фоторецепторов, ганглиозных клеток, развиваются изменения ретинального пигментного эпителия (РПЭ), нарушающие метаболическую поддержку зрительных клеток [28]. В процессе старения снижается острота зрения, скотопическая световая чувствительность, контрастная чувствительность [29, 30]. Описанные признаки старения сетчатки, а также показатели прогрессирования заболевания должны учитываться при обследовании пациента методами электрофизиологического исследования (ЭФИ), поскольку они могут влиять на степень изменений электроретинограммы (ЭРГ), отражающих прогрессирующие изменения в сетчатке на фоне проводимого лечения.

ЭФИ позволяют количественно оценивать нарушение активности различных нейронов сетчатки. Изменения ЭРГ и зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВП) описаны для различных периодов жизни человека [31–35]. Методы ЭФИ дают возможность определять раннюю дисфункцию ГК, возникающую еще до смерти аксонов и изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Исследования показывают, что снижение активности ГК по данным паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) предшествует гибели нейронов и потере зрительных функций [36]. ПЭРГ является ценным тестом для раннего количественного измерения дисфункции ГК. При этом амплитуда ПЭРГ связана с количеством или функциональностью ГК сетчатки. Удлинение времени кульминации без изменения амплитуды может отражать нарушение синаптической активности на уровне внутреннего плексиформного слоя [37, 38], которое может отражать синаптическую пластичность (ослабление силы синаптической передачи) или элиминацию синапсов и обрыв дендритов в ранней стадии ГОН. Сравнение изменений амплитудных и временных параметров ПЭРГ и фотопического негативного ответа (ФНО) позволяет оценивать различные аспекты нарушения активности ГК, в том числе отражающие ранние события ГОН [38].

Таким образом, устранение или уменьшение гипоксии зрительного нерва, нейропротекция, а также коррекция нарушений метаболизма соединительной ткани являются неотъемлемыми составляющими предотвращения прогрессирования развития ГОН. Нейропротекторные свойства препаратов, обусловливающие защиту ГК сетчатки, лежат в основе патогенетически ориентированного лечения.

Различные нейропротекторные эффекты в отношении ганглиозных клеток сетчатки описаны для альфа2-адреномиметиков, аналогов простагландинов, бета-блокаторов, ингибиторов карбоангидразы. Нейропротекторную эффективность объясняют их выраженным антиоксидантным, антиагрегантным и вазодилатирующим действием [39]. Так, препараты группы бримонидина обладают выраженными нейропротекторными свойствами, препятствующими дегенерации аксонов и сомы ганглиозных клеток [40].

К сожалению, в настоящее время прямые нейропротекторы, направленные на окислительный стресс, эксайтотоксичность и другие молекулярные механизмы глаукомы, большинство офтальмологов используют редко и в основном в далеко зашедших стадиях ПОУГ, в запущенных случаях и на фоне уже имеющейся максимальной гипотензивной терапии. Между тем ожидание перехода ГОН в развитую и далеко зашедшую стадию, при которых может быть назначена нейропротекторная терапия, необоснованно. Эффект будет тем выше, чем в более раннюю стадию проведена нейропротекция [25].

Добавим также, что в подавляющем большинстве клинических исследований в России и за рубежом эффективность новых препаратов и новых комбинаций оценивается исключительно по стандартным оценкам, включающим степень снижения ВГД и скорость достижения давления цели, стабильность гипотензивного эффекта, переносимость препарата пациентом. При этом не учитывается влияние лечения на течение нейродегенеративного процесса в глазах с ГОН. Иначе говоря, не учитывается достижение главной задачи гипотензивного лечения: остановить или замедлить потерю аксонов и сомы ганглиозных клеток сетчатки, потерю зрительных функций. К сожалению, в современных клинических исследованиях редко применяются даже классические исследования светочувствительности в поле зрения и тем более тонкие морфологические и электрофизиологические тесты [24]. Мы полагаем, что для повышения эффективности лечения необходимо активно развивать направление нейропротекторной терапии нейродегенеративных заболеваний сетчатки, включая ГОН. Кроме того, представляется важным использовать в отечественных клинических исследованиях методы морфофункционального анализа для получения новых данных о влиянии ЛС на структуру и функцию нейронной сети, на нейропластичность сетчатки.

В оптимизации схемы назначаемых ЛС важным является перекрестное информирование между специалистами разных профилей (офтальмологами, терапевтами, неврологами, кардиологами, эндокринологами, ревматологами и др.), создание алгоритма выхода на препараты выбора и их рациональные комбинации, что снижает риск полипрагмазии. Представленные данные свидетельствуют, что в лечении пациентов с глаукомой необходимо придерживаться той же стратегии, что и у других пациентов пожилого возраста, имеющих хронические заболевания.

В решении данной проблемы мы придерживаемся точки зрения группы авторов, отражающей современные аспекты клинической фармакологии: «С целью минимизации полипрагмазии у пожилых пациентов необходимо использовать современные методы анализа каждого назначения ЛС (индекс рациональности ЛС, шкала антихолинергической нагрузки) и методы оптимизации фармакотерапии с помощью ограничительных перечней (критерии Бирса, критерии STOPP/START), которые позволят снизить количество ошибок при использовании ЛС, сделать фармакотерапию максимально эффективной и безопасной» [26].

Мы полагаем, что важным элементом такого подхода может стать система опросников для глаукомных пациентов с хроническими заболеваниями, в которой основное место занимает часть анкеты, заполненная самим пациентом. Врач по ответам на вопросы анкеты подсчитывает баллы по каждому из соматических заболеваний и вносит их в алгоритм дальнейшего поиска препаратов выбора.

Такой опросник реализует задачи персонифицированного подхода к лечению глаукомных больных — на основе технологии цифровой обработки предоставляемых пациентами индивидуальных данных и оценок. Проводимый анализ фармакологических эффектов имеющегося и используемого арсенала лечебных препаратов позволяет обобщить массив полученных данных, сформировать модельные алгоритмы для принятия врачом-офтальмологом решения о выборе препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты выбора и комбинации лекарственных средств при медикаментозном лечении глаукомы в сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и возрастным фактором должны исключать нежелательные побочные реакции и повышать эффективность терапии, воздействуя одновременно на разные звенья патогенеза заболевания, используя для этого рациональное комбинирование.

Современные методы электрофизиологического исследования следует использовать в мониторинговой оценке эффективности нейропротекции ГОН и дифференциальной диагностике.

Успешность терапии больных глаукомой при сопутствующих системных заболеваниях достигается на основе принципов персонифицированного подхода к пациенту, когда учитываются не только непосредственные локальные проявления заболевания, но и совокупность вариативных сопутствующих изменений как всего организма в целом, так и его отдельных тканей или клеток, а также за счет необходимой информации по лечению сопутствующей патологии и своевременной корректировке назначаемых лекарственных средств.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Журавлева А.Н. — концепция, дизайн, анализ литературы, написание текста;
Зуева М.В. — концепция, дизайн, написание текста;
Шустов Е.Б. — анализ литературы, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(2):46–51. [Onishchenko A.l., Kolbasko A.V., Zakharova A.V., Onishchenko E.G., Zhilina N.M. Ophthalmic hypotensive effect of the beta-blockers systemic use in primary glaucoma and arterial hypertension. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(2):46–51 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133246-50
2. Stein J.D., Newman-Casey P.N., Niziol L.M., Gillespie B.W., Lichter P.R., Musch D.C. Association between the use of glaucoma medications and mortality. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(2):235–240. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.378
3. De Moraes C.G., Cioffi G.A., Weinreb R.N., Liebmann J.M. New Recommendations for the Treatment of Systemic Hypertension and their Potential Implications for Glaucoma Management. *Journal of Glaucoma.* 2018;27(7):567–571. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000981
4. Pereira K.G., Peres M.A., Iop D., Boing A.C., Boing A.F., Aziz M., d'Orsi E. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2017;20(2):335–344. DOI: 10.1590/1980-5497201700020013
5. Macdonald M.J., Cullen P.M., Phillips C.I. Atenolol versus propranolol. A comparison of ocular hypotensive effect of an oral dose. *Br. J Ophthalmol.* 1976;60(11):789–791. DOI: 10.1136/bjo.60.11.789
6. Szumny D., Szeląg A. The influence of new beta-adrenolytics nebivolol and carvedilol on intraocular pressure and iris blood flow in rabbits. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014;252(6):917–923. DOI: 10.1007/s00417-014-2623-5
7. Khawaja A.P., Chan M.P.Y., Broadway D.C., Garway-Heath D.F., Luben R., Yip D.L.Y., Hayat S., Wareham N.J., Khaw K., Foster P.J. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: The EPIC-Norfolk Eye Study *Ophthalmology.* 2014;121(8):1501–1507. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.009
8. Сычев Д.А., Мошетова Л.К. Клинико-фармакологические аспекты сочетанной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и глаукома. *Национальный журнал глаукома* 2014;13(2):99–104. [Sychjov D.A., Moshetova L.K. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. National Journal Glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2014;13(2):99–104 (In Russ.)].
9. Lama P.J. Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidence-based assessment. *Am. J Ophthalmol.* 2002;134(5):749–760. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01699-9
10. Zimmerman T.J., Kooner K.S., Kandarakis A.S., Ziegler L.P. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drags. *Arch. Ophthalmol.* 1984;102(7):601–604. DOI: 10.1001/archopht.1984.01040030429017
11. Williamson J., Young J.D., Atta H., Muir J., Kadom H. Comparative efficacy of orally and topically administered beta-blockers for chronic simple glaucoma. *Br. J Ophthalmol.* 1985;69(1):41–45. DOI: 10.1136/bjo.69.1.41
12. Saxena R., Prakash J., Gupta S. Pharmacotherapy of glaucoma. *Indian Journal of Pharmacology*. 2002;34:71–85
13. Hoste A.M. *Beta-Blockers in "Glaucoma. Medical Diagnosis & Therapy"* / Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G., eds. Elsevier, London. 2014:548–558.
14. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. *Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с. [Kukes V.G., Grachev S.V., Ramenskaya G.B. Metabolism of medications: scientific principles of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2008:304 (In Russ.)].
15. Diggory P., Franks W. Medical treatment of glaucoma — a reappraisal of the risks. *Br. J Ophthalmol.* 1996;80(1):85–89. DOI: 10.1136/bjo.80.1.85
16. Grunwald J.E., DuPont J., Dreyer E.B. Effect of chronic nitrate treatment on retinal vessel caliber in open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1997;123(6):753–758. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71123-7
17. Wizemann A.J., Wizemann V. Organic nitrate therapy in glaucoma. *Am. J Ophthalmol.* 1980;90(1):106–109. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)75085-8
18. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;6(3):4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertnyj A.M. The main results of a multicenter study of the epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2013;6(3):4–7 (In Russ.)].
19. Caughey G.E., Rouhead E.E., Shakib S., Vitry A.I., Gilbert A.L. Co-morbidity and potential treatment conflicts in elderly heart failure patients: a retrospective, cross-sectional study of administrative claims data. *Drugs Aging.* 2011;28(7):575–581. DOI: 10.2165/11591090 000000000-00000
20. Gandolfi S.A., Lim J., Sanseau A.C., Restrepo J., Hamacher T. Randomized trial of Brinzolamide/Brimonidine versus Brinzolamide plus Brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther.* 2014;31(12):1213–1277. DOI: 10.1007/s12325-014-0168
21. Aung T., Laganovska G., Hernandez Paredes T.J., Branch J.D., Tsorbatzoglou A., Goldberg I. Twice-Daily Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination versus Brinzolamide or Brimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Original article. *Ophthalmology* 2014;121(12):2348–2355. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.06.022
22. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., Meinardi M., Markito-Notenboom W., Somers A., Rajkumar C., Bernabei R., van der Cammen T. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older. *Arch Int Med.* 2010;170(13):1142–1148. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.153
23. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(3):95–100. [Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in glaucoma menegement. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2019;12(3):95–100 (In Russ.)]. DOI:10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100
24. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? *Офтальмология.* 2020;17(3):336–343. [Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 1. How relevant is the search for what comes first? *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):336–343 (In Russ.)].
25. Журавлева А.Н., Зуева М.В. Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. *Российский офтальмологический журнал.* 2020;13(2):78–82 [Zhuravleva A.N., Zueva M.V. Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2020;13(2):78–82 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82
26. Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив.* 2016;88(12):94–102. [Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S. Polypragmasy: a clinical pharmacologist's view. Therapeutic Archive = *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(12):94–102. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102
27. Flammer J., Konieczka K., Bruno R.M., Virdis A., Flammer A.J., Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J.* 2013;34(17):1270–1278. DOI: 10.1093/eurheartj/eht023
28. Зуева М.В. Старение сетчатки: Часть 2. Адаптивные процессы и пластичность. *Российский офтальмологический журнал.* 2010;3(3):54–62. [Zueva M.V. The aging of the retina. Part II. Adaptive processes and plasticity. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2010;3(3):54–62 (In Russ.)].
29. Burke S.N., Barnes C.A. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7:30–40. DOI: 10.1038/nrn1809
30. Owsley C., Jackson G.R., Cideciyan A.V., Huang Y., Fine S.L., Ho A.C., Maguire M.G., Lolley V., Jacobson S.G. Psychophysical Evidence for Rod Vulnerability in Age-Related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:267–273. http://www.iovs.org/content/41/1/267.full.pdf
31. Gerth C. The role of the ERG in the diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Doc. Ophthalmol.* 2009;118:63–68. DOI: 10.1007/s10633-008-9133-x
32. Birch D.G., Anderson J.L. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. *Arch. Ophthalmol.* 1992;110:1571–1576. DOI: 10.1001/archopht.1992.01080230071024
33. Jackson G.R., Ortega J., Girkin C., Rosenstiel C.E., Owsley C. Aging-related changes in the multifocal electroretinogram. *J. Opt. Soc. Amer. A. Opt. Image Sci. Vis.* 2002;19:185–189. DOI : 10.1364/josaa.19.000185
34. Jackson G.R., Mc Gwin G., Jr. Phillips J.M., Klein R., Owsley C. Impact of aging and age-related maculopathy on activation of the a-wave of the rod-mediated electroretinogram. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:3271–3278. DOI: 10.1167/iovs.04-0019
35. Gerth C., Garcia S.M., Ma L., Keltner J.L., Werner J.S. Multifocal electroretinogram: age-related changes for different luminance levels. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002;240:202–208. DOI: 10.1007/s00417-002-0442-6
36. Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O., Bosse B., Porciatti V. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:2346–2352. DOI : 10.1167/iovs.12-11026
37. Feng L., Zhao Y., Yoshida M., Chen H., Yang J.F., Kim T.S., Cang J., Troy J.B., Liu X. Sustained ocular hypertension induces dendritic degeneration of mouse retinal ganglion cells that depends on cell type and location. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54:1106–1117. DOI : 10.1167/iovs.12-10791
38. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(1):70–85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016;15(1):70–85 (In Russ.)].
39. Stjernschantz J., Selen G., Astin M., Resul B. Microvascular effects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000;19:459–496. DOI: 10.1016/s1350-9462(00)00003-3
40. 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). DOI : 10.1186/1750-1326-6-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Журавлева Анастасия Николаевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8381-2124

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зуева Марина Владимировна
профессор, доктор биологических наук, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-0161-5010

Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»
Шустов Евгений Борисович
профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
ул. Бехтерева, 1, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-5895-6880

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zhuravleva Anastasiia N.
PhD, Researcher, Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8381-2124

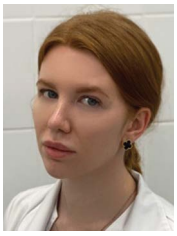
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zueva Marina V.
Dr. of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0161-5010

The Institute toxicology of the Federal Medical-Biological Agency
Shustov Eugeniy B.
MD, Professor, chief researcher
Bekhtereva str., 1, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-5895-6880

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-330-335

поступила 05.06.20
was received 05.06.20

Сиртуины и их роль в старении органа зрения. Обзор литературы



Л.К. Мошетова[1] О.И. Абрамова[1] К.И. Туркина[1] М.К. Нурбеков[3]

О.П. Дмитренко[3], И.Н. Сабурина[2,3], С.А. Кочергин[1]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

[2] Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
2-й Боткинский проезд, 7, корп. 2, Москва, 125284, Российская Федерация

[3] ФГБОУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
ул. Балтийская, 8, Москва, 125315, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):330–335**

Нарушение зрения у пожилых людей — это серьезная проблема, которая существенно влияет на качество жизни миллионов людей во всем мире. Масштабы этой проблемы становятся все более очевидными по мере старения населения и увеличения числа пожилых людей. Возрастная дегенерация желтого пятна (ВМД) является третьей по значимости причиной слепоты во всем мире и основной причиной потери зрения у лиц старше 60 лет. Ожидается, что к 2040 году ВМД затронет около 288 миллионов человек. ВМД является многофакторным заболеванием, имеющим прогрессирующий характер течения. Возникающие дистрофические изменения сетчатки не может обратить вспять ни один из ныне существующих методов лечения. Много исследований и усилий уже было приложено для выявления различных биомаркеров прогнозирования заболеваемости, лиц, подверженных риску, патогенетических механизмов данного заболевания, а также для поиска действенных способов лечения и профилактики. Основой патогенетических изменений, которые возникают при ВМД, является старение. Биомаркеры старения — это измеряемые показатели жизнедеятельности, которые качественно и количественно изменяются в зависимости от возраста организма. Метилирование ДНК — молекулярный механизм, являющийся потенциальным биомаркером старения. Сиртуины опосредованно участвуют в данном процессе, регулируя активность фермента DNMT1. В статье рассматриваются современные знания о механизмах, лежащих в основе действия сиртуинов (Sirtuins/SIRT), с акцентом на SIRT1. Анализ влияния на звенья патофизиологической цепочки действия сиртуинов может сказаться на предотвращении и лечении патологических изменений глаза, связанных с ВМД. В статье приведены источники литературы, содержащие результаты исследований по влиянию SIRT1 как маркера старения тканей организма. Учитывая эти данные, можно сказать, что SIRT1 служит привлекательным кандидатом для разработки терапевтических стратегий по предотвращению раннего старения тканей глаза, в частности такого возраст-ассоциированного заболевания, как возрастная макулярная дегенерация. Воздействие на генетические механизмы возникновения данного заболевания является перспективным направлением в его лечении.

Ключевые слова: сиртуины, гены старения, возрастная макулярная дегенерация, SIRT1, возраст-ассоциированные заболевания

Для цитирования: Мошетова Л.К., Абрамова О.И., Туркина К.И., Нурбеков М.К., Дмитренко О.П., Сабурина И.Н., Кочергин С.А. Сиртуины и их роль в старении органа зрения. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2020;17(3):330–335. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-330-335

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Sirtuins and Their Role in the Aging Eye (Review)

L.K. Moshetova[1], O.I. Abramova[1], K.I. Turkina[1], M.K. Nurbekov[3], O.P. Dmitrenko[3], I.N. Saburina[2,3], S.A. Kochergin[1]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaja str., 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

[2] Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
2nd Botkinsky passage, 7/2, Moscow 125284, Russian Federation

[3] The Institute of General Pathology and Pathophysiology
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):330–335**

Visual impairment in elderly people is a serious problem that significantly affects the quality of life of millions people around the world. The magnitude of this problem is becoming increasingly apparent as the population ages and the number of older people increases. Age-related macular degeneration (AMD) is the third leading cause of blindness worldwide and the main cause of vision loss in people over 60 years. It is expected that AMD will affect about 288 million people by 2040. AMD is a multifactorial disease with a progressive course. The arised dystrophic changes in the retina cannot be reversed by any of the known treatment methods. A lot of research and effort has already been invested in identifying various biomarkers for predicting the incidence rate, identifying people at risk, finding out the pathogenetic mechanisms of this disease, and finding effective methods of treatment and prevention.

Aging is the basis of pathological changes that occur during AMD. Aging biomarkers are measurable vital signs that qualitatively and quantitatively change with the age of the body. DNA methylation is a molecular mechanism that is a potential biomarker of aging. Sirtuins indirectly participate in this process, regulating the activity of the DNMT1 enzyme. The article discusses current knowledge of the mechanisms underlying the action of sirtuins (Sirtuins / SIRT), with an emphasis on SIRT1. Analysis of the pathophysiological action of sirtuins can affect the prevention and treatment of pathological eye changes associated with AMD. The article provides literature sources containing the results of studies of the effect of SIRT1 as a marker of aging in body tissues. SIRT1 is an attractive candidate for developing therapeutic strategies preventing early eye aging, in particular, age-associated diseases such as AMD The impact on the genetic mechanisms of this disease is a promising direction in treatment.

Keywords: sirtuins, aging genes, age-related macular degeneration, SIRT1, age associated diseases

For citation: Moshetova L.K., Abramova O.I., Turkina K.I., Nurbekov M.K., Dmitrenko O.P., Saburina I.N., Kochergin S.A. Sirtuins and Their Role in the Aging Eye (Review). *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):330–335. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-330-335

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является прогрессирующим заболеванием сетчатки и основной причиной центральной слепоты или слабовидения среди пожилых людей [1]. Наиболее ранние сообщения о возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в 1855 и 1868 годах связаны с наблюдением за друзами, ассоциированными с потерей зрения [2]. За последнее время произошли значительные сдвиги в направлении генетических аспектов, связанных с развитием данного заболевания. Существует ряд доказательств, указывающих на возможную роль эпигенетических изменений, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и экспрессию некодирующей РНК, в этиологии ВМД. Недавно было продемонстрировано, что активность DNMT1, фермента, ответственного за поддержание метилирования ДНК, регулируется Sirtuin 1 (SIRT1) [3, 4]. Изучение сиртуинов является перспективным с точки зрения прицельного анализа патогенеза возрастной макулярной дегенерации с последующей возможностью внедрения их в качестве терапевтического агента.

КЛАСС СИРТУИНЫ

Семейство Sirtuin представляет собой высококонсервативное семейство NAD-зависимых деацетилаз III класса, которые регулируют гистоновые белки в определенных остатках лизина, способствуя посттрансляционной модификации, которая приводит к «замалчиванию» хроматина и репрессии транскрипции. Негистоновые белки также являются мишенями для деацетилирования, которое модулирует их активность [5].

У человека возможно различить семь сиртуинов (SIRT1–7). Их каталитический домен состоит из 275 аминокислот и является общим для всех членов семьи [6].

Используя филогенетический анализ, семь сиртуинов млекопитающих (SIRT1–7) можно разделить на четыре класса: SIRT1–3 относятся к классу I, SIRT4 — к классу II, SIRT5 — к классу III, а SIRT6–7 — к классу IV [7].

Сиртуины млекопитающих также могут быть классифицированы в соответствии с их субклеточной локализацией. SIRT1 обнаруживается в ядре и цитозоле, SIRT6 — в ядре, а SIRT7, как сообщается, располагается непосредственно в ядрышке. SIRT2 сосредоточен преимущественно в цитоплазме [8], SIRT3, 4 и 5 — в митохондриях, что было подтверждено экспериментально [9].

Разнообразие в субклеточной локализации способствует изменчивым биологическим функциям отдельных членов семьи, интерес к которым возник после опубликованных Kaeberlein M. и соавт. результатов исследования, демонстрирующих способность

SIRT2 удлинять продолжительность жизни дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* до 70 % [10]. Дальнейшие исследования показали, что сверхэкспрессия сиртуина приводит к увеличению продолжительности жизни и у других модельных организмов, таких как *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*, и даже высших организмов, таких как мыши [11]. Таким образом, исследования сиртуинов млекопитающих до настоящего времени были сосредоточены на их роли в старении и связанных со старением болезнях.

Существует множество дополнительных механизмов регуляции, которые способствуют активности и функциональной специфичности сиртуинов. Houtkooper и соавт. были описаны такие регуляторные механизмы, как транскрипционная регуляция, включая различные транскрипционные факторы, микро-РНК, посттрансляционную регуляцию, межбелковые взаимодействия, и регуляция с помощью малых молекул [8]. Учитывая известный факт, что стимулы окружающей среды, включая ограничение калорий, контролируют активность сиртуинов, их можно считать чувствительными к стрессу ферментами, которые управляют клеточной адаптацией [12].

Принимая в расчет разнообразие белков, контролируемых путем реакции ацетилирования лизина, можно говорить о том, что сиртуины являются одними из основных регуляторов клеточных активностей, включая восстановление ДНК, экспрессию генов, метаболизм, активность теломер, апоптоз, дифференцировку клеток жировой ткани, выработку глюкозы, чувствительность к инсулину, окисление жирных кислот, нейрогенез, воспаление и старение [13].

Процессы старения связаны с многочисленными изменениями на различных уровнях: органном, тканевом, а также клеточном. Увеличение повреждения ДНК с возрастом является результатом нарушения эффективности систем репарации ДНК. Считается, что повреждение ДНК — основная причина клеточного старения. Это касается как репликативного (критически короткие теломеры рассматриваются как разрывы двухцепочечной ДНК), так и стрессового (окислительного) старения. Повреждение ДНК связано с нормальным функционированием клеток, и при достаточной эффективности системы репарации продукты распада в клетке не накапливаются. Возрастное снижение способности восстанавливать ДНК вызывает увеличение накопления повреждений и, как следствие, старение клеток [6]. Связанное с сиртуином подавление клеточного старения в основном обеспечивается предотвращением истощения теломер и содействием восстановлению повреждения ДНК. Сиртуины играют жизненно важную роль в поддержании целостности генома, способствуя сохранению нормального состояния конденсации хроматина и реагируя на повреждение и восстановление ДНК [13].

Ford и соавт. было обнаружено, что SIRT7 является частью механизма транскрипции РНК и экспрессируется в ядрышках, где он может связываться с гистонами и позитивно регулировать транскрипцию ДНК [14]. Dryden и соавт. отмечали, что SIRT2 может транслоцироваться в ядро, где он участвует в регуляции клеточного цикла, а SIRT3, находящийся в ядре, транслоцируется в митохондрии в ответ на стресс, например такой, как повреждение ДНК [15, 16].

Обнаруженная изменчивость экспрессии сиртуинов в сетчатке подчеркивает их регуляторные функции в тканях глаза. Все сиртуины показали значительную суточную вариабельность в сетчатке. Уровни м-РНК сиртуинов, за исключением SIRT6, были повышены в темной фазе. Однако этот светочувствительный эффект отсутствует в мозге и печени, что позволяет предположить, что сиртуины могут регулироваться тканеспецифическим или органоспецифичным образом [17, 18].

SIRT1

SIRT1, относящийся к классу ядерных сиртуинов, лучше всего изучен в семействе. Он действует как регулятор транскрипции с целью подавления экспрессии генов путем стабилизации структуры хроматина. SIRT1 деацетилирует гистоны H3, H4 и H1 и более 50 негистоновых белков, включая DNMT1 (фактор, ответственный за метилирование ДНК), факторы транскрипции и белки репарации ДНК, регулирует экспрессию обратной транскриптазы теломер, необходимой для их удлинения, и поддерживает целостность теломер [19].

В дополнение к подавлению старения митотических клеток сиртуин модулирует старение стволовых клеток и необходим для поддержания их самообновления [20]. Считается, что он играет роль в поддержании эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и, по-видимому, участвует в их развитии после дифференцировки. Действие SIRT1 варьирует в зависимости от условий окружающей среды: потеря SIRT1 в нормальных условиях не вызывает дифференцировку, однако в условиях окислительного стресса SIRT1 обеспечивает поддержание стволовых клеток [21, 22].

Сигнальные пути, которые регулируют функцию стволовых клеток, имеют решающее значение для нормального развития эмбрионов и гомеостаза тканей взрослых. Эти пути строго контролируются эпигенетической регуляцией, такой как метилирование ДНК и модификация гистонов [23]. Неудивительно, что сиртуины, в частности SIRT1, взаимодействуют с различными компонентами этих сигнальных сетей. Например, раннее эмбриональное развитие считается нормальным у большинства мышей, нокаутированных по сиртуинам, однако нокаут SIRT1 приводит к значительной летальности во время эмбриональной стадии или вскоре после рождения, обусловленной серьезными дефектами развития [21].

Учитывая, что баланс между дифференцировкой клеток и самообновлением имеет решающее значение для регенерации тканей, исследования выявили роль сиртуинов в качестве регуляторов дифференцировки в нескольких типах клеток. SIRT1 участвует в дифференцировке мышц, в условиях повреждения спинного или головного мозга способствует дифференцировке в сторону астроглиальной линии, а не нейрональной [24, 25]. Было показано также, что SIRT1 способен подавлять дифференцировку индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [12].

Суммарный эффект SIRT1 на клетки эндотелия контролирует рост сосудов и обеспечивает их защиту от атеросклероза и старения. Сиртуины являются сенсорами питательных веществ, реагируя на изменение количества и качества питания, при этом низкокалорийная диета стимулирует синтез SIRT. Ограничение калорийности пищевого рациона индуцирует ядерную локализацию SIRT1, что ассоциируется с повышением резистентности к ишемии [26].

Снижение SIRT1 с использованием фармакологических ингибиторов способствует возникновению процессов подобных старению в эндотелиальных клетках. Кроме того, фармакологическое ингибирование SIRT1 с использованием никотинамида усиливает образование и зрелых нервных клеток [27].

Некоторые исследования продемонстрировали снижение экспрессии SIRT1 во время процесса старения сетчатки, но усиление экспрессии SIRT1 обратило вспять дегенерацию сетчатки. Эти результаты позволяют предположить, что увеличение экспрессии SIRT1 может защитить нейроны сетчатки и сохранить зрительные функции [28]. Ряд исследований *in vitro* показал, что окислительный стресс, а также воспаление снижают функции SIRT1 и уровень метилирования в клетках пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Данный факт частично подтверждает, что экспрессия SIRT1 снижалась в зависимости от возраста в клетках ПЭС и сетчатки при ВМД [29–31]. При этом экспрессия SIRT1 была выше в ПЭС и клетках сетчатки у пациентов с хорионеоваскулярной мембраной при экссудативной форме ВМД, чем в глазах доноров без ВМД. Ингибирование SIRT1 в клетках ПЭС коррелировало со значительно сниженной секрецией трех мощных проангиогенных цитокинов: ангиогенина, фактора роста тромбоцитов BB (PDGF-BB) и фактора роста эндотелия сосудов A [32, 33].

Репрессированный SIRT1 вызывает нарушение митохондриальной активности в ПЭС, такое же, которое наблюдается при ВМД [34].

Исследование Chen Z. и соавт. у китайцев продемонстрировало, что полиморфизм rs12778366 в промоторной области SIRT1 был значительно связан с ВМД в рецессивной и кодоминантной модели [35]. В мышиной модели светоиндуцированной дегенерации сетчатки активность SIRT1 сетчатки была значительно снижена [36].

Поиск фармацевтических и нутрицевтических активаторов сиртуина привел к идентификации нескольких соединений — активаторов сиртуина. Системное введение ресвератрола не только значительно восстанавливало активность SIRT1 сетчатки, но также восстанавливало гистологическое и функциональное повреждение сетчатки. Было доказано, что ресвератрол ингибирует ось передачи сигналов HIF-1α/VEGF/VEGF-рецептор частично через SIRT1 [37]. Kang J.H. и соавт. обнаружили, что ресвератрол и его аналоги защищают клетки сетчатки и вызванного HEV-излучением фото-повреждения [38]. В исследовании Richer и соавт. сообщилось об улучшениях структуры и функции сетчатки у трех пациентов с ВМД, в течение длительного периода (от двух до трех лет) принимавших ресвератрол [39].

Роль SIRT1 была изучена и при таких офтальмологических заболеваниях, как увеиты, оптические невриты, катаракта, диабетическая ретинопатия, глаукома и дистрофии роговицы. SIRT1 способствует заживлению и защите регенераторной способности роговицы, посредством микро-РНК увеличивает жизнеспособность ганглиозных клеток сетчатки в условиях гипоксии, снижает воспаление путем подавления пролиферации Т-клеток, продукции провоспалительных цитокинов и инфильтрации лейкоцитов. SIRT1 может защищать пролиферативное прогрессирование диабетической ретинопатии, а уровень SIRT1 в водянистой влаге у пациентов со старческими изменениями хрусталика положительно коррелировал с тяжестью ядерной катаракты [40–43]. Однако ресвератрол был неспособен предотвратить потерю ганглиозных клеток после повреждения зрительного нерва в глазах мышей с нокаутом SIRT1. Этот факт подтверждает необходимость экспрессии SIRT1 для опосредованной ресвератролом нейропротекции [44].

Одним из проявлений патологических изменений при ВМД являются друзы. Считается, что амилоид-бета (Aβ) как известный компонент друз вызывает воспаление, способствующее развитию ВМД [45]. Активация SIRT1 ослабляла Aβ-индуцированное воспаление и была необходима для защиты клеток ПЭС [46]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что ресвератрол как активатор SIRT1 может ослаблять вызванную Aβ токсичность [47]. Таким образом, поддержание целостности барьера в ПЭС путем блокирования действия Aβ или активации SIRT1 может быть рассмотрено в качестве нового подхода к лечению ВМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в научной литературе данные свидетельствуют о том, что сиртуины могут быть рассмотрены как один из ключей к разгадке процесса старения. Это основано на множестве функций, которые они регулируют.

Дальнейшие исследования корреляции SIRT1 и изменений при возрастной макулярной дегенерации могут открыть новые горизонты в лечении данного хронического

прогрессирующего заболевания. Хотя потенциальная защитная роль SIRT1 была продемонстрирована на многочисленных моделях глазных заболеваний *in vitro* и *in vivo*, но необходимы дополнительные подтверждения точного механизма и наиболее эффективного введения активаторов и ингибиторов SIRT1 при этих заболеваниях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Мошетова Л.К. — создание концепции и дизайна исследования, научное редактирование и анализ литературы;
Абрамова О.И. — подбор и перевод зарубежных источников, написание текста;
Туркина К.И. — написание текста и техническое редактирование;
Нурбеков М.К. — научное редактирование;
Дмитренко О.П. — подбор зарубежных источников;
Сабурина И.Н. — научное редактирование;
Кочергин С.А. — анализ литературы и техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Zamil W.M., Yassin S.A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1313–1330. DOI: 10.2147/CIA.S143508
2. De Jong P.T.V.M. Elusive drusen and changing terminology of amd. *Eye.* 2018;32:904–914. DOI: 10.1038/eye.2017.298
3. Peng L., Yuan Z., Ling H., Fukasawa K., Robertson K., Olashaw N., Koomen J., Chen J., Lane W.S., Seto E. SIRT1 deacetylates the DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein and alters its activities. *Mol. Cell. Biol.* 2011;31:4720–4734. DOI: 10.1128/MCB.06147-11
4. Kang H., Oka S., Lee D.Y., Park J., Aponte A.M., Jung Y.S., Bitterman J., Zhai P., He Y., Kooshapur H Sirt1 carboxyl-domain is an ATP-repressible domain that is transferrable to other proteins. *Nat. Commun.* 2017;8:15560. DOI: 10.1038/ncomms15560
5. Morigi M., Perico L., Benigni A. Sirtuins in Renal Health and Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1799–1809. DOI: 10.1681/ASN.2017111218
6. Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology.* 2017;18(4):447–476. DOI: 10.1007/s10522-017-9685-9
7. Frye R.A. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273(2):793–798. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3000
8. Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):225–238. DOI: 10.1038/nrm3293
9. Huang J.Y., Hirschey M.D., Shimazu T., Ho L., Verdin E. Mitochondrial sirtuins. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1804(8):1645–1651B. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.12.021
10. Kaeberlein M., McVey M., Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in Saccharomyces cerevisiae by two different mechanisms. *Genes Dev.* 1999;13(19):2570–2580. DOI: 10.1101/gad.13.19.2570
11. Kanfi Y., Naiman S., Amir G. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature.* 2012;483(7388):218–221. DOI: 10.1038/nature10815
12. O'Callaghan C., Vassilopoulos A. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. *Aging Cell.* 2017;16(6):1208–1218. DOI: 10.1111/acel.12685
13. Lee S.H., Lee J.H., Lee H.Y., Min K.J. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep.* 2019;52(1):24–34. DOI: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.290
14. Ford E., Voit R., Liszt G., Magin C., Grummt I., Guarente L. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev.* 2006;20(9):1075–1080. DOI: 10.1101/gad.1399706
15. Dryden S.C., Nahhas F.A., Nowak J.E., Goustin A.S., Tainsky M.A. Role for human SIRT2 NAD-dependent deacetylase activity in control of mitotic exit in the cell cycle. *Mol Cell Biol.* 2003;23(9):3173–3185. DOI: 10.1128/mcb.23.9.3173-3185.2003
16. Scher M.B., Vaquero A., Reinberg D. SirT3 is a nuclear NAD+-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev.* 2007;21(8):920–928. DOI: 10.1101/gad.1527307
17. Ban N., Ozawa Y., Inaba T. Light-dark condition regulates sirtuin mRNA levels in the retina. *Experimental Gerontology.* 2013;48(11):1212–1217. DOI: 10.1016/j.exger.2013.04.010
18. Balaiya S., Abu-Amero K.K., Kondkar A.A., Chalam K.V. Sirtuins Expression and Their Role in Retinal Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3187594. DOI: 10.1155/2017/3187594
19. Lee Michan S., Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J.* 2007;404:1–13. DOI: 10.1042/BJ20070140
20. Xu Z., Zhang L., Fei X., Yi X., Li W., Wang Q. The miR-29b-Sirt1 axis regulates self-renewal of mouse embryonic stem cells in response to reactive oxygen species. *Cell Signal.* 2014;26:1500–1505. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.03.010
21. Han M.K., Song E.K., Guo Y., Ou X., Mantel C., Broxmeyer H.E. SIRT1 regulates apoptosis and Nanog expression in mouse embryonic stem cells by controlling p53 subcellular localization. *Cell Stem Cell.* 2008;2(3):241–251. DOI: 10.1016/j.stem.2008.01.002
22. Calvanese V., Lara E., Suárez-Alvarez B. Sirtuin 1 regulation of developmental genes during differentiation of stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(31):13736–13741. DOI: 10.1073/pnas.1001399107
23. Toh T.B., Lim J.J., Chow E.K. Epigenetics in cancer stem cells. *Mol Cancer.* 2017;16(1):29. DOI: 10.1186/s12943-017-0596-9
24. Fulco M., Schiltz R.L., Iezzi S. Sir2 regulates skeletal muscle differentiation as a potential sensor of the redox state. *Mol Cell.* 2003;12(1):51–62. DOI: 10.1016/s1097-2765(03)00226-0
25. Prozorovski T., Schulze-Topphoff U., Glumm R.. Sirt1 contributes critically to the redox-dependent fate of neural progenitors. *Nat Cell Biol.* 2008;10(4):385–394. DOI: 10.1038/ncb1700
26. Быков А.Т., Дюжиков А.А., Маляренко Т.Н. Современные представления о роли диеты и мышечных нагрузок в торможении старения и развития возрастно-зависимых кардиоваскулярных заболеваний. *Медицинский журнал.* 2015;3:7–12. [Bykov A.T., Dyuzhikov A.A., Malyarenko T.N. Current views on age-related and dependent cardiovascular diseases. Medical Journal = *Medicinskij zhurnal.* 2015;3:7–12 (In Russ.)].
27. Hu B., Guo Y., Chen C.. Repression of SIRT1 promotes the differentiation of mouse induced pluripotent stem cells into neural stem cells. *Cell Mol Neurobiol.* 2014;34(6):905–912. DOI: 10.1007/s10571-014-0071-8
28. Zeng Y., Yang K. Sirtuin 1 participates in the process of age-related retinal degeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468(1–2):167–172. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.139
29. Maugeri A., Mazzone M.G., Giuliano F., Vinciguerra M., Basile G., Barchitta M., Agodi A. Curcumin modulates DNA methyltransferases functions in a cellular model of diabetic retinopathy. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018;2018:5407482. DOI: 10.1155/2018/5407482
30. Maugeri A., Barchitta M., Mazzone M.G., Giuliano F., Basile G., Agodi A. Resveratrol modulates SIRT1 and DNMT functions and restores LINE-1 methylation levels in ARPE-19 cells under oxidative stress and inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2118 DOI: 10.3390/ijms19072118
31. Maugeri A., Barchitta M., Fallico M., Castellino N., Reibaldi M., Agodi A. Characterization of SIRT1/DNMTs Functions and LINE-1 Methylation in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med.* 2019;8(2):159. DOI: 10.3390/jcm8020159
32. Maloney S.C., Antecka E., Granner T., Fernandes B., Lim L.A., Orellana M.E., Burnier M.N. Jr. Expression of SIRT1 in choroidal neovascular membranes. *Retina.* 2013. 33:862–866. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31826af556
33. Cabral T., Mello LGM., Lima L.H. Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets. *Int J Retina Vitreous.* 2017;3:31. DOI: 10.1186/s40942-017-0084-9
34. Golestaneh N., Chu Y., Cheng S.K., Cao H., Poliakov E., Berinstein D.M. Repressed SIRT1/PGC-1α pathway and mitochondrial disintegration in iPSC-derived RPE disease model of age-related macular degeneration. *J Transl Med.* 2016;14(1):344. DOI: 10.1186/s12967-016-1101-8
35. Chen Z., Zhai Y., Zhang W., Teng Y., Yao K. Single Nucleotide Polymorphisms of the Sirtuin 1 (SIRT1) Gene are Associated with age-Related Macular Degeneration in Chinese Han Individuals: A Case-Control Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(49):e2238. DOI: 10.1097/MD.0000000000002238
36. Kubota S., Kurihara T., Ebinuma M. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am J Pathol.* 2010;177(4):1725–1731. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100098
37. Zhang H., He S., Spee C., Ishikawa K., Hinton D.R. SIRT1 mediated inhibition of VEGF/VEGFR2 signaling by Resveratrol and its relevance to choroidal neovascularization. *Cytokine.* 2015;76(2):549–552. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.019
38. Kang J.H., Choung S.Y. Protective effects of resveratrol and its analogs on age-related macular degeneration in vitro. *Arch Pharm Res.* 2016;39(12):1703–1715. DOI: 10.1007/s12272-016-0839-0
39. Richer S., Patel S., Sockanathan S., Ulanski L.J., Miller L., Podella C. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. Nutrients. 2014;6(10):4404–4420. DOI: 10.3390/nu6104404
40. Zhou M., Luo J., Zhang H. Role of Sirtuin 1 in the pathogenesis of ocular disease (Review). *Int J Mol Med.* 2018;42(1):13–20. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3623
41. Kondo A., Goto M., Mimura T., Matsubara M. Silent information regulator T1 in aqueous humor of patients with cataract. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:307–312. DOI: 10.2147/OPTH.S100213
42. Zhang Y., Li H., Cao Y., Zhang M., Wei S. Sirtuin 1 regulates lipid metabolism associated with optic nerve regeneration. *Mol Med Rep*. 2015;12(5):6962–6968. DOI: 10.3892/mmr.2015.4286
43. Liu S., Lin Y.U., Liu X. Protective effects of SIRT1 in patients with proliferative diabetic retinopathy via the inhibition of IL-17 expression. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):257–262. DOI: 10.3892/etm.2015.2877
44. Zuo L., Khan R.S., Lee V., Dine K., Wu W., Shindler K.S. SIRT1 promotes RGC survival and delays loss of function following optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):5097–5102. DOI: 10.1167/iovs.13-12157
45. Isas J.M., Luibl V., Johnson L.V. Soluble and mature amyloid fibrils in drusen deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1304–1310. DOI: 10.1167/iovs.09-4207
46. Cao L., Liu C., Wang F., Wang H. SIRT1 negatively regulates amyloid-beta-induced inflammation via the NF-κB pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(8):659–669. DOI: 10.1590/1414-431X20132903
47. Li F., Gong Q., Dong H., Shi J. Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18:27–33. DOI: 10.2174/138161212798919075

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мошетова Лариса Константиновна
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5899-2714

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Абрамова Ольга Игоревна
аспирант кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-6156-6126

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Туркина Ксения Ивановна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4989-7467

ФГБОУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Нурбеков Малик Кубанычбекович
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
ул. Балтийская, 8, Москва, 125315, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9383-8026

ФГБОУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Дмитренко Ольга Павловна
младший научный сотрудник
ул. Балтийская, 8, Москва, 125315, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2067-0971

НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Сабурина Ирина Николаевна
доктор биологических наук, профессор
2-й Боткинский проезд, 7, корп. 2, Москва, 125284, Российская Федерация
ул. Балтийская, 8, Москва, 125315, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2014-2535

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кочергин Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8913-822X

ABOUT THE AUTHORS

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Moshetova Larisa K.
MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Eye Diseases
Barrikadnaja str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5899-2714

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Abramova Olga I.
postgraduate of Department of Eye Diseases
Barrikadnaja str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-6156-6126

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Turkina Ksenia I.
PhD, Assistant Professor of Department of Eye Diseases
Barrikadnaja str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4989-7467

The Institute of General Pathology and Pathophysiology
Nurbekov Malik K.
Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9383-8026

The Institute of General Pathology and Pathophysiology
Dmitrenko Olga P.
Research Assistant
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2067-0971

The Institute of General Pathology and Pathophysiology
Research Institute of Molecular and Personalized Medicine Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Saburina Irina N.
Dr. of Biological Sciences, Professor
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russian Federation
2nd Botkinsky passage, 7/2, Moscow, 125284, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2014-2535

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Kochergin Sergey A.
MD, Professor of Department of Eye Diseases
Barrikadnaja str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation.
https://orcid.org/0000-0002-8913-822X

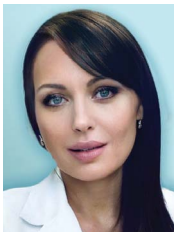
ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-336-343

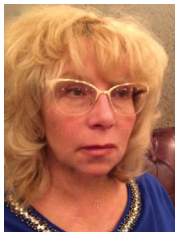
поступила 26.04.19
was received 26.04.19

Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично?


В.В. Нероев


М.В. Зуева


А.Н. Журавлева


И.В. Цапенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):336–343**

В обзоре анализируются возможности современных технологий структурной нейровизуализации сетчатки, стандартной периметрии и исследований глазного кровотока в ранней диагностике и менеджменте глаукомы. Обсуждается релевантность поиска тех структурно-функциональных изменений, которые первичны при развитии глаукомной оптической нейропатии (ГОН), и того метода диагностики, который имеет наибольшее клиническое значение. Прогресс в понимании патогенеза глаукомы и расширение научных представлений о ключевых факторах риска развития и прогрессирования заболевания, включая генетические факторы, может быть критично важным для обоснования новых стратегий доклинической диагностики и развития кардинально новых подходов к персонифицированной и превентивной терапии глаукомы. Однако поиск того, что возникает наиболее рано при первичной открытоугольной глаукоме — изменения структуры или функции, — не будет иметь клинической значимости, если не принимать во внимание возможности конкретных методов структурной и функциональной нейровизуализации, которые представляют информацию на различных уровнях организации зрительной системы. Поиск единственного первичного фактора в патогенезе ГОН может привести к ошибочному преувеличению тесной связи между изучаемыми переменными, которая в реальности или не существует как причинно-следственное отношение, или значительно меньше, чем предполагается, — феномен, называемый «иллюзорной корреляцией». В основе надежной диагностики ранних изменений, возникающих до клинической манифестации глаукомы, наиболее вероятно, будет лежать комбинация структурных, функциональных и гемодинамических показателей, которая призвана не столько повысить чувствительность диагностики в выявлении наиболее ранних событий в развитии ГОН, сколько резко улучшить понимание и качество интерпретации тех маркеров, которыми мы владеем.

Ключевые слова: глаукома, структурно-функциональные нарушения, глазной кровоток, доклиническая диагностика

Для цитирования: Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? *Офтальмология.* 2020;17(3):336–343. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-336-343

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Structural and Functional Disorders in Glaucoma: the Prospects for Preclinical Diagnosis. Part 1. Is the Search for what Comes First Relevant?

V.V. Neroev, M.V. Zueva, A.N. Zhuravleva, I.V. Tsapenko
Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):336–343

The review analyzes the capabilities of modern technologies of structural neuroimaging of the retina, standard perimetry, and studies of ocular blood flow in the early diagnosis and management of glaucoma. The relevance of the search for those structural and functional changes that are primary in the development of glaucomatous optical neuropathy (GON) and the diagnostic method that has the greatest clinical significance is discussed. Progress in understanding the pathogenesis of glaucoma and the expansion of scientific understanding of key risk factors for the development and progression of the disease, including genetic factors, can be crucially important to substantiate new strategies for preclinical diagnosis and the development of radically new approaches to personalized and preventive glaucoma therapy. However, the search for what arises most early with in primary open-angle glaucoma — changes in structure or function — will not have clinical relevance unless you take into account the capabilities of specific methods of structural and functional neuroimaging that represent information at various levels of organization of the visual system. The search for a single primary factor in the pathogenesis of GON can lead to an erroneous exaggeration of the close relationship between the variables being studied, which in reality either does not exist as a causal relationship or is significantly less than what is supposed — the phenomenon called "illusory correlation". The reliable diagnosis of early changes that occur before the clinical manifestation of glaucoma is most likely to be based on a combination of structural, functional, and hemodynamic indicators, aimed not only to increase the sensitivity of diagnosis in detecting the earliest events in the development of GON, but rather to dramatically improve the understanding and quality of interpretation of those markers that we own.

Keywords: glaucoma, structural and functional disorders, eye blood flow, preclinical diagnostics

For citation: Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and Functional Disorders in Glaucoma: the Prospects for Preclinical Diagnosis. Part 1. Is the Search for what Comes First Relevant? *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):336–343. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-336-343

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ: КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛАУКОМЫ

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты в мире и серьезной проблемой здравоохранения [1, 2]. Прогнозируется постоянное возрастание ее распространенности из-за демографического роста и старения населения. Ожидается, что глобальная распространенность глаукомы среди населения в возрасте от 40 до 80 лет увеличится до 76 миллионов в 2020 году и 111,8 миллиона в 2040 году [3], причем около 74 % больных глаукомой будут иметь первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) [4].

В исследованиях, анализирующих распространенность глаукомы, отмечается, что высокие показатели слабовидения и инвалидности по зрению связаны не только с особенностями течения самого заболевания, но и с несвоевременностью его выявления и начала терапии. Несмотря на возможности современных измерительных приборов, их высокую чувствительность, диагноз удается установить, когда заболевание уже находится в своем развитии. Это является одной из причин того, что у пациентов с впервые установленным диагнозом глаукомы в 40–80 % случаев диагностируются продвинутые стадии [5].

С другой стороны, в настоящее время основная стратегия лечения глаукомы с клинически доказанной эффективностью направлена на снижение внутриглазного давления (ВГД). Однако тот факт, что глаукома может продолжать прогрессировать даже после снижения ВГД до нормального уровня, указывает, что заболеванию могут способствовать и другие ключевые факторы [6]. Расширение научных представлений об этих факторах может быть критично важным для обоснования новых стратегий доклинической диагностики и развития кардинально новых подходов к персонифицированной и превентивной терапии глаукомы.

Современные научные достижения свидетельствуют о том, что к таким ключевым факторам, по-видимому, следует относить генетические факторы риска развития глаукомы, свойства соединительной ткани глаза и организма в целом, а также сложный паттерн ранних изменений в сетчатке и других структурах зрительной системы, возникающих до появления клинических признаков. Так, наследственная предрасположенность признается клинически значимым фактором риска глаукомы [7, 8], вероятность развития которой у родственников первой степени родства составляет от 9,2 до 22 % [8].

С другой стороны, несмотря на то что глаукома является возрастным заболеванием, она развивается далеко не у всех. Ежегодно глаукомой заболевает только один человек из тысячи [9], что подтверждает актуальность молекулярно-генетических исследований. Изменения соединительной ткани глаза при глаукоме носят специфический характер и отличаются от инволюционных

[10]. Одним из потенциальных факторов рассматривают наследственные нарушения синтеза белков соединительной ткани глаза, в частности коллагена [11–13]. В связи с этим поиск генетических маркеров, определяющих нарушения структуры соединительной ткани и, возможно, апоптоз ганглиозных клеток (ГК) сетчатки, несомненно, является перспективным направлением исследований, в том числе в отношении ранней диагностики ПОУГ, и заслуживает отдельного аналитического исследования.

Основной фокус данного обзора направлен на структурно-функциональные нарушения, характеризующие доклинические стадии глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Отметим, однако, что степень и динамика структурно-функциональных изменений в доклинической стадии заболевания могут быть тесно связаны с генетическими и биомеханическими аспектами патогенеза глаукомы, и изучение этих ассоциаций будет иметь самостоятельное научное и практическое значение, особенно в отношении развития персонифицированной медицины.

Более того, разработка новых эффективных критериев ранней диагностики ПОУГ будет напрямую связана с прогрессом в понимании патогенеза глаукомы. В настоящее время надежная доклиническая диагностика глаукомы и тонкий мониторинг ее прогрессирования все еще остаются нерешенной проблемой. Несовершенство диагностики может стать одной из причин проведения ненужного пожизненного лечения и приводить к потенциально неблагоприятным эффектам терапии в результате избыточного снижения ВГД [14, 15], или, наоборот, к позднему выявлению заболевания с уже необратимой потерей части нервных волокон. Требуются чувствительные и специфичные, одновременно клинически доступные маркеры для улучшения менеджмента глаукомы и предотвращения необратимой потери зрения [16, 17]. Надежная ранняя диагностика является фундаментом для развития патогенетически адекватных мер профилактики, превентивной нейропротекции у лиц с риском развития и с доклиническими стадиями глаукомы.

Структурно-функциональные маркеры в диагностике глаукомы

Говоря о взаимоотношении структуры и функции при глаукоме, как правило, сравнивают диагностические возможности только двух методов: оптической когерентной томографии (ОКТ) и стандартной автоматической периметрии (САП). В некоторых работах обсуждают относительную чувствительность и специфичность нескольких видов периметрии, микропериметрии и мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (мфЗВП) [18–20]. Однако оцениваются только сравнительные возможности этих методов для уточнения диагноза и стадии, а также для мониторинга глаукомы, но не для доклинической диагностики.

Отметим, что ОКТ (наиболее широко используемая сегодня технология структурной визуализации) и САП (относящаяся к субъективным психофизическим методам исследования) решают разные задачи и имеют разную чувствительность на начальных и развитых стадиях глаукомы. Периметрические исследования неэффективны в выявлении ранних повреждений при глаукоме, поскольку первые дефекты в поле зрения обнаруживаются уже при значительной потере ГК и в слое нервных волокон сетчатки (СНВС) [21, 22], но метод чувствителен для оценки прогрессирования ПОУГ. С другой стороны, по сравнению с САП ОКТ лучше оценивает изменения на ранних стадиях заболевания, но по мере прогрессирования глаукомы эффективность метода резко снижается: феномен, известный как диагностический «эффект пола» [23].

ОКТ позволяет с более высокой точностью оценивать *in vivo* изменение параметров перипапиллярного СНВС и головки зрительного нерва [24, 25]. Недавние исследования показали, что среди параметров ОКТ к ранним глаукомным изменениям наиболее чувствительны измеренная в макулярной области: минимальная толщина комплекса ГК и средняя толщина СНВС [15]. Оценка толщины комплекса ГК в макуле с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет отличать раннюю глаукому от глаукомы нормального давления и от подозрения на глаукому. Это наблюдение кажется логичным, учитывая, что около половины всей популяции ГК сосредоточены в фовеа, где их плотность максимальна [26].

Важно, однако, что выявленные на ОКТ ранние структурные изменения внутренних слоев сетчатки в макулярной области и толщины СНВС перипапиллярно, несмотря на высокую чувствительность этих признаков (60 и 98 % соответственно), отражают уже имеющиеся деструктивные изменения на морфологическом уровне [27, 28]. Изменения в СНВС в перипапиллярной сетчатке определяются с частотой 48 % (специфичность признака) уже при минимальных потерях в поле зрения, и с частотой 84 % — при умеренной потере яркостной чувствительности [29]. По другим данным, истончение СНВС выявляется только у 53 % пациентов, имеющих дефекты поля зрения [30].

Harwerth и соавт. [31, 32] полагают, что выраженные в децибелах пороги чувствительности при периметрии линейно коррелируют (в логарифмической шкале) с гистологической сохранностью ГК. В то же время результаты других исследований отражают нелинейную взаимосвязь между функциональными и структурными показателями [23, 33, 34]. Наиболее сильные структурно-функциональные ассоциации по данным спектральной ОКТ и САП выявлены для толщины СНВС в зоне аркуатного дефекта и толщины внутренней сетчатки в макулярной области [35].

Периметрия, являясь субъективным психофизическим тестом, имеет свои достоинства и ограничения и не исчерпывает арсенал современных методов функциональной диагностики. К объективным современным технологиям относятся методы, позволяющие

количественно оценивать функциональную активность сетчатки и головного мозга, такие как многочисленные виды электрофизиологических исследований (ЭФИ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и другие технологии. Каждый из этих методов способен предоставить специфическую информацию о нейронной активности и функциональной связности на различных уровнях организации зрительной системы, что может быть особенно важно для получения новых представлений о ранних признаках глаукомного процесса. Это сегодня тем более актуально, что все больше данных свидетельствует о вовлечении при глаукоме всей зрительной системы [36–43].

Необходимо отметить, что рассуждения о том, что первично при глаукоме — изменения структуры или функции, вряд ли будут иметь клиническую значимость, если не привязывать эти сравнения к конкретным технологиям, не принимать во внимание возможности конкретных методов морфологической и функциональной визуализации, тот структурный уровень и те физиологические процессы, которые они измеряют.

Это замечание относится не только к САП и ОКТ, но и к методам оценки глазного кровотока.

Оценка глазного кровотока в ранней диагностике глаукомы

Многочисленные исследования доказывают, что дисрегуляция кровотока в сетчатке является важным фактором патогенеза ПОУГ, а глазное перфузионное давление играет ключевую роль в прогрессировании глаукомы [44–48]. В соответствии с этим признаки нарушения гемодинамики глаза и тонкие изменения паттерна капиллярных сплетений следует учитывать в комплексе с другими (структурными и функциональными) критериями как в ранней диагностике, так и в менеджменте глаукомы.

Многие авторы отмечают, что дефицит кровотока в перипапиллярной сетчатке и на уровне решетчатой мембраны склеры предшествует структурным изменениям в диске зрительного нерва и функциональным дефектам в поле зрения [49–55]. С появлением ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА) было продемонстрировано, что показатели кровотока сосудов сетчатки и хориоидеи в перипапиллярной и макулярной зоне могут служить ранними маркерами ГОН [55].

Детальный анализ диагностических возможностей ОКТА [56] позволил заключить, что ОКТА обладает высокой воспроизводимостью и хорошей способностью отличать нормальные глаза от глаз с начальной глаукомой, его показатели лучше коррелируют с нарушением зрительных функций, чем данные ОКТ. Возможности ОКТА достигают диагностического «эффекта пола» (теряют свою чувствительность) на более поздней стадии заболевания, чем ОКТ, позволяя контролировать прогрессирование глаукомы. Эти качества говорят о высоком потенциале технологии ОКТА.

В недавнем исследовании Kromer R. и соавт. [57], используя методы ОКТ и ОКТА, обнаружили, что снижение плотности кровотока в макуле у пациентов с ПОУГ не коррелирует с результатами периметрии, толщиной СНВС или толщиной сетчатки по сегментам. Другими авторами, напротив, наблюдалось снижение плотности сосудов капиллярного русла в макулярной области, которое коррелировало с ОКТ-параметрами комплекса ГК в начальной стадии глаукомы и отсутствовало в продвинутых стадиях [58]. Отметим, однако, что исчезновение корреляции параметров макулярного кровотока с изменениями комплекса ГК в глазах с развитой глаукомой может быть связано с медикаментозной нормализацией офальмотонуса при лечении ПОУГ, в отличие от глаз с первично диагностированным заболеванием, а также другими факторами системного характера. Более того, тот известный факт, что периметрические индексы лучше коррелируют с показателями перипапиллярного кровотока, чем с морфометрическими параметрами диска и перипапиллярной сетчатки [59], скорее может указывать на вторичность изменений гемодинамики по отношению к структурным нарушениям, поскольку ОКТ более рано выявляет изменения в сетчатке, чем САП. В той же работе [58] показано, что амплитуда паттерн ЭРГ (ПЭРГ) коррелирует с плотностью сосудистого сплетения в норме и обратно коррелирует с толщиной макулы в нижнем секторе при начальной глаукоме. Поскольку генерация P50 компонента ПЭРГ зависит от неспайковой активности нейронов наружной внутренней сетчатки в макулярной области [60], эти данные могут служить подтверждением отмеченного в других работах раннего вовлечения макулы в глаукомный процесс [15, 27, 28].

Остается непонятным, почему наиболее высокая корреляция между данными ОКТА и ПЭРГ была обнаружена у здоровых лиц [58]. Авторы объяснили это тем, что сильные корреляции отражают ауторегуляцию глазного кровотока в норме, а ослабление корреляций при начальной глаукоме и их полное исчезновение на продвинутых стадиях — сбой ауторегуляции. В здоровых глазах связь между кровотоком и перфузионным давлением в глазу регулируется автоматически, а при глаукоме дисрегуляция глазного кровотока является серьезным фактором риска [61]. Однако в норме ауторегуляция поддерживает относительно постоянным уровень естественных колебаний кровотока, который зависит от метаболической потребности нервной ткани и изменяется при различных режимах функционирования ретинальных нейронов. Более того, в норме ГК обладают достаточным внутриклеточным запасом АТФ, чтобы противостоять незначительным (в норме) пертурбациям внутренней среды [62, 63]. Эти возможности теряются при ГОН, но маловероятно, что в здоровом глазу генерация ПЭРГ будет зависеть от слабых естественных колебаний кровоснабжения, учитывая большой запас энергии и совершенную систему ауторегуляции, поэтому обнаруженные высокие корреляции между показателями ОКТА и ПЭРГ

у здоровых лиц, по-видимому, не могут быть объяснены отражением нормальной ауторегуляции кровотока.

В другой публикации [64] установлена корреляция между амплитудой P100 ЗВП на реверсивный паттерн (ПЗВП) с параметрами ОКТА в диске зрительного нерва и в перипапиллярной сетчатке в норме и при начальной глаукоме, что не наблюдалось на продвинутых стадиях глаукомы. Авторами описана также прямая корреляция между скоростью кровотока в глазной артерии и амплитудой P100 в ПЗВП на стимул 1°, которая исчезала в развитых стадиях глаукомы. При этом у здоровых лиц отмечалась не просто сильная связь амплитуды ПЗВП и глазного кровотока, но отрицательная корреляция, то есть в норме большей амплитуде P100 соответствовали меньшие значения скорости кровотока в глазной артерии [64]. Заметим, однако, что физиологическое объяснение этой корреляции не очевидно.

В более ранней работе сообщалось о корреляции амплитуды b-волны максимальной и колбочковой ЭРГ с параметрами ретробульбарного кровотока в норме и при начальной глаукоме [65]. Авторы делают вывод, что связь между показателями глазного кровотока и функциональной активностью закономерна, поскольку функция нейронов сетчатки и их аксонов определяется трофикой. Действительно, уже более 60 лет известно наличие тесной зависимости генерации биопотенциалов от кровоснабжения глаза, в частности, b-волны ЭРГ от ретинального кровотока и a-волны ЭРГ — от хориоидального кровотока [66, 67]. Более того, спайковая активность ГК, дающая основной вклад в N95 компонент ПЭРГ [60], также тесно зависит от полноценности кровоснабжения сетчатки. Эти исследования, в том числе при индукции повышенного ВГД у животных, продолжаются в настоящее время с развитием современных технологий визуализации кровотока, включая лазерную доплеровскую флоуметрию, ультразвук, магнитную резонансную томографию (МРТ), ОКТ с адаптивной оптикой [68–71].

Во многих экспериментальных исследованиях сравнивают динамику ретинального кровотока и функцию сетчатки при индукции повышенного ВГД [72–75]. Применение комбинированной системы (ОКТ + ЭРГ) у животных позволяет одновременно выполнять неинвазивную визуализацию с оценкой морфологии, кровотока и функциональной активности сетчатки и изучать корреляции этих показателей при повышении ВГД [76–79].

Однако необходимо обратить внимание на то, что зависимость биоэлектрической активности сетчатки от кровоснабжения не означает, что снижение амплитуды, ЭРГ, ПЭРГ и ПЗВП при начальной глаукоме является следствием компрометации глазного кровотока и вторично по отношению к нему. Принимая во внимание многофакторность заболевания [80], любые категоричные заключения о первичности каких-либо изменений в патогенезе ГОН вряд ли окажутся справедливыми. Корреляционные взаимосвязи, выявляемые между показателями кровоснабжения, структуры сетчатки, периметрии и данными электрофизиологических исследований, несомненно, дают ценную информацию об объективно существующих структурно-функциональных ассоциациях. Но они не позволяют судить о причинно-следственных взаимоотношениях, для определения которых нужны гораздо более сильные аргументы.

Несмотря на то что сниженное кровоснабжение нервной ткани ослабляет нейротрансмиссию и активность нейронов, существует и обратная закономерность, заключающаяся в том, что меньшему объему нервной ткани (например, при потере волокон в СНВС при прогрессировании ГОН) требуется меньшее кровоснабжение, что в другом контексте отмечали и некоторые авторы [64]. Иначе говоря, причина существования корреляции между снижением кровотока в сосудах сетчатки и амплитудой ПЭРГ может кардинально различаться в разных ситуациях. Кроме того, не только нейронная активность зависит от достаточного кровоснабжения, но и кровоток в сосудах сетчатки и мозга регулируется активностью нейронов и зависит от их потребности в кислороде и питательных веществах [81, 82]. Регуляция интенсивности кровотока для должного обеспечения функции нейронов, в частности, может осуществляться с участием нейроглии сетчатки [83].

Таким образом, анализ данных литературы по проблеме структурно-функциональных взаимоотношений при развитии и прогрессировании ГОН показывает, что поиск единственного первичного фактора в патогенезе глаукомы может привести к ошибочному преувеличению тесной связи между изучаемыми переменными. По-видимому, не стоит придавать избыточное клиническое значение корреляции отдельных маркеров изменения структуры, функции или гемодинамики, которая в реальности может отражать не причинно-следственные связи, а другие естественные процессы, имея риск стать «иллюзорной корреляцией».

По нашему мнению, более перспективным может быть поиск клинически значимых комбинаций маркеров изменения микроструктуры сетчатки, зрительных функций и глазного кровотока (с учетом постоянно развивающихся технических возможностей) с одновременным расширением нашего фундаментального понимания процессов, лежащих в основе этих изменений, резко улучшающих их интерпретацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс в понимании патогенеза глаукомы и расширение научных представлений о ключевых факторах риска развития и прогрессирования заболевания, включая генетические факторы и изменение соединительной ткани, может быть критично важным для обоснования новых стратегий доклинической диагностики и развития кардинально новых подходов к персонифицированной и превентивной терапии глаукомы. Однако поиск того, что возникает наиболее рано при ПОУГ — изменения структуры или функции, — не будет иметь клинической

значимости, если не принимать во внимание возможности конкретных методов структурной и функциональной нейровизуализации, которые представляют информацию на различных уровнях организации зрительной системы.

Поиск одного первичного фактора в патогенезе ГОН может привести к ошибочному преувеличению тесной связи между изучаемыми переменными, которая в реальности или не существует как причинно-следственное отношение, или значительно меньше, чем предполагается, — тому, что называется иллюзорной корреляцией.

В основе надежной диагностики ранних изменений, возникающих до клинической манифестации глаукомы, наиболее вероятно, будет лежать комбинация структурных, функциональных и гемодинамических показателей, которая призвана не столько повысить чувствительность диагностики в выявлении наиболее ранних событий в развитии ГОН, сколько резко улучшить понимание и качество интерпретации тех маркеров, которыми мы владеем.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Нероев В.В. — концепция, дизайн, научное редактирование;
Зуева М.В. — концепция, дизайн, написание текста;
Журавлева А.Н. — анализ литературы, написание текста;
Цапенко И.В. — анализ литературы, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Brit. J. Ophthalmol*. 2006; 90:262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
2. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96:614–618. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
3. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:515–522. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.06.004
5. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(3):4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertnyj A.M. The main results of a multicenter study of the epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2013;6(3):4–7 (In Russ.)].
6. Susanna R. Jr., De Moraes C.G., Cioffi G.A., Ritch R. Why Do People (Still) Go Blind from Glaucoma? *Transl Vis Sci Technol*. 2015;4(2):1.
7. Астахов Ю.С., Рахманов В.В. Наследственность и глаукома. *Офтальмологические ведомости*. 2012;4(4):51–57. [Astakhov Yu.S., Rakhmanov V.V. Heredity and glaucoma. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2012;4(4):51–57 (In Russ.)].
8. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J. Exp. Med*. 2010;221:1–10.
9. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития. Стат. сб. Росстат. М., 2012. 170 с. Часть III. [The incidence of the population of Russia in 2010. Stat. sb. Rosstat. Moscow, 2012. 170 p. Part III (In Russ.)].
10. Журавлева А.Н., Нероев В.В., Андреева Л.Д. Изучение фибронектина склеры при первичной открытоугольной глаукоме (Иммуногистохимическое исследование). *Вестник офтальмологии*. 2009;125(3):12–15. [Zhuravleva A.N., Neroev V.V., Andreeva L.D. The study of fibronectin sclera in primary open-angle glaucoma (Immunohistochemical study). Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2009;125(3):12–15 (In Russ.)].
11. Журавлева А.Н., Андреева Л.Д., Нероев В.В. Коллагеновая теория старения и генетический код в патогенезе глаукомы. *Клиническая геронтология*. 2009;15(8-9):78. [Zhuravleva A.N., Andreeva LD, Neroev V.V. Collagen theory of aging and the genetic code in the pathogenesis of glaucoma. Clinical gerontology = *Klinicheskaya gerontologiya*. 2009;15(8–9):78 (In Russ.)].
12. Ижевская В.Л., Киселева О.А., Журавлева А.Н., Халилов Ш.А. Полиморфизмы генов коллагена I и III типов и их связь с развитием ПОУГ. *Генетика*. 2013;12(6):3–11. [Izhevskaya V.L., Kiseleva O.A., Zhuravleva A.N., Khalilov Sh.A. Polymorphisms of collagen genes I and III types and their connection with the development of POAG. Genetics = *Genetika*. 2013;12(6):3–11 (In Russ.)].
13. Girard M.J., Suh K.F., Bottlang M., Burgoyne C.F., Downs J.C. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52:5656–5669. DOI: 10.1167/iovs.10-6927
14. Chong G.T., Lee R.K. Glaucoma versus red disease: imaging and glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:79–88. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834ff431
15. Xu X., Xiao H., Guo X., Chen X., Hao L., Luo J., Liu X. Diagnostic ability of macular ganglion cell inner plexiform layer thickness in glaucoma suspects. *Medicine*. 2017;96:51(e9182). DOI: 10.1097/MD.0000000000009182
16. Medeiros F.A., Lisboa R., Weinreb R.N., Girkin C.A., Liebmann J.M., Zangwill L.M. A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):9:1107–1116. DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.827
17. Wu Z., Hadoux X., Hui F., Sarossy M.G., Crowston J.G. Photopic Negative Response Obtained Using a Handheld Electroretinogram Device: Determining the Optimal Measure and Repeatability. *Trans Vis. Sci. Texhnol*. 2016;5(4):8. eCollection 2016. DOI: 10.1167/tvst.5.4.8
18. Симакова И.Л., Сухинин М.В., Сердюкова С.А. Эффективность различных методов компьютерной периметрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Часть 1. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(1):25–36. [Simakova I.L., Sukhinin M.V., Serdukova S.A. The effectiveness of various methods of computerized perimetry in primary open-angle glaucoma. Part 1. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2016;15(1):25–36 (In Russ.)].
19. Симакова И.Л., Сухинин М.В., Соболев А.Ф., Сердюкова С.А. Эффективность различных методов компьютерной периметрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Часть 2. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(2):44–53. [Simakova I.L., Sukhinin M.V., Sobolev A.F., Serdukova S.A. The effectiveness of various methods of computerized perimetry in primary open-angle glaucoma. Part 2. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2016;15(2):44–53 (In Russ.)].
20. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(1):70–85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2016;15(1):70–85 (In Russ.)].
21. Harwerth R.S., Crawford M.L., Frishman L.J., Viswanathan S., Smith E.L. 3rd, Carter-Dawson L. Visual field defects and neural losses from experimental glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21:91–125.
22. Wollstein G., Kagemann L, Bilonick R.A., Ishikawa H., Folio L.S., Gabriele M.L., Ungar A.K., Duker J.S., Fujimoto J.G., Schuman J.S. Retinal nerve fibre layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:47–52. DOI: 10.1136/bjo.2010.196907
23. Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., Mansouri K., Weinreb R.N. The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53:11:6939–6946. DOI: 10.1167/iovs.12-10345
24. Leung C.K., Chan W.M., Yung W.H., Ng A.C., Woo J., Tsang M.K., Tse R.K. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2005;112:391–400. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.10.020
25. Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., Vessani R.M., Susanna R. Jr., Weinreb R.N. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol*. 2005;139:44–55. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.08.069
26. Agudo-Barriuso M., Villegas-Perez M.P., de Imperial J.M., Vidal-Sanz M. Anatomical and functional damage in experimental glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:5–11. DOI: 10.1016/j.coph.2012.09.006. Epub 2012 Oct 4.
27. Kim J.S., Ishikawa H., Gabriele M.L., Wollstein G., Bilonick R.A., Kagemann L., Fujimoto J.G., Schuman J.S. Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;5:896–902. DOI: 10.1167/iovs.09-4110
28. Park S.B., Sung K.R., Kang S.Y., Kim K.R., Kook M.S. Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of cirrus HD and stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009;127:16031609. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.296
29. Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118:1331339. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.029
30. Kuang T.M., Zhang C., Zangwill L.M. Estimating the lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2002–2009.
31. Harwerth R.S., Quigley H.A. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol*. 2006;124:853–859. DOI: 10.1001/archopht.124.6.853
32. Harwerth R.S., Wheat J.L., Fredette M.J., Anderson D.R. Linking structure and function in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2010; 29:249–271. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.02.001
33. Swanson W.H., Felius J., Pan F. Perimetric defects and ganglion cell damage: interpreting linear relations using a two-stage neural model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004;45:466–472. DOI: 10.1167/iovs.03-0374
34. Hood D.C., Kardon R.H. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog. Retin. Eye Res*. 2007;26:688–710. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.08.001

35. Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb M.D., Leite M.T., Sample P.A., Medeiros F.A. Structure-function relationship in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2011;129(7):864–871. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.145
36. Gupta N., Yucel Y.H. Brain changes in glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2003; 13(Suppl 3):S32–S35.
37. Yucel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2003;22:465–481.
38. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Bidaisee L., Yucel Y.H. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br. J. Ophthalmol*. 2006;90(6):674–678. DOI: 10.1136/bjo.2005.086769
39. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog. Brain Res*. 2008;173:465–478. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01132-1
40. Crish S.D., Sappington R.M., Inman D.M., Horner P.J., Calkins D.J. Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107:5196–5201. DOI: 10.1073/pnas.0913141107
41. Calkins D.J., Horner P.J. The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53:2482–2484. DOI: 10.1167/iovs.12-9483i
42. Sponsel W.E., Groth S.L., Satsangi N., Maddess T., Reilly M.A. Refined Data Analysis Provides Clinical Evidence for Central Nervous System Control of Chronic Glaucomatous Neurodegeneration. *Transl. Vis. Sci. Technol*. 2014;3(3):1. DOI: 10.1167/tvst.3.3.1
43. Kasi A., Faiq M.A., Vhan K.C. *In vivo* imaging of structural, metabolic and functional brain changes in glaucoma. *Neural Regen. Res*. 2019;14(3):446–449. DOI: 10.4103/1673-5374.243712
44. Fuchsjäger-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M., Rainer G., Kircher K., Buehl W., Amoako-Mensah T., Eichler H.G., Vass C., Schmetterer L. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45(3):834–839.
45. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007;114(11):1965–1972. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016
46. Garhöfer G., Fuchsjäger-Mayrl G., Vass C., Pemp B., Hommer A., Schmetterer L. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(12):6652–6657. DOI: 10.1167/iovs.10-5490
47. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow — relevance for glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011;93(2):141–155. DOI: 10.1016/j.exer.2010.09.002. Epub 2010 Sep 22.
48. Costa V.P., Harris A., Anderson D., Stodtmeister R., Cremasco F., Kergoat H., Lovasik J., Stalmans I., Zeitz O., Lanzl I., Gugleta K., Schmetterer L. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014:92:e252–e266. DOI: 10.1111/aos.12298
49. Hayreh S.S. Blood flow in the optic head and factors that may influence it. *Prog. Retin. Eye Res.* 2001;20(5):595–624.
50. Jonas J., Harazny J., Budde W.M., Mardin C.Y., Papastathopoulos K.I., Michelson G. Optic disc morfometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. *J. Glaucoma*. 2003;12:260–265.
51. Hafez A.S., Bizzarro R.L., Lesk M.R. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136(6):1022–1031 DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00632-9
52. Deokule S., Vizzeri G., Boehm A., Bowd C., Weinreb R.N. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J. Glaucoma*. 2010;19(5):293–298. DOI: 10.1097/ ijg.0b013e3181b6e5b9
53. Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A. Retrobulbarhaemo-dynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1501–1504. DOI: 10.1136/ bjo.2006.099853
54. Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J. Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88(8):1049–1054. DOI: 10.1136/bjo.2003.034884
55. Siesky B., Harris A., Amireskandari A., Marek B. Glaucoma and ocular blood flow: an anatomical perspective. *Expert Rev Ophthalmol.* 2012;7(4):325–340. DOI: 10.1586/eop.12.41
56. Van Melkebeke L., Barbosa-Breda J., Huygens M., Stalmans I. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma: A Review. *Ophthalmic Res*. 2018; 60:139–151. DOI: 10.1159/000488495
57. Kromer R., Glusa P., Framme C., Pielen A., Junker B. Optical coherence tomography angiography analysis of macular flow density in glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(2):e199-e206. doi: 10.1111/aos.13914
58. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В., Лагутин М.Б. Паттерн-электроретинограмма и макулярная гемоперфузия при глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(4):34–40. [Kurysheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V., Lagutin M.B. Pattern electroretinogram and macular hemoperfusion in glaucoma. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(4):34–40]. DOI: 10.17116/oftalma201813404134
59. Jia Y., Wei E., Wang X., Zhang X., Morrison J.C., Parikh M., Lombardi L.H., Gattey D.M., Armour R.L., Edmunds B., Kraus M.F., Fujimoto J.G., Huang D. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014;121:1322–1332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021
60. Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011;52:8571–8584.
61. Luo X., Yu-meng Shen, Meng-nan Jiang, Xiang-feng Lou, Yin Shen Y. Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. *J. Ophthalmol*. 2015;2015, Article ID 864871, 7 pages. DOI: 10.1155/2015/86487
62. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012;40:364–368. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
63. Baltan S., Inman D.M., Danilov C.A., Morrison R.S., Calkins D.J., Horner P.J. Metabolic vulnerability disposes retinal ganglion cell axons to dysfunction in a model of glaucomatous degeneration *J. Neurosci.* 2010;30:5644–5652. DOI: 10.1523/jneurosci.5956-09.2010
64. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В., Лагутин М.Б. Паттернзрительные вызванные потенциалы и их связь с перипапиллярным и ретробульбарным кровотоком при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(3):19–27. [Kurysheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V., Lagutin M.B. Conventional evoked potentials and their relationship with the peripapillary and retrobulbar blood flow in glaucoma. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(3):19–27 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2018134319
65. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А., Иртегова Е.Ю. Исследование взаимосвязи показателей электроретинографии и регионарной гемодинамики глаза при глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2013;2:5–9. [Kurysheva N.I., Kiseleva T.N., Khodak N.A., Irtegova E.Yu. Study of interrelation between electroretinography and regional hemodynamics of the eye in glaucoma. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2013;2:5–9 (In Russ.)].
66. Arden G.B., Greaves D.P. The reversible alterations of the electroretinogram of the rabbit after occlusion of the retinal circulation. *J. Physiol*. 1956;133:266–274.
67. Fujino T., Hamasaki D.I. The effect of occluding the retinal and choroidal circulation on the electroretinogram of monkeys. *J. Physiol*. 1965;180:837–845.
68. He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom*. 2011 Mar;94(2):133–149. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x
69. Bui B.V., He Z., Vingrys A.J., Nguyen C.T.O., Wong V.H.Y., Fortune B. Using the electroretinogram to understand how intraocular pressure elevation affects the rat retina. *J. Ophthalmol*. 2013;2013. https://doi.org/10.1155/2013/262467
70. Abbott C.J., Choe T.E., Burgoyne C.F., Cull G., Wang L., Fortune B. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in vivo and axonal transport after chronic intraocular pressure elevation in young versus older rats. *PLoS One*. 2014;9:1–24. DOI: 10.1371/journal.pone.0114546
71. Gurdita A., Tan B., Joos K.M., Bizheva K., Choh V. Pigmented and albino rats differ in their responses to moderate, acute and reversible intraocular pressure elevation. *Doc. Ophthalmol*. Springer Berlin Heidelberg; 2017;134(3):205-219. DOI: 10.1007/s10633-017-9586-x
72. He Z., Lim J.K.H., Nguyen C.T.O., Vingrys A.J., Bui B.V. Coupling blood flow and neural function in the retina: a model for homeostatic responses to ocular perfusion pressure challenge. *Physiol Rep*. 2013;1:e00055. DOI: 10.1002/phy2.55
73. Wong V.H.Y., Vingrys A.J., Jobling A.I., Bui B.V. Susceptibility of Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Retinal Function and Ocular Blood Flow to Acute Intraocular Pressure Challenge. *Invest. Opthalmol. Vis. Sci*. 2013;54:2133. DOI: 10.1167/iovs.13-11595
74. Lim J.K.H., Nguyen C.T.O., He Z., Vingrys A.J., Bui B.V. The effect of ageing on ocular blood flow, oxygen tension and retinal function during and after intraocular pressure elevation. *PLoS One*. 2014;9:e98393. DOI: 10.1371/journal.pone.0098393
75. Zhao D., He Z., Vingrys A.J., Bui B.V., Nguyen C.T.O. The effect of intraocular and intracranial pressure on retinal structure and function in rats. *Physiol Rep*. 2015;3:e12507. DOI: 10.14814/phy2.12507
76. Moayed A.A., Hariri S., Choh V., Bizheva K. In vivo imaging of intrinsic optical signals in chicken retina with functional optical coherence tomography. *Opt. Lett*. 2011;36:4575. DOI: 10.1364/OL.36.004575
77. Moayed A.A., Hariri S., Hyun C., Doran B., Kraft T.W., Boyd S., Bizheva K. Combined optical coherence tomography and electroretinography system for in vivo simultaneous morphological and functional imaging of the rodent retina. *J. Biomed. Opt*. 2014;15:40506. DOI: 10.1117/1.3475489
78. Tan B., MacLellan B., Mason E., Bizheva K. Structural, functional and blood perfusion changes in the rat retina associated with elevated intraocular pressure, measured simultaneously with a combined OCT+ERG system. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193592. DOI: 10.1371/journal. pone.0193592
79. Tan B., Mason E., MacLellan B., Bizheva K.K. Correlation of Visually Evoked Functional and Blood Flow Changes in the Rat Retina Measured With a Combined OCT+ERG System. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017;58:1673. DOI: 10.1167/iovs.17-21543
80. Нестеров А.П. *Глаукома*. М.: Мединформационное агентство, 2008. 360 с. [Nesterov A.P. *Glaukoma*. Moscow: Medinformatsionnoye agentstvo, 2008. 360 p. (In Russ.)].
81. Attwell D., Buchan A.M., Charpak S., Lauritzen M., MacVicar B.A., Newman E.A. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468:232–243. DOI: 10.1038/nature09613
82. Noonan J.E., Lamoureux E.L., Sarossy M. Neuronal activity-dependent regulation of retinal blood flow. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2015 Sep-Oct;43(7):673–682. DOI: 10.1111/ceo.12530
83. Song Y., Nagaoka T., Yoshioka T., Nakabayashi S., Tani T., Yoshida A. Role of glial cells in regulating retinal blood flow during flicker-induced hyperemia in cats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015;56:7551–7559. DOI: 10.1167/iovs.15-17676

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нероев Владимир Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зуева Марина Владимировна
профессор, доктор биологических наук, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-0161-5010

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Журавлева Анастасия Николаевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Цапенко Ирина Владимировна
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Neroev Vladimir V.
MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute, Head of the Department of Pathology of the Retina and Optic Nerve
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Zueva Marina V.
Dr. of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0161-5010

Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Zhuravleva Anastasia N.
PhD, Researcher of the Department of Glaucoma
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Tsapenko Irina V.
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-344-350

поступила 05.09.19
was received 05.09.19

Изменения глазной поверхности после кераторефракционных вмешательств. Обзор литературы





С.В. Труфанов Е.В. Суханова А.А. Тюрина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):344–350**

Современная кераторефракционная хирургия обеспечивает высокую эффективность, безопасность, предсказуемость, стабильность клинико-функциональных результатов коррекции различных видов аметропий. Однако в подавляющем проценте случаев в различные сроки после операции пациенты предъявляют жалобы на дискомфорт, сухость в глазах, жжение, чувство инородного тела, покраснение, затуманивание и нестабильность зрения. Вышеперечисленные жалобы обусловлены появлением транзиторного синдрома сухого глаза (ССГ). В обзоре представлены основные факторы этиологии и патогенеза данного заболевания. Проанализированы результаты «классических» методов диагностики ССГ, а также современных методик, отличающихся высокой специфичностью и чувствительностью, что позволяет повысить точность диагностики ССГ. Изучению ССГ после кераторефракционных операций (КРО) посвящено огромное число работ отечественных и зарубежных авторов. Однако в настоящее время нет единого алгоритма оценки поражения глазной поверхности до и после КРО, которая включала бы набор высокоточных и специфичных методик, позволяющих быстро и достоверно оценивать степень тяжести ССГ, что позволит выработать меры профилактики и патогенетически ориентированного лечения и тем самым ускорить реабилитацию пациентов после операции. Необходимо продолжение исследований в данном направлении.

Ключевые слова: кераторефракционные операции, синдром сухого глаза, тест Ширмера, осмолярность, тиаскопия, конфокальная микроскопия

Для цитирования: Труфанов С.В., Суханова Е.В., Тюрина А.А. Изменения глазной поверхности после кераторефракционных вмешательств. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2020;17(3):344–350. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-344-350

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Changes the Ocular Surface after Corneal Refractive Surgery. Review

S.V. Trufanov, E.V. Sukhanova, A.A. Tyurina
Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):344–350**

Modern corneal refractive surgery provides high efficiency, safety, predictability and stability of the different ametropia kinds correction's clinically-functional results. However, in overwhelming percentage of cases, having spent some time after surgery patients complain about discomfort, eyes dryness, burning, feel gritty, redness, blurred and vision instability. Complaints mentioned above are caused by the appearance of transitory dry eye syndrome. Main etiology and pathogenesis factors of this disease are presented in this review. The results of dry eye syndrome classical diagnosis methods have been analyzed, as well as modern techniques, characterized by high specificity and sensitivity, which allow to increase the dry eye's diagnostics accuracy. The study of the dry syndrome after corneal refractive surgery is devoted to a huge number of works of domestic and foreign authors. However, at present time there is no unique algorithm for assessing the damage of the ocular surface before and after corneal refractive surgery, which would include a set of high-precision and specific techniques for quickly and reliably evaluate the severity of dry eye syndrome, allowing to develop preventive measures and pathogenetically oriented treatment and, thereby, accelerate rehabilitation of patients after surgery. Research continuation is needed in this direction.

Keywords: corneal refractive surgery, dry eye syndrome, Schirmer test, osmolarity, tiaskopii, confocal microscopy

For citation: Trufanov S.V., Sukhanova E.V., Tyurina A.A. Changes the Ocular Surface after Corneal Refractive Surgery. Review. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):344–350. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-344-350

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

There is no conflict of interests

Современная кераторефракционная хирургия обеспечивает высокую эффективность, безопасность, предсказуемость, стабильность клинико-функциональных результатов коррекции различных видов аметропий. Вместе с тем, несмотря на полученный высокий функциональный результат, пациенты достаточно часто предъявляют жалобы на дискомфорт, сухость в глазах, жжение, чувство инородного тела, покраснение, а в ряде случаев на затуманивание и нестабильность зрения. Вышеперечисленные симптомы связаны с появлением транзиторного синдрома сухого глаза (ССГ), что обусловливает существенный субъективный дискомфорт у пациентов в различные сроки после операции. Изучению ССГ после кераторефракционных операций (КРО) посвящено большое число работ отечественных и зарубежных авторов, что, однако, не лишает актуальности данную проблему [1, 6–25]. Большинство авторов сходится во мнении о необходимости дальнейшего изучения этиологии, патогенеза, факторов риска ССГ у пациентов после КРО с целью выработки мер профилактики и патогенетически ориентированного лечения [6–25].

СИНДРОМ СУХОГО ГЛАЗА: КЛАССИФИКАЦИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА. ПАТОГЕНЕЗ ССГ ПОСЛЕ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННЫХ ОПЕРАЦИЙ

ССГ — многофакторное заболевание глазной поверхности, приводящее к ксеротическим изменениям роговицы и конъюнктивы в результате систематического нарушения стабильности слезной пленки [1]. Глазная поверхность представлена эпителием роговицы и конъюнктивы, в более широком понимании термин может включать в себя не только вышеуказанные структуры, но и их анатомические производные, слезную пленку, веки и их железы, слезопродуцирующие и слезоотводящие органы [2, 3]. Система глазной поверхности объединена функционально посредством целостности и непрерывности эпителия, единства иннервации и кровоснабжения, общности эндокринной и иммунной регуляции. Все структуры системы глазной поверхности участвуют в поддержании гомеостаза глазной поверхности, в продукции компонентов слезной пленки и/или в ее образовании [4]. Изучению ССГ посвящено множество исследований отечественных и зарубежных авторов из-за актуальности проблемы. Бржеский В.В. и Сомов Е.Е. разработали классификацию с учетом этиологии, патогенеза, разделения на клинические формы и степени тяжести заболевания [1]. По этиологии авторы различают синдромальный ССГ (ксероз, обусловленный снижением секреторной функции слезных желез, наличие какого-либо системного заболевания), симптоматический (сопутствует некоторым видам глазной патологии, развивается после глазных операций, вследствие гормональных нарушений, выраженного А-авитаминоза, сопровождает ряд соматических заболеваний, а также развивается после приема некоторых лекарственных препаратов) и артефициальный (вследствие повреждающего воздействия факторов внешней среды: дыма, смога, кондиционированного воздуха). По патогенезу авторы выделяют 3 фактора, приводящие к снижению стабильности прероговичной слезной пленки: сокращение объема основной слезопродукции, дестабилизация слезной пленки вследствие воздействия экзогенных агентов и/или активного ее испарения, комбинированное

воздействие вышеперечисленных факторов. По клинической форме выделены: рецидивирующая микроэрозия роговицы и конъюнктивы, рецидивирующая макроэрозия роговицы и конъюнктивы, «сухой» кератоконъюнктивит, нитчатый кератит; по степени тяжести: легкий, средней тяжести, тяжелый и особо тяжелый ССГ.

Полуниным Г.С. и соавт. была предложена классификация, определяющая 5 основные клинические формы ССГ: системно-органная, роговичная, блефароконъюнктивальная, экзогенная, комбинированная. В зависимости от объема слезопродукции они подразделяются на гипо-, нормо- и гиперсекреторные формы [5].

В 2007 году на заседании офтальмологов, специализирующихся на лечении синдрома сухого глаза (International Dry Eye WorkShop), было сформулировано, что ССГ — это многофакторная болезнь слез и глазной поверхности, которая приводит к появлению симптомов дискомфорта, нарушению зрения и нестабильности слезной пленки с возможным повреждением глазной поверхности. Это сопровождается повышенной осмолярностью слезной пленки и воспалением глазной поверхности. Была разработана классификация, основанная на этиологических факторах, механизмах и стадиях ССГ [2]. Выделены 2 большие группы: ССГ, обусловленный недостаточной слезопродукцией, и ССГ, развившийся вследствие избыточного испарения слезы. Первая группа включает в себя 2 подгруппы: ССГ, ассоциированный и неассоциированный с синдромом Съегрена. Вторая группа также подразделена на 2 подгруппы: ССГ, возникший вследствие внутренних (нарушение формы век и глазной щели, дефицит секрета мейбомиевых желез, редкое моргание и системное воздействие лекарственных препаратов) и внешних факторов (дефицит витамина А, токсическое действие препаратов, содержащих консерванты, использование контактных линз (КЛ), а также заболевания глазной поверхности аллергической или инфекционной этиологии). В классификации также учтена степень тяжести заболевания.

Основным фактором в патогенезе ССГ, возникающего после рефракционных операций, по мнению большинства авторов, является повреждение нервных волокон субэпителиального сплетения Райзера в процессе формирования роговичного лоскута (LASIK, FS-LASIK), а также стромальных нервных окончаний при абляции стромы роговицы (LASIK, FS-LASIK, LASEK, PRK) или при формировании стромальной линзы (SMILE), что приводит к снижению чувствительности роговицы и нарушению нейрорефлекторной регуляции слезопродукции [1, 6–11]. Нарушение слезопродукции характеризуется снижением выработки компонентов водянистого слоя слезы. Длительность восстановления слезообразования зависит от реиннервации роговицы, что достигается через 12 месяцев после LASIK, через 6–8 месяцев после методик поверхностной кератоабляции и, по данным различных авторов, через 6–8 месяцев после применения технологии SMILE [11–15].

Следующим фактором патогенеза ССГ является повреждение бокаловидных клеток конъюнктивы, секретирующих муцин, необходимый для формирования полноценной слезной пленки. Причиной может являться повреждающее действие вакуумного кольца, применяемого при формировании роговичного лоскута, механическое повреждение клеток при установке блефаростата, цитотоксическое влияние противовоспалительных препаратов (содержащих в своем составе консерванты), используемых в качестве стандартной послеоперационной терапии [7–9, 14].

Снижение чувствительности роговицы после КРО ведет к уменьшению частоты моргания, что приводит к увеличению испарения слезы и, в совокупности с описанным дефицитом муцинового и водного компонентов слезной пленки, обусловливает повышение осмолярности слезы [7, 8, 14, 21, 22]. Гиперосмолярность запускает каскад воспалительных реакций с участием цитокинов, что ведет к хронической иритации глазной поверхности и развитию ССГ [16–18].

Кроме того, необходимо учитывать, что воспалительные процессы в послеоперационном периоде могут также способствовать развитию ССГ: изменение состава и свойств слезы приводит к повреждению эпителия глазной поверхности, что влечет за собой высвобождение медиаторов воспаления (ИЛ 1β, 6, 8, фактор некроза опухоли-α) [19, 20]. Провоспалительные цитокины вызывают активацию Т-клеток, которые инфильтрируют слезные железы и эпителий глазной поверхности и вырабатывают лимфокины, привлекающие новые воспалительные клетки. Таким образом, образуется порочный круг хронического цитокинопосредованного воспаления [19, 20].

Нарушение физиологического профиля роговицы после кераторефракционной хирургии ведет к нарушению адгезии слезной пленки, что усугубляет имеющийся ССГ [8, 14, 21]. Кроме того, согласно сообщениям различных авторов, выявлена прямо пропорциональная зависимость снижения чувствительности роговицы и глубины абляции стромы роговицы, т.е. при коррекции аметропии высокой степени вероятность развития ССГ повышается [22–24]. Ряд авторов указывает на наличие корреляции степени выраженности ССГ в послеоперационном периоде и клинической рефракции [25].

Важным обстоятельством является то, что большинство пациентов, подвергшихся кераторефракционной хирургии, имеют различный стаж ношения контактных линз, что само по себе является фактором риска развития ССГ. По данным многих авторов, симптомы сухости глаз наблюдаются более чем в 50 % случаев при ношении КЛ, а при длительном использовании — практически в 100 % случаев [22, 26–28, 30, 34]. Основные факторы, способствующие возникновению ССГ при ношении КЛ: механическое воздействие на эпителий роговицы и конъюнктивы, а также непосредственно на слезную пленку, а именно на 2 ее части: пре- и подлинзовую.

Все это приводит к истончению липидного и муцинового слоя и увеличению испаряемости водного слоя слезной пленки [26–28]. Длительный гипоксический стресс при ношении КЛ обусловливает сквамозную метаплазию эпителия конъюнктивы век и глазного яблока и, как следствие, снижение секреции муцина бокаловидными клетками конъюнктивы [29]. Токсико-аллергическое воздействие на эпителий роговицы и конъюнктивы оказывают консерванты, содержащиеся в средствах ухода за КЛ. По данным различных авторов, длительное ношение КЛ приводит к угнетению секреторной функции слезных желез. Снижение слезопродукции, нарушение структуры прекорнеальной слезной пленки вызывает ограничение подвижности КЛ и обмена слезы в подлинзовом пространстве, что усиливает гипоксию и механическое воздействие линзы на слезную пленку и эпителий роговицы и конъюнктивы, создавая тем самым порочный круг повреждений [30–32]. Следующим важным фактором развития ССГ при ношении КЛ является нарушение функции мейбомиевых желез: длительный контакт края линзы с конъюнктивой век и трение при мигательных движениях вызывает частичную облитерацию протоков мейбомиевых желез и снижение секреции липидов, что ведет к истончению и нарушению структуры липидного слоя и повышению испаряемости слезы [33, 34]. Кроме того, дисфункции мейбомиевых желез способствует хроническое воспаление глазной поверхности при длительном ношении МКЛ. Длительно существующий хронический воспалительный процесс (блефароконъюнктивит) приводит, в свою очередь, к кератинизации протоков мейбомиевых желез [34, 35].

При ношении КЛ снижается чувствительность роговицы вследствие хронической ирритации эпителия и нервных окончаний роговицы, что, в свою очередь, ведет к нарушению механизма рефлекторной регуляции слезопродукции, сопровождающегося снижением уровня базальной секреции слезы и частоты мигания. При уменьшении частоты мигательных движений липидный слой пленки разрывается, испаряется ее водный компонент, что приводит к повышению осмолярности слезы и запускает каскад воспалительной реакции [36, 37].

Таким образом, многофакторное повреждающее воздействие КЛ на глазную поверхность способствует развитию ССГ, что необходимо учитывать при планировании КРО. Большинство исследователей указывает на прямо пропорциональную зависимость между степенью выраженности ССГ в послеоперационном периоде и длительностью ношения КЛ [1, 26, 27, 29–33, 37]. Рядом авторов была разработана система оценки повреждения роговицы в результате ношения КЛ, что позволило оптимизировать сроки выполнения КРО, а также разработать методы медикаментозной коррекции выявленных нарушений, что способствовало снижению интра- и послеоперационных осложнений и повысило степень удовлетворенности пациентов результатами коррекции [32, 33, 37]. Однако, по мнению большинства авторов, необходимо продолжение исследований в данном направлении, поскольку многие вопросы остаются нерешенными.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

В настоящее время существует множество тестов и методик для оценки состояния эпителия глазной поверхности и слезной пленки.

Тест Ширмера позволяет оценить уровень суммарной слезопродукции, которая определяется по величине увлажненной части тестовой полоски фильтровальной бумаги, помещенной в конъюнктивальную полость за нижнее веко на 5 минут. Однако при проведении теста возможно повреждение роговицы и конъюнктивы, рефлекторное слезотечение, что не позволяет получать достоверные результаты. Jones L. предложил перед проведением исследования закапывать анестетик в конъюнктивальную полость для исключения рефлекторной фазы слезопродукции, что дает возможность оценить базальную секрецию слезы [38]. Разница величин суммарной и базальной слезопродукции характеризует рефлекторную слезопродукцию.

Биометрия слезного мениска позволяет определять базальную секрецию слезы [39]. Слезопродукция снижена, если границы слезного мениска становятся нечеткими или исчезают на каком-то участке. В норме высота слезного мениска колеблется от 0,12 ± 0,04 до 0,46 ± 0,17 мм [40]. Для лучшей визуализации слезного мениска используют 0,1 %-ный раствор флюоресцеина натрия, с помощью фоторегистрации оценивают его высоту и ширину [41]. Измерить слезный мениск можно с помощью видеоменискоизмерителя, а также с помощью оптической когерентной томографии, что позволяет с большей точностью определять параметры слезного мениска [41, 42].

Для исследования стабильности слезной пленки применяют **пробу Норна**, которую проводят с использованием 0,1 %-го раствора флюоресцеина натрия [43]. Время разрыва слезной пленки (ВРСП) варьирует от 3 до 32 секунд, в среднем 27 секунд [43]. Если ВРСП меньше 10 секунд, то слезная пленка считается нестабильной, ВРСП менее 5 секунд — диагностический критерий ССГ [44]. ВРСП можно измерить с помощью кератометра, который дает возможность определить момент искажения изображения колец Пласидо, проецируемых на поверхность роговицы. По мнению ряда авторов, метод более точен, чем определение ВРСП с флюоресцеином [45].

Все работы отечественных и зарубежных авторов, посвященные изучению ССГ после кераторефракционных операций, содержат результаты «классических» методик: пробы Ширмера, пробы Норна, которые являются неким обязательным стандартом первичной диагностики ССГ [6, 12–16, 22, 23, 46]. Однако согласно современным данным вышеперечисленные тесты специфичны в 51 и 45 % случаев соответственно, что снижает достоверность и точность диагноза [37, 46, 47].

Одним из наиболее специфичных и точных методов диагностики ССГ является **анализ осмолярности** слезной жидкости [13, 18, 37, 46, 47]. Метод отличает высокая специфичность и точность при постановке диагноза ССГ. По данным различных авторов, пороговыми значениями осмолярности слезы для диагностики ССГ являются величины от 312 до 322 мОсм/л. При этом осмолярность слезы выше 316 мОсм/л расценивают как признак ССГ с достоверностью 89 %, чувствительность и специфичность референсного значения — 59 и 94 % соответственно [2, 46, 47].

С помощью прибора TearLab Osmolarity System (TearLab Corp., США) в течение нескольких секунд можно получить данные об отсутствии или наличии дефицита слезы у пациента. В руководстве пользователя к прибору представлены среднестатистические значения осмолярности слезы у здоровых людей 309,9 ± 11,0 мОсм/л (288–331 мОсм/л), а у пациентов с ССГ 324,3 ± 20,1 мОсм/л (291–382 мОсм/л) [48].

В отчете Международного симпозиума по ССГ (DEWS II, 2017 год) определено, что предельным значением осмолярности слезы, ведущим к нарушению гомеостаза слезной пленки, является величина ≥308 мОсм/л в глазу с более высокой осмолярностью или при разнице показателей осмолярности между глазами >8 мОсм/л [49].

Таким образом, согласованность в определении референсных значений осмолярности слезы для диагностики ССГ отсутствует.

Для оценки липидного слоя прекорнеальной слезной пленки существует **методика тиаскопии,** основанная на фоторегистрации цветового феномена интерференции. В результате взаимодействия световых волн, отраженных от двух поверхностей (воздух-липидная фаза, липидная фаза — водная фаза), наблюдается характерное пространственное распределение интенсивности света (интерференционная картина). Цвет интерференционной картины в каждой точке определяется длиной волны луча света, проходящего через липидный слой, а толщина липидного слоя может быть вычислена исходя из цвета интерференции в каждой точке исследуемой зоны [50, 51]. Интерференционная картина липидного слоя впервые была изучена Donald J.E. в 1968 году [52]. Для получения качественных изображений интерференционной картины были созданы тиаскопы (Tearscope Plus, Keeler Instruments, Broomall и др.). При каждом мигательном движении век липиды распределяются от нижнего века к верхней трети роговицы, тиаскоп позволяет фиксировать движение липидов. Время распределения липидов между открытием глаза и достижением ими верхней трети роговицы в норме равно 0,36 с, а при ССГ время распределения увеличивается до 3,5 с [53]. Интерференционная картина и время распределения липидов на роговице являются важным критерием в диагностике ССГ и в оценке эффективности проводимого лечения.

Рядом авторов с целью объективизации результатов исследования разработана компьютерная программа Lacrima — для анализа цифрового изображения интерференционной картины слезной пленки. Результат представлен в виде компьютерной модели слезной пленки и диаграммы, в которой величина каждого столбца соответствует величине относительной площади исследуемой зоны (в %) с определенной толщиной слезной пленки [54].

Для оценки состояния эпителия глазной поверхности используют **витальные красители.** Красители проникают в дегенеративные, отслоившиеся клетки эпителия конъюнктивы и роговицы и позволяют определить степень выраженности патологического процесса по интенсивности окрашивания. В качестве красителей в основном используют флюоресцеин и лиссаминовый зеленый, бенгальский розовый используют редко вследствие выявленной цитотоксичности препарата [55, 56]. Однако повреждение эпителиальных клеток наблюдается не только при сухом кератоконъюнктивите, но и при конъюнктивитах иной этиологии и не может считаться специфичным методом диагностики ССГ [12, 35, 56, 57].

Более информативным методом изучения морфологических изменений в эпителии конъюнктивы является **импрессионная цитология,** основанная на переносе с помощью миллипорового фильтра поверхностного слоя клеток на предметное стекло с последующим окрашиванием и исследованием в иммерсионном световом микроскопе [58]. Метод характеризуется малоинвазивностью, простой техникой выполнения, не требует применения местных анестетиков. Для ССГ характерно снижение плотности бокаловидных клеток и кератинизация эпителиальных клеток, но это, однако, не является строго специфичным для ССГ [59, 60].

В настоящее время наиболее информативным методом оценки морфологических изменений глазной поверхности является **конфокальная микроскопия (КМ)**. Метод позволяет прижизненно визуализировать все слои роговицы на клеточном уровне, что дает возможность оценить степень и характер патологических изменений и контролировать эффективность проводимого лечения [61]. В частности, при планировании КРО у пациентов, длительно использующих контактные линзы, КМ позволяет объективно оценить степень поражения роговицы, разработать медикаментозное лечение выявленных нарушений, определить оптимальные сроки операции, что способствует снижению числа послеоперационных осложнений [31–33, 37]. Непосредственно после КРО конфокальная микроскопия дает возможность оценить репаративные процессы, выявить морфологические изменения при развитии послеоперационных осложнений, что обусловливает разработку эффективной медикаментозной терапии и тем самым обеспечивает ускорение реабилитации пациентов [8, 11, 13, 14, 62].

Таким образом, несмотря на многообразие методик исследования состояния глазной поверхности,

в настоящее время нет единой ***скрининговой*** системы (алгоритма диагностики) оценки поражения глазной поверхности до и после КРО, которая включала бы набор высокоточных и специфичных методик, позволяющих быстро и достоверно оценивать степень тяжести ССГ, что даст возможность выработать меры профилактики и патогенетически ориентированного лечения и тем самым ускорить реабилитацию пациентов после операции. Необходимо продолжение исследований в данном направлении.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Труфанов С.В. — научное редактирование;
Суханова Е.В. — написание текста;
Тюрина А.А. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. *Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение)*. СПб.: «Левша»; 2003, 125 с. [Brzheskiy V.V., Somov E.E. *Corneal-conjunctival xerosis (diagnostics, clinic, treatment)*. Saint-Peterburg: "Levsha"; 2003. 125 p. (In Russ.)].
2. Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf.* 2007;5(2):65–204.
3. Stern M.E., Gao J., Siemasko K.F., Beuerman R.W., Pflugfelder S.C. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp. Eye Res.* 2004;78(3):409–416. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.003
4. Сафонова Т.Н., Патеюк Л.С. Система глазной поверхности. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(1):96–103. [Safonova T.N., Pateyuk L.S. Ocular surface system integrity. Annals of Ophthalmology =*Vestnik oftal'mologii.* 2015;131(1):96–103 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131196-102
5. Полунин Г.С., Куренков В.В., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Новая клиническая классификация синдрома сухого глаза. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2003;3(3):53-56. [Polunin G.S., Kurenkov V.V., Safonova T.N., Polunina E.G. The new clinical classification of syndrome of "dry eye". Refractive surgery and ophthalmology in Russia = *Refrakcionnaja hirurgija i oftal'mologija*. 2003;3(3):53–56 (In Russ.)].
6. Wilson S.E., Ambrosio R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):405–406. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00995-3
7. Solomon R., Donnenfeld E.D., Perry H.D. The effects of LASIK on the ocular surface. *The Ocular Surface.* 2004;2(1):34–44. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70022-8
8. Nettune G. R., Pflugfelder S. C. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *The Ocular Surface.* 2010;8(3):135–145. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70224-0
9. Chao C., Golebiowski B., Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *The Ocular Surface.* 2014;12(1):32–45. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.09.001
10. Lee S.J., Jin K.K., Kyung Y.S., et al. Comparison of corneal nerve regeneration and sensitivity between LASI*K and laser epithe*lial keratomileusis (LASEK). *Am J Ophthalmol.* 2006;141:1009–1015. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.01.048
11. Toda I., Asano-Kato N., Komai-Hori Y., Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol. 2001;132 (1):1–7*. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00959-x
12. Denoyer A., Landman E., Trinh L., Faure J., Auclin F., Baudouin C. Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. Ophthalmology. 2015;122(4):669–676. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.10.004
13. Wang B., Naidu R., Chu R., Dai J. Dry eye disease following refractive surgery: a 12-month follow-up of SMILE versus FS-LASIK in high myopia. *J. Ophthalmol.* 2015;132417. DOI: 10.1155/2015/132417
14. Bandeira F., Yusoff N., Hin-Fai Yam G., Mehta J. Corneal re-innervation following refractive surgery treatments. *Neural Regen Research.* 2019 Apr;14(4):557–565. DOI: 10.4103/1673-5374.247421
15. Battat L., Macri A., Dursun D., Pflugfelder S.C. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology.* 2001;108(7):1230–1235. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00623-6
16. Pflugfelder S.C., de Paiva C.S., Tong L., et al. Stress-activated protein kinases signaling pathways in dry eye and ocular surface disease. *Ocul Surf.* 2005; 3:S154–S157.
17. Liu H., Begley C., Chen M., et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50:3671–3679. DOI: 10.1167/iovs.08-2689
18. Gao S., Li S., Liu L., Wang Y., Ding H., Li L., Zhong X. Early changes in ocular surface and tear inflammatory mediators after small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *PLoS One.* 2014;9(9):e107370. DOI: 10.1371/journal.pone.0107370
19. Resan M., Vukosavljevic M., Vojvodic D., Pajic-Eggspuehler B., Pajic B. The acute phase of inflammatory response involved in the wound-healing process after excimer laser treatment. *Clin Ophthalmol.* 2016;30(10):993–1000. DOI: 10.2147/OPTH.S105880
20. Lee J.B., Ryu C.H., Kim J., Kim E.K. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract Surg.* 2000;26(9):1326–1331. DOI: 10.1016/s0886-3350(00)00566-6
21. De Paiva C.S., Chen Z., Koch D.D., Hamill M.D., Manuel F.K. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3):436–445. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.10.006
22. Shoja M.R., Besharati M.R. Dry eye after LASIK for myopia: incidence and risk factors. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:1–6. DOI: 10.1177/112067210701700101
23. Tuisku I.S., Lindbohm N., Wilson S.E. Dry eye and corneal sensitivity after high myopic LASIK. *J Cataract Refract Surg.* 2007;23:338–342.
24. Bragheeth M.A., Dua H.S. Corneal sensation after myopic and hyperopic LASIK: clinical and confocal microscopic study. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:580–585. DOI: 10.1136/bjo.2004.046888
25. Эфрон Н. Дисфункция слезной пленки. Вестник оптометрии. 2002;3:39–50. [Efron N. Dysfunction of tear film. Annals optometry = *Vestnik optometrii.* 2002;3:39–50 (In Russ.)].
26. Jason J., Nichols J.J. Mechanism of contact lens — related dry eye. *Contact Lens Spectrum*. 2007;Special Edition;14–20.
27. King-Smith P., Nichols J.J., Fink B.A., Braun R.J. Contributions of evaporation and other mechanism to tear film thinning and break-up. *Optom Vis Sci.* 2008;85(8):623–630. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318181ae60
28. Doughty M.J. Contact lens wear and the goblet cells of the human conjunctiva — A review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2011;34(4):157–163. DOI: 10.1016/j.clae.2011.04.004
29. Nichols J.J., Sinnott L.T. Tear film, contact lens and patient — related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest. Opthalmol. Vis Sci.* 2006;47:1319–1328. DOI: 10.1167/iovs.05-1392
30. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Влияние многолетнего ношения контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии. *Вестник офтальмологии.* 2008;124(6):25–29. [Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.B. Cornea condition according to a data confocal microscopy after a long time wearing of contact lenses. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2008;124(6):25–29 (In Russ.)].
31. Паштаев Н.П., Бодрова С.Г., Бородина Н.В. Изучение синдрома «сухого глаза» до и после проведения кераторефракционных операций у пациентов, длительно пользовавшихся мягкими контактными линзами. *Фундаментальные исследования*. 2009;7:31–36. [Pashtaev N.P., Bodrova S.G., N.V. Borodina N.B. Investigation of "Dry eye" syndrome before and after keratorefractive surgery in patients who previous a long time wearing of soft contact lenses. Fundamental research = *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2009;7:31–36 (In Russ.)].
32. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Митичкина Т.С. Оценка эффективности применения слезозаменителей при ношении контактных линз. *Офтальмологические ведомости*. 2011;IV(4):17–21. [Egorova G.B., Fedorov A.A., Mitichkina T.S. The efficiency estimation of tear substitutes use in symptomatic dry syndrome. Ophthalmology journal = *Oftalmologicheskiye vedomosti.* 2011;IV(4):17–21 (In Russ.)].
33. Arita R., Itoch K., Kuchiba A., Ymaguchi T., Amano S Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology.* 2009;116(3):379–384. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.012
34. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Алиева А.Э., Куренков В.В., Жемчугова А.В. Новая диагностическая методика комплексной оценки морфофункционального состояния мейбомиевых желез — биометрия мейбомиевых желез. *Офтальмология.* 2014;11(2):39–46. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Alieva A.E., Kurenkov V.V., Zhemchugova A.V. A novel method of complex evaluation of meibomian glands morphological and functional state. Ophthalmology = *Oftal'mologiya.* 2014;11(2):39–46 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095
35. Gilbard J.P., Rossi S.R., Gray K.L. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Ophthalmol.* 1986;102:505–507.
36. Майчук Н.В., Мушкова И.А. Скрининговые методы оценки гипоксической кератопатии в практике рефракционного хирурга. *Офтальмология.* 2016;13(3):169–177. [Maychuk N.V., Mushkova I.A. Screening methods for the hypoxic keratopathy evaluation in the refractive surgery. Ophthalmology = *Oftal'mologiya.* 2016;13(3):169–177 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095
37. Jones L. The lacrimal secretory system and its treatment. *Am J Ophthalmol.* 1966;62(1):47–60.
38. Кугоева Е.Э., Соколовский Г.А. К методике изучения базальной секреции слезы. *Вестник офтальмологии*. 1996;1:15–17. [Kugoyeva Ye.E., Sokolovskii G.A. Study method of bazal secretion tears. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 1996;1:15–17 (In Russ.)].
39. Lamberts D., Foster C., Pery H. Schirmer test after topic anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:1082–1085.
40. Oguz H., Yokoi N., Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea.* 2000;19:497–500.
41. Лобанова О.В. Золотарев А.В., Волобуев А.Н. Оптическая когерентная томография в диагностике и анализе патогенеза болезни «сухого глаза». *Современная оптометрия.* 2010;6:30–37. [Lobanova O.V., Zolotarev A.V., Volobuev A.N. Optical coherent tomography in diagnostics and analysis of «Dry eye» disease pathogenesis. Actual Optometry = *Sovremennaya optometriya*. 2010;6:30–37 (In Russ.)].
42. Norn M.S. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting — time. *Acta Ophthalmol* (Copenh). 1969;47:865–880.

43. Shimazaki J. Definition and criteria of dry eye. *Ganka.* 1995;37:765–770.
44. Hirji N., Patel S., Callander M. Human tear film pre-rupture phase time (TP-RPT)-a non-invasive technique for evaluating the pre-corneal tear film using novel keratometer mire. *Ophthaimic Physiol Opt.* 1989;9:139–142.
45. Lemp M.A., Bron A.J., Baudouin C., Benítez Del Castillo J.M., Geffen D., Tauber J., Foulks G.N., Pepose J.S., Sullivan B.D. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):792–798. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.10.032
46. Tomlinson A.S., Khanal K. Ramaesh, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309–4315. DOI: 10.1167/iovs.05-1504
47. TearLab Corporation. *Osmolarity system — user manual.* San Diego (USA): TearLab Corporation, 2012:1–20.
48. TFOS DEWS II Introduction. *The Ocular Surface.* 2017;15:269–275. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.005
49. Norn M.S. Semiquantitative interference study of fatty layer of precorneal film. *Acta Ophthalmol.* 1979;57:766–774.
50. King-Smith P.E., Fink B.A., Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci.* 1999;76:19–32.
51. Donald J.E. Surface phenomena of tear films. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1968;66:905–939.
52. Goto E., Tseng S.C. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:173–180. DOI: 10.1001/archopht.121.2.173
53. Егорова Г.Б., Новиков И.А., Митичкина Т.С. Совершенствование и оценка возможностей метода тиаскопии. *Вестник офтальмологии.* 2011;127(6):35–39. [Egorova G.B., Novikov I.A., Mitichkina T.S. Improvement and assessment of opportunities of a method of a tiaskopiya. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2011;127(6):35–40 (In Russ.)].
54. Feenstra R.P., Tseng S.C. Comparison of fluorescein and rose Bengal staining. *Ophthalmology*. 1992;99:605–617.
55. Kim J., Foulks G. Evaluation of the effect of lissamine green and rose Bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea.* 1999;18:328–332.
56. Nichols R.R., Nichols J.J., Mitchell G.L. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004;23:762–770.
57. Singh R. et al. Impression cytology of the ocular surface. *Br. J. of Ophthalmol.* 2005;89(7):1655–1659. DOI: 10.1136/bjo.2005.073916
58. Федоров А.А., Шерстнева Л.В. Клинико-цитологические параллели при воспалительных заболеваниях конъюнктивы. *Вестник офтальмологии.* 1997;113(1):33–36. [Fedorov A.A., Sherstneva L.V. Clinical and cytological parallels with conjunctival inflammational diseases. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 1997;113(1):33–36 (In Russ.)].
59. Benezra D. *Ocular surface inflammation: guidelines for diagnosis and treatment*. Panama: Highlights of Ophthalmology. 2003:199–205.
60. Jalbert I., Stapleton G., Papas E., et al. In vivo corneal microscopy of the human cornea. *Brit. J. Ophthlmol.* 2003;87:225–236. DOI: 10.1136/bjo.87.2.225
61. Yu C., Li Y., Wang Z., Jiang Y. Comparison of corneal nerve regeneration and dry eye condition after conventional LASIK and femtosecond-assisted LASIK. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. *Chinese Journal of Ophthalmology*. 2015;51(3):188–192.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Труфанов Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии роговицы
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4360-793X

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Суханова Елена Владимировна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела рефракционных нарушений
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Тюрина Анна Алексеевна
аспирант, отдел рефракционных нарушений
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2210-130X

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Trufanov Sergej V.
MD, leading research associate
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4360-793X

Research Institute of Eye Diseases
Sukhanova Elena V.
PhD, ophthalmologist of the refractive errors department
Rossolimo str., 11a, b, Moscow, 119021, Russian Federation

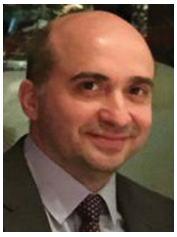
Research Institute of Eye Diseases
Tyurina Anna A.
postgraduate of the refractive errors department
Rossolimo str., 11a, b, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2210-130X

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-351-360

поступила 27.05.19
was received 27.05.19

Способ контроля циклоторсии глазного яблока при коррекции миопического астигматизма по технологии SMILE



Г.А. Гамидов[1] И.А. Мушкова[1] С.В. Костенев[1] А.А. Гамидов[2]

[1] ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127474, Российская Федерация

[2] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):351–360**

Цель: разработка эффективного и безопасного способа контроля циклоторсии для повышения клинико-функциональных результатов коррекции миопического астигматизма по технологии SMILE. **Пациенты и методы:** были сформированы 2 равнозначные группы пациентов с циклоторсией от ±5 градусов («Standard» и «Verion») по 30 человек (30 глаз) в каждой. Поправку с учетом циклоторсии проводили только в группе «Verion». Перед проведением лазерной рефракционной операции всем пациентам выполняли фоторегистрацию глаза для определения величины циклоторсии. С этой целью использовали навигационную систему «Verion» (Alcon, США). В группе «Verion» полученные данные с учетом поправки на циклоторсию, уточняющие положение осей астигматизма, вводили в программу фемтолазерной установки «Visumax» для окончательного расчета параметров вмешательства. В группе «Standard» расчет всех параметров операции проводили без дальнейшего учета циклоторсии. Далее выполнение операции проходило по стандартному протоколу. Через 3 месяца после операции всем пациентам определяли НКОЗ, МКОЗ, объективную рефракцию, рассчитывали индексы эффективности и безопасности, а также осуществляли векторный анализ роговичного астигматизма по Альпинсу. **Результаты:** среднее и стандартное отклонение циклоторсии в группах «Standard» и «Verion» составило 6,16 ± 1,31 и 6,30 ± 1,36 градуса соответственно ($p > 0,05$). Через 3 месяца в группах «Standard» и «Verion» отмечалась прибавка одной и более строк МКОЗ в 20 и 7 % соответственно. Индекс безопасности (послеоперационная МКОЗ/предоперационная МКОЗ) в обеих группах статистически значимо не отличался ($p > 0,05$). Предсказуемость сферического эквивалента в пределах ±0,5 дптр относительно целевой рефракции (эмметропия) в группе «Standard» и «Verion» составила 70 и 100 % соответственно. Предсказуемость цилиндрического компонента рефракции в пределах ±0,5 дптр относительно целевой рефракции (эмметропия) составила 40 и 90 % для групп «Standard» и «Verion» соответственно ($p < 0,05$), вектор различий — 1,01 ± 0,59 дптр в группе «Standard» и 0,64 ± 0,33 дптр в группе «Verion» ($p < 0,05$), индекс коррекции — 0,80 ± 0,43 в группе «Standard» и 0,99 ± 0,04 в группе «Verion» ($p < 0,05$). **Выводы:** предложенный способ учета циклоторсии с использованием навигационной системы «Verion» позволяет безопасно повысить эффективность и предсказуемость лазерной коррекции зрения при миопическом астигматизме по технологии SMILE, в связи с этим рекомендуется к применению у пациентов с циклоторсией от ±5 градусов и миопическим астигматизмом от –0,75 дптр.

Ключевые слова: SMILE, миопический астигматизм, циклоторсия, навигационная система «Verion», фемтосекундный лазер «Visumax», корректировка оси астигматизма, векторный анализ по Альпинсу

Для цитирования: Гамидов Г.А., Мушкова И.А., Костенев С.В., Гамидов А.А. Способ контроля циклоторсии глазного яблока при коррекции миопического астигматизма по технологии SMILE. *Офтальмология.* 2020;17(3):351–360. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-351-360

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Method of the Cyclotorsion Error Compensation for Myopic Astigmatism during SMILE Surgery

G.A. Gamidov[1], I.A. Mushkova[1], S.V. Kostenev[1], A.A. Gamidov[2]

[1] The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
59 A, Beskudnikovskiy blvd., Moscow, 127474, Russian Federation

[2] Research Institute of Eye Diseases,
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):351–360

Purpose: to develop an effective and safe method of cyclotorsion compensation, to improve the clinical and functional results of the of myopic astigmatism correction with SMILE surgery. **Patients and methods:** Two equivalent groups of 30 people (30 eyes) were formed with cyclotorsion from ±5 degrees («Standard» and «Verion»). The correction for cyclotorsion was carried out only in the «Verion» group. Before the laser-refraction surgery, all eyes were examined using «Verion» image guided system (Alcon, USA) to determine cyclotorsion. In the «Verion» group, the obtained cyclotorsion data was used to aligement the astigmatism axis by Introducing into the «Visumax» femtolaser system. Further, the operation was carried out according to the standard protocol. At 3 months after SMILE surgery, all patients were examined by a UDVA, CDVA, objective refraction. Furthermore, efficiency and safety, as well as vector analysis of corneal astigmatism according to Alpins were calculated indices at 3 months after surgery. **Results:** The mean and standard deviation of cyclotorsion of the «Standard» and «Verion» groups was 6.16 ± 1.31 D and 6.30 ± 1.36 degrees, respectively ($p > 0.05$). The increasement of 1 or more UDVA lines was noted at 20 % and 7 %, respectively after 3 months in the «Standard» and «Verion» groups. The safety index (postoperative UDVA / preoperative UDVA) in both groups was not statistically significantly different ($p > 0.05$). The predictability of the spherical equivalent within ±0.5 D relative to the target refraction (emmetropia) in the «Standard» and «Verion» groups was 70 % and 100 %, respectively. The predictability of the cylindrical component of refraction within ±0.5 D relative to the target refraction (emmetropia) was 40 % and 90 % for the «Standard» and «Verion» groups, respectively ($p < 0.05$). Difference vector was 1.01 ± 0.59 D in the group «Standard» and 0.64 ± 0.33 D in the «Verion» group ($p < 0.05$). Correction index was 0.80 ± 0.43 in the «Standard» group and 0.99 ± 0.04 in the «Verion» group ($p < 0.05$). **Conclusions:** Cyclotorsion compensation using the «Verion» image guided system is a safe method. It improves the efficiency and predictability of correction myopic astigmatism in patient undergoing to SMILE surgery. This method recommended for patients with cyclotorsion from ±5 degrees and myopic astigmatism from –0.75 D.

Keywords: SMILE, myopic astigmatism, cyclotorsion, «Verion» image guided system, femtosecond laser «Visumax», astigmatism axis alignment, Alpins vector analysis

For citation: Gamidov G.A., Mushkova I.A., Kostenev S. V., Gamidov A.A. Method of the Cyclotorsion Error Compensation for Myopic Astigmatism during SMILE Surgery. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):351–360. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-351-360

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, предоперационное обследование пациента является важным этапом, определяющим исход любого вмешательства, в том числе лазерной рефракционной операции. В настоящее время существуют различные исследования (авторефрактометрия, кератотопография, аберрометрия), позволяющие получать исчерпывающую информацию об оптических свойствах роговицы пациента, таких как кривизна, рефракция, положение главных осей и др. Результаты этих исследований позволяют с прецизионной точностью проводить расчеты для последующей лазерной кераторефракционной операции, что способствует получению конечного результата — повышению остроты зрения. Однако существуют факторы, влияющие на исход лазерной коррекции зрения, лежащие вне сферы оптических свойств роговицы. В процессе подготовки пациента к операции таким факторам уделяется, как правило, меньше внимания. Это ведет к погрешностям в процессе выполнения операции и снижению ее результативности. К одному из таких наиболее важных факторов можно отнести циклоторсию.

Циклоторсия — это вращение глазного яблока вокруг сагиттальной оси. Циклоторсия имеет две формы: статическую (при переходе положения тела человека из вертикального в горизонтальное) и динамическую (при движении глаза непосредственно во время лазерного воздействия) [1–5]. Результатом вращения глазного яблока является возникающее несоответствие между фактической осью глаза пациента на операционном столе и запланированной картой абляции, которая строится на основании данных диагностических исследований пациента в положении сидя.

В большинстве современных эксимерлазерных установок имеется автоматическая система слежения за движениями глаз (трекер), позволяющая в режиме онлайн компенсировать циклоторсию в процессе выполнения операций PRK и LASIK [6, 7]. В ходе различных научных исследований было доказано, что наличие трекера сводит к минимуму частоту недокоррекции и индуцирование

аберраций высокого порядка [8–10]. Однако наличие трекера не предусмотрено в фемтолазерной установке «VisuMax», с помощью которой выполняется операция SMILE. Уже проводились сравнительные исследования результатов коррекции миопического астигматизма по технологиям femto-LASIK и SMILE, в которых использование технологии femto-LASIK демонстрирует лучшие результаты. Авторы исследований пришли к выводу, что причиной неполного удовлетворения результатами является влияние циклоторсии. Невозможность определения циклоторсии при использовании фемтолазерной установки «VisuMax», с помощью которой выполняется операция SMILE, объясняется техническими характеристиками данного прибора [11–13].

В связи с отсутствием трекера в фемтолазерной установке «VisuMax» целью данного исследования явилась разработка эффективного и безопасного способа контроля циклоторсии для повышения клинико-функциональных результатов коррекции миопического астигматизма по технологии SMILE.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отдела рефракционной лазерной хирургии ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. Дизайн работы — открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование. Выборочная совокупность составила 60 пациентов (60 глаз). Для получения равнозначных групп всем пациентам проводили определение циклоторсии при помощи навигационной системы «Verion». Основным критерием, определявшим возможность включения пациентов в группы исследования, являлось наличие циклоторсии от ±5 градусов. Таким образом были сформированы 2 равнозначные группы («Standard» и «Verion») по 30 человек (30 глаз) в каждой. Поправку при расчетах параметров с учетом циклоторсии проводили только в группе «Verion».

Кроме того, учитывались следующие дополнительные критерии включения в группы: возраст 18–40 лет, сферический компонент от –2,0 до –10 дптр, астигматизм от –0,75 до –3,5 дптр, стабильная рефракция (т.е. изменение рефракции менее чем на –0,5 дптр за последние 12 месяцев), МКОЗ от 0,6 и выше.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: толщина роговицы менее 480 мкм, подозрение на скрытый кератоконус и прочие виды эктазий роговицы, наличие роговичных рубцов, сопутствующая ретинальная патология, выраженная патология слезной пленки (тест Ширмера не менее 10 мм), конъюнктивит любой этиологии, лечение системных заболеваний с использованием стероидных гормонов и иммунодепрессантов, беременность.

Перед проведением лазерной рефракционной операции всем пациентам выполняли полное офтальмологическое обследование, включавшее: определение НКОЗ и МКОЗ, авторефрактометрию (авторефрактометр KR-8900 Topcon, Япония), кератотопографию проекционного типа (TMS-4, Tomey, Япония), а также кератотопографию сканирующего типа («Pentacam» Oculus, Германия), фоторегистрацию глаза для определения циклоторсии («Verion» (Alcon, США)).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИКЛОТОРСИИ И ПРОВЕДЕНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Навигационная система «Verion» состоит из двух модулей: диагностического (рис. 1) и операционного (рис. 2). Измерение циклоторсии базируется на принципе предварительной фоторегистрации и последующего сопоставления изображений «опорных» структур глазного яблока (рисунок радужки, сосуды склеры) в горизонтальном и вертикальном положении тела пациента. С этой целью перед операцией на диагностическом модуле пациенту проводили фоторегистрацию глазных яблок в положении сидя, после этого фотоснимки



Рис. 1. Изображение диагностического модуля навигационной системы «Verion»

Fig. 1. Image of the diagnostic module of the «Verion» image guided system

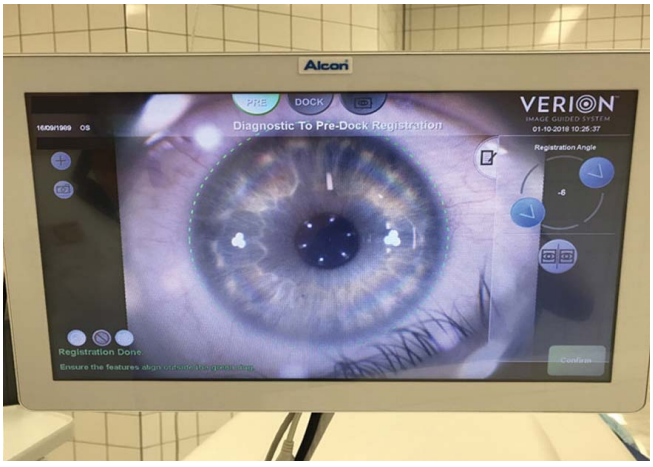


Рис. 2. Изображение операционного модуля навигационной системы «Verion»

Fig. 2. Image of the operational module of the «Verion» image guided system

передавались по сети в операционный модуль навигационной системы «Verion». Непосредственно перед операцией на операционном модуле в положении лежа пациенту проводили фоторегистрацию глазных яблок. После этого система «Verion» автоматически сравнивала фотоснимки и выдавала значение циклоторсии. В группе «Verion» с учетом поправки на циклоторсию полученные данные, уточняющие положение осей астигматизма, вводили в программу фемтолазерной установки «Visumax» для окончательного расчета параметров вмешательства. В группе «Standard» расчет всех параметров операции проводили без дальнейшего учета циклоторсии. Далее на этой же установке выполняли операцию по стандартному протоколу.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

На 1-е сутки после операции всем пациентам определяли НКОЗ, МКОЗ и объективную рефракцию. Те же исследования повторяли через 3 месяца после операции и вычисляли индексы эффективности и безопасности.

ВЕКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПО АЛЬПИНСУ

Через 3 месяца после операции был проведен векторный анализ роговичного астигматизма по Альпинсу. Графическое представление векторного анализа осуществлено при помощи компьютерной программы «AstigMATIC»[1]. В ходе векторного анализа оценивали 4 основных индекса: вектор целевого астигматизма (target-induced astigmatism (TIA)), вектор хирургически индуцированного астигматизма (surgically-induced astigmatism (SIA)), вектор различий (difference vector (DV)), индекс коррекции (Correction index (CI)). TIA — значение целевого астигматизма, на компенсацию которого направлено лечение. SIA — значение, которого удалось достигнуть в процессе операции (при идеальном раскладе вектор SIA должен быть равен вектору TIA). DV — разница между TIA и SIA (данный показатель характеризует успешность проведенной операции и в лучшем случае должен равняться нулю). Индекс CI в норме должен равняться 1 (значение индекса выше 1 говорит о гиперкоррекции, значение менее 1 указывает на неполную коррекцию аметропии).

[1] http://www.lasikmd.com/media/astigmatic — ссылка на приложение.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). Характер распределения данных определялся при помощи критерия Шапиро — Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в формате M ± SD, где M (Mean) — среднее арифметическое значение, SD (standard deviation) — стандартное отклонение. Данные с иным распределением представлены в формате Me (Q25; Q75), где Me (Median) — медиана, Q25, Q75 — нижний и верхний квартиль соответственно. Различия между группами оценивали методами параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения данных (*t*-критерий Стьюдента, *U*-критерий Манна — Уитни). Для сравнения данных, отличных от нормального распределения до и в различные сроки после операции, использовали критерий Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий χ^2. Статистическую достоверность различий в оцениваемых показателях признавали при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Краткая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1. Среднее и стандартное отклонение циклоторсии в группах «Standard и «Verion» составило 6,16 ± 1,31 и 6,30 ± 1,36 градуса соответственно. Статистически значимых различий между обеими группами выявлено не было ($p > 0,05$). Осложнений после операции не наблюдалось, у всех пациентов была достигнута целевая рефракция (эмметропия).

В таблице 2 представлены основные клинико-функциональные данные пациентов обеих групп до и через 3 месяца после операции. Как видно из таблицы 2, НКОЗ после операции на всех сроках наблюдения в обеих группах статистически значимо улучшилась ($p < 0,05$), однако индекс эффективности (послеоперационная НКОЗ/предоперационная МКОЗ) был выше в группе «Verion» ($p < 0,05$) (табл. 3, рис. 3А, В). Через 3 месяца в группах «Standard» и «Verion» отмечалось повышение МКОЗ на одну и более строк в 20 и 7 % случаев соответственно, при этом потери одной и более строк не наблюдалось (рис. 4А, В). Индекс безопасности

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristic of the patients

Параметр / Parameter	Контрольная группа / (Standard group)	Группа «Verion» / «Verion» group
Количество пациентов, *n* / Number of patients, *n*	30	30
Количество глаз, *n* / Number of eye, *n*	30	30
Пол / Sex	12 мужчин (male), 18 женщин (female)	9 мужчин (male), 21 женщин (female)
Возраст, лет / Age, years (M ± SD)	23,76 ± 6,90*	27,10 ± 6,80*
Циклоторсия, градусов / Cyclotorsion, degree (M ± SD)	6,16° ± 1,31° от ±5° до ±9°	6,30° ± 1,36° от ±5° до ±10°

Примечание: различия показателей носят статистически недостоверный характер, $p > 0,05$ (*U*-критерий Манна — Уитни, если не указано другое). * — критерий χ^2.
Note: the differences in the parameters carry the statistically unreliable nature of the pattern, $p > 0,05$ (Mann — Whitney U test, unless otherwise specified). * — chi-square test.

Таблица 2. Клинико-функциональные результаты операции SMILE с учетом и без учета циклоторсии до и через 3 месяца после операции

Table 2. Clinically functional outcomes of the SMILE surgery with and without cyclotorsion compensation before and 3 months after

Параметр Parameter		Me (Q 25; Q75)		
		контрольная группа / standard group (n = 30)	группа «Verion» / «Verion» group (n = 30)	p-value
До операции / Preoperative				
Острота зрения	НКОЗ (UDVA)/decimal	0,03 (0,03; 0,05)	0,03 (0,02; 0,04)	0,16
	МКОЗ (CDVA)/decimal	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	0,37
Общая рефракция	Сфера, дптр / Sphere, D	–5,50 (–6,75; –2,75), M ± Sd: –5,24 ± 2,43	–4,62 (–7,25; –3,75), M ± Sd: –5,19 ± 2,18	0,93*
	Цилиндр, дптр / Cylinder, D	–1,25 (–2,00; –1,00)	–1,37 (–2,50; –1,00)	0,68
	СЭ, дптр / SE, D	–5,68 (–7,25; –4,25), M ± Sd: –5,94 ± 2,59	–5,87 (–7,25; –4,25), M ± Sd: –5,95 ± 2,05	0,22*
Кератометрия	K_{max}, дптр / K_{max}, D	44,75 (43,75; 45,50), M ± Sd: 44,77 ± 1,42	44,25 (43,75; 45,00), M ± Sd: 44,21 ± 1,04	0,08*
	K_{min}, дптр / K_{min}, D	43,14 (42,25; 44,00), M ± Sd: 43,14 ± 1,61	42,87 (42,25; 43,25), M ± Sd: 42,73 ± 1,01	0,24*
	Роговичный цилиндр, дптр / Corneal Cylinder, D	–1,50 (–2,00; –1,25)	–1,50 (–2,00; –1,25)	0,97
3 месяца после операции / 3 months postoperative				
Острота зрения	НКОЗ (UDVA)/decimal	0,95 (0,80; 1;00)	1,00 (1,00; 1,00)	0,00
	МКОЗ (CDVA)/decimal	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	0,16
Общая рефракция	Сфера, дптр / Sphere, D	–0,25 (–0,50; 0,00)	–0,25 (–0,50; 0,00)	0,90
	Цилиндр, дптр / Cylinder, D	–0,75 (–1,00; –0,50)	–0,25 (–0,50; 0,00)	0,00
	СЭ, дптр / SE, D	–0,62 (–1,00; –0,25)	–0,50 (–0,62; 0,12)	0,11
Кератометрия	K_{max}, дптр / K_{max}, D	40,12 (38,50; 41,50), M ± Sd: 40,01 ± 1,96	39,62 (39,00; 40,50), M ± Sd: 39,47 ± 1,47	0,21*
	K_{min}, дптр / K_{min}, D	38,87 (37,75; 40,25), M ± Sd: 39,01 ± 1,88	39,25 (38,00; 39,50), M ± Sd: 38,81 ± 1,41	0,72*
	Роговичный цилиндр, дптр / Corneal Cylinder, D	–1,00 (–1,25; –0,75)	–0,50 (–1,00; –0,50)	0,00

Примечание: Сравнение между группами (*U*-критерий Манна — Уитни, если не указано другое); * — нормальное распределение данных, *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Различие данных до и после операции статистически достоверно ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона). НКОЗ — некорригированная острота зрения; МКОЗ — максимально корригированная острота зрения; СЭ — сферический эквивалент; K_{max} — максимальная кератометрия; K_{min} — минимальная кератометрия.
Note: Comparison between groups (Mann — Whitney *U*-test, unless otherwise speciied); * — normal data distribution, Student's *t*-test for independent samples. The difference in the data before and after the operation was statistically signiicant ($p < 0,05$, Wilcoxon test);
UDVA — uncorrected distance visual acuity; CDVA — corrected distance visual acuity; SE — spherical equivalent; K_{max} — maximum keratometry; K_{min} — minimum keratometry.

Таблица 3. Индексы эффективности и безопасности операции SMILE, проведенной с учетом и без учета циклоторсии (Me (Q25; Q75))

Table 3. The indices of the efficiency and safety of the SMILE surgery with and without cyclotorsion (Me (Q25; Q75))

Индекс / Index	Me (Q 25; Q75)		
	контрольная группа / standard group	группа «Verion» / «Verion» group	p-value*
Эффективность / Efficiency	1,0 (0,8; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,00
Безопасность / Safety	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,13

Примечание: * — сравнение между группами (*U*-критерий Манна — Уитни).
Note: * — comparison between groups (Mann — Whitney *U* test).

Таблица 4. Векторный анализ астигматизма (через 3 месяца)

Table 4. Vector analysis of astigmatism eyes (3 months postoperative)

Параметр Parameter	Среднее значение / Mean (M ± σ)		
	контрольная группа / standard group (n = 30)	группа «Verion» / «Verion» group (n = 30)	p-value*
TIA	1,64 ± 0,62	1,67 ± 0,66	0,97
SIA	1,35 ± 0,90	1,65 ± 0,67	0,14
DV	1,01 ± 0,59	0,64 ± 0,33	0,00
CI	0,80 ± 0,43	0,99 ± 0,04	0,00

Примечание: * — сравнение между группами (*U*-критерий Манна — Уитни). TIA — вектор целевого астигматизма. SIA — вектор хирургически индуцированного астигматизма. DV — вектор различий. CI — индекс коррекции.
Note: * — comparison between groups (Mann — Whitney *U* test). TIA — target-induced astigmatism. SIA — surgically-induced astigmatism. DV — difference vector. CI — correction index.

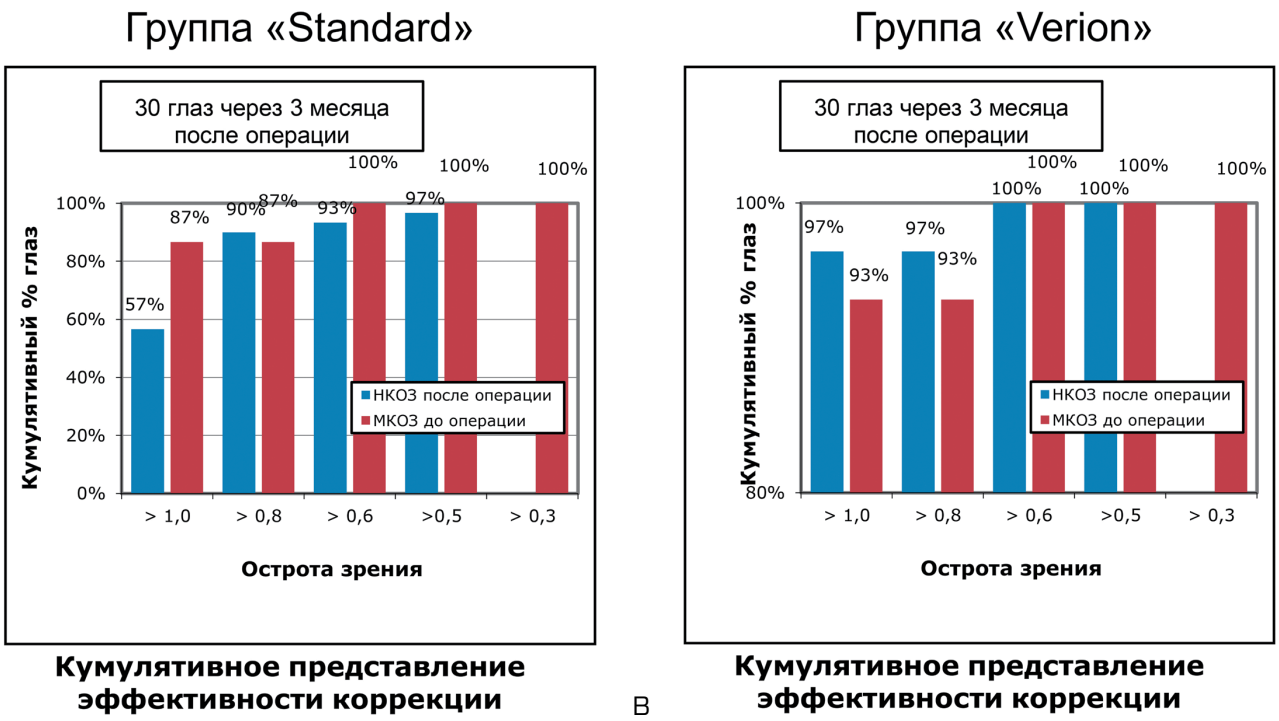


Рис. 3. Сравнение эффективности групп «Standard» (A) и «Verion» (B) после операции SMILE. На гистограммах НКОЗ через 3 месяца после операции и МКОЗ до операции в кумулятивном представлении

Fig. 3. Comparison of the efficacy «Standard» (A) and «Verion» (B) groups after SMILE surgery. The UDVA at the 3-month follow-up compared with the preoperative CDVA in cumulative of eyes

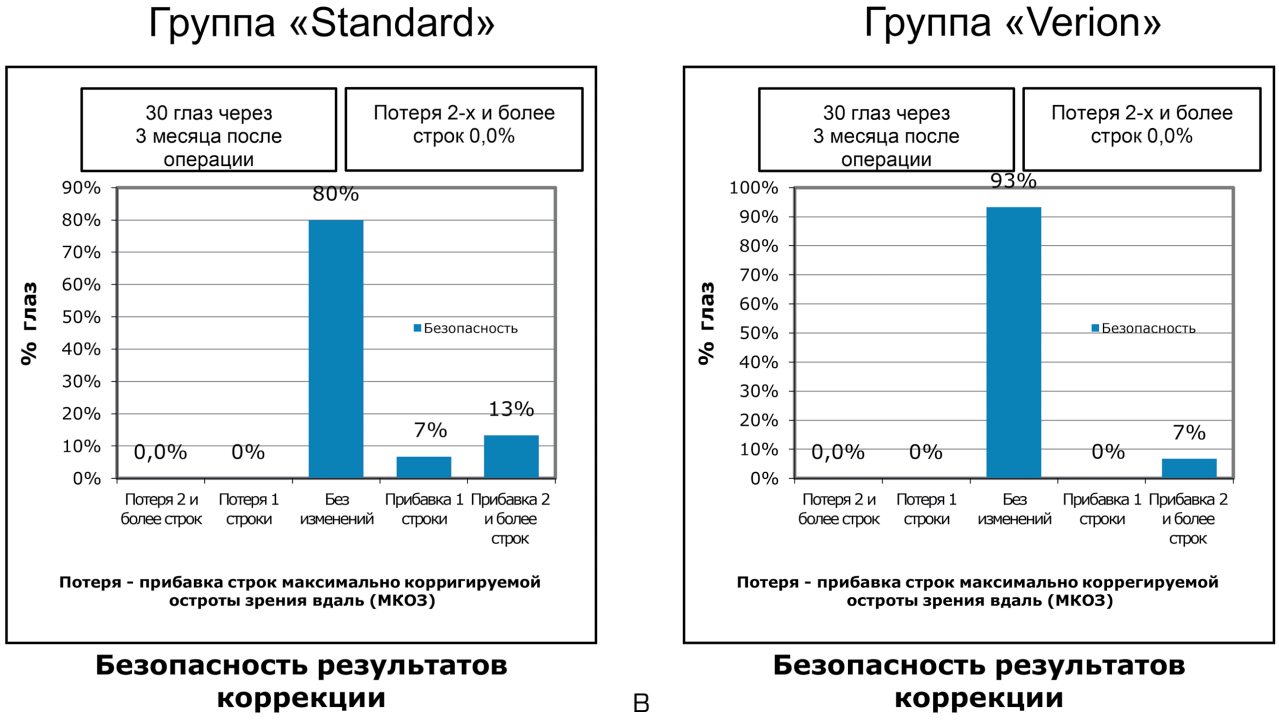


Рис. 4. Сравнение безопасности после операции SMILE. Прибавка/потеря строк МКОЗ в процентном соотношении через 3 месяца после операции SMILE в группах «Standard» (A) и «Verion» (B)

Fig. 4. Comparison of the safety after SMILE surgery. Percentage of astigmatic eyes in gain/loss of lines of CDVA 3 months after SMILE surgery in the «Standard» (A) and «Verion» (B) groups

(послеоперационная МКОЗ/предоперационная МКОЗ) в обеих группах статистически значимо не различался ($p > 0,05$) (табл. 3). Предсказуемость сферического эквивалента (СЭ) в пределах ±0,5 дптр относительно целевой рефракции (эмметропия) в группе «Standard» и «Verion» составила 70 и 100 % соответственно (рис. 5A, B). Предсказуемость цилиндрического компонента рефракции в пределах ±0,5 дптр относительно целевой рефракции (эмметропия) составила 40 и 90 % для групп «Standard» и «Verion» соответственно ($p < 0,05$) (рис. 6A, B).

Через 3 месяца, помимо стандартного анализа клинико-функциональных результатов, был проведен векторный анализ астигматизма по Альпинсу (табл. 4). Анализ показал, что вектор TIA в группах «Standard» и «Verion» статистически значимо не отличался и составлял 1,64 ± 0,62 и 1,67 ± 0,66 дптр соответственно ($p > 0,05$) (табл. 4). Вектор SIA составил 1,35 ± 0,90 дптр в группе «Standard» и 1,65 ± 0,67 дптр в группе «Verion» ($p > 0,05$). DV статистически значимо отличался ($p < 0,05$) и составил 1,01 ± 0,59 дптр в группе «Standard» и 0,64 ± 0,33 дптр в группе «Verion» (рис. 7A, B). CI составил 0,80 ± 0,43 в группе «Standard» и 0,99 ± 0,04 в группе «Verion» ($p < 0,05$) (рис. 8A, B).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что SMILE является эффективной и безопасной технологией лазерной коррекции зрения при миопическом астигматизме. Тем не менее все чаще появляются сообщения о проблеме неполной коррекции, что связано с циклоторсией [11–13]. Известно, что средние значения циклоторсии находятся в пределах 3–4 градусов [9, 14], но нередко могут превышать значения 10-ти градусов [14, 15], а иногда и более 20-ти [4]. По данным исследований Swami A. и соавт., циклоторсия величиной 4 градуса способна влиять на эффективность операции, снижая возможность полной коррекции на 14 %, а величиной 10 градусов — на 35 % [9]. Ранее уже изучали зависимость между циклоторсией и различными факторами, такими как пол, возраст, длительность абляции и т.д. Однако прямой зависимости между исследуемыми факторами не наблюдалось либо она имела место, но носила противоречивый характер [16, 17]. В связи с актуальностью проблемы, связанной с циклоторсией при использовании технологии SMILE, Ganesh S. и соавт. предложили способ корректировки циклоторсии путем разметки роговицы глаза пациента в сидячем положении непосредственно перед операцией. В процессе самой операции авторы сопоставляли метки на роговице с горизонтальной линией в окуляре микроскопа, тем самым компенсируя циклоторсию. В проведенном исследовании авторы получили положительные результаты и пришли к выводу, что данный способ эффективен, особенно при коррекции миопического астигматизма высокой степени методом SMILE [18].

Elizabeth P. и соавт. провели исследования по сравнению точности автоматической системы контроля

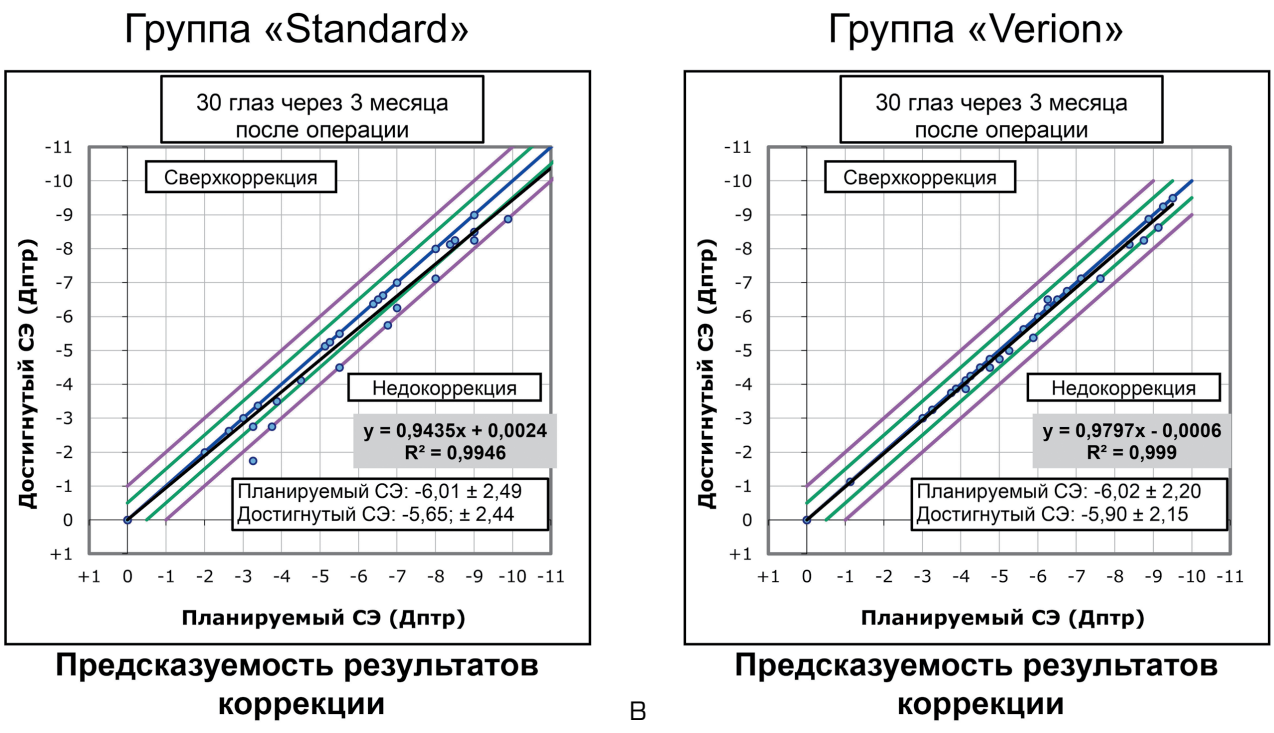


Рис. 5. Сравнение предсказуемости сфероэквивалента групп «Standard» (A) и «Verion» (B) через 3 месяца после операции SMILE

Fig. 5. Comparison of the predictability of spherical equivalent refraction with SMILE surgery at 3 month for «Standard» (A) and «Verion» (B) groups

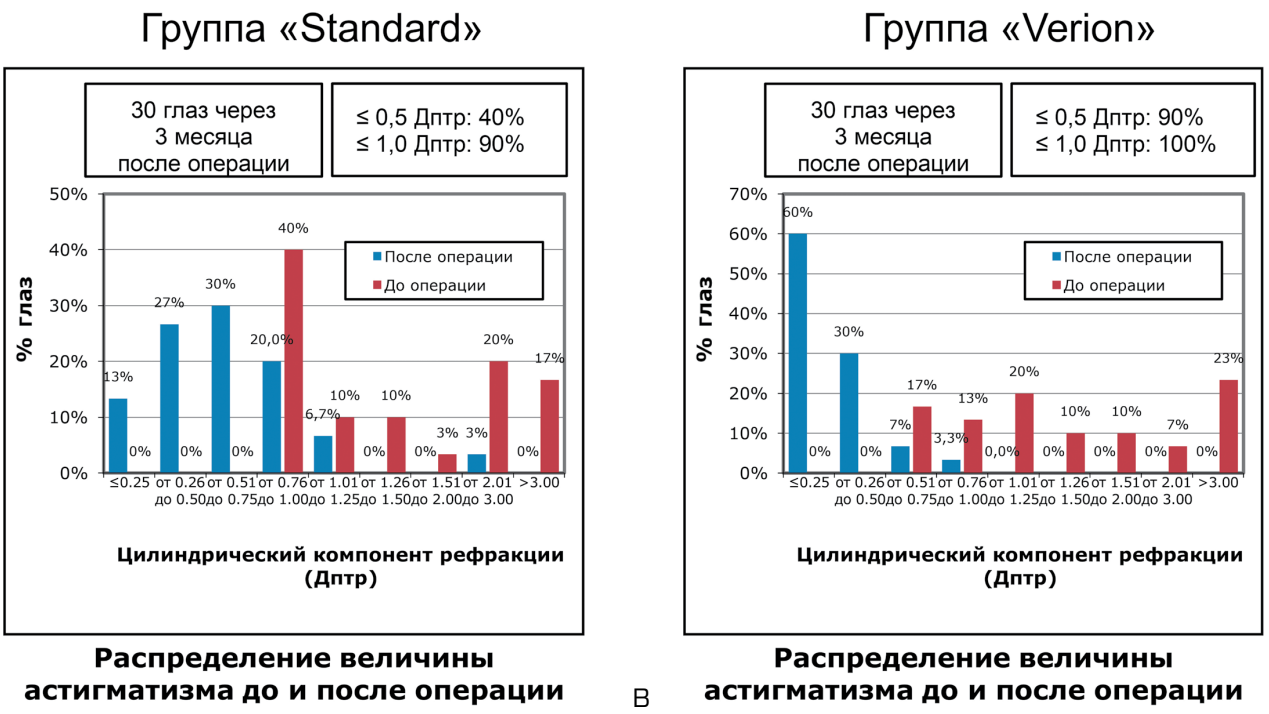


Рис. 6. Сравнение предсказуемости цилиндрического компонента рефракции в группах «Standard» (A) и «Verion» (B). Представлено в виде распределения цилиндрического компонента рефракции до и после операции

Fig. 6. Comparison of the predictability of cylindrical refraction for «Standard» (A) and «Verion» (B) groups. Distribution of postoperative cylindrical refraction before and after SMILE surgery

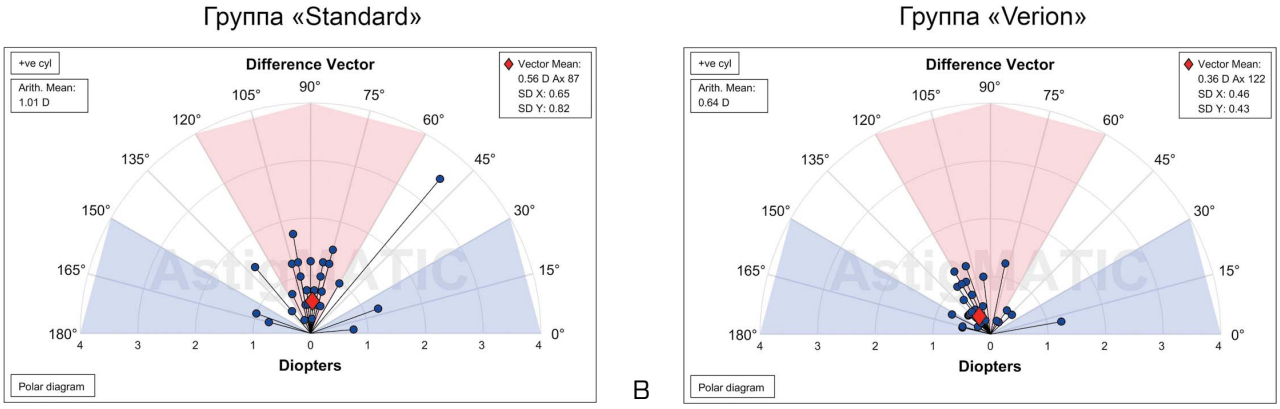


Рис. 7. Одноугловой полярный график для вектора различий. Среднее вектора обозначено красным ромбом. График демонстрирует остаточный роговичный астигматизм, его ось (если он не равен нулю) после операции SMILE

Fig 7. Single-angle polar plot for the difference vector. The vector mean is plotted as a red diamond. This graph shows the remaining corneal astigmatism magnitude and axis (if target is non-zero) after SMILE surgery

циклоторсии и ручной маркировки роговицы пациента. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий между двумя способами [19].

Однако, несмотря на простоту выполнения и эффективность предложенного способа, такой подход нельзя считать безопасным применительно к технологии SMILE. Это объясняется тем, что процесс выкраивания лентикулы сопровождается «докингом» (процесс стыковки контактного стекла фемтосекундного лазера и глаза пациента), после этого ротировать глаз для сопоставления с меткой в окуляре микроскопа не рекомендуется. Данное предписание регламентируется производителем фемтосекундного лазера «Visumax». Игнорирование указанных рекомендаций может привести к потере вакуума, что, в свою очередь, ведет к риску возникновения интраоперационных осложнений [20].

Предложенный способ компенсации циклоторсии при помощи навигационной системы «Verion» не предполагает ротацию контактного стекла и является безопасным с точки зрения возможного повреждения роговицы. Однако сравнительная оценка на основании

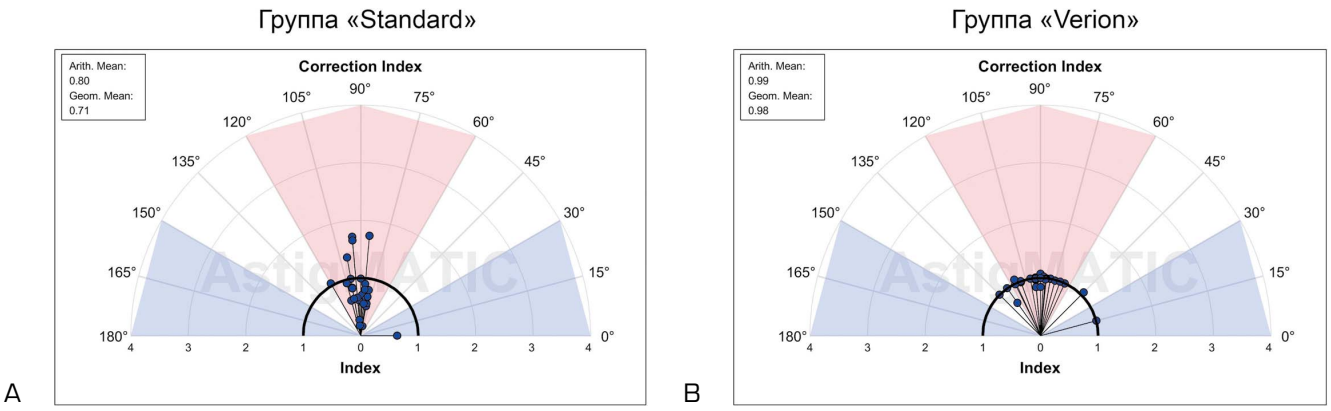


Рис. 8. Одноугловой полярный график для индекса коррекции. Среднее вектора обозначено красным ромбом. График демонстрирует сверх/недокоррекцию роговичной рефракции

Fig 8. Single-angle polar plot for the correction index. The vector mean is plotted as a red diamond. This graph shows the over-/undercorrection of corneal refraction

векторного анализа по Альпинсу показала, что предложенный способ является менее точным по сравнению со способом, предложенным Ganesh S. и соавт. Так, DV в группе «Verion» составил 0,64 ± 0,33 дптр, а по результатам исследований Ganesh S. и соавт. — 0,29 ± 0,28 дптр. Это объясняется тем, что величина циклоторсии является динамическим параметром (т.е. может меняться в небольшом диапазоне) после повторного изменения положения тела с вертикального на горизонтальное. Предложенный способ предполагает изменение положения тела пациента дважды — во время определения циклоторсии и во время проведения операции, что может вызывать, по нашим собственным наблюдениям, появление незначительной (в 1–2 градуса) погрешности. Однако, несмотря на это, данный способ позволяет определить величину циклоторсии и внести соответствующую поправку в расчеты параметров лазерного вмешательства, что в целом способствует статистически значимому повышению эффективности и предсказуемости проведенной по технологии SMILE операции без влияния на ее безопасность.

ВЫВОДЫ

Предложенный способ учета циклоторсии при помощи навигационной системы «Verion» позволяет безопасно повысить эффективность и предсказуемость лазерной коррекции зрения при миопическом астигматизме по технологии SMILE и в связи с этим рекомендуется к применению у пациентов с циклоторсией от ±5 градусов и миопическим астигматизмом от –0,75 дптр.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гамидов Г.А. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, статистическая обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций.
Мушкова И.А. — концепция и дизайн исследования, проведение операций, редактирование, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.
Костенев С.В. — редактирование, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания.
Гамидов А.А. — редактирование, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Febbraro J.L., Koch D.D., Khan H.N., Saad A., Gatinel D. Detection of static cyclotorsion and compensation for dynamic cyclotorsion in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1718–1723. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.05.019
2. Prickett A.L., Bui K., Hallak J. Cyclotorsional and non-cyclotorsional components of eye rotation observed from sitting to supine position. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:49–53. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-304975
3. Fea A.M., Sciandra L., Annetta F., Musso M., Dal Vecchio M., Grignolo F.M. Cyclotorsional eye movements during a simulated PRK procedure. *Eye (Lond).* 2006;20:764–768. DOI: 10.1038/sj.eye.6701994
4. Neuhann I.M., Lege B.A., Bauer M., Hassel J.M., Hilger A., Neuhann T.F. Static and dynamic rotational eye tracking during LASIK treatment of myopic astigmatism with the Zyoptix laser platform and Advanced Control Eye Tracker. *J Refract Surg.* 2010;26:17–27. DOI: 10.3928/1081597x-20101215-03
5. Narvaez J., Brucks M., Zimmerman G., Bekendam P., Bacon G., Schmid K. Intraoperative cyclorotation and pupil centroid shift during LASIK and PRK. *J Refract Surg.* 2012;28:353–357. DOI: 10.3928/1081597x-20120124-03
6. Wu F., Yang Y., Dougherty P.J. Contralateral comparison of wavefront-guided LASIK surgery with iris recognition versus without iris recognition using the MEL80 Excimer laser system. *Clin Exp Optom.* 2009;92:320–327. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2009.00362.x
7. Khalifa M., El-Kateb M., Shaheen M.S. Iris registration in wavefront-guided LASIK to correct mixed astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:433–437. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.11.039
8. Febbraro J.L., Koch D. Detection of static cyclotorsion and compensation for dynamic cyclotorsion in laser in situ keratomileusis, *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1718–1723. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.05.019
9. Swami A.U., Steinert R.F., Osborne W.E., White A.A. Rotational malposition during laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2002;133:561–562. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01401-5
10. Arba-Mosquera S., Merayo-Lloves J., de Ortueta D. Clinical effects of pure cyclotorsional errors during refractive surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4828–4836. DOI: 10.1167/iovs.08-1766
11. Khalifa M.A., Ghoneim A.M., Shaheen M.S., Piñero DP. Vector analysis of astigmatic changes after small incision lenticule extraction and wavefront guided laser in situ keratomileusis. *J Cataract RefractSurg.* 2017;43(6):819–824. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.03.033
12. Chan T.C., Ng A.L., Cheng G.P., Wang Z., Ye C., Woo V.C., Vector analysis of astigmatic correction after small-incision lenticule extraction and femtosecond-assisted LASIK for low to moderate myopic astigmatism. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:553–559. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307238
13. Zhang J., Wang Y., Chen X. Comparison of Moderate- to High-Astigmatism Corrections Using WaveFront-Guided Laser In Situ Keratomileusis and Small-Incision Lenticule Extraction. *Cornea.* 2016;35:523–530. DOI: 10.1097/ico.0000000000000782
14. Arba Mosquera S., Verma S. Effects of torsional movements in refractive procedures. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:1752–1766. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.07.017

15. Chang J. Cyclotorsion during laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:1720–1726. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.06.027
16. Shajari M., Buhren J., Kohnen T. Dynamic torsional misalignment of eyes during laser in-situ keratomileusis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:911–916. DOI: 10.1007/s00417-016-3309-y
17. Prakash G., Ashok Kumar D., Agarwal A., Jacob S., Sarvanan Y., Agarwal A. Predictive Factor Analysis for Successful Performance of Iris Recognition-Assisted Dynamic Rotational Eye Tracking during Laser In Situ Keratomileusis. American *Journal Of Ophthalmology.* 2010;149(2):229–237.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.08.021
18. Ganesh S., Brar S., Pawar A. Results of Intraoperative Manual Cyclotorsion Compensation for Myopic Astigmatism in Patients Undergoing Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *J Refract Surg.* 2017;33(8):506–512. DOI: 10.3928/1081597x-20170328-01
19. Shen E.P., Wei-Li Chen, Fung-Rong Hu. Manual limbal markings versus iris-registration software for correction of myopic astigmatism by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:431–436. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.10.030
20. Reinstein D., Archer T., Vida R., Carp G. Suction Stability Management in SMILE: Development of a Decision Tree for Managing Eye Movements and Suction Loss. *Journal Of Refractive Surgery*. 2018;34(12):809–816. DOI: 10.3928/1081597x-20181023-01

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гамидов Гаджимурад Абутрабович
аспирант отдела лазерной рефракционной хирургии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127474, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9588-4117

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мушкова Ирина Альфредовна
доктор медицинских наук, заведующая отделом лазерной рефракционной хирургии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127474, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0941-4974

ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Костенев Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127474, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Гамидов Алибек Абдулмуталимович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Gamidov Gadzhimurad A.
clinical postgraduate student of the department of refractive laser surgery
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127474, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9588-4117

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Mushkova Irina A.
MD, PhD, head of the department of refractive laser surgery
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127474, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0941-4974

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kostenev Sergej V.
MD, PhD, senior researcher of the department of refractive laser surgery
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127474, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Gamidov Alibek A.
MD, PhD, senior researcher of the department of laser technologies in ophthalmology
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-361-367

поступила 16.03.19
was received 16.03.19

Разработка алгоритма выбора метода хирургического лечения у пациентов с катарактой и астероидным гиалозом






С.А. Коротких[1] А.Г. Гринев[2] М.Б. Свиридова[3] А.М. Данилов[3]

[1] ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

[2] ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»
ул. Волгоградская, 185, Екатеринбург, 620102, Российская Федерация

[3] ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной клинический
психоневрологический госпиталь для ветеранов войн»
ул. Соболева, 25, г. Екатеринбург, 620036, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):361–367**

Метод факовитрэктомии может быть использован для хирургического лечения пациентов с катарактой и астероидным гиалозом. Тем не менее остается актуальным вопрос в выборе метода хирургического лечения с учетом полноты отслойки задней гиалоидной мембраны (ЗГМ). **Пациенты и методы.** В исследовании принимали участие 24 пациента (24 глаза) с катарактой и астероидным гиалозом. Средний возраст пациентов составил 72,9 года, из общего числа пациентов мужчин было 11, женщин — 13. Пред- и послеоперационная диагностика всех пациентов включала стандартные методы исследования, а также оптическую когерентную томографию с помощью прибора Cirrus™ HD-OCT 400, Carl Zeiss, Германия. Пред- и послеоперационную степень субъективной удовлетворенности оценивали при помощи валидизированного офтальмологического опросника Visual Function Qusetionnaire 14. Пациенты были разделены рандомизированно на 3 группы. В первой группе пациентам была выполнена факоэмульсификация катаракты с внутрикапсульной имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) и тотальная трехпортовая витрэктомия через плоскую часть цилиарного тела. Во второй группе пациентам была осуществлена факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ и субтотальная витрэктомия через задний капсулорексис. В третьей группе у пациентов проводили факоэмульсификаию катаракты с имплантацией ИОЛ без витрэктомии. Операции выполняли при помощи офтальмологических систем Infinity™ Vision System (Alcon, США) и Constellation® Vision System (Alcon, США). **Результаты.** В первые сутки после операции все пациенты отмечали улучшение остроты зрения и качества жизни, однако более существенное улучшение имело место у пациентов первой и второй групп. **Заключение.** Анализ результатов хирургического лечения, анкетированного опроса, предоперационной диагностики позволил разработать алгоритм выбора метода хирургического лечения пациентов с катарактой и астероидным гиалозом с учетом состояния ЗГМ.

Ключевые слова: астероидный гиалоз, катаракта, факовитрэктомия, качество жизни, задняя гиалоидная мембрана

Для цитирования: Коротких С.А., Гринев А.Г., Свиридова М.Б., Данилов А.М. Разработка алгоритма выбора метода хирургического лечения у пациентов с катарактой и астероидным гиалозом. *Офтальмология.* 2020;17(3):361–367. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-361-367

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Development of Algorithm of Surgical Treatment Choice in Patients with Cataract and Asteroid Hyalosis

S.A. Korotkikh[1], A.G. Grinev[2], M.B. Sviridova[3], A.M. Danilov[3]

[1] Ural State Medical University
Repina str., 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

[2] Sverdlovsk regional clinical hospital No. 1
Volgogradskaya str., 185, Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

[3] Sverdlovsk regional clinical psychoneurological hospital for veterans of wars
Soboleva str., 25, Yekaterinburg, 620036, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):361–367**

The method of phacovitrectomy can be used for surgical treatment of patients with cataract and asteroid hyalosis. However, there is still a topical question in the choice of surgical treatment taking into account the completeness of the posterior hyaloid membrane (PHM) detachment. **Patients and methods:** the study involved 24 patients (24 eyes) with cataract and asteroid hyalosis. The average age of patients was 72.9 years, out of the total number of men — 11, women — 13. Pre-and postoperative diagnosis of all patients included standard methods of investigation, as well as optical coherence tomography performed on the Cirrus HD-OCT 400, Carl Zeiss, Germany. Pre-and postoperative subjective satisfaction was assessed using a validated visual Function Qusetionnaire 14 ophthalmological questionnaire. Patients were divided into 3 groups. In the first group of patients, cataract phacoemulsification with posterior chamber lens implantation and total three-port vitrectomy through a flat part of the ciliary body were performed. In the second patients' group, cataract phacoemulsification with posterior chamber lens implantation and subtotal vitrectomy through posterior capsulorexis were performed. In the third group of patients, cataract phacoemulsification with posterior chamber lens implantation was performed. All operations were performed with the help of ophthalmic systems Infinity Vision System (Alcon, USA) and Constellation Vision System (Alcon, USA). **Results**: in the first day after the operation, all patients noted improvement in visual acuity and quality of life, but more significant improvement was noted in patients of the first and second groups. **Conclusion:** analysis of the results of surgical treatment, questionnaire survey, preoperative diagnosis allowed to develop an algorithm for choosing the method of surgical treatment in patients with cataract and asteroid hyalosis, taking into account the state of PHM.

Keywords: asteroid hyalosis, cataract, phacovitrectomy, quality of life, the posterior hyaloid membrane

For citation: Korotkikh S. A., Grinev A. G., Sviridova M. B., Danilov A. M. Development of Algorithm of Surgical Treatment Choice in Patients with Cataract and Asteroid Hyalosis. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):361–367. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-361-367

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность астероидного гиалоза, по различным данным, составляет в среднем 1 случай на 200 человек[1]. Частота возникновения астероидного гиалоза имеет прямую зависимость от возраста пациента. Так, по данным Beaver Dam Study, астероидный гиалоз был диагностирован в 0,2 % случаев в группе пациентов 43–54 года и в 2,9 % случаев в группе пациентов 75–86 лет [1]. В аналогичном исследовании Australian Blue Mountains Eye Study наблюдалось увеличение частоты встречаемости астероидного гиалоза с увеличением возраста пациентов от 0 % в группе 49–55 лет до 2,1 % в группе 75–97 лет [2].

Наличие катаракты и деструкции стекловидного тела предрасполагает к выполнению комбинированной операции — факоэмульсификации с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ) и субтотальной или тотальной витрэктомии. В последнее время в научной литературе появился термин, представляющий наименование для данных комбинированных операций — факовитрэктомия [3, 4].

В литературе описаны следующие методики выполнения факовитрэктомии: тотальная микроинвазивная витрэктомия с использованием трех портов 25 гейдж (Ga) и субтотальная витрэктомия, выполняемая через задний капсулорексис [5][2,3].

В настоящее время отсутствует единое мнение о целесообразности хирургического лечения пациентов с астероидным гиалозом, а именно, проведения витрэктомии, ее клинического значения, интра- и послеоперационных осложнениях [5, 6].

Из анализа литературных данных следует, что не все авторы проводили исследование макулярной зоны с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) до и после операции, между тем данный метод диагностики позволяет определиться с выбором техники выполнения предстоящей факовитрэктомии [5, 7].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование описывает 24 случая хирургического лечения катаракты и первичных помутнений в стекловидном теле, проведенных на базе первого офтальмологического отделения Свердловской

[1] Ophthalmology, A.A.o., Section 12: Retina and Vitreous. Basic and Clinical Science Course. 2014–2015: American Academy of Ophthalmology. P. 311–312.

[2] Патент RU 2304948, 27.08.2007. *Комарова М.Г.* Способ экстракции катаракты или прозрачного хрусталика глаза при миопии средней или высокой степени, деструкции стекловидного тела и его полной задней отслойке с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ).

[3] Патент RU 2071303, 2004. *Лыскин П.В., Захаров В.Д., Малюгин Б.Э., Письменская В.А.* Способ проведения субтотальной витрэктомии.

областной клинической больницы № 1 и офтальмологического отделения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн города Екатеринбурга в период с 2017 по 2018 год. Критериями исключения пациентов из исследования являлись заболевания переднего и заднего отрезка глаза, отслойка сетчатки, гемофтальм, препролиферативная и пролиферативная диабетическая ретинопатия. Таким образом, в исследование были включены 24 глаза 24 пациентов с диагностированной катарактой и кристаллическими отложениями в стекловидном теле с периодом наблюдения до 6 месяцев после операции. Из 24 пациентов 15 имели сопутствующие глазные заболевания, к которым относились возрастная макулярная дегенерация (ВМД) (сухая форма) — 4 пациента, открытоугольная Ia и IIa (медикаментозный режим) глаукома — 3 пациента, сахарный диабет (СД) II типа — 3 пациента, миопия I степени — 5 пациентов. Во всех случаях было проведено исследование по субъективной оценке зрительной функции при помощи стандартизированного валидизированного офтальмологического опросника Visual Function questionnaire (VF-14), а также получено письменное согласие на медицинское вмешательство.

Из 24 пациентов мужчин было 11, женщин — 13. Возраст пациентов варьировал от 67 до 83 лет, средний возраст — 72,9 года. Острота зрения при поступлении варьировала от 0,04 до 0,4, средний показатель остроты зрения до операции — 0,16. В рамках исследовательской работы все пациенты были разделены рандомизированно на 3 равнозначные группы по 8 пациентов в каждой группе.

Всем пациентам был проведен стандартный набор диагностических манипуляций, включавший визиометрию, тонометрию, офтальмоскопию, периметрию, биометрию с использованием A/B-сканирования (US-4000, Nidek, Япония), оптическую когерентную томографию (ОКТ) (Cirrus™ HD-OCT 400, Carl Zeiss, Германия). Диагностические процедуры были выполнены в предоперационный период и на 1–2-е сутки после операции.

Операцию выполняли при помощи офтальмологических систем Infinity™ Vision System (Alcon, США) и Constellation® Vision System (Alcon, США) по стандартизованным методикам (рис. 1).

I группа состояла из 5 мужчин и 3 женщин в возрасте от 67 до 81 года (средний возраст — 72,1 года), острота зрения от 0,04 до 0,3. Количество баллов по офтальмологическому опроснику VF-14 находилось в пределах от 2 до 35. Всем пациентам I группы была выполнена комбинированная хирургическая операция: факоэмульсификация катаракты с имплантацией заднекамерной ИОЛ с последующей тотальной 25Ga трехпортовой витрэктомией с удалением задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) через плоскую часть цилиарного тела.

II группа состояла из 4 мужчин и 4 женщин в возрасте от 67 от 83 лет (средний возраст — 73,7 года), острота зрения от 0,03 до 0,4. Сумма баллов по офтальмологическому опроснику VF-14 находилась в пределах от 3 до 45. Для пациентов II группы использовали другую методику комбинированного хирургического лечения: факоэмульсификация катаракты с имплантацией заднекамерной ИОЛ с последующей субтотальной витрэктомией через задний капсулорексис.

III группа состояла из 6 женщин и 2 мужчин в возрасте от 67 до 81 года (средний возраст — 72,9 года), острота зрения от 0,04 до 0,3. Сумма баллов по офтальмологическому опроснику VF-14 составляла от 2 до 39. В III группе пациентов была выполнена стандартная операция, факоэмульсификация катаракты с имплантацией заднекамерной ИОЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты хирургического лечения по группам представлены в таблице 1.

I группа. В 3 случаях в предоперационном периоде по данным ОКТ и B-сканирования определялась полная отслойка задней гиалоидной мембраны. После операции острота зрения — 1,0 без коррекции, макулярная зона по ОКТ без изменений.

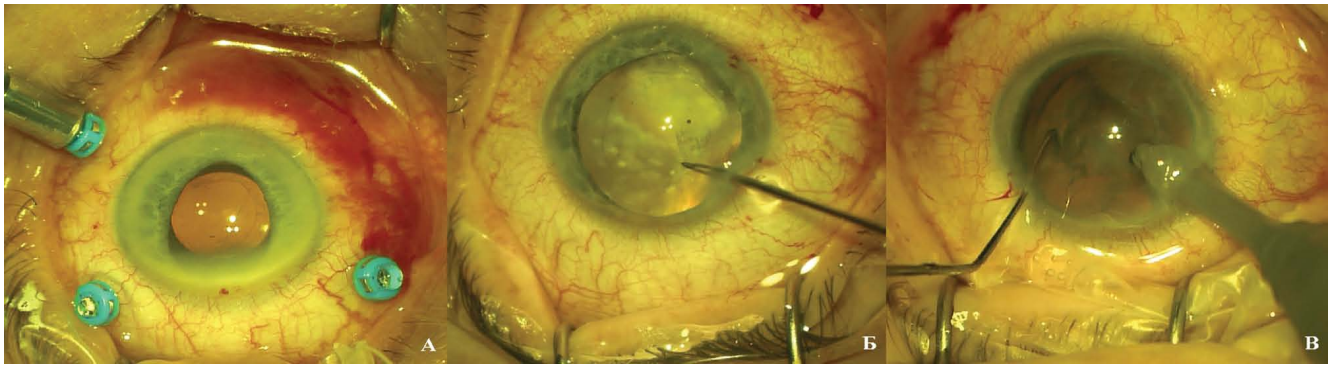


Рис. 1. Варианты выполнения хирургического вмешательства: А — тотальная трехпортовая 25 Ga витрэктомия; Б — субтотальная витрэктомия через задний капсулорексис, В — факоэмульсификация

Fig. 1. The embodiments of the surgical intervention: A — total three-port 25 Ga vitrectomy; Б — subtotal vitrectomy through the posterior capsulorhexis; B — phacoemulsification

Таблица 1. Пред- и послеоперационные показатели пациентов

Table 1. Pre-and postoperative parameters of patients

	№	Возраст Age	Сопутствующая офтальмологическая патология Accompanying ophthalmologist pathology	Острота зрения (до) Visual acquity (before)	Острота зрения (после) Visual acquity (after)	VF-14 (до) VF-14 (before)	VF-14 (после) VF-14 (after)
Группа I ФЭК + тотальная трехпортовая витрэктомия через плоскую часть цилиарного тела *Group I* Phaco + total three-port vitrectomy through a flat part of the ciliary body	1	69	СД II типа / Type 2 diabetes	0,15	0,9	21	100
	2	72	Миопия 1 ст. / Low myopia	0,1	0,7	18	95
	3	81	ВМД (сухая форма) / Early ARMD	0,04	0,6	2	93
	4	67	-	0,2	1,0	26	100
	5	69	Миопия 1 ст. / Low myopia	0,1	0,9	16	98
	6	71	-	0,3	1,0	31	100
	7	73	-	0,3	1,0	35	100
	8	75	О/у I а (к) глаукома / POAG	0,08	0,8	10	96
Среднее / Average		72,1		0,15	0,86	19,8	97,7
Группа II ФЭК + субтотальная витрэктомия через задний капсулорексис *Group II* Phaco + subtotal vitrectomy through posterior capsulorexis	1	68	-	0,3	1,0	37	97
	2	73	Миопия 1 ст. / Low myopia	0,15	0,9	19	94
	3	79	-	0,08	0,9	10	96
	4	83	ВМД (сухая форма) / Early ARMD	0,03	0,7	3	84
	5	71	О/у II а (к) глаукома / POAG	0,2	0,7	27	85
	6	67	-	0,4	1,0	45	96
	7	75	Миопия 1 ст. / Low myopia	0,08	0,6	11	80
	8	74	СД II типа / Type 2 diabetes	0,1	0,8	16	91
Среднее / Average		73,7		0,16	0,82	21	90,3
Группа III ФЭК *Group III* Phaco	1	68	-	0,3	0,8	37	92
	2	81	О/у II а (к) глаукома / POAG	0,08	0,7	12	87
	3	72	СД II типа / Type 2 diabetes	0,15	0,8	20	91
	4	73	-	0,2	0,8	28	94
	5	77	ВМД (сухая форма) / Early ARMD	0,04	0,6	2	77
	6	69	Миопия 1 ст. / Low myopia	0,15	0,7	19	88
	7	67	-	0,3	0,8	39	90
	8	76	ВМД (сухая форма) / Early ARMD	0,08	0,5	10	76
Среднее / Average		72,8		0,16	0,71	20,8	86,8

В 5 случаях в предоперационном периоде по данным ОКТ и В-сканирования определялась неполная отслойка задней гиалоидной мембраны различной протяженности в макулярной и парамакулярной зоне. После операции острота зрения составляла от 0,6 до 0,9 без коррекции, по данным ОКТ изменение макулярного интерфейса отмечалось в 1 случае.

Сумма баллов по офтальмологическому опроснику в группе I на вторые-третьи сутки после операции составляла от 93 до 100.

II группа. У 4 пациентов в предоперационном периоде по данным ОКТ и В-сканирования определялась полная отслойка задней гиалоидной мембраны. Острота зрения после операции — от 0,7 до 1,0 без коррекции, макулярная зона по ОКТ без изменений.

В 3 случаях по данным ОКТ и В-сканирования определялась неполная отслойка задней гиалоидной мембраны с фиксацией у диска зрительного нерва. Острота зрения после операции — от 0,6 до 0,9 без коррекции, макулярная зона по ОКТ без изменений.

В одном случае визуализация заднего отрезка по ОКТ была затруднена из-за непрозрачности оптических сред, в частности, интенсивного помутнения хрусталика. Острота зрения после операции — 0,9 без коррекции, макулярная зона по ОКТ без изменений.

Сумма баллов по офтальмологическому опроснику VF-14 в группе II на вторые сутки после операции составила от 80 до 97.

III группа. В данной группе пациентов витрэктомию не выполняли, однако всем пациентам группы было проведено ОКТ исследование и В-сканирование состояния задней гиалоидной мембраны. В 3 случаях определялось полное отслоение задней гиалоидной мембраны, в 3 случаях — неполное отслоение задней гиалоидной мембраны с фиксацией в парамакулярной зоне, в 2 случаях выполнено ОКТ исследование парного глаза, где в 1 случае

определилось полное отслоение задней гиалоидной мембраны, в 1 случае — неполное отслоение задней гиалоидной мембраны с фиксацией у диска зрительного нерва. После операции острота зрения находилась в пределах 0,5–0,8 без коррекции.

Сумма баллов по офтальмологическому опроснику VF-14 в группе III на вторые сутки после операции составляла от 76 до 94.

Во всех случаях интраоперационные осложнения отсутствовали. Послеоперационный период расценивали как ареактивный. Все пациенты субъективно отмечали улучшение зрения, зафиксировав субъективную оценку посредством офтальмологического опросника VF-14, и были выписаны на второй-третий день после операции.

В результате хирургического лечения пациентов с катарактой и кристаллическими отложениями в стекловидном теле были сопоставлены послеоперационные функциональные результаты (острота зрения) с субъективной оценкой пациентов посредством офтальмологического опросника VF-14.

В I группе острота зрения на момент выписки была от 0,6 до 1,0 (средний показатель 0,86), сумма баллов от 93 до 100 (средний показатель 97,75 балла).

Во II группе острота зрения на момент выписки — от 0,6 до 1,0 (средний показатель 0,82), сумма баллов от 80 до 97 (средний показатель 90,37 балла).

В III группе острота зрения на момент выписки — от 0,5 до 0,8 (средний показатель 0,71), сумма баллов от 76 до 94 (средний показатель 86,87 балла).

В I группе в одном случае после операции по данным ОКТ были обнаружены изменения макулярного профиля, что, по нашему предположению, является следствием удаления задней гиалоидной мембраны, фиксированной в макулярной области (рис. 2).

На пятом месяце наблюдения у 1 пациента из I группы по данным ОКТ была диагностирована эпиретинальная мембрана с изменением макулярного интерфейса и увеличением толщины сетчатки при снижении остроты зрения с 0,8 до 0,4.

На втором месяце наблюдения пациент из II группы предъявлял жалобы на «мелькающие мушки» перед оперированным глазом, острота зрения на момент обследования — 0,7 без коррекции. По данным В-сканирования визуализировалась неполная отслойка ЗГМ, по ОКТ определена фиксация ЗГМ в области диска зрительного нерва. Из-за настоятельной просьбы пациента через три месяца ему была проведена тотальная трехпортовая витрэктомия через плоскую часть цилиарного тела 25 Ga, в ходе которой была произведена индуцированная отслойка ЗГМ с последующим ее удалением. На 2-е сутки пациент был выписан, жалобы отсутствовали, острота зрения на момент выписки — 0,8 без коррекции.

Задняя гиалоидная мембрана (ЗГМ) стекловидного тела играет значительную роль в формировании макулярного интерфейса. Различные пациенты обладают относительно разной степенью прочности прикрепления ЗГМ к внутренней пограничной мембране (ВПМ) сетчатки. Частота отслойки задней гиалоидной мембраны зависит от возраста пациента и, согласно данным разных исследований, достигает 65 % у пациентов старше 65 лет [8–11].

Что касается вопроса о целесообразности проведения тотальной витрэктомии с удалением ЗГМ, то, с одной стороны, неполная отслойка ЗГМ с одной или несколькими точками фиксации является потенциально опасной в отношении формирования ретинальных разрывов. В связи с этим в случае неполной отслойки ЗГМ более благоприятным является перевод неполной отслойки ЗГМ в полную с последующим ее удалением[4]. С другой стороны, как показывает наш собственный опыт, после удаления ЗГМ изменяется макулярный профиль, то есть происходит повреждение ВПМ (рис. 2). Это, в свою очередь, может быть причиной формирования эпиретинальной мембраны.

Выполняя субтотальную витрэктомию через задний капсулорексис, мы сохраняем интактной ЗГМ и в какой-то степени устраняем тракционный компонент

[4] Захаров В.Д. Витреоретинальная хирургия. М., 2003. 180 с.

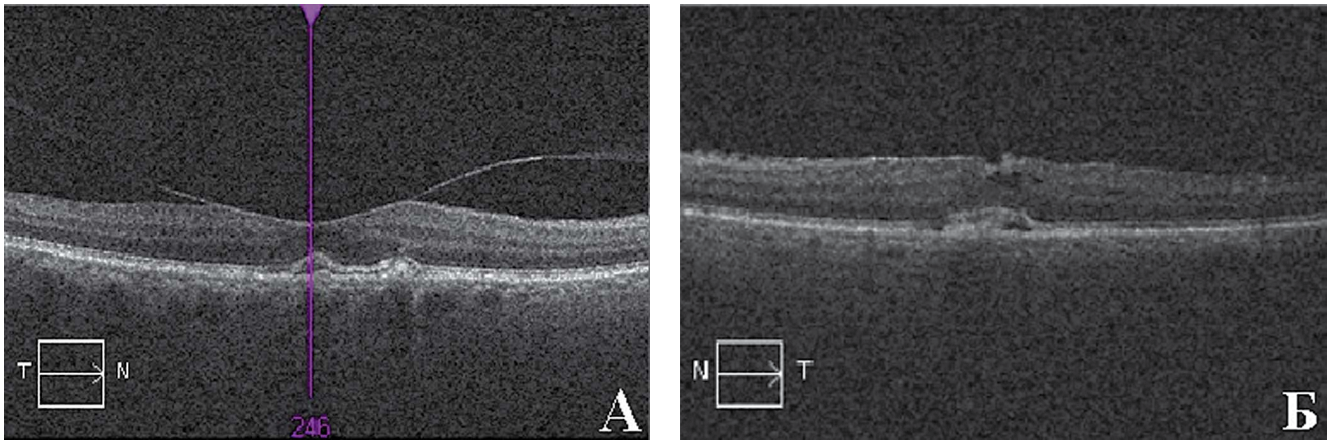


Рис. 2. ОКТ макулярной области до (А) и после (Б) операции

Fig. 2. OCT of the macular region before (A) and after (Б) surgery

в отношении точек фиксации. Незначительным недостатком в данном случае является наличие остатков астероидного гиалоза, что может быть причиной определенной неудовлетворенности у единичных пациентов. При наличии полной отслойки заднего гиалоида его интраоперационное удаление непринципиально.

Большой интерес в выборе тактики хирургического лечения представляет классификация отслойки задней гиалоидной мембраны, основанная на данных ОКТ [12]. В соответствии с данной классификацией выделяют 5 стадий отслойки ЗГМ: от ее отсутствия до полной задней отслойки.

Анализ результатов операций, а также предоперационных и послеоперационных диагностических процедур позволяет предположить возможный алгоритм выбора метода хирургического лечения пациентов с катарактой и кристаллическими отложениями в стекловидном теле.

Выбор методики хирургического лечения определяет наличие или отсутствие осложняющих факторов (нестабильность связочного аппарата хрусталика, анатомические особенности строения и т.д.), данные методов предоперационной диагностики (ОКТ, А/В-сканирование), техническое оснащение операционной (рис. 3).

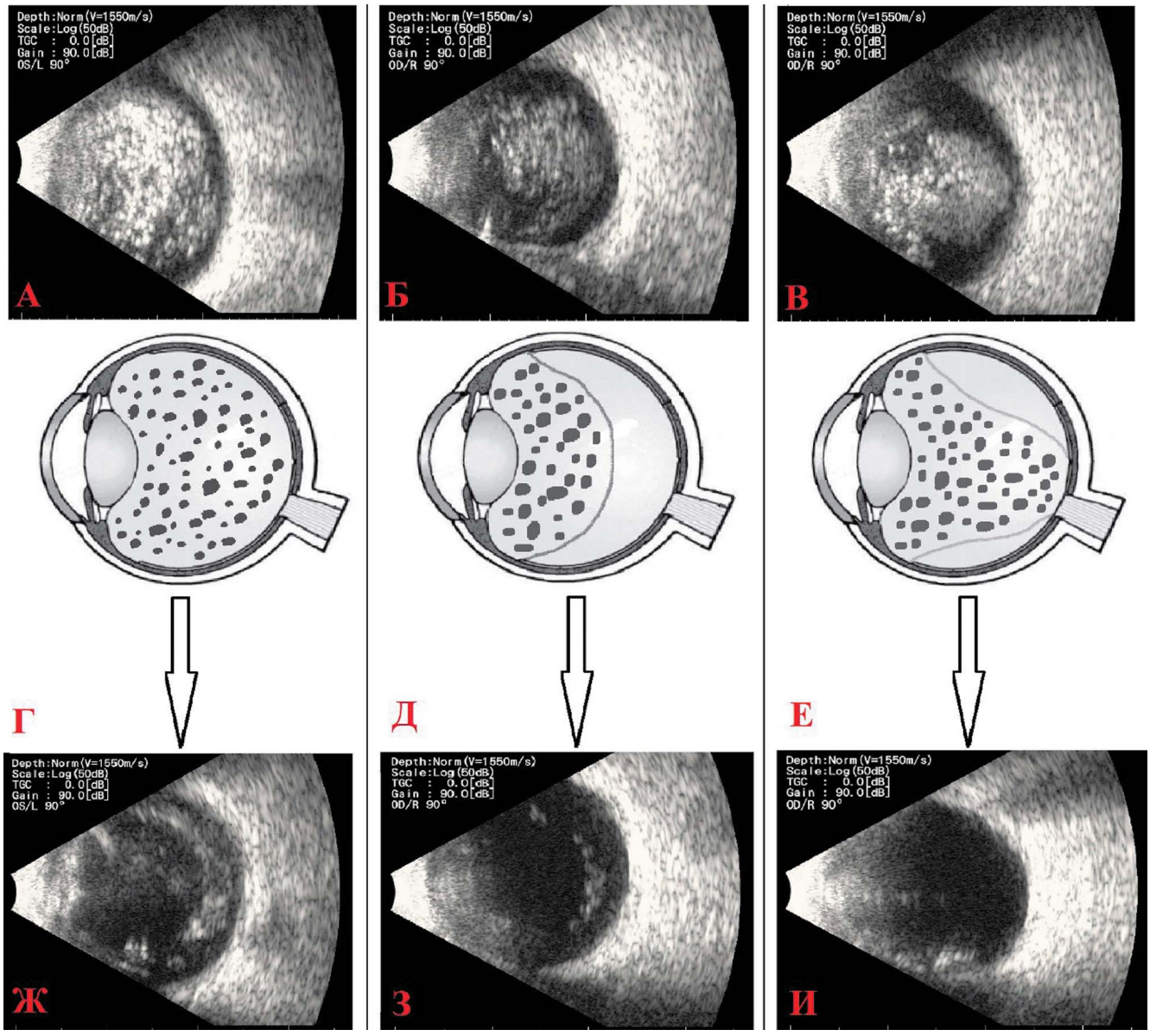


Рис. 3. Алгоритм выбора метода: А — В-скан полного прилегания ЗГМ до лечения; Б — В-скан полной отслойки ЗГМ до лечения; В — В-скан неполной отслойки ЗГМ с фиксацией до лечения; Г — схема полного прилегания ЗГМ; Д — схема полной отслойки ЗГМ; Е — схема неполной отслойки ЗГМ с фиксацией; Ж, З, И — В-скан после лечения

Fig. 3. The algorithm for selecting the method: A — B-scan of full fit of PHM before treatment; Б — B-scan of complete detachment of PHM before treatment; B — B-scan of incomplete detachment of PHM with fixation before treatment; Г — scheme of full fit of PHM; Д — scheme of complete detachment of PHM; E — scheme of incomplete detachment of PHM with fixation; Ж, З, И — B-scan after treatment

При полном прилегании ЗГМ (рис. 3А), а также при полной отслойке ЗГМ (рис. 3Б) возможно выполнение субтотальной витрэктомии через задний капсулорексис.

При неполной отслойке заднего гиалоида с фиксацией в центральной зоне возможно выполнение тотальной трехпортовой витрэктомии через плоскую часть цилиарного тела (рис. 3В).

Предоперационные диагностические исследования могут не предоставить исчерпывающую информацию о состоянии витреомакулярного интерфейса, например при существенном помутнении оптических сред. В таком случае целесообразно использовать субтотальную витрэктомию через задний капсулорексис как менее травматичный метод.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Коротких С.А. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования, критический пересмотр значимого интеллектуального содержания статьи;
Гринев А.Г. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных;
Свиридова М.Б. — сбор данных;
Данилов А.М. — сбор данных, написание статьи, оформление дизайна изображений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Asteroid hyalosis in a population: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2001;132(1):70–75. DOI: 10.1038/eye.2008.35
2. Mitchell P., Wang M.Y., Wang J.J. Asteroid hyalosis in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2003;10(5):331–335. DOI: 10.1076/opep.10.5.331.17324
3. Алпатов С.А. Комбинированная pars plana витрэктомия и факоэмульсификация: за и против. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;1(14):19–21. [Alpatov S.A. Combined pars plana vitrectomy and phacoemulsification: pros and cons. Modern technologies in ophthalmolog = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017;1(14):19–21 (In Russ.)].
4. Куликов В.С., Ширяев И.В., Михальченко Ю.Г. Факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ и витрэктомия как комбинированная процедура в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмологические ведомости*. 2009;2(1):24–27. [Kulikov V.S., Shiryaev I.V., Mikhal'chenko Yu.G. Phacoemulsification with IOL implantation and vitrectomy as a combined procedure in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2009;2(1):24–27 (In Russ.)].
5. Малышев А.В., Трубилин В.Н., Семыкин В.Д. Клиническая эффективность витрэктомии при выраженных деструктивных изменениях стекловидного тела. *Офтальмология*. 2015;12(3):71–76 [Malyshev A.V., Trubilin V.N., Semykin V.D. Clinical efficacy of vitrectomy when expressed destructive changes in the vitreous. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2015;12(3):71–76 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2015-3-71-76
6. Проничкин Д.В. Преимущества и недостатки одномоментной факовитрэктомии (обзор зарубежной литературы). *Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки*. 2017;22(4):708–713. [Pronichkin D.V. Advantages and disadvantages of simultaneous phacovitrectomy (review of foreign literature).). Tambov University Reports. Series Natural and technical sciences = *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2017;22(4):708–713 (In Russ.)]. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-4-708-713
7. Кожухов А.А. Факовитрэктомия в осложненных случаях. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;1:136–138. [Kozhukhov A.A. Phacovitrectomy in complicated cases. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017;1:136–138. (In Russ.)].
8. Бойко Э.В. Отслойка задней гиалоидной мембраны: понятие, распространенность, классификация, клиника и возможные причины. *Офтальмологические ведомости*. 2009;2(3):39. [Boiko E.V. Detachment of the posterior hyaloid membrane: concept, prevalence, classification, clinic and possible causes Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2009;2(3):39 (In Russ.)].
9. Jaffe N. *Vitreous traction in clinical ophthalmology.* St. Louis: C. V. Mosby Company; 1969. 310 p.
10. Takahashi M. Posterior Vitreous Detachment as aging process: Analysis of 1077 normal eyes. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol.*1982;36:1137–1141.
11. Фабрикантов О.Л., Шмыков А.В. Роль витреоретинального интерфейса в патогенезе отслойки сетчатки (обзор литературы). *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;4(153):280–283. [Fabrikantov O.L., Shmykov A.V. The role of the vitreoretinal interface in the pathogenesis of retinal detachment (literature review). Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;4(153):280–283 (In Russ.)].
12. Uchino E., Uemura A., Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by the optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119:1475–1479. DOI: 10.1001/archopht.119.10.1475

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Коротких Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»
Гринев Андрей Григорьевич
доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, заведующий отделением офтальмологии № 1
ул. Волгоградская, 185, Екатеринбург, 620102, Российская Федерация

ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн»
Свиридова Марина Борисовна
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог
ул. Соболева, 25, Екатеринбург, 620036, Российская Федерация

ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн»
Данилов Алексей Михайлович
аспирант кафедры офтальмологии УГМУ, врач-офтальмолог
ул. Соболева, 25, Екатеринбург, 620036, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Ural State Medical University, department of ophthalmology
Korotkikh Sergey A.
MD, Professor, head of the department of ophthalmology
Repina str., 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

Sverdlovsk regional clinical hospital № 1
Grinev Andrey G.
MD, Associate Professor, head of the first ophthalmological department
Volgogradskaya str., 185, Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

Sverdlovsk regional clinical psychoneurological hospital for veterans of wars
Sviridova Marina B.
PhD, assistant of the department of ophthalmology, ophthalmologist
Soboleva str., 25, Yekaterinburg, 620036, Russian Federation

Sverdlovsk regional clinical psychoneurological hospital for veterans of wars
Danilov Alexey M.
postgraduate the of ophthalmology department
Soboleva str., 25, Yekaterinburg, 620036, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-368-374

поступила 13.05.19
was received 13.05.19

Оперативное лечение ранее оперированных не закрывшихся макулярных разрывов





Р.Р. Файзрахманов Е.А. Ларина О.А. Павловский

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):368–374**

Среди лиц старше 60 лет наиболее часто встречаемой патологией, приводящей к снижению зрения, являются макулярные разрывы. Макулярный разрыв — это приобретенное заболевание, представляющее собой дефект фовеолярной части сетчатой оболочки глаза по всей толщине от внутренней пограничной мембраны до внешнего сегмента фоторецепторного слоя. Общепринятым методом лечения является оперативное вмешательство: микроинвазивная витрэктомия с проведением мембранопилинга в макулярной области. Существует ряд методик, повышающих эффективность оперативного лечения. Даже при успешно выполненном оперативном вмешательстве макулярные разрывы закрываются не всегда. **Цель работы** — разработка и оценка морфологических параметров центрального отдела сетчатки при использовании нового хирургического метода закрытия ранее оперированных макулярных разрывов с использованием свободного лоскута. **Пациенты и методы.** В данном исследовании приняли участие 40 пациентов (40 глаз), из них 28 женщин и 12 мужчин. Все пациенты ранее были прооперированы по поводу макулярного разрыва с отрицательным результатом. По технике ранее проведенного оперативного лечения пациенты были разделены на 3 исследуемые группы (с использованием PRP-массы, с применением технологии интровертного лоскута, с механическим сопоставлением краев разрыва). Основным методом исследования являлась оптическая когерентная томография. Все пациенты были прооперированы по оригинальной методике, целью которой было закрытие ранее оперированного ригидного макулярного разрыва с использованием свободного лоскута. **Результаты.** У пациентов 1-й и 3-й групп при повторном оперативном лечении дефект фоторецепторного компонента был нивелирован с помощью дополнительного расширения ранее сформированного макулорексиса, в отличие от пациентов 2-й группы, в которой использовался ранее сформированный лоскут внутренней пограничной мембраны. При анализе зависимости изменения остроты зрения от морфологических параметров макулярного разрыва после проведения первичного хирургического лечения выявлена обратная корреляционная зависимость — от диаметра макулярного разрыва по малому и большому радиусам. Наиболее высокая острота зрения после реоперации была достигнута у пациентов второй группы. **Выводы**. При проведении оперативного лечения и прогноза функциональных результатов необходимо учитывать первоначально использованную методику, диаметр макулярного разрыва по малому и большому радиусам, наличие послеоперационного отека в парафовеолярной зоне.

Ключевые слова: макулярный разрыв, ОКТ, витреоретинальная хирургия, свободный лоскут, реоперация

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Ларина Е.А., Павловский О.А. Оперативное лечение ранее не закрывшихся макулярных разрывов. *Офтальмология.* 2020;17(3):368–374. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-368-374

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Surgical Treatment of Previously Unclosed Macular Holes

R.R. Faizrakhmanov, E.A. Larina, O.A. Pavlovskii
National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):368–374**

Macular holes are the most often pathology leading to reduced vision among persons after 60 years. The macular hole is the acquired disease which is a defect of a foveola part of retina on all thickness from an internal limiting membrane to an external segment of a photoreceptor layer. The standard method of treatment is surgery method: a microinvasive vitrectomy with membrane peeling in macular area. There is a number of the techniques increasing efficiency of operative intervention. Even in case of successful surgical intervention macular holes are not always closed. **The purpose:** development and assessment of morphological parameters of the central retina with a new surgical method of closing earlier operated macula hole using a free flap. **Material and methods.** 40 patients (40 eyes, 28 women and 12 men) had participated in this study. All patients were operated about macular hole with negative anatomic result. By technology which were used earlier, patients were divided into 3 studied groups (with PRP mass using, with introverted flap using, with mechanical matching of edges of a hole). The main method of research was the optical coherent tomography. All patients were operated by an original technique. It's purpose was a closing of earlier operated rigid macular hole using a free flap. **Results.** The defect of a photoreceptor component was closed with an additional expansion of earlier created macular rexis in patients of the 1st and 3rd groups at reoperation. The earlier created flap of an internal limiting membrane was used in patients of the 2nd group. In the analysis of dependence of change of visual acuity from morphological parameters of a macular hole after primary surgical treatment the inverse correlation relation from diameter of a macular hole on small and big radiuses is revealed. The highest visual acuity after a reoperation was reached at patients of the second group. **Conclusions.** It is necessary to consider the technique which was used earlier, diameter of a macular hole on small and big radiuses, postoperative edema in a parafovea zone for planning the surgical treatment and a forecast of functional results.

Keywords: macular hole, OCT, vitreoretinal surgery, free flap, reoperation

For citation: Faizrakhmanov R.R., Larina E.A., Pavlovskii O.A. Surgical Treatment of Previously Unclosed Macular Holes. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):368–374. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-368-374

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных причин снижения центрального зрения является патология, связанная с анатомическим дефектом макулярной области. К данной патологии относятся нозологические формы, сопровождающиеся деструкцией фоторецепторного компонента. Среди лиц старше 60 лет наиболее часто встречаются макулярные разрывы (МР). Несмотря на высокий уровень диагностики данной патологии, применение микроинвазивной терапии, этиологический аспект МР остается неясным [1, 2], что определяет развитие различных векторов терапии. Макулярный разрыв — приобретенное состояние, представляющее собой дефект фовеолярной части сетчатой оболочки глаза по всей толщине от внутренней пограничной мембраны до внешнего сегмента фоторецепторного слоя. Возникновение сквозного МР приводит к постепенному необратимому прогрессирующему снижению остроты зрения [1, 2], а также к появлению метаморфопсий, что значительно снижает качество жизни пациентов.

Среди диагностических мероприятий наиболее ценной является методика оптической когерентной томографии (ОКТ). Данный метод, основанный на витальном лазерном сканировании центрального отдела сетчатки, определяет морфологическое послойное картирование ретинальной ткани с обнаружением не только морфологических параметров МР, но и реакцию хориокапиллярного компонента. Немаловажным моментом использования технологии ОКТ является то, что при диагностике патологического процесса итоговым сигналом является получение отраженного фотонного потока с разной глубины. При этом полный анализ изображения возможен только в случае снимка с единой глубиной сканирования. Для решения данного вопроса в системе современных приборов ОКТ используется программное обеспечение, позволяющее провести оцифровку сигналов, полученных с системы параметрического балансного детектора. Цифровая обработка сигнала включает спектральное масштабирование, цифровое преобразование данных интерферонометрии, удаление шумов и логарифмическое сжатие масштаба [3–6].

Основным методом лечения пациентов с МР является оперативное лечение, направленное на корректировку анатомического дефекта, что в перспективе определяет повышение зрительных функций. В настоящее время «золотым стандартом» лечения МР является проведение мини-инвазивной трехпортовой витрэктомии 25G и 27G с последующим прокрашиванием и удалением внутренней пограничной мембраны (ВПМ) для повышения мобильности сетчатки в макулярной области и проведением газовоздушной тампонады. Среди методов, которые используются в современной хирургии для закрытия макулярного дефекта, можно выделить три основных направления:

1) использование внутренней пограничной мембраны: свободный лоскут, флотирующий, интровертный;

2) механическое сопоставление краев макулярного дефекта;

3) использование веществ для адгезии краев макулярного дефекта (тромбоцитарная масса) [7].

Несомненно, оптимальной по срокам и перспективной по функциональным результатам является методика раннего оперативного лечения, направленная на устранение тракционного компонента со стороны витреомакулярного интерфейса. При проведении оперативного лечения всем пациентам проводят удаление ВПМ, в результате этого снижается воздействие плоскостных тракций [8–12]. Тем не менее даже при успешно выполненном оперативном вмешательстве и соблюдении пациентом рекомендаций относительно положения тела, данных ему в послеоперационном периоде, макулярные разрывы закрываются не всегда. В настоящее время представлено множество работ по изучению вопроса прогнозирования анатомического результата лечения МР [3, 13–15]. Известны способы прогнозирования, учитывающие длительность существования, диаметр МР, толщину сетчатки в фовеальной зоне [3, 15]. Тем не менее даже при учете всех предикторов данного патологического процесса частота отсутствия закрытия макулярных разрывов после витреоретинального вмешательства остается высокой [16].

В литературе описано несколько методов оперативного лечения ригидных макулярных разрывов после первичного оперативного лечения [16–19]. Один из них предлагает более широкое вскрытие ВПМ с латеральной стороны от макулы, образование лоскута ВПМ «на ножке» и закрытие им МР [17], другие — выкраивание «свободного лоскута» из остатков ВПМ [14, 16]. Также описан способ применения фрагмента задней или передней капсулы хрусталика для лечения ригидных МР [19]. Как известно, толщина ВПМ меняется от периферии к центру сетчатки. Так, в центральных отделах сетчатки она имеет четкую границу, неволокнистую структуру и наибольшую толщину, а в периферических отделах сетчатки ВПМ как таковая отсутствует [20], поэтому при ранее выполненном широком макулорексисе не всегда удается образовать цельный «свободный лоскут», тем более нужного диаметра, для полного покрытия МР. Помимо этого, «свободный лоскут» достаточно подвижен и требует дополнительных методов фиксации в проекции МР. В связи с этим разработка методологии оперативного лечения ранее оперированной МР является актуальной.

Цель работы — разработка и оценка морфологических параметров центрального отдела сетчатки при использовании нового хирургического метода закрытия ранее оперированного макулярного разрыва с использованием свободного лоскута.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании приняли участие 40 пациентов (40 глаз), из них женщин 28, мужчин — 12, средний возраст больных составил 67,0 ± 8,5 года. Продолжительность заболевания с момента появления характерных жалоб до момента обследования варьировала от 2 недель до 7 месяцев.

Всем пациентам ранее в сроки от 2 недель до 1 месяца после появления симптоматики в различных учреждениях офтальмологического профиля было проведено оперативное лечение по поводу макулярного разрыва с отрицательным результатом в виде отсутствия полного закрытия МР и сохранения дефекта фоторецепторного компонента. Согласно данным ретроспективного анализа было установлено, что всем пациентам ранее была выполнена трехпортовая витрэктомия 25G по стандартной технологии с использованием кругового пилинга ВПМ.

По технике ранее проведенного оперативного лечения пациенты были разделены на три исследуемые группы:

1-я группа (12 пациентов) — круговой пилинг ВПМ, использование плазмы, обогащенной тромбоцитами;

2-я группа (16 пациентов) — круговой пилинг ВПМ, использование интровертного лоскута;

3-я группа (12 пациентов) — круговой пилинг ВПМ, использование механического сближения краев макулярного разрыва.

Всем пациентам исследуемых групп было проведено оперативное лечение по оригинальной методике, целью которой было закрытие ранее оперированного ригидного МР с использованием свободного лоскута. Оперативное лечение было выполнено с помощью широкоугольной системы BIOM с применением трехпортового доступа и инструментов 25G. Интраоперационно был проведен анализ снимков ОКТ в режиме А-сканирования. Край ВПМ прокрашивали, при этом хорошо визуализировалась зона первичного мембранопилинга в макулярной области. Далее при помощи витреального пинцета сформировали единый свободный лоскут либо несколько микролоскутов («лепестков») ВПМ, которые под каплей перфторорганического соединения (ПФОС) были перенесены и уложены в проекции макулярного разрыва. Далее ПФОС удаляли при помощи аспирационной канюли с силиконовым наконечником, витреальную полость тампонировали силиконовым маслом.

Всем пациентам были проведены офтальмологические исследования, включая: визометрию, определение максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) с коррекцией по таблице Головина — Сивцева с применением стандартного набора стекол и кросс-цилиндра; биомикроскопию; офтальмоскопию с использованием асферических высокодиоптрийных линз 60, 78 дптр; ОКТ; фоторегистрацию глазного дна. Оптическую когерентную томографию центральной области сетчатки выполняли с помощью томографа Optovue RTVue, в режимах Line, Crossline. Исследуемые параметры оценивали по данным средней горизонтальной плоскости с захватом области исследования в 6 мм (6000 мкм), центром которой являлась фовеола. Регистрацию исследуемых параметров проводили с помощью программного обеспечения

томографа по автоматической дифференциации границ и анализу толщины зон сетчатки, объединяющих несколько слоев. Оценивали общую толщину сетчатки, а также толщину каждой послойной зоны в 21 точке заданной плоскости с шагом в 300 мкм в исследуемой и контрольной группе пациентов. Согласно данным определяли: максимальный диаметр макулярного разрыва (*maximum diameter of macular hole* — MHDmax), минимальный диаметр макулярного разрыва (*minimum diameter of macular hole* — MHDmin), зону отека (*edema zone* — EZ), высоту макулярного разрыва (*macular hole height* — MH height), высоту сетчатки в макуле за зоной отека (*macular height* — M height). Показатель EZ включал такие параметры, как расстояние от пигментного эпителия сетчатки до MHDmin (*distance from retinal pigment epithelium* — RPEd) и расстояние от витреальной полости до MHDmin (*distance from vitreal cavity* — VCd).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Результаты описательной статистики представлены в виде M ± σ, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 97 % пациентов исследуемых групп при поступлении присутствовали жалобы на появление «темного пятна» перед пораженным глазом, метаморфопсии. По функциональным параметрам была выявлена тенденция к снижению остроты зрения после первичной операции до 0,2 ± 0,08 (до оперативного лечения — 0,3 ± 0,17).

При проведении ретроспективного анализа морфологических параметров МР было установлено, что перед проведением первичного хирургического вмешательства в 60 % случаев разрывы были клапанными с наличием тракционного компонента со стороны гиалоида, в 40 % — дырчатыми. После первичного оперативного вмешательства у всех пациентов наблюдался дырчатый дефект центрального отдела сетчатки (рис. 1).

Из таблицы 1 следует, что по данным ОКТ в зависимости от первичной методики оперативного лечения МР морфофункциональные параметры были различны.

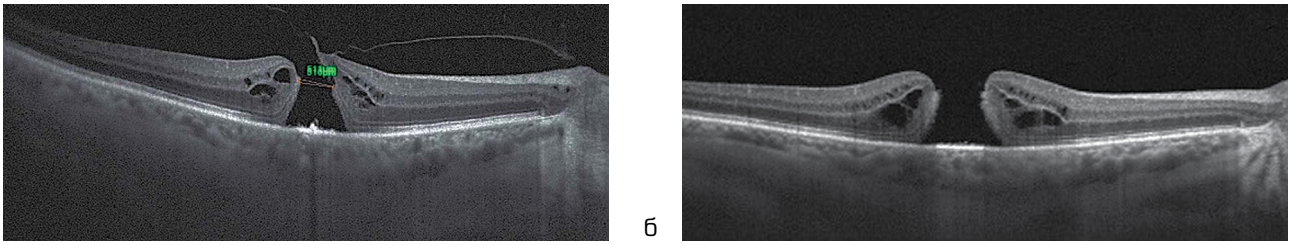
При проведении оперативного лечения по предложенной методике наиболее сложно проходило отделение свободного лоскута ВПМ в 3-й группе. У пациентов 2-й группы в 73 % визуализировался лоскут ВПМ, сформированный при первичном оперативном лечении, что ускоряло время проведения оперативного лечения и обеспечивало тампонаду макулярного разрыва данным участком ВПМ. Основным фактором возможности тампонады МР являлось расстояние от формирования свободного лоскута до ригидного разрыва. Вторым фактором успешной тампонады являлся объем использованного ПФОС. При перекрытии ПФОС отделенного лоскута перенос осуществлялся в однородной среде, что обеспечивало адекватную тампонаду МР. При недостаточном перекрытии края макулорексиса сформированные лоскуты визуализировались лучше, но перенос в зону разрыва был затруднен, что сопровождалось адгезией ВПМ на бранши пинцета при переходе раздела сред. Тем не менее у всех пациентов удалось добиться интраоперационного закрытия МР. Острота зрения у пациентов всех групп изменялась при динамическом наблюдении. В таблице 2

Таблица 1. Морфофункциональные параметры сетчатки до оперативного лечения (M ± σ, *n* = 40)

Table 1. Morphological and functional parameters of the retina before surgical treatment (M ± σ, *n* = 40)

Показатель / Indicator	Группа / Group		
	1-я / 1	2-я / 2	3-я / 3
Количество пациентов / Number of patients	12	16	12
МКОЗ / Maximum corrected visual acuity	0,20 ± 0,05	0,10 ± 0,09	0,10 ± 0,03
MHDmin, мкм / MHDmin, μm	212 ± 22	206 ± 60	448 ± 120
MHDmax, мкм / MHDmax, μm	917 ± 123	702 ± 132	1004 ± 140
EZ*, мкм / EZ*, μm	951 ± 105	877 ± 165	860 ± 171
MH height, мкм / MH height, μm	469 ± 90	449 ± 44	432 ± 48
RPEd, мкм / RPEd, μm	212 ± 22	258 ± 45	260 ± 16
VCd, мкм / VCd, μm	151 ± 15	199 ± 16	205 ± 20

Примечание: * — расстояние от края разрыва до зоны неизмененной сетчатки.
Note: * — distance from the edge of the gap to the zone of unchanged retina.



а б

Рис. 1. Данные оптической когерентной томографии пациента Л. после первичного оперативного лечения

Fig. 1. Optical coherence tomography data of patient L after primary surgical treatment

Примечание: визуализируется переход клапанного макулярного разрыва в дырчатый после первичного оперативного лечения; а — данные до оперативного лечения, б — данные после первичной операции
Note: the transition of the valve macular rupture into the hole after the initial surgical treatment is visualized; a — data before surgical treatment, б — data after the primary operation.

Таблица 2. Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов 1-й группы после оперативного лечения (M ± σ, *n* = 12)

Table 2. Dynamics of patients eye morphofunctional parameters of the 1st group after surgical treatment (M ± σ, *n* = 12)

Показатель Indicator	До лечения Before treatment	Через 14 дней после операции After 14 days after operation	Через 30 дней после операции After 30 days after operation
МКОЗ / Maximum corrected visual acuity	0,20 ± 0,05	0,30 ± 0,08	0,40 ± 0,05*
МН height, мкм / MH height, μm	469 ± 90	203 ± 58*	193 ± 38*
М height, мкм / M height, μm	251 ± 42	266 ± 53	252 ± 23
Внутриглазное давление, мм рт. ст. / Intraocular pressure, mmHg	19,6 ± 3,6	18,1 ± 3,8	18,3 ± 3,7

Примечание: здесь и далее * — $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения. МН height-t соответствует толщине сетчатке в фовеоле в послеоперационном периоде.
Note: hereinafter * — $p < 0.05$ compared with the data before treatment. MH height-t corresponds to the thickness of the retina in the foveol in the postoperative period.

Таблица 3. Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов 2-й группы после оперативного лечения (M ± σ, *n* = 16)

Table 3. Dynamics of patients eye morphofunctional parameters of the 2nd group after surgical treatment (M ± σ, *n* = 16)

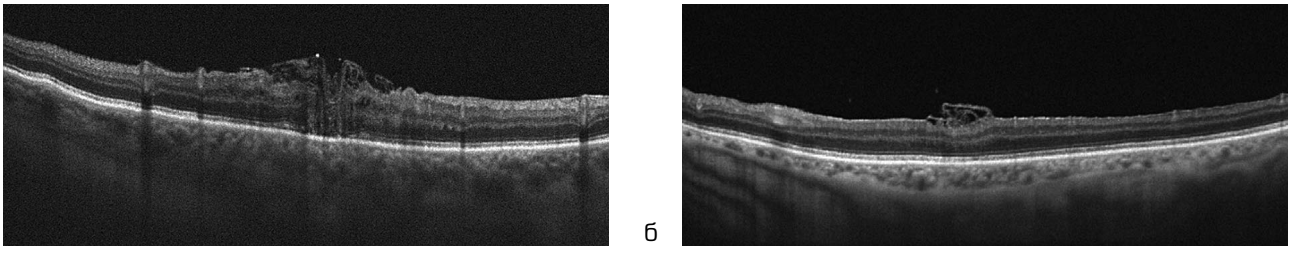
Показатель Indicator	До лечения Before treatment	Через 14 дней после операции After 14 days after operation	Через 30 дней после операции After 30 days after operation
МКОЗ / Maximum corrected visual acuity	0,10 ± 0,09	0,30 ± 0,13	0,50 ± 0,12*
МН height, мкм / MH height, μm	449 ± 44	242 ± 41*	209 ± 32*
М height, мкм / M height, μm	249 ± 54	274 ± 49	259 ± 58
Внутриглазное давление, мм рт. ст. / Intraocular pressure, mmHg	19,3 ± 3,2	17,2 ± 2,7	17,5 ± 2,9

представлены морфофункциональные показатели пациентов 1-й группы, которые изменились в сравнении с данными до оперативного лечения.

При динамическом наблюдении выявлена положительная динамика изменения морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки (рис. 2). В частности, МКОЗ через 2 недели после оперативного лечения увеличилась в 1,5 раза, через 4 недели — в 2 раза ($p = 0,039$), что свидетельствует об активации фовеолярного участка. Данная тенденция определяется полным закрытием макулярного разрыва и сопоставлением его краев. Наиболее важным показателем является изменение морфологических параметров по данным ОКТ. При использовании плазмы, обогащенной тромбоцитами, при первичном оперативном лечении элевация краев не закрывшегося МР до 469 ± 90 мкм определила закрытие дефекта сетчатки с последующей депрессией данного показателя в 2,31 раза через 2 недели после повторного оперативного лечения ($p = 0,041$) с сохранением показателя МН height в течение месяца ($p = 0,034$ в сравнении с данными до оперативного вмешательства).

При использовании данной методики у пациентов 2-й группы получены более высокие функциональные результаты, что указано в таблице 3.

Острота зрения через 2 недели после оперативного лечения повысилась в 3 раза, через 4 — в 5 раз в сравнении с данным показателем до оперативного лечения ($p = 0,043$). Подобный функциональный результат обусловлен особенностью первичного оперативного лечения — использованием интровертного лоскута. Данная методология определяет возможность использования ранее сформированного флэпа, что уменьшает травматическое воздействие на сетчатку и исключает необходимость формирования дополнительного лепестка ВПМ. При динамическом наблюдении в фовеа обнаружено нивелирование остаточного послеоперационного отека в 1,86 раза ($p = 0,027$). Наиболее важным с точки зрения низкого травматизма данной методики у пациентов с ранее сформированным интровертным лоскутом является факт депрессии толщины макулярной области в парафовеа до показателей варианта нормы (рис. 3).



а б

Рис. 2. Данные оптической когерентной томографии пациентки 1-й группы

Fig. 2. Data of optical coherence tomography of the patient of the first group

Примечание: а — данные ОКТ через 14 дней после оперативного лечения; б — данные ОКТ через 30 дней после оперативного лечения.
Note: a — OCT data 14 days after surgical treatment; б — OCT data 30 days after surgical treatment.

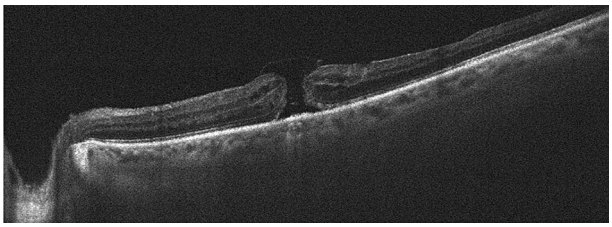
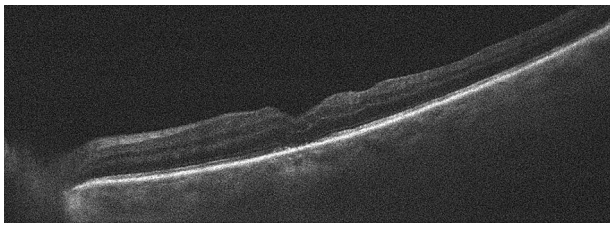
а  б 

Рис. 3. Данные оптической когерентной томографии пациентки Р. 2-й группы

Fig. 3. Data of optical coherence tomography of the patient 3. of the second group

Примечание: а — данные ОКТ до оперативного лечения; б — данные ОКТ через 30 дней после оперативного лечения.
Note: a — OCT data before surgical treatment; b — OCT data 30 days after surgical treatment.

Таблица 4. Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов 3-й группы после оперативного лечения (M ± σ, *n* = 12)

Table 4. Dynamics of patients eye morphofunctional parameters of the 3d group after surgical treatment (M ± σ, *n* = 12)

Показатель Indicator	До лечения Before treatment	Через 14 дней после операции After 14 days after operation	Через 30 дней после операции After 30 days after operation
МКОЗ / Maximum corrected visual acuity	0,10 ± 0,03	0,10 ± 0,08	0,20 ± 0,14
МН height, мкм / MH height, μm	432 ± 48	313 ± 84*	239 ± 55*
М height, мкм / M height, μm	232 ± 48	257 ± 72	255 ± 46
Внутриглазное давление, мм рт. ст. / Intraocular pressure, mmHg	17,5 ± 2,8	15,8 ± 3,6	16,6 ± 3,1

В 3-й группе было использовано механическое сближение краев макулярного разрыва после повторного оперативного лечения и полного закрытия дефекта сетчатки, при этом были получены низкие функциональные результаты (табл. 4).

У пациентов 3-й группы острота зрения через 4 недели после оперативного лечения повысились в 2 раза, что значительно ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й группы. Косвенным предиктором низкого функционального эффекта является ригидность краев макулярного разрыва, а именно, толщина макулярной области в парафовеа, которая соответствовала 432 ± 48 мкм, что ниже, чем в 1-й группе, и в 1,04 раза, чем во 2-й.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие МР является важной социально значимой проблемой, т.к. определяет инвалидизацию трудоспособного населения, что связано с потерей центрального зрения. Несмотря на многочисленные поиски методик закрытия ранее оперированных МР, данная задача является не решенной. При развитии микроинвазивной технологии оперативного лечения вектор направленности терапии определяет не только морфологический результат, но и повышение функциональных параметров сетчатки. На основании данного исследования важным является то, что при полном закрытии ранее оперированного макулярного разрыва функциональные показатели зависят от первоначально использованной технологии. Так, при механическом сближении краев макулярного разрыва как первичном оперативном вмешательстве после полного его закрытия через 4 недели после реоперации острота зрения соответствовала 0,20 ± 0,14, при использовании тромбоцитарной массы — 0,40 ± 0,05, при использовании интровертного лоскута — 0,50 ± 0,12. У пациентов 1-й и 3-й групп при повторном оперативном лечении дефект фоторецепторного компонента был нивелирован с помощью дополнительного расширения ранее сформированного макулорексиса, в отличие от пациентов 2-й группы, в которой использовали ранее сформированный флэп ВПМ. Минимальное механическое воздействие на сетчатку у пациентов 2-й группы обеспечивает наиболее высокий функциональный результат.

Вторым, не менее важным, прогностическим фактором функционального результата после проведения оперативного лечения является остаточный отек в фовеолярной зоне. При этом толщина сетчатки в фовеа у пациентов 3-й группы соответствовала 239 ± 55 мкм, 1-й — 193 ± 38 мкм. У пациентов 2-й группы данный показатель соответствовал варианту нормы — 209 ± 32 мкм.

При анализе зависимости изменения остроты зрения от морфологических параметров МР после проведения первичного хирургического лечения выявлена обратная корреляционная зависимость от диаметра макулярного разрыва по малому и большому радиусам ($r = -0,67, p = 0,037$). Диаметр макулярного разрыва по малому радиусу в 1-й группе соответствовал 212 ± 22 мкм, во 2-й — 206 ± 60 мкм, в 3-й — 448 ± 120 мкм. Диаметр макулярного разрыва по большому радиусу в 1, 2 и 3-й группах был 917 ± 123, 702 ± 132 и 1004 ± 140 мкм соответственно.

Таким образом, предложенный метод является эффективным для хирургического лечения не закрывшихся после первичного хирургического вмешательства макулярных разрывов. При проведении оперативного лечения и прогноза функциональных результатов необходимо

учитывать первоначально использованную методику, диаметр макулярного разрыва по малому и большому радиусу, наличие послеоперационного отека в парафовеолярной зоне.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Файзрахманов Р.Р. — научное редактирование;
Ларина Е.А. — написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии;
Павловский О.А. — подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Малышев В.В. Классификация идиопатических макулярных разрывов сетчатки. *Сибирский медицинский журнал, Иркутск.* 2004;47(6):56–59 [Alpatov S.A., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Classification of idiopathic macular tears of the retina. Siberian Medical Journal = *Sibirskii meditsinskii zhurnal, Irkutsk*. 2004;47(6):56–59 (In Russ.)].
2. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Лозинская О.Л. Патогенез и лечение идиопатических макулярных разрывов. Эволюция вопроса. *Офтальмохирургия*. 2010;3:52–55. [Lyskin P.V., Zakharov V.D., Lozinskaya O.L. Pathogenesis and treatment of idiopathic macular tears The evolution of the issue. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2010;3:52–55 (In Russ.)]
3. Ip M., Baker B.J., Duker J.S., Reichel E. Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol*. 2002;120(1):29–35. DOI: 10.1001/archopht.120.1.29
4. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2018;6:105–113. [Fayzrakhmanov R.R. Regimens for administration of anti-VEGF drugs in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2018;6:105–113 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2018134061107
5. Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Ярмухаметова А.Л. Картирование фовеолярной зоны сетчатки при идеопатическом макулярном разрыве. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2014;13(173):322–324. [Faizrakhmanov R.R., Zainullin R.M., Gilmanshin TR, Yarmukhametova A.L. Mapping of the foveolar zone of the retina with idiopathic macular rupture. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;13(173):322-324. (In Russ.)]
6. Бикбов М.М, Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. *Возрастная макулярная дегенерация*. М.: Апрель, 2013:196. [Bikbov M.M., Fayzrakhmanov RR, Yarmukhametova A.L. *Age-related macular degeneration.* Moscow: April, 2013:196 (In Russ.)].
7. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Шпак А.А. и др. Наш опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии.* 2016;1(9):245–246. [Shkvorchenko D.O., Zakharov V.D., Shpak A.A., et al. Our experience in the use of platelet-rich blood plasma in macular tear surgery. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2016;1(9):245–246 (In Russ.)].
8. Steel D.H., Lotery A.J. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond).* 2013 Oct;27 Suppl 1:1–21. DOI: 10.1038/eye.2013.212
9. Sivalingam A., Eagle R.C. Jr, Duker J.S., Brown G.C., Benson W.E., Annesley W.H. Jr, Federman J. Visual prognosis correlated with the presence of internal-limiting membrane in histopathologic specimens obtained from epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology,* 1990: Nov;97(11):1549–1552. DOI: 10.1016/s0161-6420(90)32378-3
10. Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р., Зайнуллин Р.М. Витрэктомия в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015;12(187):257–259. [Fayzrakhmanov R.R., Kalanov M.R., Zainullin R.M. Vitrectomy in combination with the peeling of the inner border membrane in diabetic macular edema. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2015;12(187):257–259 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2017-3-22-26
11. Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманшин Т.Р. Функциональные показатели зрения после удаления фиброваскулярных мембран. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2013;48(4):171–173. [Faizrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Gilmanshin T.R. Functional indicators of vision after removal of fibrovascular membranes. Journal of Volgograd State University = *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2013;48(4):171–173 (In Russ.)]
12. Нероев В.В., Зуева М.В., Бычков П.А., Цапенко И.В., Сарыгина О.И., Илюхин П.А., Семенова Н.А. Динамика функциональной активности сетчатки при хирургическом закрытии идиопатических макулярных разрывов. *Офтальмологически ведомости.* 2013;VI(4):21–27. [Neroev V.V., Zueva M.V., Bychkov P.A., Tsapenko I.V., Sarygina O.I., Ilyukhin P.A., Semenova N.A. Dynamics of functional activity of the retina during surgical closure of idiopathic macular tears. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheski vedomosti,* 2013;VI(4):21–27 (In Russ.)]
13. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Шарафетдинов И.Х., Юханова О.А. Прогнозирование результатов хирургического лечения идиопатического макулярного разрыва. *Офтальмохирургия.* 2015;(2):55–61. [Shpak A.A., Shkvorchenko D.O., Sharafetdinov I.K., Yuhanova O.A. Predicting the results of surgical treatment of idiopatic macular hole. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2015;(2):55–61 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2015-2-55-61
14. Жигулин А.В., Худяков А.Ю., Мащенко Н.В. Эффективность хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов в зависимости от диаметра разрыва. *Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе.* 2013:256–261. [Zhigulin A.V., Khudyakov A.Yu., Mashchenko N.V. The effectiveness of surgical treatment of idiopathic macular ruptures depending on the diameter of the rupture. New technologies for the diagnosis and treatment of the vision organ diseases in the Far East region = *Novye tekhnologii diagnostiki i lecheniya zabolevanii organa zreniya v Dal'nevostochnom regione*. 2013:256–261 (In Russ.)].
15. Kanovsky R., Jurecka T., Gelnarova E. Analysis of prognostic factors of anatomical and functional results of idiopathic macular hole surgery. *Cesk. Slov. Oftalmol.* 2009;65(3):91–96.
16. Morizane Y., Shiraga F., Kimura S., et al. Autologous Transplantation of the Internal Limiting Membrane for Refractory Macular Holes. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;10:1000–1005. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.028
17. Коновалов М.Е., Кожухов А.А., Зенина М.Л., Горенский А.А. Метод повторного закрытия незакрывшихся макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии.* 2016;1:306–308. [Konovalov M.E., Kozhukhov A.A., Zenina M.L., Gorensky A.A. The method of re-closing unclosed macular tears. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2016;1:306–308 (In Russ.)].
18. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н., Шилов Н.М. Повторное хирургическое закрытие макулярного разрыва с применением методики «свободного лоскута» ВПМ. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;1:727–733. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yudina N.N., Shilov N.M. Repeated surgical closure of the macular rupture using the "free flap" technique of the ILM. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2017;1:727–733 (In Russ.)]. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-4-727-733
19. Chen S.N., Yang C.M. Lens capsular flap transplantation in the management of refractorymacular hole from multiple etiologies. *Retina.* 2016;36(1):163–170. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000674
20. Лыскин П.В. Некоторые аспекты микроанатомии внутренней пограничной мембраны и витреоретинальных взаимоотношений. *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии.* 2013:126–128. [Lyskin P.V. Some aspects of microanatomy of the inner border membrane and vitreoretinal relationships. Modern technologies for the vitreoretinal pathology treatment = *Sovremennye tekhnologii lecheniya vitreoretinal'noi patologii*. 2013:126–128 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Файзрахманов Ринат Рустамович
заведующий отделением, доктор медицинских наук,
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4341-3572

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Ларина Евгения Артемовна
врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5343-3350

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Павловский Олег Александрович
офтальмохирург
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-3470-6282

ABOUT THE AUTHORS

National medical surgical centre named after N.I. Pirogov
Faizrakhmanov Rinat R.
head of the department, MD
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, 105203, Moscow, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4341-3572

National medical surgical centre named after N.I. Pirogov
Larina Eugenya A.
ophthalmologist, postgraduate
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, 105203, Moscow, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5343-3350

National medical surgical centre named after N.I. Pirogov
Pavlovsky Oleg A.
ophthalmosurgeon
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, 105203, Moscow, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-3470-6282

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-375-381

поступила 06.07.20
was received 06.07.20

Различные варианты нейролейкемии с поражением зрительного нерва






Е.Е. Гришина А.А. Рябцева О.М. Андрюхина А.А. Коврижкина

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):375–381**

Нейролейкозом (НЛ) называют тяжелое осложнение гемобластозов, характеризующееся инфильтрацией бластными клетками мозговых оболочек, вещества мозга, черепно-мозговых нервов и периферических нервов. **Цель** работы: проанализировать клинические проявления нейролейкоза с поражением зрительного нерва при лейкозах и злокачественных лимфомах. **Пациенты и методы.** С января 2016 по январь 2020 г. проведено нерандомизированное проспективное исследование больных лейкозом и неходжкинскими лимфомами, которые проходили лечение в гематологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ и предъявляли жалобы на снижение зрения. Всего обследовано 26 человек, из них у 4 выявлен нейролейкоз с лейкемической инфильтрацией зрительных нервов: три женщины в возрасте 41, 44, 46 лет и мужчина в возрасте 50 лет. **Результаты.** У всех больных был один общий офтальмологический симптом — снижение остроты зрения. Жалобы на снижение зрения у одной больной появились в дебюте заболевания, у остальных больных — во время рецидива. Картина глазного дна у всех пациентов была идентичной: диск зрительного нерва (ДЗН) имел стушеванные границы, проминировал в стекловидное тело. Плотный белый инфильтрат перипапиллярной сетчатки распространялся на всю макулярную область. Вены сетчатки были резко расширены и неравномерного калибра. По ходу сосудов было большое количество разного размера и формы кровоизлияний. Описаны различные варианты нейролейкоза с поражением зрительных нервов: сочетание очагового поражения головного мозга и зрительного нерва, изолированное поражение зрительного нерва с бластным цитозом в ликворе, изолированное поражение внутриглазной части зрительного нерва без изменений ликвора. У троих пациентов диагноз нейролейкоза установлен на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или пунктата при ликворологическом исследовании. У четвертой пациентки при отсутствии изменений в ликворе и МРТ диагноз лейкемической инфильтрации зрительного нерва подтвержден данными цитологического исследования пунктата перипапиллярной сетчатки. После начала противоопухолевого лечения всем пациентам удалось значительно улучшить остроту зрения и отметить уменьшение лейкемического инфильтрата ДЗН и сетчатки пораженного глаза. **Обсуждение.** Лейкемическая инфильтрация развивается во всех отделах зрительного нерва, но чаще поражается его внутриглазной отдел, что характеризуется наличием плотного инфильтрата как в области ДЗН, так и перипапиллярной сетчатки. **Заключение.** Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва проявляется значительным снижением остроты зрения. Внимательное отношение к жалобам на резкое снижение зрения у больных лейкозом может помочь в распознавании развития дебюта заболевания или его прогрессирования. Своевременное противоопухолевое лечение приводит к улучшению остроты зрения и, следовательно, улучшению качества жизни больных.

Ключевые слова: нейролейкоз, лейкемическая инфильтрация, зрительный нерв, острота зрения, офтальмоскопия

Для цитирования: Гришина Е.Е., Рябцева А.А., Андрюхина О.М., Коврижкина А.А. Различные варианты нейролейкемии с поражением зрительного нерва. *Офтальмология.* 2020;17(3):375–381. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-375-381

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Various Types of Neuroleukemia with Optic Nerve Involvement

E.E. Grishina, A.A. Ryabtseva, O.M. Andryukhina, A.A. Kovrizhkina
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):375–381**

Neuroleukemia is a severe complication of hemoblastosises characterized by infiltration of blast cells of the meninges, the substance of the brain, cranial and peripheral nerves. **The purpose.** To analyze the clinical manifestations of leukemia with optic nerve damage in leukemia and malignant lymphomas. **Patients and Methods**. From January 2016 to January 2020, one center-based non-randomized prospective study was conducted on patients with leukemia and non-Hodgkin's lymphomas who were treated in the hematology department of MONIKI and made complaints about reduced vision. 26 patients were examined, 4 of them were diagnosed neuroleukosis with leukemic infiltration of the optic nerves: three women aged 41, 44, 46 years and a man aged 50 years. **Results.** All patients had one common ophthalmological symptom — decreased visual acuity. Complaints of reduced vision in one patient appeared at the onset of the disease, in other patients-during a relapse. The picture of the eye's fundus in all patients was identical: the optic disk had blurred borders, and elevated above the retina. In the first days, the vascular funnel was viewed, then closed by infiltration. A dense white infiltrate of the peripapillary retina spread over the entire macular area. The retinal veins were sharply dilated of uneven caliber. Along the course of the vessels, there were a large number of different sizes and shapes of hemorrhages. Various types of neuroleukemia with lesion of the optic nerve were described: a combination of focal lesions of the brain and the optic nerve, isolated damage to the optic nerve with blast cytosis in the cerebrospinal fluid (CSF), isolated damage to the intraocular part of the optic nerve without changing the cerebrospinal fluid. In three patients the diagnosis of neuroleukemia exhibited on the basis of changes according to magnetic resonance imaging (MRI) and/or the number of blast cells in punctate liquorologic research. In the fourth patient, in the absence of changes in the liquor and MRI, the diagnosis of leukemic infiltration of the optic nerve was confirmed by data from a cytological examination of a punctate from the peripapillary retina. After the beginning of antitumor treatment, the significant improvement visual acuity and decrease in leukemic infiltrate of the optic disc and retina of the affected eye was noted in all patients. **Discussion**. Damage of the optic nerve can develop both at the onset of the disease, and relapses of leukemia or aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Leukemic infiltration evolves in all parts of the optic nerve, but more often affects its intraocular portion. The damage to the intraocular part is characterized by the presence of a dense infiltrate both in the area of the papilla and the peripapillary retina. **Conclusion.** Leukemic infiltration of the optic nerve is manifested by a significant decrease in visual acuity. Careful attention to complaints of reduced vision in patients with leukemia can help to recognize the development of the disease's debut or its progression. Timely antitumor treatment leads to an improvement in visual acuity and, consequently, an improvement in the quality of life of patients.

Keywords: neuroleukemia, leukemic infiltration, optic nerve, visual acuity, ophthalmoscopy

For citation: Grishina E.E., Ryabtseva A.A., Andryukhina O.M., Kovrizhkina A.A. Various Types of Neuroleukemia with Optic Nerve Involvement. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):375–381. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-375-381

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

There is no conflict of interests

Нейролейкемия (НЛ) — наиболее тяжелое осложнение гемобластоза. Чаще всего НЛ развивается при остром лимфобластном или миелобластном лейкозе или таких агрессивных неходжкинских лимфомах, как беркитоподобная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома или лимфома из клеток зоны мантии. Под НЛ подразумевают инфильтрацию бластными клетками мозговых оболочек, вещества мозга, черепно-мозговых нервов и периферических нервов. По данным Зыриной Г.В., у половины больных острым лейкозом, осложнившимся НЛ, наблюдается «синдром лейкозного менингоэнцефалита». Почти у трети пациентов встречается «синдром преимущественного поражения черепных нервов». Автор обращает внимание на частое поражение глазодвигательного (III), тройничного (V) и лицевого (VII) нерва [1]. При отсутствии яркой неврологической симптоматики, обусловленной поражением черепно-мозговых нервов, такой вид нейролейкемии выявляется несвоевременно [2].

По данным литературы, возможна лейкемическая инфильтрация зрительного нерва, как изолированная, так и в сочетании с поражением других черепно-мозговых нервов или других отделов головного мозга.

Цель работы — проанализировать клинические проявления лейкемии с поражением зрительного нерва при лейкозах и злокачественных лимфомах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С января 2016 по январь 2020 г. проведено одно центровое нерандомизированное проспективное исследование больных лейкозом и неходжкинскими лимфомами, которые проходили лечение в гематологическом отделении ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» и предъявляли жалобы на снижение зрения. Всего обследовано 26 человек, из них у 4 выявлен нейролейкоз с лейкемической инфильтрацией зрительных нервов: три женщины в возрасте 41, 44, 46 лет соответственно и мужчина в возрасте 50 лет в момент включения в исследование. Всем больным проведено стандартное офтальмологическое исследование с фоторегистрацией глазного дна с помощью фундус-камеры Visucam-500 Carl Zeiss, а также оптическая когерентная томография (ОКТ) глазного дна с использованием прибора Heidelgerg Engineering Spectralis OCT с оценкой толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Всем больным была выполнена магниторезонансная томография (МРТ) головного

мозга и спинномозговая пункция. Одной пациентке с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при наличии типичной для лейкемической инфильтрации диска зрительного нерва (ДЗН) офтальмоскопической картины, данных ОКТ и отсутствии бластного цитоза в люмбальном пунктате была выполнена частичная витрэктомия витреотомом 25G (Alcon Constellation) с пункцией инфильтрата перипапиллярной сетчатки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как указывалось выше, у всех больных был один общий симптом — снижение остроты зрения. Жалобы на снижение зрения у одной пациентки появились в дебюте заболевания, у остальных — во время рецидива. Двое больных, мужчина 50 лет и женщина 46 лет, страдали лимфобластным лейкозом около 2 лет, поступили в стационар для планового курса терапии. Их общее самочувствие было средней тяжести. Интересно, что в периферической крови больных отмечался умеренный лейкоцитоз без бластных клеток. В момент поступления в стационар их единственной жалобой было выраженное снижение зрения. Мужчина отмечал единичный эпизод тонико-клонических судорог за 3 дня до поступления. На МРТ выявлены очаговые изменения головного мозга (рис. 1а, б), в ликворе — выраженный цитоз с наличием бластных клеток более 30 %. Третья больная, женщина 44 лет, отметила значительное снижение остроты зрения обоих глаз на фоне сильных головных болей, потери веса и гипертермии в дебюте заболевания. При поступлении в периферической крови был выявлен лейкоцитоз — 86×10^9/L и бластные клетки до 22 %. На МРТ было отмечено накопление контраста только в области ДЗН обоих глаз. Других очаговых изменений головного мозга, а также признаков повышения внутричерепного давления не было выявлено. Ликворный цитоз составил 3744 клетки, более 70 % бластных клеток. Был установлен диагноз острого лимфобластного лейкоза, нейролейкоза с поражением внутриглазной порции зрительного нерва обоих глаз.

Четвертая больная, женщина 41 года, отметила резкое снижение зрения левого глаза через 11 лет от начала заболевания — диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением верхнего конъюнктивального свода левого глаза и периферических лимфатических узлов. Поздний рецидив заболевания проявился только поражением внутриглазной части левого зрительного нерва — ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Показатели периферической крови были в пределах референсных значений, очаговых изменений головного мозга на МРТ не было найдено, дважды выполненная люмбальная пункция не выявила ликворный цитоз. Была произведена тонкоигольная аспирационная биопсия инфильтрата перипапиллярной сетчатки. В пунктате обнаружено скопление бластоподобных лимфоцитов с наличием митоза. Диагноз лейкемической инфильтрации зрительного нерва подтвержден данными цитологического исследования и положительным ответом на противоопухолевую терапию.

Несмотря на различия в сроках возникновения лейкемической инфильтрации зрительного нерва, в объеме изменений зрительного нерва и головного мозга, офтальмоскопическая картина пораженного глаза у всех больных была идентичной. ДЗН выглядел отечным, с белым оттенком, со стушеванными границами, проминировал в стекловидное тело. В первые дни сосудистая воронка просматривалась, затем закрывалась



Рис. 1а. Больная 2, 46 лет. Острый миелобластный лейкоз. Офтальмоскопически — лейкемическая инфильтрация ДЗН левого глаза

Fig. 1a. Patient 2, 46 years old. Acute myeloid leukemia. Ophthalmoscopically — leukemic infiltration of the left eye optic disc

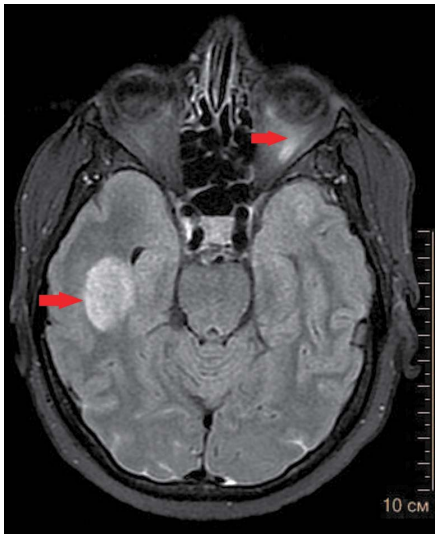


Рис. 1б. Больная 2, 46 лет. Острый миелобластный лейкоз. МРТ-картина головного мозга с контрастированием. Поражение правой височной области и зрительный нерв левого глаза. Нет признаков повышения черепного давления

Fig. 1б. Patient 2, 46 years old. Acute myeloid leukemia. MRI image of the brain with contrast. The lesion of the right temporal region and the optic nerve of the left eye. No sign increased of intracranial pressure

инфильтратом. Плотный белый инфильтрат перипапиллярной сетчатки распространялся на всю макулярную область. Вены сетчатки были резко расширены и имели неравномерный калибр. По ходу сосудов было найдено большое количество кровоизлияний разного размера и формы. По данным ОКТ в пораженной области сетчатки и зрительного нерва визуализировался гиперрефлективный отек во внутренних слоях сетчатки, при этом позади лежащие слои были не видны за счет эффекта экранирования.

Результаты обследования больных отражены в таблице 1, в которой отражено разнообразие клинических маркеров нейролейкоза как по временным параметрам от начала заболевания, так и по результатам клинико-инструментальных исследований.

У всех больных имелось значительное снижение остроты зрения пораженного глаза. Уже после первых циклов противоопухолевого лечения удалось значительно улучшить остроту зрения и отметить уменьшение лейкемического инфильтрата ДЗН и сетчатки пораженного глаза. На рисунках 2а–г показана динамика состояния ДЗН до и поле лечения пациентки 3, 44 лет. Изменение остроты зрения на фоне противоопухолевого лечения представлено в таблице 2, из которой следует, что динамика остроты зрения зависела не только от площади поражения внутриглазной порции зрительного нерва и сетчатки, но и от времени ожидания лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение зрительного нерва может развиваться как в дебюте заболевания, так и при рецидивах лейкоза или агрессивных неходжкинских лимфом.

Как правило, лейкемическая инфильтрация зрительного нерва сочетается с очаговым поражением головного мозга и/или его оболочек. Такое сочетание мы видим у двух первых наших больных: мужчины 50 лет и женщины 46 лет. Диагноз нейролейкемии устанавливается на основании данных методов нейровизуализации головного мозга и результатов цитологического исследования ликвора. Однако необходимо учитывать высокий процент ложноотрицательных (60–65 %) и ложноположительных (до 10 %) результатов при выполнении МРТ головного мозга с контрастированием [3].

Отмечены случаи изолированной лейкемической инфильтрации зрительного нерва без поражения головного мозга [4–6]. Обычно развивается двусторонняя инфильтрация зрительного нерва лейкемическими клетками, что проявляется резким двусторонним снижением остроты зрения. Однако возможно метахронное поражение зрительных нервов, когда второй зрительный нерв вовлекается в процесс спустя несколько месяцев после первого [7].

Лейкемическая инфильтрация развивается во всех отделах зрительного нерва, но чаще поражается его внутриглазной отдел. В этих случаях магнитно-резонансная

Таблица 1. Основные клинические симптомы у больных гемобластозами с нейролейкемией и лейкемической инфильтрацией зрительных нервов

№	Пол/возраст	Основной диагноз	Временной промежуток от начала заболевания до развития НЛ	Показатели периферической крови в момент развития НЛ	Объем поражения головного мозга и/или зрительного нерва	Показатели ликвора	Продолжительность жизни с момента диагностики НЛ (мес.)
1	м/50	Острый лимфобластный лейкоз	2,5 года	16×10^9/L, бластных клеток нет	Правая теменная область, ДЗН левого глаза. Нет признаков повышения черепного давления	245/3. Бласты 33 %	Через 10 мес. умер
2	ж/46	Острый миелобластный лейкоз	2 года	$6,9\times10^9$/L, бластных клеток нет	Правая и левая височные области, зрительный нерв левого глаза. Нет признаков повышения черепного давления	130/3. Бласты 45 %	Через 8 мес. умерла
3	ж/44	Острый лимфобластный лейкоз	В дебюте заболевания	86×10^9/L, бластные клетки 22 %	ДЗН обоих глаз, нет других очагов ЦНС. Нет признаков повышения черепного давления	3744/3. Бласты 79 %	Через 7 мес. умерла
4	ж/41	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	11 лет	$5,8\times10^9$/L, бластных клеток нет	ДЗН обоих глаз метахронно, нет других очагов ЦНС. Нет признаков повышения черепного давления	Цитоза и бластных клеток нет*	Через 18 мес. жива

Примечание: * — НМИЦО им. Н.Н. Блохина.

Table 1. Main clinical symptoms in patients with hemoblastosis with neuroleukemia and leukemic infiltration of the optic nerve

№	Sex/Age	Diagnosis	Time interval before disease onset and neuroleukemia beginning	Values of peripheral blood at the NL debut	Lesion volume brain and / or the optic nerve	Cerebrospinal fluid status	Duration life from the moment diagnosis of NL (months)
1	м/50	Acute lymphoblast leukemia	2,5 years	16×10^9/L, no blast cells	Right parietal lobe, left optic disc. No sign of a rise cranial pressure	245/3. Blast cells 33 %	Died in 10 months
2	w/46	Acute mielooblast leukemia	2 years	$6,9\times10^9$/L, no blast cells	Both temporal lobes, Left optic nerve. No sign of a rise cranial pressure	130/3. Blast cells 45 %	Died in 8 months
3	w/44	Acute lymphoblast leukemia	At the onset	86×10^9/L, blast cells 22 %	Both optic disces, There were no other brain lesions. No sign of a rise cranial pressure	3744/3. Blast cells 79 %	Died in 7 months
4	w/41	Diffuse B-large cell lymphoma	11 years	5,8 10^9/L, no blast cells	Both optic discs metachronously There were no other brain lesions. No sign of a rise cranial pressure	No cytosis and no blast cells	Alive in 18 months

Note: * — N.N. Blokhin NMRCO.



Рис. 2а. Больная З., 44 года. Острый лимфобластный лейкоз. Офтальмоскопическая картина лейкемической инфильтрации ДЗН правого глаза до лечения

Fig. 2а. Patient З., 44 years. Acute lymphoblastic leukemia. Ophthalmoscopic picture of leukemic infiltration of the optic nerve disc of the right eye before treatment



Рис. 2б. Больная З., 44 года. Острый лимфобластный лейкоз. Офтальмоскопическая картина ДЗН правого глаза после второго цикла химиотерапии

Fig. 2б. Patient З., 44 years. Acute lymphoblastic leukemia. Ophthalmoscopic picture of the optic nerve disc of the right eye after the second cycle of chemotherapy

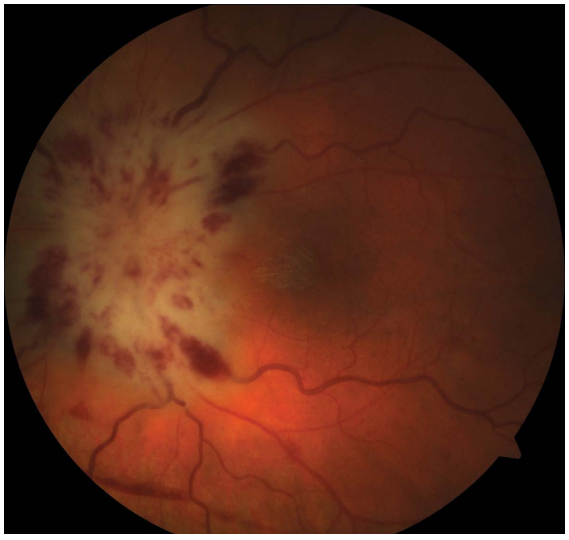


Рис. 2в. Больная З., 44 года. Острый лимфобластный лейкоз. Офтальмоскопическая картина лейкемической инфильтрации ДЗН левого глаза до лечения

Fig. 2в. Patient З., 44 years. Acute lymphoblastic leukemia. Ophthalmoscopic picture of leukemic infiltration of the optic nerve disc of the left eye before treatment

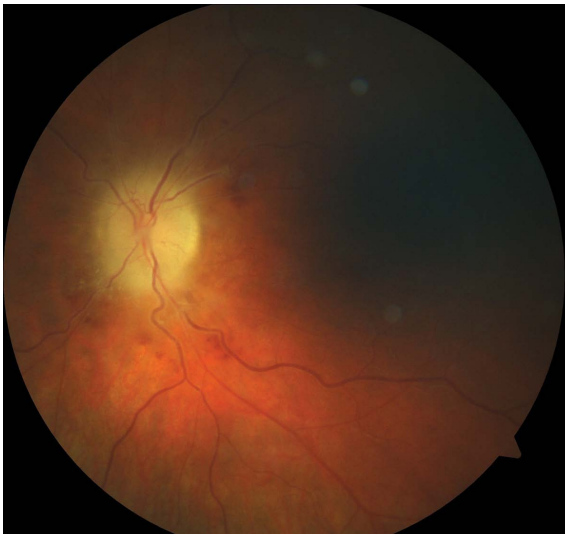


Рис. 2г. Больная З., 44 года Острый лимфобластный лейкоз. Офтальмоскопическая картина ДЗН левого глаза после второго цикла химиотерапии

Fig. 2г. Patient З., 44 years. Acute lymphoblastic leukemia. Ophthalmoscopic picture of the optic nerve disc of the left eye after the second cycle of chemotherapy

томография выявляет накопление контраста в области ДЗН, остальные части зрительного нерва представляются неизмененными. Необходимо отметить, что при исследовании головного мозга, как правило, используют шаг срезов 8 мм, что совершенно неприемлемо для выявления патологии зрительного нерва.

Изолированное поражение ДЗН и перипапиллярной сетчатки преимущественно наблюдается при рецидивах заболевания. Этот факт можно объяснить существованием двух гематоофтальмических барьеров, которые затрудняют проникновение цитостатиков во внутриглазную часть зрительного нерва. Сложно согласиться с мнением некоторых авторов, что лейкемическая инфильтрация зрительного нерва офтальмоскопически проявляется застоем диска [8]. С нашей точки зрения, отек диска зрительного нерва может развиться только при сдавлении лейкемическим инфильтратом его интраорбитальной или интраканаликулярной,

Таблица 2. Динамика остроты зрения больных на фоне противоопухолевого лечения

№ п/п	Пол/возраст	Площадь поражения сетчатки и ДЗН по данным ОКТ (мкм²)		Острота зрения в момент выявления НЛ	Острота зрения после 1–2 циклов противоопухолевой терапии	Время от появления жалоб на снижение зрения до начала терапии
1	м/50	OD = 1,51 OS = 18,6		OD = 1,0 OS = 0,3	OD = 1,0 OS = 0,6	5 дней
2	ж/46	OD = 1,85 OS = 16,23		OD = 1,0 OS = 0,08	OD = 1,0 OS = 0,2	7 дней
3	ж/44	OD = 35,53 OS = 35,95		OD = 0,01 OS = 0,1	OD = 0,05 OS = 0,3	14 дней
4	ж/41	Метахронно ДЗН OU:	OD = 2,17 OS = 61, 47	OD = 1,0 OS = светоощущение, pr. l.certae	OD = 1,0 OS = 0,03	24 дня
			OD>30 OS = 3,08	OD = 0,03 OS = 0,01	OD = 0,03 OS = 0,6	3 дня

Table 2. The visual acuity dynamics of patients with antitumor treatment

№ п/п	Sex/Age	Square of retina and optic disc lesion by OCT (mcm²)		Visual acuity at the beginning NL	Visual acuity after 1–2 sessions of the antitumor treatment	Time from appearance complaints of decreased vision before treatment
1	м/50	OD = 1,51 OS = 18,6		OD = 1,0 OS = 0,3	OD = 1,0 OS = 0,6	5 days
2	w/46	OD = 1,85 OS = 16,23		OD = 1,0 OS = 0,08	OD = 1,0 OS = 0,2	7 days
3	w/44	OD = 35,53 OS = 35,95		OD = 0,01 OS = 0,1	OD = 0,05 OS = 0,3	14 days
4	w/41	Metachronously both optic discs	OD = 2,17 OS = 61, 47	OD = 1,0 OS = pr. l.certae	OD = 1,0 OS = 0,03	24 days
			OD>30 OS = 3,08	OD = 0,03 OS = 0,01	OD = 0,03 OS = 0,6	3 days

или прехиазмальной части. Для поражения внутриглазной части характерна визуализация плотного инфильтрата как в области ДЗН, так и перипапиллярной сетчатки с наличием кровоизлияний в разных слоях инфильтрата. По данным ОКТ во внутренних слоях пораженной сетчатки визуализируется гиперрефлективный отек, при этом позади лежащие слои не видны за счет эффекта экранирования. Такой плотный гиперрефлективный отек виден только при лейкемической инфильтрации ДЗН и сетчатки и не выявляется у больных лейкозом при других заболеваниях зрительного нерва, таких как неврит зрительного нерва, застойный ДЗН, передняя ишемическая оптиконейропатия. Особое значение имеет дифференциальный диагноз лейкемической инфильтрации внутриглазной порции зрительного нерва и застойного ДЗН. Застойный ДЗН, всегда двусторонний, развивается вследствие внутричерепной гипертензии. Признаки внутричерепной гипертензии выявляются при МРТ головного мозга. Диагноз нейролейкоза с поражением внутриглазной части зрительного нерва подтверждается изменением ликвора (что и диагностировано у нашей третьей пациентки). Двустороннее поражение ДЗН при отсутствии других изменений ЦНС выявлено у нашей третьей больной 44 лет в дебюте острого лимфобластного лейкоза. Диагноз нейролейкоза установлен на основании выраженного бластного цитоза ликвора.

В литературе описано изолированное поражение зрительного нерва при отсутствии изменений в пункте спинномозговой жидкости [9]. Авторы рекомендуют проводить трансконъюнктивальную орбитотомию с пункцией инфильтрата зрительного нерва. У нашей четвертой больной диффузной В-крупноклеточной лимфомой через 11 лет от начала заболевания развился рецидив в виде метахронного поражения внутриглазной части зрительного нерва. Диагноз нейролейкоза при отсутствии изменений головного мозга и бластного цитоза в ликворе был установлен на основании данных цитологического исследования пунктата перипапиллярной сетчатки и подтвержден выраженным эффектом противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва проявляется значительным снижением остроты зрения. Внимательное отношение к жалобам на резкое снижение зрения у больных лейкозом может помочь в распознавании развития дебюта заболевания или его прогрессирования. Понимание развития различных вариантов поражения зрительного нерва, в том числе его внутриглазной части — ДЗН и перипапиллярной сетчатки — способствует ранней диагностике нейролейкоза. А своевременное лечение нейролейкоза приводит к восстановлению остроты зрения и улучшению качества жизни больных.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гришина Е.Е. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;
Рябцева А.А. — техническое редактирование, подготовка статьи к печати;
Андрюхина О.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;
Коврижкина А.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зырина Г.В. Нейролейкемия у больных острым лейкозом как неврологическая проблема. *Неврологический журнал.* 2012;17(5):6–19. [Zyrina G.V. Neuroleukemia in patients with acute leukemia as a neurological problem. Neurological journal = *Nevrologicheskij zhurnal.* 2012;17(5):6–19 (In Russ.)].
2. Филатов Л.Б. Нейролейкемия у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив.* 2007;79(9):92–96. [Filatov L.B. Neuroleukemia in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: problems and prospects. Therapeutic Archive = *Terapevticheskiy arkhiv* 2007;79(9):92–96 (In Russ.)].
3. Щугарева Л.М., Иова А.С., Иванова О.В., Бойченко Э.Г., Гарбузова И.А., Станчева Н.В., Бондаренко С.Н., Хуторная Т.А., Зубаровская Л.С. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;8(4):60–68. [Shchugareva L.M., Iova A.S., Ivanova O.V., Boychenko E.G., Garbuzova I.A., Stancheva N.V., Bondarenko S.N., Khutornaya T.A., Zubarovskaya L.S. Neurological complications in acute leukemia in children. Annals of clinical and experimental neurology = *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noy nevrologii.* 2014;8(4):60–68 (In Russ.)].
4. Amer R., David R., Dotan S. Bilateral leukemic optic nerve infiltration as the first manifestation of extramedullary relapse in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Harefuah.* 2013;152(2):112–114.
5. Kassar O., Ben Amor S., Fakhfakh Y., Kharrat R., Maalej R., Feki J., Elloumi M. Isolated optic nerve infiltration as a site of relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Tunis Med.* 2019;97(7):925–928.
6. Гришина Е.Е., Рябцева А.А., Андрюхина О.М., Мамонтов А.О. Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва как первое проявление нейролейкемии. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;4:64–69. [Grishina E.E., Ryabtseva A.A., Andryukhina O.M., Mamontov A.O. Leukemic Optic Nerve Infiltration as the First Presentation of Neuroleukemia. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2016;4:64–69 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-64-68
7. Lin Y.C., Wang A.G., Yen M.Y., Hsu W.M. Leukaemic infiltration of the optic nerve as the initial manifestation of leukaemic relapse. *Eye (Lond).* 2004;18(5):546–550. DOI: 10.1038/sj.eye.6700701
8. Михайлова А.Л. Онкологические заболевания крови с поражением глаза как органа-мишени. *Офтальмологические ведомости.* 2009;2(1):32–37 [Mikhailova A.L. oncological hematological diseases with the involvement of the eye as of a target-organ. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2009;2(1):32–37 (In Russ.)].
9. Myers K.A., Nikolic A., Romanchuk K., Weis E., Brundler M.-A., Lafay-Cousin L., Costello F. Optic neuropathy in the context of leukemia or lymphoma: diagnostic approach to a neuro-oncologic emergency. *Neuro-oncology Practice.* 2017;4(1):60–66. DOI: 10.1093/nop/npw006

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
Гришина Елена Евгеньевна
профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник офтальмологического отделения
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2668-9136

ГБУЗ Московской области «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, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-1104-4047

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
Андрюхина Ольга Михайловна
старший научный сотрудник офтальмологического отделения
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7242-8781

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
Коврижкина Алина Алексеевна
научный сотрудник офтальмологического отделения
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5952-2183

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”)
Grishina Elena E.
MD, Professor, chief research officer
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2668-9136

Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”)
Ryabtseva Alla A.
MD, Professor, the head of ophthalmologic department
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-1104-4047

Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”)
Andruhina Olga M.
senior research officer
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7242-8781

Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”)
Kovrizhkina Alina A.
research officer
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5952-2183

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-382-388

поступила 18.03.19
was received 18.03.19

Оптическая когерентная томография-ангиография в исследовании миопии, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией





Е.А. Дроздова[1] О.В. Жиляева[2]

[1] ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация

[2] ЗАО «Медицинский центр ЧТПЗ»
ул. Новороссийская, 85, Челябинск, 454129, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):382–388**

Цель: установить особенности миопической хориоидальной неоваскуляризации (мХНВ) с помощью метода оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА) у пациентов с осложненной миопией на фоне анти-VEGF терапии. **Пациенты и методы.** Проведено проспективное исследование 25 человек (40 глаз) с осложненной миопией, которое заключалось в сравнительном анализе качественных и количественных ОКТА- характеристик 29 глаз с миопической ХНВ и 11 парных интактных глаз. ОКТА использовали в режимах Angio Retina и Angio Analytics на основании автоматического программного обеспечения. Учитывали фенотипические признаки ХНВ до лечения, в течение анти-VEGF терапии (Ранибизумаб) и в конце периода наблюдения. **Результаты.** Период наблюдения в среднем составил 26,12 (12,36; 35,02) месяца. Установлено два фенотипа мХНВ: клубочковый (44,83 %) и плоскостной (55,17 %) в виде упорядоченного (18,75 %) и спутанного (81,25 %) паттерна сосудистой сети. Гипоинтенсивное периферическое гало визуализировалось на протяжении всего периода активности неоваскулярного комплекса, независимо от фенотипа. Выявлены существенные отличия плоскостного фенотипа: чаще встречалась отслойка нейроэпителия (87,50 %), площадь и плотность неоваскулярного комплекса была достоверно больше как до лечения, так и в конце периода наблюдения. После инъекции анти-VEGF препарата течение мХНВ по типу продолженного роста не встречалось, частота рецидивов была значительно выше. Площадь и периметр фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) существенно увеличились в глазах с мХНВ к концу наблюдения. Ациркулярный индекс (AI) определен достоверно выше, а плотность капиллярного сплетения в области фовеа шириной 300 мкм вокруг ФАЗ (FD) была меньше в глазах с мХНВ в сравнении с группой контроля. Для неактивного неоваскулярного комплекса были характерны: обеднение сосудистой сети с преобладанием межсосудистого пространства, сосуды в виде остаточного каркаса заканчивались слепо, тусклые, мелкие капилляры и концевые петли отсутствовали. Эффект гало при неактивной ХНВ не встречался. **Заключение.** ОКТА выявляет особенности течения миопической ХНВ в зависимости от фенотипа, позволяет оценить эффективность анти-VEGF терапии и степень прогрессирования дегенеративных изменений в макулярной области.

Ключевые слова: осложненная миопия, патологическая миопия, хориоидальная неоваскуляризация, оптическая когерентная томография-ангиография, анти-VEGF терапия

Для цитирования: Дроздова Е.А., Жиляева О.В. Оптическая когерентная томография-ангиография в исследовании миопии, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией. *Офтальмология.* 2020;17(3):382–388. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-382-388

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

Конфликт интересов отсутствует

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность Шаимовой Венере Айратовне, доктору медицинских наук, главному врачу ООО «Центр зрения», г. Челябинск

CC BY 4.0

Optical Coherent Tomography-Angiography in the Research of Myopia Complicated by Choroidal Neovascularization

E.A. Drozdova[1], O.V. Zhiliaeva[2]

[1] South Ural State Medical University
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

[2] Medical center of ChPRP
Novorossiyskaya str., 85, Chelyabinsk, 454129, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):382–388

Purpose: to determine the features of myopic choroidal neovascularization (mCNV) using optical coherent tomography-angiography (OCTA) in patients with complicated myopia during anti-VEGF therapy. **Patients and methods**. A prospective study of 25 people (40 eyes) with complicated myopia was carried out, which consisted in a comparative analysis of the qualitative and quantitative OCTA characteristics of 29 eyes with myopic CNV and 11 paired intact eyes. OCTA was used in the Angio Retina and Angio Analytics modes based on automatic software. The phenotypic features of CNV before treatment, during anti-VEGF therapy (Ranibizumab) and at the end of the observation period were taken into account. **Results.** The average follow-up period is 26.12 (12.36; 35.02) months. Two mCNV phenotypes were established: glomerular (44.83 %) and flat (55.17 %) as regularized (18.75 %) and tangled (81.25 %) vascular network patterns. Hypointensive peripheral halo during the entire period of the neovascular complex activity was visualized regardless of the phenotype. Significant differences in the flat phenotype were revealed: neuroepithelial detachment (87.50 %) was more common, the Select Area and Flow Area of the neovascular complex was significantly greater both before treatment and at the end of the observation period, the mCNV course of continued growth after injection of anti-VEGF did not occur, recurrence rate is much higher. The area and perimeter of the foveal avascular zone (FAZ) in the eyes with mCNV increased significantly by the end of the observation. The acirculatory index (AI) was determined to be significantly higher, and the Retinal capillary flow density in the fovea region 300 μm wide around the FAZ (FD) was lower in the eyes with mCNV compared to the control group. The nonactive neovascular complex were characterized by depletion of the vascular network with a predominance of intervascular space, vessels in the form of a residual skeleton, blindly end, dim, small capillaries and end loops are missing. Halo with nonactive CNV is not found. **Conclusion.** OCTA identifies the features of the course of myopic CNV depending on the phenotype, allows to evaluate the effectiveness of anti-VEGF therapy and the degree of progression of degenerative changes in the macular region.

Keywords: complicated myopia, pathological myopia, choroidal neovascularization, optical coherent tomography-angiography, anti-VEGF therapy

For citation: Drozdova E.A., Zhiliaeva O.V. Optical Coherent Tomography-Angiography in the Research of Myopia Complicated by Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):382–388. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-382-388

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

There is no conflict of interests

Acknowledgments. The authors of the article are grateful to the Shaimova Venera A., MD, head physician of LLC "Centr zreniya", Chelyabinsk

ВВЕДЕНИЕ

Хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) на фоне осложненной миопии — неспецифический патологический процесс, который является следствием локальной ишемии тканей заднего полюса глаза и пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Ишемические процессы способствуют повышению концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что является непосредственной причиной неоангиогенеза на глазном дне и ведет к стойкой необратимой потере зрительных функций у пациентов [1–3]. Продолжается поиск ключевых моментов патогенеза миопической ХНВ (мХНВ), в том числе изучается кровоснабжение сетчатки и хориоидальный кровоток. Существующие способы исследования кровотока в офтальмологии являются сложными в исполнении и малодоступными в клинической практике [4]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) с функцией доплер не подходит для визуализации сосудов сетчатки и хориоидеи, где сосуды почти перпендикулярны к лучу ОКТ [4]. ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА) позволяет количественно оценить мХНВ и капиллярную плотность в сетчатке послойно, что может помочь в понимании механизмов возникновения и течения данной патологии на фоне анти-VEGF терапии [5, 6]. Опубликованы единичные работы, посвященные изучению осложненной миопии с помощью ОКТА [7–14], которые не дают полного представления о данной патологии.

Цель исследования состояла в определении особенностей параметров миопической ХНВ методом ОКТА у пациентов с осложненной миопией на фоне анти-VEGF терапии Ранибизумабом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проведено на клинических базах ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России и в ООО «Центр зрение» г. Челябинска (2015–2017 гг.). В исследование всего было включено 25 человек (2 мужчины, 23 женщины, 40 глаз) с осложненной миопией (согласно классификации K. Ohno-Matsui [15]). Из них 29 глаз с мХНВ составили основную группу, 11 парных интактных глаз (11 человек) — группу контроля. Средний

возраст пациентов составил 55,0 (47,5; 62,0) года. Пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование. Критериями исключения служили наличие сосудистой и несосудистой (макулярный разрыв, фовеошизис, эпиретинальная мембрана) патологии сетчатки, оперативные вмешательства на глазу (кроме экстракции катаракты) и интравитреальные инъекции, глаукома, сахарный диабет. ОКТА была выполнена с помощью аппарата RTVue XR Avanti (Optovue, США), при которой сравнительный анализ морфометрических ОКТ-показателей проводился в фовеальной зоне аксиальных и фронтальных (En Face) сканов в режимах Line, Cross Line, 3D Macular, 3D Widefield MCT, Angio Retina, Angio Analytics при центральной фиксации взгляда пациента; размеры зон сканирования составляли 3×3 мм. Данные исследования учитывали исходно и через 1 месяц после каждой интравитреальной инъекции (ИВИ) Ранибизумаба. ОКТ-ангиографию осуществляли в режиме Angio Retina путем визуализации кровеносных сосудов по всей глубине сканирования благодаря алгоритму амплитудной декорреляции с разделением спектра SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) [14]. Параметры ОКТА анализировали с учетом глубины слоя сканирования (En Face) — в поверхностном (Seperficial), глубоком (Deep), наружных слоях сетчатки (Outer Retina), в хориокапиллярном слое (Choriocapillaris). Была использована стандартная программная установка по толщине анализируемого слоя. На основании автоматического программного обеспечения Angio Analytics учитывалась плотность капиллярных сосудов (Vessel Density) в поверхностном (Superficial) и глубоком (Deep) слое сетчатки в секторах по шаблону ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991): общая (Whole), зона фовеа (Fovea), парафовеа (Parafovea) и секторах: височном (Tempo), верхнем (Superior), носовом (Nasal), нижнем (Inferior) [16]. Отдельно исследованы площадь и плотность мХНВ, площадь фовеальной аваскулярной зоны (FAZ), периметр ФАЗ (Perimetr), ациркулярный индекс ФАЗ (Acircularity index — AI), плотность капиллярного сплетения в области фовеа шириной 300 мкм вокруг ФАЗ (Foveal Density — FD). AI определено как отношение периметра ФАЗ к периметру круга с равной площадью и показывает степень отклонения границ ФАЗ от идеальной окружности, индекс которой принят за 1.

Медикаментозное лечение впервые выявленной мХНВ осуществляли с использованием анти-VEGF препарата Ранибизумаб 0,05 мг интравитреально однократно, затем при признаках активации мХНВ. Статистический анализ параметров проведен с использованием программ Excel, «IBM SPSS Statistics, 19» с расчетными показателями медианы и интерквартильного размаха (Me; LQ, UQ). При сравнении переменных использовали критерии Манна — Уитни, Уилкоксона. Для анализа корреляционной связи применяли коэффициент корреляции Спирмена. Статистически достоверными принимали значения при $p < 0,05$.

Средний период наблюдения составил 26,12 (12,36; 35,02) месяца, в основной группе сферический компонент — –9,00 (–14,25; –6,75) диоптрий и длина переднезадней оси (ПЗО) глаза 29,37 (27,28; 29,80) мм, в группе контроля — 6,50 (–12,00; –4,75) диоптрий и ПЗО — 25,25 (23,50; 27,38) мм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Миопическая ХНВ локализовалась во всех случаях над пигментным эпителием (2 тип) на аксиальных сканах и в слое Outer Retina на фронтальных. В слоях Superficial и Deep неоваскулярный комплекс не определялся, в слое Choriocapillaris визуализировался артефакт ХНВ и связанное с ним гало. При проведении ОКТА установлено два фенотипа миопической ХНВ: клубочковый (рис. 1А) в 44,83 % случаев (13 глаз) и плоскостной в 55,17 % (16 глаз).

Плоскостной фенотип подразделялся по структуре сосудистого рисунка (паттерну) на упорядоченный (рост сосудов осуществляется из одной точки радиально в виде веера) — в 3 случаях (рис. 1В) и спутанный (с разреженными крупными петлями и большими межсосудистыми пространствами) — в 13 случаях (рис. 1С). Достоверно чаще клубочковый фенотип встречался у более молодых пациентов — в 48,10 (42,55; 56,80) года, плоскостной — в 62,43 (54,15; 76,24), $p = 0,036$.

Клубочковый фенотип ХНВ локализовался субфовеально и юкстафовеально в равных пропорциях (44,83 %, 55,17 %, $p = 0,418$) по краю очаговой атрофии или в сочетании с диффузной атрофией, «лаковой трещиной». Данный фенотип во всех случаях характеризовался компактными размерами и ограниченным горизонтальным ростом на аксиальном скане ОКТ (ширина ХНВ к ее высоте не более чем 3:1), отсутствием щелевидной отслойки нейроэпителия вокруг или над мХНВ во всех случаях (рис. 1 — А1). На фронтальном скане — в виде клубочка шаровидной (89,66 %) или веретеновидной (10,34 %) формы с четкими контурами (86,21 %), плотным переплетением сосудов (ядром) и скудным межсосудистым пространством (89,66 %). Наличие гало по периметру мХНВ установлено в 92,31 % (12 глаз), из них по всей протяженности (кольцевая) — в 75,0 %. Питающие сосуды визуализировались в слое Outer Retina как отростки, которые отходят от края ХНВ и слепо заканчиваются, в 41,38 % случаев. При этом 1 питающий сосуд установлен в 16,67 %, 2 — в 66,66 %, 3 — в 16,67 % случаев. Мельчайшие капилляры (калибр соответствует сосудам сетчатки в слое Deep) из-за высокой плотности переплетения неоваскулярных сосудов не определялись. По границе ХНВ были видны краевые петли мелкого и среднего калибра, в 93,10 % случаев на коротких ножках (приводящий и отводящий сосуды), более заметные по прогрессирующему краю роста ХНВ (наиболее густо переплетенные, контрастно яркие, «светящиеся» сосуды), в 6,90 % отмечены петли на длинных ножках.

Плоскостной фенотип локализовался чаще субфовеально (75,00 %, $p = 0,038$), характеризовался более

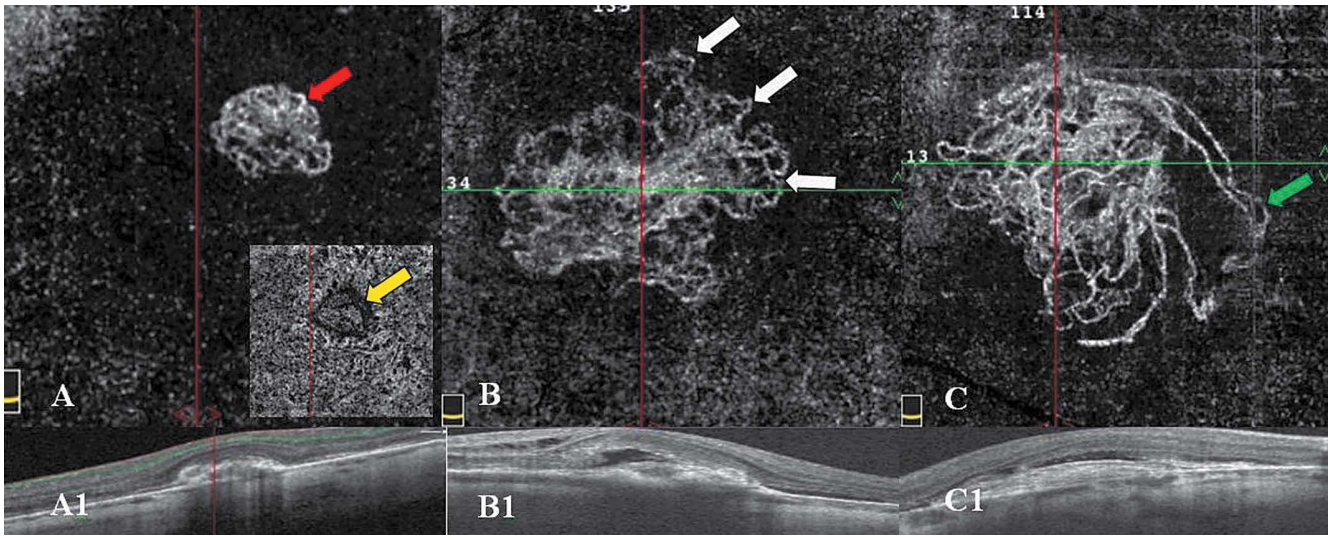


Рис. 1. Фенотипы мХНВ при ОКТА: А — клубочковый; В — упорядоченный плоскостной; С — спутанный плоскостной; А1–С1 — горизонтальные сканы ОКТА; красная стрелка — край активного роста; желтая стрелка — гало в слое Choriocapillaris; белая стрелка — краевые петли, нежные мелкие капилляры; зеленая стрелка — петлевые сосуды на длинных ножках

Fig. 1. Phenotypes of mCNV using OCTA: A — glomerular; B — regularized flat; C — tangled flat; A1–C1 — OCTA horizontal scans; red arrow — edge of active growth; yellow arrow — halo in the Choriocapillaris layer; white arrow — marginal loops, delicate small capillaries; green arrow — loop vessels with long legs

распространенными размерами ХНВ и щелевидной отслойкой нейроэпителия в 87,50 % случаев по краю и/или над мХНВ (рис. 1 — В1, С1) на осевых сканах. Для данного фенотипа был характерен горизонтальный рост (ширина ХНВ к ее высоте более чем 5:1), неправильная (93,75 %) или веретеновидная (6,25 %) форма, нечеткие контуры на всем протяжении в 75,00 % случаев, умеренно плотный (в 12,50 %) или неравномерно разреженный (в 87,50 %) паттерн и значительная доля межсосудистого пространства (25,00 %). Наличие гало установлено в 93,75 %: в виде полного кольца в 26,67 %, частичного — в 73,33 %. Питающий сосуд обнаружен в 3 случаях (18,75 %) при упорядоченной структуре сосудистого рисунка. Мельчайшие капилляры определялись во всех случаях на ранних этапах роста мХНВ, а при увеличении интервала с момента появления у пациента жалоб до обследования (2 и более месяцев) уже не выявлялись, новообразованные сосуды имели средний калибр, который соответствовал или был больше диаметра ретинальных артериол в парафовеа. Краевые петли выявлялись отчетливо во всех случаях, с ярким «свечением», на длинных ножках (длинные приводящий и отводящий сосуды).

Количественная оценка неоваскулярного комплекса проведена посредством ОКТА на основании измерения его площади и плотности. Площадь мХНВ до лечения составила 0,932 (0,375; 1,728) мм^2, плотность — 0,393 (0,104; 0,615) мм^2. Сравнительный анализ данных ОКТА параметров с учетом фенотипа показал достоверные отличия площади (0,806 (0,667; 0,913) мм^2 при клубочковой форме и 1,334 мм^2 (1,076; 1,582) при плоскостной, p = 0,024) и плотности 0,244 мм^2 (0,115; 0,389) при клубочковой и 0,516 (0,219; 0,817) мм^2, p = 0,035 мХНВ). Количественное исследование капиллярной плотности посредством возможностей ОКТА проиллюстрировано на рисунке 2.

В указанных на рисунке 2 слоях Superficial (рис. 2А) и Deep (рис. 2В) учитывалась плотность сосудов поверхностного и глубокого сплетений сетчатки. Значения показателей фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) учитывались без разделения сетчатки на слои (рис. 2С).

На фоне анти-VEGF терапии Ранибизумабом установлены различия течения мХНВ. ОКТА-мониторинг проводили еженедельно после первой интравитреальной инъекции (ИВИ) (7, 14, 21, 30-й дни) и ежемесячно при последующем наблюдении. На основании этого определено 2 типа терапевтического ответа неоваскулярного комплекса: продолженный рост и рецидив. Продолженный рост характеризовался полным исчезновением неоваскулярной мембраны через 1 и 2 недели после ИВИ и ее появлением на 21-й день на фронтальных сканах ОКТА. ХНВ имела иной вид, чем исходная, и обладала активным диффузным ростом. Рецидив отличался появлением новообразованных сосудов по краю ранее существующей (пролеченной) мХНВ, отчетливо видимой по ОКТА, через 2 и более месяцев после анти-VEGF терапии. Всего рецидивы установлены в 13 глазах (44,83 %) с локализацией в верхне-височной стороне — 8 случаев (61,54 %), в фовеа — 5 (38,46 %), p = 0,315. Рост сосудов осуществлялся из одной, двух точек роста или диффузно и всегда был направлен в сторону наиболее сохранных тканей заднего полюса глаза. При клубочковом фенотипе продолженный рост встречался в 30,77 %, при плоскостном не наблюдался, хотя отмечалось уменьшение яркости, обеднение ХНВ сосудами и ее сокращение по периферии. При этом яркое свечение

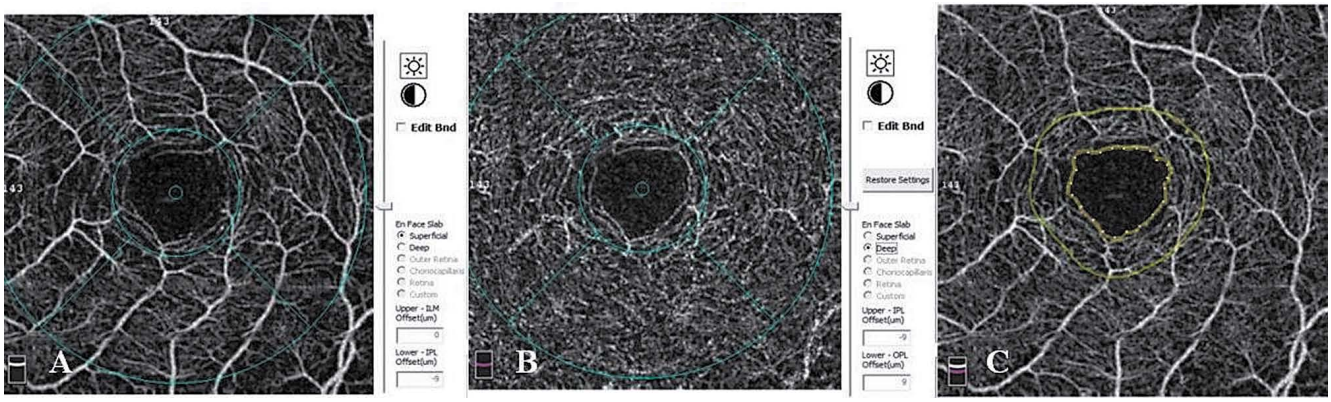


Рис. 2. Послойное сегментирование сетчатки и параметры ФАЗ посредством ОКТА: А — сосудистая плотность в поверхностном слое; В — сосудистая плотность в глубоком слое; С — площадь и периметр ФАЗ, AI, FD

Fig. 2. Layer segmentation of retina and FAZ's parameters using OCTA: A — Vessel Density in the Superficial; B — Vessel Density in the Deep; C — FAZ's area and Perimeter, AI, FD

сосудов в неоваскулярном комплексе возобновлялось со 2-й недели, количество визуализируемых сосудов увеличивалось постепенно к 4-й неделе, неоваскулярный комплекс приобретал исходный вид. Анализ частоты рецидивов не установил отличий между фенотипами (при клубочковой форме — 0,00 (0,00; 1,00), при плоскостной — 0,50 (0,00; 3,00), $p = 0{,}200$), хотя существенно чаще при плоскостной форме встречалось 2 ($p = 0{,}034$) и 3 ($p = 0{,}029$) рецидива. При клубочковой форме ХНВ наблюдалась одна точка роста в 60 % (3 глаза) и диффузный рост — в 40 % (2 глаза), $p = 0{,}427$. При плоскостном фенотипе выявлялось две точки роста (25 %) либо диффузный рост (75 %), $p = 0{,}117$. Достоверно чаще рецидив определялся по краю ХНВ (одна точка роста — при клубочковом (60 %) и разнонаправленно (диффузный) — при плоскостном (75 %, $p = 0{,}035$) фенотипе.

Гало визуализировалось на протяжении всего периода активности неоваскулярного комплекса. При рецидиве неоваскуляризации появление и/или увеличение отслойки нейроэпителия по краю и над мХНВ при клубочковом фенотипе выявлено не было, при плоскостном — установлено в 87,5 % случаев.

Количественные параметры мХНВ достоверно уменьшились на фоне лечения: площадь с 0,932 мм^2 (0,375; 1,728) до 0,239 (0,112; 0,386), $p < 0{,}001$, и плотность с 0,393 мм^2 (0,104; 0,615) до 0,086 (0,00; 0,158), $p < 0{,}001$. При клубочковом фенотипе в конце периода наблюдения, как и до лечения, эти показатели оказались существенно меньше, чем при плоскостном ($p = 0{,}019$ и $p = 0{,}022$ соответственно).

Результаты исследования капиллярной плотности и параметров ФАЗ в основной группе до лечения и на фоне терапии Ранибизумабом в сравнении с группой контроля представлены в таблице.

Как указано в таблице, капиллярная плотность поверхностного сплетения была существенно меньше в нижнем секторе в глазах с мХНВ до лечения в сравнении с интактными глазами и глубокого сплетения по общему сектору парафовеа и носовом. Выявлено, что капиллярная плотность в глубоком сплетении парафовеального и носового секторов в сравнении с группой контроля была снижена в основной группе до лечения и не изменилась к концу наблюдения. Плотность сосудов в слое Deep сектора фовеа до лечения при мХНВ не отличалась от группы контроля, но в конце периода наблюдения этот параметр значительно снизился относительно значений до лечения, хотя не было выявлено различий с контрольной группой. Показатели площади (FAZ) и периметра (Perimeter) ФАЗ достоверно увеличились к концу наблюдения в сравнении с исходными данными. Ациркулярный индекс установлен существенно выше в основной группе на протяжении всего периода наблюдения, плотность капилляров в зоне шириной 300 мкм вокруг ФАЗ (FD) была значительно меньше до лечения. Показатель FD несколько улучшился на фоне анти-VEGF терапии, хотя не достиг значений интактных глаз.

В конце периода наблюдения (через 2,5–3 года от первичной диагностики неоваскулярного комплекса) установлены признаки неактивной мХНВ (рис. 3): высота неоваскулярного комплекса существенно уменьшилась (в 3–5 раз) в сравнении с исходной, сосудистая сеть стала обедненной, сильно разреженной, с преобладанием межсосудистого пространства. Сосуды визуализировались в виде остаточного каркаса — тусклые, широкие, прямолинейного хода, оканчивались слепо (обрубленно), без мелких и мельчайших сосудов. Гало при неактивной ХНВ не определялось, питающие сосуды не выявлялись. Архитектоника слоев нейроэпителия над мХНВ имела четкий рисунок (рис. 3 — А1–С1).

Указанные на рисунке 3 ОКТА сканы характеризуют клубочковый фенотип (рис. 3А) компактностью на стадии неактивной мХНВ, меньшим размером и менее грубым рисунком фиброваскулярного рубца, чем плоскостная форма (рис. 3В, С).

Таблица. Сравнительный анализ сосудистой плотности в основной и контрольной группе в различные периоды ОКТА-мониторинга

Table. Comparative analysis of Vessel Density in main and control groups in different periods of OCT-monitoring

Ангиографические признаки Angiographic features	Группа мХНВ / MCNV group		Контроль Control $n = 11$	Статистическая значимость различий между группами p (1, 2, 3) Statistical significance of differences between the groups p (1, 2, 3)
	до лечения before treatment $n = 29$	в конце наблюдения at the end of monitoring $n = 29$		
	me (LQ; UQ)			
Superficial Inferior, %	45,12 (42,40; 47,50)	48,25 (43,31; 51,35)	50,27 (45,02; 49,30)	$p_1 = 0{,}530$ $p_2 = 0{,}088$ **$p_3 = 0{,}024$**
Deep Fovea, %	34,08 (32,10; 36,40)	27,15 (24,10; 32,68)	34,20 (26,10; 40,42)	**$p_1 = 0{,}041$** $p_2 = 0{,}066$ $p_3 = 0{,}967$
Deep Parafovea, %	46,80 (45,39; 48,80)	46,60 (44,25; 48,78)	49,13 (47,93; 51,76)	$p_1 = 0{,}937$ **$p_2 = 0{,}037$** **$p_3 = 0{,}015$**
Deep Nasal, %	46,32 (43,55; 49,40)	46,70 (43,05; 49,40)	49,67 (48,57; 51,80)	$p_1 = 1{,}000$ **$p_2 = 0{,}008$** **$p_3 = 0{,}004$**
FAZ, мм^2	0,231 (0,214; 0,260)	0,302 (0,247; 0,396)	0,269 (0,157; 0,347)	**$p_1 = 0{,}015$** $p_2 = 0{,}156$ $p_3 = 0{,}412$
Perimetr, мм	1,970 (1,897; 2,095)	2,315 (1,997; 2,645)	2,017 (1,538; 2,255)	**$p_1 = 0{,}034$** **$p_2 = 0{,}034$** $p_3 = 0{,}945$
AI	1,160 (1,130; 1,180)	1,150 (1,123; 1,208)	1,100 (1,080; 1,123)	$p_1 = 0{,}433$ **$p_2 = 0{,}001$** **$p_3 < 0{,}001$**
FD, %	48,77 (44,43; 50,17)	48,82 (47,46; 50,05)	51,41 (47,34; 55,07)	$p_1 = 0{,}875$ $p_2 = 0{,}092$ **$p_3 = 0{,}039$**

Примечание: 1 — значение *p* между показателями до лечения и в конце наблюдения; 2 — значение *p* между показателями в конце наблюдения и контроль; 3 — значение *p* между показателями до лечения и контроль.
Note: 1 — *p* value, between Before treatment and At the end of monitoring; 2 — *p* value, between At the end of monitoring and Control; 3 — *p* value, between Before treatment and Control.

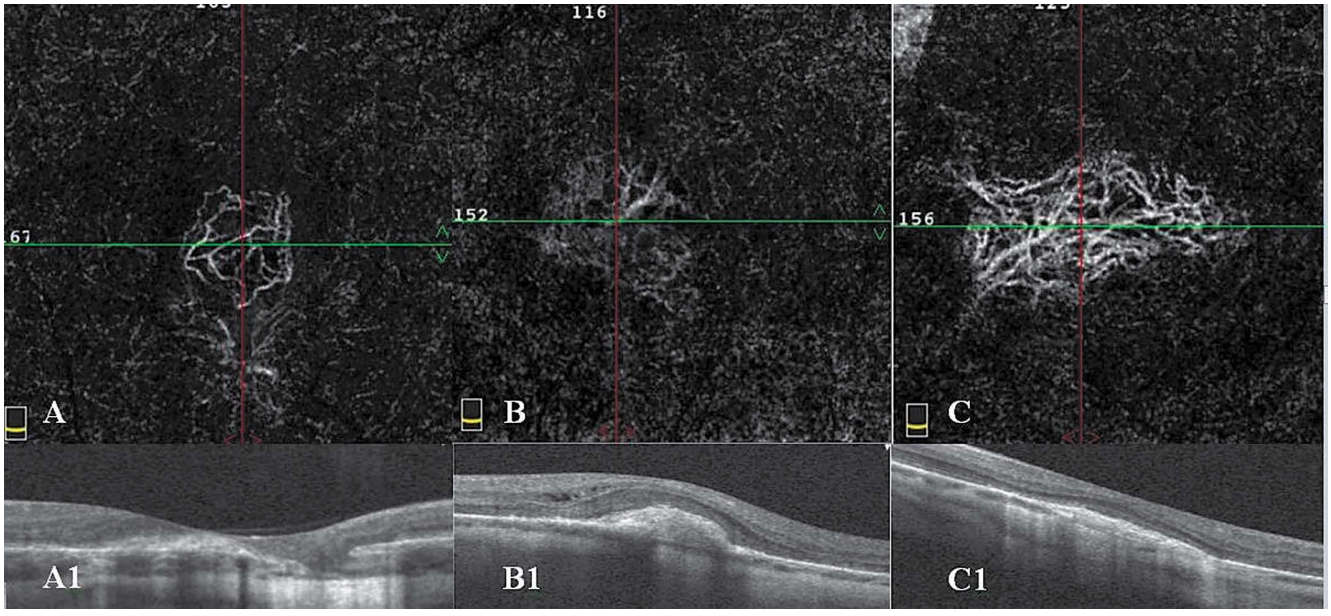


Рис. 3. Фенотипы неактивной мХНВ при ОКТА: A — клубочковый; B — упорядоченный плоскостной; C — спутанный плоскостной; A1–C1 — горизонтальные сканы ОКТА

Fig. 3. Phenotypes of nonactive mCNV using OCTA: A — glomerular; B — regularized flat; C — tangled flat; A1–C1 — OCTA horizontal scans

ВЫВОДЫ

Особенностью миопической ХНВ по данным ОКТА явилось наличие клубочкового и плоскостного фенотипа, отличающихся по своему течению на фоне анти-VEGF терапии Ранибизумабом. Клубочковый фенотип неоваскулярной мембраны чаще встречался у пациентов более молодого возраста и характеризовался компактными размерами, лучшим ответом на лечение; плоскостной фенотип отличался более выраженными экссудативными изменениями и агрессивным течением.

Для своевременного предотвращения рецидива мХНВ и наиболее быстрой стабилизации процесса целесообразен ОКТА-мониторинг с 3-й недели после ИВИ Ранибизумаба с целью коррекции сроков и кратности анти-VEGF терапии.

Для оценки нарушения капиллярной плотности сетчатки в фовеа при мХНВ наиболее чувствительным параметром ОКТА является ациркулярный индекс и периметр ФАЗ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Дроздова Е.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;
Жиляева О.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Либман Е.С., Калеева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология онлайн*. 2012;5:24–26. [Libman E.S., Kaleeva EH.V., Ryazanov D.P. Comprehensive characteristics of disability due to ophthalmology in the Russian Federation. Russian Ophthalmology Online = *Rossiiskaya oftal'mologiya Online*. 2012;5:24–26 (In Russ.)].
2. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2017;37(12):2347–2351. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001489
3. Wong T.Y., Ferreira A., Hughes R., Carter G., Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):9–25.e12. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.010
4. Gao S.S., Jia Y., Zhang M., Su J.P., Liu G., Hwang T.S., Bailey S.T., Huang D. Optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT27–36. DOI: 10.1167/iovs.15-19043
5. Панова И.Е., Шаимов Т.Б., Шаимова В.А. Неинвазивная диагностика полипоидной хориоидальной васкулопатии как варианта течения возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2018;15(2S):273–280. [Panova I.E., Shaimov T.B., Shaimova V.A. Non-Invasive Diagnosis of Polypoidal Choroidal Vasculopathy as a Variant of the Course of Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2018;15(2S):273–280 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-273-280
6. Будзинская М.В., Педанова Е.К. Современные подходы к диагностике и ведению пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Эффективная фармакотерапия. Офтальмология*. 2018;2(22):26–30. [Budzinskaya M.V., Pedanova E.K. Modern approaches to the diagnosis and management of patients with the wet form of age-related macular degeneration. Effective pharmacotherapy = *Effektivnaya farmakoterapiya. Ophthalmology*. 2018;2(22):26–30 (In Russ.)].
7. Liu B., Bao L., Zhang J. Optical Coherence Tomography Angiography Of Pathological Myopia Sourced and Idiopathic Choroidal Neovascularization With Follow-Up. *Medicine*. 2016;96(14):e3264. DOI: 10.1097/MD.0000000000003264
8. Dansingani K.K., Tan A.C.S., Gilani F., Phasukkijwatana N., Novais E., Querques L., Waheed N.K., Duker J.S., Querques G., Yannuzzi L.A., Sarraf D., Freund K.B. Subretinal Hyperreflective Material Imaged With Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:235–248. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.06.031
9. Querques G., Corvi F., Querques L., Souied E.H., Bandello F. Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:101–106. DOI: 10.1159/000442800
10. Querques L., Giuffrè C., Corvi F., Zucchiatti I. Carnevali A., De Vitis L.A., Querques G., Bandello F. Optical coherence tomography angiography of myopic choroidal neovascularisation. *Br J Офтальмол*. 2017;101(5):609–615. DOI: 10.1136 / bjophthalmol-2016-309162
11. Bruyère E., Miere A., Cohen S.Y., Martiano D., Sikorav A., Popeanga A., Semoun O., Querques G., Souied E.H. Neovascularization secondary to high myopia imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017;37(11):2095–2101. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001456
12. Mo J., Duan A., Chan S., Wang X., Wei W. Vascular flow density in pathological myopia: an optical coherence tomography angiography study. *BMJ Open*. 2017;7:e013571. DOI: 10.1136/ bmjopen-2016-013571
13. Григорьева А.В., Щуко А.Г., Жукова С.И., Самсонов Д.Ю., Юрьева Т.Н., Зайцева Н.В. Дифференциально-диагностические критерии хориоидальной неоваскуляризации при осложненной миопии и экссудативной возрастной макулярной дегенерации. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;4:69–72. [Grigor'eva A.V., Shchuko A.G., Zhukova S.I., Samsonov D.Yu., Yur'eva T.N., Zajceva N.V. Differential diagnostic criteria for choroidal neovascularization in complicated myopia and exudative age-related macular degeneration. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016;4:69–72 (In Russ.)].
14. Lumbroso B., Huang D., Jia Y. Clinical Guide to Angio-OCT-Non Invasive Dyeless OCT Angiography. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher, 2015.
15. Ohno-Matsui K., Kawasaki R., Jonas J.B., Cheung C.M., Saw S.M., Verhoeven V.J., Klaver C.C., Moriyama M., Shinohara K., Kawasaki Y., Yamazaki M., Meuer S., Ishibashi T., Yasuda M., Yamashita H., Sugano A., Wang J.J., Mitchell P., Wong T.Y., META-analysis for Pathologic Myopia (META-PM) Study Group. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):877–883.e7. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.01.022
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report No 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766–785.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Дроздова Елена Александровна
доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры «Глазные болезни»
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация

ЗАО «Медицинский центр ЧТПЗ»
Жиляева Ольга Васильевна
врач-офтальмолог
ул. Новороссийская, 85, Челябинск, 454129, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4315-5507

ABOUT THE AUTHORS

South Ural State Medical University
Drozdova Elena A.
MD, Professor, Associate Professor of the Eye Diseases Department
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

Medical Center of ChPRP
Zhiliaeva Olga V.
ophthalmologist
Novorossiyskaya str., 85, Chelyabinsk, 454129, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4315-5507

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-389-397

поступила 02.03.19
was received 02.03.19

Роль гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии как факторов риска формирования сосудистой патологии сетчатки в отдаленные сроки после родов






О.В. Коленко[1,2] Е.Л. Сорокин[1] Н.С. Ходжаев[3] Н.В. Помыткина[1]





Г.В. Чижова[2] Я.Е. Пашенцев[1] Л.Е. Коленко[4]

[1] Хабаровский филиал ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация

[2] КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края
ул. Краснодарская, 9, Хабаровск, 680000, Российская Федерация

[3] ФГАУ «НМИЦ "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

[4] КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Хабаровского края
ул. Дикопольцева, 34, Хабаровск, 680000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3):389–397

Цель: изучение взаимосвязи между ранее перенесенной беременностью, осложненной преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией (АГ), и формированием сосудистой патологии сетчатки в отдаленные сроки послеродового периода. **Пациенты и методы.** Был проведен ретроспективный анализ клинических данных 231 рожавшей женщины с различными вариантами течения беременности. Критерии исключения — наличие системной эндокринной, аутоиммунной, ревматической патологии до беременности; вредные привычки. Были сформированы 4 группы. 1-я основная группа: беременность с гестационной АГ. 2-я основная группа: беременность с преэклампсией. 1-я группа сравнения: беременность на фоне ранее существовавшей АГ без протеинурии. 2-я группа сравнения: отеки и/или протеинурия в период беременности, но без АГ. Группа контроля — физиологическая беременность. Срок офтальмологического обследования после беременности — 6–12 лет. **Результаты.** Формирование различной сосудистой и ишемической патологии заднего отрезка глаза произошло у 70 женщин (30,3 %) в сроки от 3 до 11 лет после перенесенной беременности. Частота ее развития в 1-й и 2-й основной группе оказалась статистически значимо выше. Наиболее часто встречались окклюзия ретинальных вен и посттромботическая ретинопатия. **Заключение.** Возможно, негативные последствия перенесенной гестационной АГ и преэклампсии не устраняются с окончанием беременности, а могут проявляться в течение ряда лет и даже десятилетий после родов. Перенесенная преэклампсия, особенно с ранним началом (20–34 недели), либо с преждевременными родами (26–28 недель), беременность на фоне гестационной АГ являются факторами риска развития сосудистой ретинальной патологии. Наиболее высок риск ее развития в возрасте 38–40 лет и выше.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, постродовые сосудистые осложнения глаза

Для цитирования: Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помыткина Н.В., Чижова Г.В., Пашенцев Я.Е., Коленко Л.Е. Роль гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии как факторов риска формирования сосудистой патологии сетчатки в отдаленные сроки после родов. *Офтальмология.* 2020;17(3):389–397. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-389-397

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Role of Gestational Hypertension and Preeclampsia as Risk Factors for Formation of Vascular Disorders of Retina in Remote Period after Delivery

O.V. Kolenko[1,2], E.L. Sorokin[1,3], N.S. Khodzhaev[3], N.V. Pomytkina[1], G.V. Chizhova[2], Ya.E. Pashentsev[1], L.E. Kolenko[4]

[1] Khabarovsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation

[2] Postgraduate Institute for Public Health Workers
Krasnodarskaya str., 9, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

[3] S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

[4] Public hospital No. 3
Dikopoltseva str., 34, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):389–397

Purpose. To study the correlation between pregnancy, complicated by preeclampsia and gestational hypertension (GH), and formation of retinal vascular and optic nerve disorders in the late postpartum period. **Patients and methods.** 231 women with different previous pregnancy variants of pathology. Exclusion criteria — presence of systemic endocrine, autoimmune, rheumatic pathology before pregnancy; bad habits. Four groups were formed. 1st main group: pregnancy with GH. 2nd main group: pregnancy with preeclampsia. 1st comparison group: pregnancy on the background of pre-existing hypertension, without proteinuria. 2nd comparison group: edema and/or proteinuria during pregnancy, without hypertension. The control group — physiological process of pregnancy. Period of ophthalmological examination after pregnancy is 6–12 years. **Results.** Development of various vascular and ischemic disorders of posterior eye segment occurred in 70 women (30.3 %). The periods of their formation after previous pregnancy varied from 3 to 11 years. Their frequency in the 1st and 2nd main groups was statistically significantly higher. The most common were retinal vein occlusion and post-thrombotic retinopathy. The negative outcomes of transferred GH and preeclampsia are no eliminated with delivery and can manifest next years and even decades after it. **Conclusion.** High risk factors for development of vascular and ischemic disorders of posterior eye segment are transferred preeclampsia, especially with its early onset (20–24 weeks), or premature birth (26–28 weeks); pregnancy, complicated by GH. The risk of developing this eye pathology is highest in women aged 38–40 years and over.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, gestational hypertension, postpartum vascular disorders of eye

For citation: Kolenko O.V., Sorokin E.L., Khodzhaev N.S., Pomytkina N.V., Chizhova G.V., Pashentsev Y.E., Kolenko L.E. Role of Gestational Hypertension and Preeclampsia as Risk Factors for Formation of Vascular Disorders of Retina in Remote Period after Delivery. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):389–397. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-389-397

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Результаты целого ряда исследований последних лет указывают на формирование сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии, поражения почек у женщин в отдаленный период после беременности и родов, осложненных преэклампсией (ПЭ) [1–8].

У пациенток, перенесших ПЭ, при сроках наблюдения до 14 лет в 2 раза возрастает риск смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений. Причем в случаях раннего дебюта ПЭ (до 34-й недели беременности) риск смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний возрастает до 4 раз [8]. Отмечается также параллелизм между этими закономерностями и степенью тяжести перенесенной ПЭ [3, 9].

Большинство случаев геморрагических инсультов в послеродовом периоде ассоциируется с перенесенной осложненной беременностью [10].

На 6-й и 12-й неделе послеродового периода у женщин после ПЭ формируется прогрессирующая вазоконстрикция сосудов головного мозга, глазничной артерии, центральной артерии сетчатки (ЦАС), что свидетельствует об ишемии головного мозга [11].

В отдаленные сроки после перенесенной ПЭ существенно возрастает частота изменений белого вещества головного мозга по сравнению с перенесенной физиологической беременностью (37 и 21 % соответственно) [12].

Доказано, что в основе системного поражения сосудистого русла при ПЭ лежит системная эндотелиальная дисфункция. В некоторых случаях она способна сохраняться длительный период после родов — более 15 лет [13–15].

Одним из факторов высокого риска цереброваскулярных и сердечно-сосудистых расстройств у женщин в послеродовом периоде является также артериальная гипертензия (АГ). Ее наличие до наступления беременности повышает риск ПЭ [10, 16, 17]. При развитии АГ в период беременности, то есть при гестационной АГ, возрастает риск послеродовых сосудистых цереброваскулярных расстройств, ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с возрастной АГ [16, 18].

У женщин с перенесенной гестационной АГ либо ПЭ в более старшем возрасте повышается риск развития АГ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ИБС [19, 20].

При раннем начале ПЭ, с родами до 32 недель гестации, мертворождением или задержкой роста плода, риск данных сосудистых осложнений становится наиболее высоким [21].

В последние годы появились сведения о формировании сосудистой патологии сетчатки у женщин после перенесенной ПЭ [22–25]. Так, масштабное когортное исследование (более 1 млн женщин, родивших в медицинских учреждениях Канады в период с 1989 по 2013 г.) выявило, что перенесенная ПЭ является фактором высокого риска материнской патологии сетчатки в отдаленные сроки пострodового периода [26]. Выявлено также, что через 4–6 лет после перенесенной ПЭ у 21 % женщин развились сосудистые расстройства сетчатки [23].

Однако при этом остается неизученным вопрос о роли гестационной АГ в плане ее влияния на формирование сосудистой ретинальной патологии у женщин в отдаленном послеродовом периоде.

Цель исследования: изучить взаимосвязь между ранее перенесенной беременностью, осложненной ПЭ, гестационной АГ и формированием сосудистой патологии сетчатки в отдаленные сроки послеродового периода.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведена обширная выборка: изучена медицинская документация 231 беременной с различными вариантами течения беременности (архивный материал историй болезни пациенток: КГБУЗ «Перинатальный центр» Минздрава Хабаровского края, г. Хабаровск, за 2006–2012 гг.).

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (1964 г.), пересмотренной в 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждой пациентки было получено информированное согласие.

Сроки после родов были значительными и составляли от 6 до 12 лет. Критерии исключения — наличие системной эндокринной, аутоиммунной, ревматической патологии до беременности; вредные привычки.

После углубленного анализа данных, отраженных в историях болезни, ретроспективно, на основании международной классификации болезней (МКБ-10) были сформированы следующие группы.

1-я основная группа: беременность с гестационной АГ (код МКБ-10 — O13). Критерии включения — развитие АГ после 20 недель беременности. Сюда вошли 47 женщин в возрасте от 20 до 41 года (29,0 ± 6,2 года). У 33 женщин это была первая беременность, у 14 женщин — повторная. Сроки после родов составили 6–11 лет. Уровень артериального давления (АД) во время беременности составлял от 145/95 до 200/110 мм рт. ст. Уровень суточной протеинурии не превышал 0,3 г/сут. 2-я основная группа: беременность, осложненная ПЭ (МКБ-10 — O14), то есть сочетание АГ (от 140/90 мм рт. ст. и выше), отеков нижних конечностей, суточной протеинурии свыше 0,3 г/л. Во всех случаях ПЭ возникла после 20 недель беременности (20–27-я неделя). В данную группу вошли 48 женщин в возрасте от 21 года до 34 лет (28,0 ± 4,0 года). У 35 женщин это была первая беременность, у 13 женщин — повторная. Уровень АД в период беременности составил 145–200/95–115 мм рт. ст.; суточная протеинурия варьировала от 1,2 до 5,4 г/л. У 32 женщин имела место умеренная степень ПЭ (МКБ-10 — O14.0), у 16 женщин — тяжелая степень (МКБ-10 — O14.1). У 4 женщин с тяжелой ПЭ беременность завершилась прерыванием, у 5 женщин — преждевременными родами (26–28-я неделя). Сроки после родов составили 6–12 лет.

1-я группа сравнения: течение беременности у женщин с ранее существовавшей АГ, без протеинурии (МКБ-10 — O10). Критерии включения — наличие повышенных значений АД до беременности, отсутствие значимой протеинурии (менее 0,3 г/л). В данную группу вошли 50 женщин в возрасте от 18 до 38 лет (28,0 ± 5,3 года). Из них — 30 первородящих и 20 женщин с повторной беременностью. Сроки после родов составили 7–12 лет (9,2 ± 1,7 года). Уровень АД находился в пределах 120–160/80–100 мм рт. ст.

2-я группа сравнения: наличие отеков и/или протеинурии в период беременности, но без АГ (МКБ-10 — O12). Критерии включения: отеки нижних конечностей, появляющиеся во 2-й половине дня; уровень АД — не более 130/80 мм рт. ст., протеинурия — до 0,3 г/сут. В данную группу были включены 36 женщин от 19 до 39 лет (29,0 ± 6,2 года). 25 женщин были первородящими, у 11 женщин беременность была повторной. Сроки после родов составили 6–11 лет (8,5 ± 1,8 года).

Группа контроля — физиологическая беременность (МКБ-10 — Z34). Критерии включения — физиологическое течение беременности, отсутствие подъема АД, протеинурии, отеков. В данную группу вошли 50 женщин в возрасте от 18 до 37 лет (28,5 ± 5,8 года), из них у 29 беременность была первой, у 21 — повторной. Сроки наблюдения после родов находились в пределах 6–11 лет (8,8 ± 1,8 года).

Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту, срокам после родов.

Через 6–12 лет после родов все женщины были приглашены в клинику, где им было проведено офтальмологическое обследование. Прежде всего целенаправленно выяснялось наличие какой-либо сосудистой ретинальной патологии, возникшей за период после родов. На основании анализа медицинской документации уточнялись сроки ее развития. После соответствующих заключений специалистов оценивалось наличие сопутствующей соматической патологии, выяснялись случаи формирования системных сосудистых расстройств в пострodовом периоде: АГ, ИБС, инфарктов миокарда, ОНМК.

Офтальмологическое исследование включало визометрию, оценку состояния переднего и заднего отрезка глаза

(биомикроскопия — щелевая лампа Slit lamp microscope SM-2M Takagi Seico, Япония; обратная офтальмоскопия: Scepens, Германия, бесконтактные линзы 60, 90 дптр). Был исследован уровень внутриглазного давления (ВГД) по Маклакову. По показаниям в отдельных случаях выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны (Cirrus 5000, фирма Carl Zeiss, Германия), протокол Macular thickness map); оценивался комплекс ганглиозных клеток (протокол сканирования Macular Cube 512×128, с использованием протокола Ganglion Cell Analysis); толщина слоя нервных волокон (протокол сканирования Optic Disc Cube 200×200, с использованием протокола ONH and RNFL Analysis).

При необходимости была выполнена оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ангио-ОКТ) (Optovue RTVue 100, протокол исследования Angio Retina, площадь сканирования 6×6 мм^2).

Был проведен сравнительный анализ изучаемых показателей между группами. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — стандартное отклонение. Сравнение групп выполняли с использованием точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости — 0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За прошедший период времени после родов системная сосудистая патология развилась у 67 женщин (29 %) (табл. 1).

Так, у 40 женщин развилась АГ 2–3-й стадии (преимущественно в возрасте 26–42 лет); у 18 женщин — ИБС: стенокардия напряжения, преимущественно 2-го функционального класса. 5 женщин за данный период перенесли острый мелкоочаговый инфаркт миокарда, у 4 женщин развилась ОНМК по ишемическому типу. У всех 9 женщин с острыми нарушениями кровообращения (острый инфаркт миокарда, ОНМК) они сформировались на фоне АГ. Их частота в 1-й и 2-й основной группе оказалась статистически значимо выше в сравнении с другими группами ($p < 0,01$).

Формирование сосудистой патологии заднего отрезка глаза за период, прошедший после родов, произошло у 50 женщин (21,6 %) (табл. 2). Их возраст на момент осмотра составлял от 29 до 46 лет.

У 35 женщин имела место окклюзия ретинальных вен, в большинстве случаев представленная поражением височных ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС) с диффузным макулярным отеком (27 глаз). Офтальмоскопически и по данным ОКТ определялась различная

Таблица 1. Частота и структура формирования системной сосудистой патологии в исследуемых группах

Table 1. The frequency and structure of systemic vascular pathology in the studied groups

Виды патологии Kinds of pathology	Группы, абс. (%) / Groups, math. abs (%)					Всего Total (*N* = 231)
	контроль control (*N* = 50)	1-я сравнения 1st comparison (*N* = 50)	2-я сравнения 2nd comparison (*N* = 36)	1-я основная 1st main (*N* = 47)	2-я основная 2nd main (*N* = 48)	
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	2	4	5	14	15	40
Ишемическая болезнь сердца / Coronary heart disease	–	3	1	5	9	18
Острые инфаркты миокарда / Acute myocardial infarction	–	–	–	2	3	5
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute cerebrovascular accident	–	–	–	2	2	4
Всего / Total	2 (4)*	7 (14)*	6 (17)*	23 (49)	29 (60)	67 (29)

Примечание: * — значимые отличия от 1-й и 2-й основных групп ($p < 0,01$).
Note: * — significant differences from the 1st and 2nd main groups ($p < 0.01$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика частоты и нозологической структуры сосудистой ретинальной патологии в исследуемых группах, возникшей после беременности и родов

Table 2. Comparative characteristics of the frequency and nosological structure of vascular retinal pathology in the studied groups, arising after pregnancy and childbirth

Виды сосудистой ретинальной патологии Kinds of vascular retinal pathology	Группы, абс. (%) / Groups, math. abs (%)					Всего Total (*N* = 231)
	контроль control (*N* = 50)	1-я сравнения 1st comparison (*N* = 50)	2-я сравнения 2nd comparison (*N* = 36)	1-я основная 1st main (*N* = 47)	2-я основная 2nd main (*N* = 48)	
Окклюзии ретинальных вен / Retinal vein occlusion	2	4	2	12	15	35
Посттромботическая пролиферативная ретинопатия Post-thrombotic proliferative retinopathy	–	–	–	6	8	14
Окклюзия центральной артерии сетчатки Occlusion of the central retinal artery	–	–	–	1	–	1
Всего / Total	2 (4)*	4 (8)*	2 (6)*	19 (40)	23 (48)	50 (21,6)

Примечание: * — значимые отличия от 1-й и 2-й основных групп ($p < 0,01$).
Note: * — significant differences from the 1st and 2nd main groups ($p < 0.01$).



Рис. 1. Фотография глазного дна правого глаза пациентки Н. Ишемическая окклюзия верхне-височной ветви центральной вены сетчатки. Множественные ретинальные геморрагии и «ватообразные» очаги по ходу верхне-височной сосудистой аркады, макулярный отек

Fig. 1. Photo of the fundus of the right eye of patient N. Ischemic occlusion of the superior temporal branch of the central retinal vein. Multiple retinal hemorrhages and foci like cotton along the superior temporal vascular arcade, macular edema

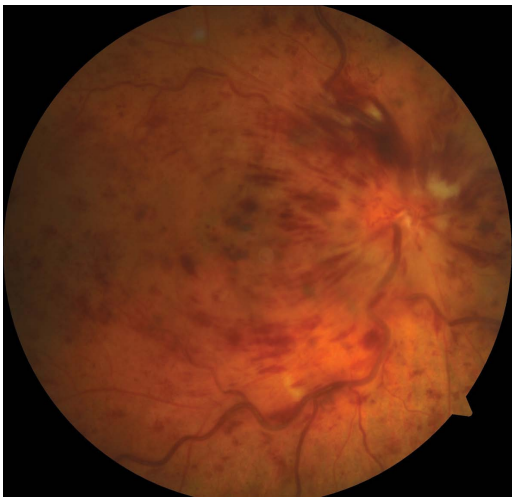


Рис. 2. Фотография глазного дна правого глаза пациентки Д. Ишемическая окклюзия центральной вены сетчатки. Диффузный макулярный отек, отек диска зрительного нерва, перипапиллярные «ватообразные» очаги, множественные ретинальные геморрагии, расширение и извитость вен

Fig. 2. Photo of the fundus of the right eye of patient D. Ischemic occlusion of the central retinal vein. Diffuse macular edema, edema of the optic nerve head, peripapillary foci like cotton, multiple retinal hemorrhages, dilation and sinuosity of the veins

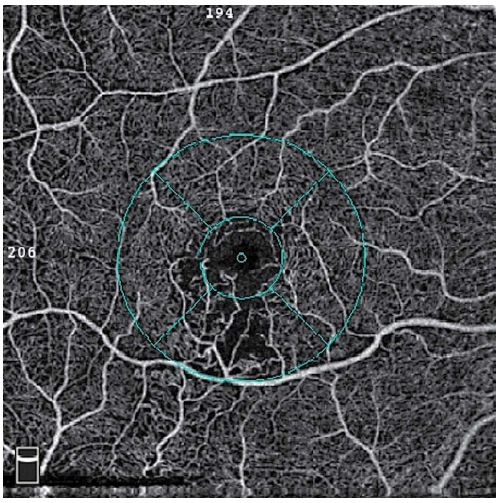
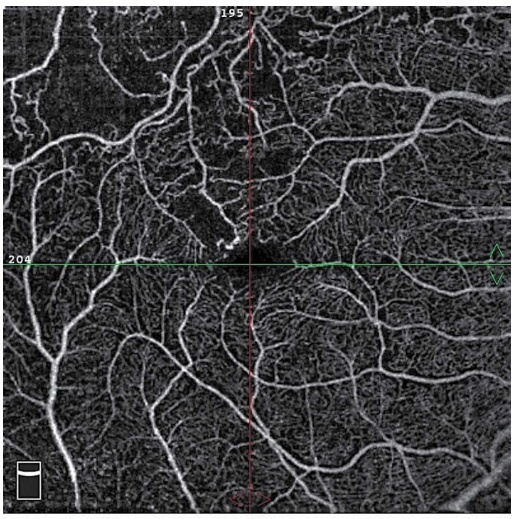


Рис. 3. Ангио-ОКТ макулярной области правого глаза пациентки К. Расширение центральной аваскулярной зоны, зона капиллярной неперфузии по ходу нижне-височной сосудистой аркады

Fig. 3. Angio-OCT of the macular area of the right eye of patient K. Dilation of non-flow area, capillary non-perfusion area along the inferior temporal vascular arcade



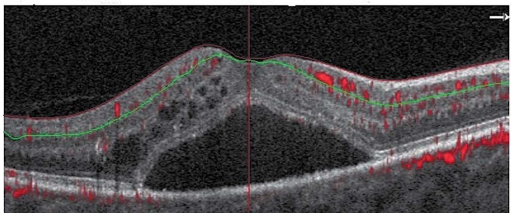


Рис. 4. Ангио-ОКТ и ОКТ макулярной области правого глаза пациентки М. Обширные зоны капиллярной неперфузии по ходу верхне-височной ветви центральной вены сетчатки, диффузный макулярный отек, субфовеальная отслойка нейроэпителия

Fig. 4. Angio-OCT and OCT of the macular area of the right eye of patient M. Extensive area of capillary non-perfusion along the superior temporal branch of the central retinal vein, diffuse macular edema, subfoveal detachment of the neuroepithelium

степень выраженности геморрагических явлений, «ватообразные» фокусы по ходу пораженной сосудистой ветви (рис. 1, 2), фокальный или диффузный макулярный отек. Объем макулы, по данным ОКТ, был увеличен до 8,3–10,2 мм^3. Ангио-ОКТ в случаях ишемического тромбоза выявляла зоны неперфузии сетчатки по ходу заинтересованной сосудистой ветви в заднем полюсе (рис. 3, 4).

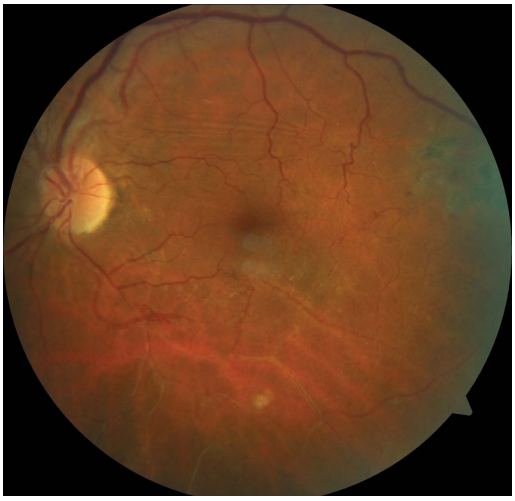


Рис. 5. Фотография глазного дна левого глаза пациентки Р. Пролиферативная посттромботическая ретинопатия. Облитерация нижне-височной ветви центральной вены сетчатки, по ее ходу — ретинальная неоваскуляризация, участки глиоза, грубый эпиретинальный фиброз в заднем полюсе

Fig. 5. Photo of the fundus of the left eye of patient R. Proliferative post-thrombotic retinopathy. Obliteration of the inferior temporal branch of the central retinal vein, in its course — retinal neovascularization, areas of retinal gliosis, coarse epiretinal fibrosis in the posterior pole

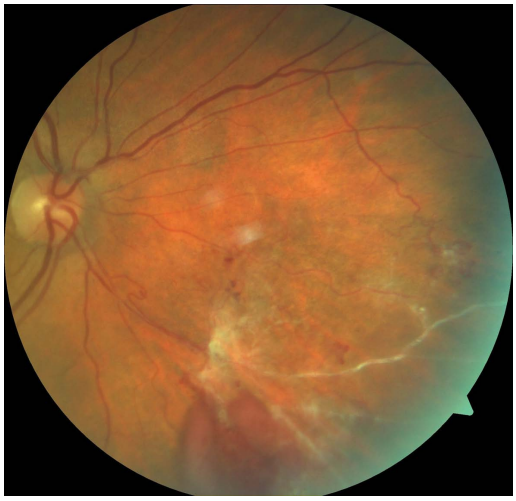


Рис. 6. Фотография глазного дна правого глаза пациентки Т. Пролиферативная посттромботическая ретинопатия. Облитерация нижне-височной ветви центральной вены сетчатки, по ее ходу — массивный глиоз, ретинальная неоваскуляризация, преретинальные геморрагии

Fig. 6. Photo of the fundus of the right eye of patient T. Proliferative post-thrombotic retinopathy. Obliteration of the inferior temporal branch of the central retinal vein, in its course - massive retinal gliosis, preretinal hemorrhages



Рис. 7. Фотография глазного дна правого глаза пациентки В. Окклюзия нижне-височной ветви центральной артерии сетчатки. Ишемический отёк сетчатки в макуле и по ходу нижневисочной сосудистой аркады

Fig. 7. Photo of the fundus of the right eye of patient V. Occlusion of the inferior temporal branch of the central retinal artery. Ischemic retinal edema in the macula and along the inferior temporal vascular arcade

В 14 глазах пациенток определена посттромботическая пролиферативная ретинопатия, проявившаяся у 7 пациенток рецидивирующим гемофтальмом на фоне исходно высокой остроты зрения. В данных глазах были выявлены зоны ретинальной неоваскуляризации экваториальной локализации, сопровождавшиеся формированием участков глиоза и зон локальной тракционной отслойки сетчатки (рис. 5, 6).

У одной пациентки 39 лет через 8 лет после родов сформировалась окклюзия нижне-височной ветви ЦАС правого глаза (рис. 7). При осмотре зрительные функции правого глаза были резко снижены (0,005 н/корр), офтальмоскопически определялся ишемический отек зоны фовеа и по ходу пораженной окклюзированной ветви ЦАС. На ОКТ визуализировалась зона дезорганизации сетчатки с потерей структурности слоев (ишемический некроз).

Следует отметить, что у 31 из 50 женщин сосудистая ретинальная патология сформировалась в возрасте старше 38–40 лет (62 %).

Обращал на себе внимание тот факт, что распределение частоты сосудистой ретинальной патологии в группах оказалось значительно неравномерным.

Так, в 1-й и 2-й основной группе доля сосудистой ретинальной патологии оказалась максимально высокой — 40 и 48 % соответственно. В 1-й основной группе было 12 случаев окклюзии ретинальных вен; 6 случаев посттромботической пролиферативной ретинопатии, один случай окклюзии ЦАС.

Во 2-й основной группе у 15 женщин развилась окклюзия ретинальных вен, у 8 обнаружена посттромботическая пролиферативная ретинопатия.

Была выявлена статистически значимая разница частоты формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза в 1-й и 2-й основной группе относительно 1-й и 2-й группы сравнения и контроля (40, 48 и 8, 6 и 4 % соответственно, $p < 0,01$).

Таблица 3. Сравнительная частота и сроки формирования сосудистой ретинальной патологии после беременности в исследуемых группах

Table 3. Comparative frequency and timing of vascular retinal pathology after pregnancy in the studied groups

Сроки после беременности Terms after pregnancy	Группы, абс. (%) / Groups, math. abs (%)					Всего Total (*N* = 231)
	контроль control (*N* = 50)	1-я сравнения 1st comparison (*N* = 50)	2-я сравнения 2nd comparison (*N* = 36)	1-я основная 1st main (*N* = 47)	2-я основная 2nd main (*N* = 48)	
До 5 лет / Until 5 years	-	-	-	3	2	5
5–8 лет / 5–8 years	-	-	2	8	15	25
Свыше 8 лет / Over 8 years	2	4	-	8	6	20
Итого / Total	2	4	2	19	23	50

Сроки формирования сосудистой ретинальной патологии после перенесенной беременности и родов в общей совокупности варьировали от 3 до 11 лет, в среднем составив 7,4 ± 2,2 года, при этом у 5 женщин — до 5 лет, у 25 — от 5 до 8 лет, у 20 — свыше 8 лет (табл. 3).

Следует отметить, что в группах с гестационной АГ и ПЭ наиболее часто сосудистая ретинальная патология развивалась в сроки от 5 и более лет после родов (37 чел., 88 %).

Ретроспективный анализ характерных особенностей общего состояния женщин со сформировавшейся после родов сосудистой ретинальной патологией в 1-й и 2-й основной группах показал, что у 14 женщин 1-й основной группы уровень гестационной АГ был высоким: 180–200/90–110 мм рт. ст., причем у 11 из них после родов АГ не регрессировала. Впоследствии у 3-х из 11 женщин развилась ИБС, у 2-х женщин — острый инфаркт миокарда, у 2-х — ОНМК.

Во 2-й основной группе у 5 женщин были преждевременные роды (26–28 недель), причем у всех впоследствии развилась окклюзия ветвей ЦВС. Кроме того, окклюзия ветвей ЦВС сформировалась также у 5 из 6 женщин с ранним формированием ПЭ (20–34 недель гестационного периода).

Следует отметить, что сосудистая патология заднего отрезка глаза сочеталась с системными сосудистыми расстройствами у 12 и 14 женщин 1-й и 2-й основной группы (25,5 и 29,3 % соответственно).

Патологическое течение беременности, сопровождающейся ПЭ и гестационной АГ, может являться фактором высокого риска формирования сосудистой ретинальной патологии в отдаленном периоде после родов, что подтверждается результатами данного исследования. Частота развития сосудистой ретинальной патологии в отдаленные сроки после родов среди обследованной 231 женщины оказалась высокой, составив 21,6 %. В ее структуре имели место окклюзия ретинальных вен, посттромботическая пролиферативная ретинопатия, окклюзия ЦАС. Формирование данной патологии свидетельствует о наличии сосудистой эндотелиопатии. Это подтверждается также тем, что в 1-й и 2-й основной группе отмечена статистически значимая, более высокая частота формирования системной сосудистой патологии в послеродовом периоде (49 и 60 % против 4, 14 и 17 % в группах контроля, 1-й и 2-й группе сравнения соответственно, $p<0,01$). Мы не выявили статистически значимой разницы в частоте системной сосудистой патологии между 1-й, 2-й группой сравнения и группой контроля ($p > 0,05$). Вероятно, благодаря формированию синдрома сосудистой эндотелиальной дисфункции, характерного как для ПЭ, так и для гестационной АГ, происходит запуск каскада патологических иммунобиохимических процессов, следствием которых являются морфологические изменения эндотелиальной выстилки сосудов, формирующие хронические реологические нарушения, повышающие риск развития сосудистых заболеваний в различных органах, в том числе и в сосудах сетчатки глаза [27–29]. ПЭ и гестационная АГ являются факторами, инициирующими системное поражение сосудистого русла во время беременности, в первую очередь на микроциркуляторном уровне. Длительное субклиническое течение генерализованной васкулопатии после родоразрешения может привести к манифестации острой и хронической сосудистой патологии, в том числе глаза, в отдаленном периоде [30–33].

Таким образом, наши исследования подтвердили многочисленные данные литературы о том, что ПЭ не ограничивается рамками гестационного процесса. Являясь полиорганной патологией, она имеет ближайшие и отдаленные негативные последствия, влияющие на качество жизни.

Полученные результаты следует учитывать офтальмологам и акушерам-гинекологам для своевременного формирования группы повышенного риска сосудистых ретинальных расстройств у женщин с гестационной АГ и ПЭ в послеродовом периоде.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования выявили, что частота формирования сосудистой ретинальной патологии в отдаленные сроки пострадового периода (до 12 лет) является статистически значимо более высокой в группах с преэклампсией (48 %) и гестационной АГ (40 %) в сравнении с физиологическим течением беременности, с беременностью, сопровождаемой отеками без АГ и с наличием АГ до беременности (4, 6, 8 % соответственно, $p < 0,01$).

2. Не найдено статистически значимых различий по частоте возникновения сосудистой ретинальной

патологии между группами физиологического течения беременности, наличия АГ до беременности, беременности с отеками без АГ ($p > 0,05$).

3. У 62 % женщин всех групп сосудистая ретинальная патология сформировалась по достижении ими возраста 38–40 лет и выше.

4. В группах с гестационной АГ и ПЭ сосудистая ретинальная патология наиболее часто развивалась в сроки от 5 и более лет после родов (88 %). Она была представлена окклюзией ретинальных вен и ее исходами.

5. У 10 из 11 женщин с преэклампсией, сочетавшейся с преждевременными родами (5 женщин — 26–28-я неделя беременности) либо с ее ранним формированием (6 женщин — 20–24-я неделя гестационного периода), впоследствии развилась сосудистая ретинальная патология.

6. По нашим данным, факторами высокого риска развития сосудистой ретинальной патологии являются перенесенная ПЭ, особенно с ее ранним началом (20–34 недели) либо с преждевременными родами (26–28 недель); беременность на фоне гестационной АГ. Наиболее высок риск развития данной патологии глаза при достижении женщинами возрастной группы 38–40 лет и выше.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Коленко О.В. — разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, анализ результатов, написание текста, утверждении версии для печати;
Сорокин Е.Л. — разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, анализ результатов, написание текста;
Ходжаев Н.С. — разработка концепции и дизайна статьи;
Чижова Г.В. — разработка концепции и дизайна статьи;
Помыткина Н.В. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных;
Пашенцев Я.Е. — статистическая обработка материала, анализ результатов;
Коленко Л.Е. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Young B., Hacker M.R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertension in pregnancy.* 2011;31(1):50–58. DOI: 10.3109/10641955.2010.544955
2. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Seminars in Nephrology.* 2011;31(1):111–122. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.010
3. Valdiviezo C., Garovic V.D. Preeclampsia and hypertensivedisease in pregnancy: their contributions to cardiovascular risk. *Clin. Cardiol.* 2012;35(3):160–165. DOI: 10.1002/clc.21965
4. Drost J.T., van der Schouw Y.T., Ottervanger J.P., van Eyck J., de Boer M.J., Maas A.H. Electrocardiographic parameters in women ten years post early preeclampsia. *Maturitas.* 2012;73(2):148–151. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.06.006
5. Hermes W., Van Kesteren F., De Groot C.J. Preeclampsia and cardiovascular risk. *Minerva Ginecol.* 2012;64(4):281–292.
6. Fraser A., Nelson S.M., Macdonald-Wallis C., Cherry L., Butler E., Sattar N., Lawlor D.A. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation.* 2012;125(11):1367–1380. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044784
7. Evans C.S., Gooch L., Flotta D., Lykins D., Powers R.W., Landsittel D., Roberts J.M., Shroff S.G. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. *Hypertension.* 2011;58(1):57–62. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173278
8. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856–2869. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
9. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T., Skjaerven R., Iversen B.M. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2008;359(8):800–809. DOI: 10.1056/NEJMoa0706790
10. Bateman B.T., Schumacher H.C., Bushnell C.D., Pile-Spellman J., Simpson L.L., Sacco R.L., Berman M.F. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology.* 2006;67(3):424–429. DOI: 10.1212/01.wnl.0000228277.84760.a2
11. Giannina G., Belfort M.A., Cruz A.L., Herd J.A. Persistent cerebrovascular changes in postpartum preeclamptic women: a Doppler evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(5):1213–1218. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70042-5
12. Aukes A.M., De Groot J.C., Wiegman M.J., Aarnoudse J.G., Sanwikarja G.S., Zeeman G.G. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG.* 2012;119(9):1117–1122. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03406.x
13. Wikstrom A.K., Haglund B., Olovsson M., Lindeberg S.N. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG* 2005;112(11):1486–1491. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00733.x
14. Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S., Haskard D.O., De Swiet M., Kooner J.S. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA.* 2001;285(12):1607–1612. DOI: 10.1001/jama.285.12.1607
15. Sattar N., Ramsay J., Crawford L., Cheyne H., Greer I.A. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension.* 2003;42(1):39–42. DOI: 10.1161/01.HYP.0000074428.11168.EE
16. Верткин А.П., Ткачева О.Н., Васильева А.Б., Барабашкина А.В., Гальперин А.В. Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период гестации. *Российский кардиологический журнал.* 2004;9(3):42–46. [Vertkin A.P., Tkacheva O.N., Vasilieva A.B., Barabashkina A.V., Galperin A.V. Long-term prognosis for arterial hypertension in pregnancy. Russian journal of cardiology = *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2004;9(3):42–46 (In Russ.)].
17. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J., Sunderland S., Campbell D.M., Hannaford P., Smith W.C. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: resurts from cogort study. *BMJ.* 2003;326(7394):845. DOI: 10.1136/bmj.326.7394.845
18. Arnadottir G.A., Geisson R.T., Armgrimsson R., Jonsdottir L.S., Olafsson O. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *BJOG.* 2005;112(3):286–292. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00396.x
19. Ray J.G., Vermeulen M.J., Schult M.J., Redelmeier D.A. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS) population based retrospective cogort study. *Lancet.* 2005;366(9499):1797–1803. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67726-4
20. McDonald S.D., Malinowski A., Zhou O., Yusuf S., Devereaux P.J. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia; a systematic review and meta-analyses. *Am. Heart J.* 2008;156(5):1243–1262. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042
21. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., Bezanson J.L., Dolor R.J., Lloyd-Jones D.M., Newby L.K., Pina I.L., Roger V.L., Shaw L.J., Zhao D., Beckie T.M., Bushnell C., D'Armiento J., Kris-Etherton P.M., Fang J., Ganiats T.G., Gomes A.S., Gracia C.R., Haan C.K., Jackson E.A., Judelson D.R., Kelepouris E., Lavie C.J., Moore A., Nussmeier N.A., Ofili E., Oparil S., Ouyang P., Pinn V.W., Sherif K., Smith S.C.Jr., Sopko G., Chandra-Strobos N., Urbina E.M., Vaccarino V., Wenger N.K. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation.* 2011;123(11):1243–1262. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
22. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Помыткина Н.В., Блощинская И.А., Коленко Л.Е. Клиническое значение антифосфолипидного синдрома и перенесенной беременности в формировании сосудистых поражений глаз у женщин детородного возраста в послеродовом периоде. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011;1(124):139–141. [Kolenko O.V., Sorokin E.L., Pomytkina N.V., Bloshchinskaya I.A., Kolenko L.E. Clinical significance of antiphospholipid syndrome and transferred pregnancy in the formation of vascular eye lesions in women of childbearing age in the postpartum period. Kuban scientific medical bulletin = *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2011;1(124):139–141 (In Russ.)].
23. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Изучение возможной причинной связи между формированием острой сосудистой патологии глаза у женщин и перенесенным ОПГ-гестозом. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН.* 2009;4:85–87. [Kolenko O.V., Sorokin E.L. A study of the possible causal relationship between the formation of acute vascular pathology of the eye in women and the transferred OPG-gestosis. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences = *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija RAMN..* 2009;4:85–87 (In Russ.)].
24. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Изучение закономерностей динамики микроморфометрических показателей макулярной сетчатки у беременных женщин при патологической беременности во взаимосвязи со степенью тяжести гестоза. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013;2(137):48–52. [Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Study of regularities in the dynamics of micromorphometric parameters of the macular retina in pregnant women in pathological pregnancy in correlation with the severity of gestosis. Kuban scientific medical bulletin = *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2013;2(137):48–52 (In Russ.)].
25. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В., Блощинская И.А., Помыткина Н.В., Коленко Л.Е. Состояние области макулы у женщин при эклампсии и после родов. *Офтальмологический журнал.* 2015;3:47–53. [Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V., Bloshchinskaya I.A., Pomytkina N.V., Kolenko L.E. The state of the macular area in women with pre-eclampsia and after delivery. Journal of Ophthalmology (Ukraine) = *Ovtal'mologitscheckij zhurnal* 2015;3:47–53 (In Russ.)].
26. Auger N., Fraser W.D., Paradis G., Healy-Profitos J., Hsieh A., Rheaume M.A. Preeclampsia and long-term risk of maternal retinal disorders. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):42–49. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001758
27. Стрижова Н.В., Калюжина Л.С., Гавриленко А.С. Возможность прогнозирования перинатальных осложнений у беременных с исходной артериальной гипотензией. *Акушерство и гинекология.* 2006;6:15–18. [Strizhova N.V., Kalyuzhina L.S., Gavrilenko A.S. Possibility of predicting prenatal complications in pregnant females with underlying arterial hypotension. Obstetrics and gynecology = *Akusherstvo i ginekologiya.* 2006;6:15–18 (In Russ.)].

28. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Холин А.М. Преэклампсия в акушерском анамнезе — фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска. *Терапевтический архив.* 2009;81(10):5–9. [Sukhikh G.T., Vikhlyaeva E.M., Kholin A.M. The obstetric history of preeclampsia as a further maternal cardiovascular risk factor. Therapeutic Archive = *Terapevticheskiy arkhiv.* 2009;81(10):5–9 (In Russ.)].
29. Волкова Е.В., Рунихина Н.К., Винокурова И.Н. Преэклампсия как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2011;1:25–30. [Volkova E.V., Runikhina N.K., Vinokurova I.N. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular diseases in women. Bulletin of the Russian State Medical University = *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2011;1:25–30 (In Russ.)].
30. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское обозрение.* 2010;4(64):7–11. [Popova A.A., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D. Mechanism of endothelial dysfunction development. Siaberian medical review = *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2010;4 (64):7–11 (In Russ.)].
31. Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2015; 70(5):599–603. [Sergeeva O.N., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Rogozhina I.E., Gluhova T.N. Pathogenetic relationship between endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential in pregnancy complicated by preeclampsia. Annals of the Russian academy of medical sciences = *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2015;70(5):599–603 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1448
32. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006;5(1):75–81. [Sidorova I.S., Galinova I.L. Endothelial dysfunction in the development of gestosis. Gynecology, obstetrics and perinatology = *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2006;5(1):75–81 (In Russ.)].
33. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Шуршалина А.В., Холин А.М. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. *Акушерство и гинекология.* 2008;5:3–7. [Sukhikh G.T., Vikhlyaeva E.M., Vanko L.V., Khodzhaeva Z.S., Shurshalina A.V., Kholin A.M. Endothelial dysfunction in the genesis of perinatal pathology. Obstetrics and gynecology = *Akusherstvo i ginekologiya.* 2008;5:3–7 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабаровский филиал ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края
Коленко Олег Владимирович
кандидат медицинских наук, доцент, директор, доцент кафедры офтальмологии
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
ул. Краснодарская, 9, Хабаровск, 680000, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7501-5571

Хабаровский филиал ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сорокин Евгений Леонидович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2028-1140

ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7614-628X

Хабаровский филиал ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Помыткина Наталья Викторовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-3757-8351

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края
Чижова Галина Всеволодовна
доктор медицинских наук, профессор, ректор
ул. Краснодарская, 9, Хабаровск, 680000, Российская Федерация

Хабаровский филиал ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пашенцев Ярослав Евгеньевич
младший научный сотрудник
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-5446-0633

КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника №3» Министерства здравоохранения Хабаровского края
Коленко Лариса Евгеньевна
врач-уролог
ул. Дикопольцева, 34, Хабаровск, 680000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Khabarovsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Postgraduate Institute for Public Health Workers
Kolenko Oleg V.
PhD, Assistant Professor, head; assistant professor of the department of ophthalmology
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
Krasnodarskaya str., 9, Khabarovsk, 680000, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7501-5571

Khabarovsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Sorokin Evgenii L.
MD, Professor, deputy head on science work
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2028-1140

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Khodzhaev Nazrulla S.
MD, Professor, deputy general head for organizational work and innovative development
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russia
https://orcid.org/0000-0002-7614-628X

Khabarovsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Pomytkina Natalia V.
PhD, ophthalmologist of the laser surgery department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-3757-8351

Postgraduate Institute for Public Health Workers
Chizhova Galina V.
MD, Professor, rector
Krasnodarskaya str., 9, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

Khabarovsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Pashentsev Yaroslav E.
junior researcher
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-5446-0633

Public hospital No. 3
Kolenko Larisa E.
urologist
Dikopoltseva str., 34, Khabarovsk, 680000, Russia

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406

поступила 13.12.19
was received 13.12.19

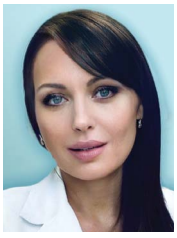
Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки: требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза


В.И. Котелин


М.О. Кириллова


М.В. Зуева


И.В. Цапенко


А.Н. Журавлева


О.А. Киселева


А.М. Бессмертный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):398–406**

Цель: оценить возможность регистрации фотопического негативного ответа (ФНО) без дилатации зрачка у здоровых лиц для определения дисфункции нейронов внутренней сетчатки. **Методы.** Обследовано 12 здоровых лиц (23 глаза) в возрасте от 24 до 40 лет. Аномалии рефракции не превышали 0,5 диоптрии. ФНО оценивали в фотопической ЭРГ, записываемой на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд·с/м^2) с помощью прибора RETIport/scan21. Сначала ЭРГ регистрировали с естественным диаметром зрачка (3,5 ± 0,2 мм), затем запись повторяли после медикаментозного мидриаза (средний размер зрачка 8,7 ± 0,1 мм). **Результаты.** В глазах с физиологической величиной зрачка, по сравнению с медикаментозным мидриазом, значительно снижается амплитуда ФНО в ЭРГ на самый слабый стимул (0,375 кд·с/м^2). Влияние размера зрачка на ФНО практически отсутствует в ответах на вспышки средней интенсивности. Этот феномен может быть связан с неравномерным распределением света по сетчатке при малом размере зрачка, влияние которого максимально в ответах на слабые вспышки. В ЭРГ на стимул максимальной яркости (3,0 кд·с/м^2) имеются различия в амплитуде b-волны и ФНО, рассчитанной от пика b-волны, которые могут отражать уменьшение числа стимулируемых фоторецепторов при ганцфельд стимуляции сетчатки, когда зрачок не расширен. **Заключение.** Влияние размера зрачка на параметры ФНО наиболее значительно в ЭРГ при минимальной силе вспышки и снижается в ответах на вспышки большей яркости. При необходимости записи ЭРГ без медикаментозного мидриаза, особенно в скрининговых исследованиях, рекомендуется ограничить протокол оценкой ФНО от изолинии в фотопической ЭРГ на максимальные вспышки света и использовать относительный параметр — амплитудное отношение ФНО/b.

Ключевые слова: фотопический негативный ответ, электроретинография, ширина зрачка

Для цитирования: Котелин В.И., Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки: требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза. *Офтальмология.* 2020;17(3):398–406. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Photopic Negative Response for Testing the Function of Inner Retina: Registration Requirements and Comparison in the Eyes with Natural Pupil Width and in Conditions of Drug Mydriasis

V.I. Kotelin, M.O. Kirillova, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, A.N. Zhuravleva, O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):398–406

Purpose: To evaluate the possibility of registration of the photopic negative response (PhNR) without pupil dilatation in healthy individuals to determine the dysfunction of neurons of the inner retina. **Methods:** 12 healthy persons (23 eyes) aged 24 to 40 years were examined. Refraction anomalies did not exceed 0.5 diopters. A PhNR was evaluated in photopic ERGs recorded on a blue background with red flashes of four intensities (0.375, 0.75, 1.5, 3.0 cd·s/m^2) using the RETIport/scan21 (Roland Consult). First, ERG was recorded with the natural pupil (3.5 ± 0.2 mm). Then, the recording was repeated after drug mydriasis (average pupil size 8.7 ± 0.1 mm). **Results.** In eyes with natural pupil width, in comparison with drug mydriasis, PhNR amplitudes in responses to weakest stimuli (0.375 cd·s/m^2) were significantly reduced. The effect of pupil size on the PhNR amplitude from a baseline was virtually absent in responses to higher strength flashes. This phenomenon can be associated with an irregular distribution of light over the retina with small pupil size, the effect of which is maximal in responses to weak flashes. For the maximal brightness stimuli (3.0 cd·s/m^2), differences were found between groups of non-dilated and dilated pupils in the amplitudes of the b-wave and PhNR from the b-peak, which may reflect a decrease in the number of stimulated photoreceptors during ganzfeld stimulation when the pupil is not dilated. **Conclusion.** The effect of pupil size on the parameters of the PhNR was most significant in the ERG with minimal flash strength and it decreases in responses to flashes of higher brightness. If it is necessary to record the ERG without drug mydriasis, especially in screening studies, it is recommended to limit the protocol to estimate the PhNR from a baseline in responses to maximal flashes, and use the relative parameter — the amplitude ratio of PhNR/b.

Keywords: photopic negative response, electroretinography, pupil width

For citation: Kotelin V.I., Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. Photopic Negative Response for Testing the Function of Inner Retina: Registration Requirements and Comparison in the Eyes with Natural Pupil Width and in Conditions of Drug Mydriasis. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):398–406. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Фотопический негативный ответ (ФНО) представляет собой медленную корнеонегативную волну, следующую в фотопической ЭРГ после b-волны (на ее заднем фронте). ФНО отражает генерализованную активность ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов [1, 2], его амплитуда может снижаться на ранних стадиях заболеваний, ассоциированных с поражением внутренних отделов сетчатки, включая глаукому и другие формы оптической нейропатии. Запись ФНО рекомендуется использовать при тестировании пациентов, у которых целостность внутренней сетчатки и, в частности, передача сигналов ГКС и их аксонами в мозг могут быть нарушены из-за патологии как самих ГКС, так и зрительного нерва или из-за ограничения синаптических входов в ганглиозные клетки [3]. Последнее может быть связано с патологией нейронов, расположенных в сетчатке дистальнее ГКС, или с нарушением синаптической передачи во внутреннем ядерном слое и структуры ретинальных нейронных цепей.

ФНО сильно ослабляется в глазах животных с экспериментально индуцированной глаукомой, а также при интравитреальной инъекции тетродотоксина [2], блокатора ответов нейронов, обладающих спайковой (импульсной) активностью. К генераторам спайков относятся прежде всего ГКС и их аксоны, но также известен подтип спайковых амакриновых клеток, которые вносят свой вклад в ФНО [4–9]. Медленная динамика ФНО повышает вероятность того, что этот ответ может быть также опосредован глией, что впервые предположили Viswanathan S. и соавт. [1, 2]. Впоследствии было подтверждено, что аномальная активность калиевых (K^+) каналов и дисфункция нейроглии сетчатки отражаются в ФНО [10]. Генерация медленного потенциала ФНО может быть связана с калиевыми токами клеток Мюллера, которые удаляют избыточный K^+, высвобождаемый во внеклеточное пространство при активации ГКС [11].

Стандарты международного общества клинической электрофизиологии зрения (ISCEV) регламентируют условия и протоколы регистрации всех скотопических и фотопических видов электроретинограммы (ЭРГ) [12]. Стандарт ISCEV рекомендует полностью расширять зрачки перед записью ЭРГ, чтобы стандартизировать их размеры и исключить какие-либо влияния изменений размера зрачка на результаты, а также для максимизации стимулируемой области сетчатки и сравнимости данных между лабораториями [13]. Основная цель расширения зрачка во время записи ганцфельд ЭРГ состоит в том, чтобы обеспечить равную освещенность сетчатки

при всех условиях электроретинографии и обеспечить высокую амплитуду ответа [14].

Запись ЭРГ в условиях мидриаза гарантирует стабильность и надежность измерений. Однако нередко существует необходимость регистрации электрофизиологических параметров при естественном диаметре зрачка, например при невозможности его медикаментозной дилатации. Медикаментозного мидриаза невозможно добиться у пациентов с задними синехиями, сенильным миозом. Ряду пациентов с глаукомой противопоказано расширение зрачка, при этом некоторые из них инстиллируют миотики. Пациентам со зрачковыми интраокулярными линзами также противопоказано использование мидриатиков. Когда электрофизиологические исследования (ЭФИ) проводятся непосредственно в предоперационном периоде, медикаментозный мидриаз нежелателен, так как он может негативно повлиять на ход предстоящего оперативного вмешательства. Помимо этого, он нецелесообразен, если ЭФИ проводится перед выполнением других диагностических тестов, не позволяющих производить исследования с дилатацией зрачков. Важно отметить, что мидриатики нельзя использовать и у людей с аллергическими реакциями на них [15].

Стоит также обратить внимание на этическую сторону вопроса: здоровым лицам не рекомендуется проводить относительно инвазивные методы с использованием инстилляций мидриатиков, что на длительное время снижает уровень зрительного комфорта. Эта этическая проблема может быть особенно актуальной при скрининговых обследованиях с целью выявления доклинической стадии заболевания, например глаукомы, которые должны проводиться в условиях, максимально исключающих дискомфорт и любые риски.

Ниже мы обсуждаем единичные представленные в литературе исследования по влиянию на разные виды ганцфельд ЭРГ в глазах без медикаментозного мидриаза. Однако в настоящее время исследований ФНО в фотопической ЭРГ при естественном диаметре зрачка в литературе не представлено.

Целью нашего исследования было проанализировать возможность регистрации ФНО по стандартам ISCEV без дилатации зрачка у здоровых лиц и ее информативность для определения дисфункции нейронов внутренней сетчатки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 12 здоровых добровольцев (23 глаза). Средний возраст исследуемых составил 29 лет (от 24 до 40), максимально корригированная острота зрения 0,9–1,0. Аномалии рефракции не превышали 0,5 диоптрии, сопутствующие нарушения зрительной системы отсутствовали. Сначала запись ЭРГ выполняли для обоих глаз с физиологическим диаметром зрачка (3,5 ± 0,2 мм). Затем в течение того же дня запись повторяли после медикаментозного мидриаза. Некоторые данные (с недостаточно высоким качеством записи) были исключены из анализа. Статистический анализ выполняли при сравнении двух групп данных, полученных при естественной ширине зрачка (20 глаз) и в условиях медикаментозного мидриаза с применением инстилляций раствора тропикамида 1,0 % и фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % (22 глаза). Естественный диаметр зрачка перед исследованием у разных участников составлял 3–4 мм (в среднем 3,5 ± 0,2 мм). В процессе световой адаптации зрачок сужался в среднем до 3,1 ± 0,1 мм. После медицинского мидриаза диаметр зрачка составлял в среднем 8,7 ± 0,1 мм и практически не изменялся в процессе исследования.

Электрофизиологические исследования проводили с помощью диагностической системы RETIport/scan21 (Roland Consult, Германия). ФНО оценивали в фотопической ЭРГ, регистрируемой на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд·с/м^2) по протоколам, рекомендуемым международными стандартами ISCEV [3, 12]. Интервал между вспышками составлял 1 с. Предварительно глаза адаптировали к фоновому синему свету в течение 10 минут. Для регистрации фотопической ЭРГ в качестве активного применяли роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (HK-Loop, Словения), референтными и заземляющими электродами служили стандартные хлорсеребряные чашечки. Роговичный электрод устанавливали в нижнем конъюнктивальном своде, референтные — фиксировали на висках, заземляющий — на мочке уха. На референтный и заземляющий электроды накладывали электропроводящую пасту. Кожу в местах наложения электродов предварительно обезжиривали. Анестезию роговицы проводили инстилляцией раствора проксиметакаина 0,5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение ФНО у здоровых лиц при дилатации и естественной ширине зрачка

Тест Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk test) в нашем исследовании показал наличие выборок с распределением отличным от нормального, поэтому был выбран непараметрический метод обработки количественных данных по критерию Манна — Уитни (Mann — Whitney *U*-test). Статистическую обработку материала проводили в программе Statistica 13.5 (StatSoft, США). Прежде чем анализировать параметры ФНО при записи ЭРГ с естественным диаметром зрачка и медицинским мидриазом, было выполнено сравнение данных, полученных от левого и правого глаз здоровых лиц, чтобы оценить возможность объединения в последующем анализе данных ЭРГ, полученных от обоих глаз. В этом разделе работы отличия считались найденными при уровне статистической значимости меньшей 0,05. В результате проведенного анализа ни для одного показателя не обнаружено статистически значимых отличий между их значениями в ЭРГ для левого и правого глаза испытуемых. Учитывая это, при дальнейшем статистическом анализе все показатели обрабатывали вместе для обоих

глаз и результаты сравнивали для данных, полученных в ЭРГ с естественным и дилатированным зрачком. В таблицах указан уровень статистической значимости (точное значение *p*). При использовании уровня значимости *p* больше 0,01 ($p < 0,05$) различия между группами данных, полученных с узким и широким зрачком, считали не значимыми. В соответствии с этим для оценки тонких различий мы принимали отличия между выборками статистически значимыми при уровне $p < 0,01$ (табл.).

Для большинства сравниваемых параметров ФНО (в 14 из 20) в ЭРГ на вспышки с яркостью 0,75 и 1,5 кд·с/м^2 статистически значимых различий не было найдено. Наибольшая асимметрия в группах сравнения обнаружена для амплитуды ФНО, полученной в ответах на стимулы с минимальной интенсивностью 0,375 кд·с/м^2. Для средне-ярких стимулов (0,75 и 1,5 кд·с/м^2) статистически значимые различия для амплитуды b-волны и ФНО между выборками практически отсутствовали. Исключение

Таблица. Параметры ФНО в ЭРГ с физиологическим диаметром зрачка и медикаментозным мидриазом

Table. TNF parameters in ERG with physiological pupil diameter and drug mydriasis

Признак Feature	Зрачок Pupil	Среднее Mean	Медиана Median	Мин Min	Макс Max	Нижний процентиль Lower percentile	Верхний процентиль Upper percentile	Стандартное отклонение Standard deviation	Точное *p* Exact *p*
Сила вспышки 0,375 кд·с/м^2 (Stimulus strength 0,375 cd·s/m^2)									
L, ФНО L, PhNR	N	67,22	67,50	62,80	72,50	65,35	68,55	2,26	0,448
	D	65,14	65,20	55,50	74,00	63,10	67,80	4,53	
b-волна b-wave	N	15,05	14,60	7,00	25,30	12,20	17,90	4,78	0,367
	D	17,49	16,40	7,57	37,40	12,80	20,20	7,06	
*ФНО-b PhNR-b	N	16,39	14,40	8,90	28,50	11,80	22,50	6,34	0,001
	D	26,35	24,40	12,30	49,30	19,00	30,40	10,19	
*ФНО/b PhNR/b	N	1,22	1,24	0,69	1,59	1,03	1,46	0,27	0,003
	D	1,58	1,49	1,07	2,92	1,30	1,72	0,41	
*ФНО-Z PhNR-Z	N	10,24	8,30	4,70	20,00	7,10	13,60	4,86	0,001
	D	18,39	15,30	10,00	40,60	11,57	22,40	8,95	
Сила вспышки 0,75 кд·с/м^2 (Stimulus strength 0,75 cd·s/m^2)									
Признак Feature	Зрачок Pupil	Среднее Mean	Медиана Median	Мин Min	Макс Max	Нижний процентиль Lower percentile	Верхний процентиль Upper percentile	Стандартное отклонение Standard deviation	Точное *p* Exact *p*
*L, ФНО L, PhNR	N	67,71	67,80	63,70	75,70	65,50	69,15	2,76	0,004
	D	64,25	65,20	55,80	78,40	60,50	66,30	5,20	
b-волна b-wave	N	37,76	37,50	20,40	57,20	32,60	43,80	9,51	0.058
	D	32,79	29,60	16,50	62,80	26,70	36,50	11,36	
ФНО-b PhNR-b	N	45,84	41,80	25,80	67,20	33,00	62,00	14,21	0.715
	D	43,01	42,70	28,20	65,80	35,10	47,50	9,78	
ФНО/b PhNR/b	N	1,13	1,16	0,85	1,57	0,97	1,24	0,19	0.093
	D	1,32	1,30	0,68	2,00	1,07	1,65	0,39	
ФНО-Z PhNR-Z	N	16,78	15,60	11,20	26,40	13,40	18,20	4,61	0.149
	D	20,52	18,55	10,20	38,90	16,00	25,40	7,70	
Сила вспышки 1,5 кд·с/м^2 (Stimulus strength 1,5 cd·s/m^2)									
Признак Feature	Зрачок Pupil	Среднее Mean	Медиана Median	Мин Min	Макс Max	Нижний процентиль Lower percentile	Верхний процентиль Upper percentile	Стандартное отклонение Standard deviation	Точное *p* Exact *p*
L, ФНО L, PhNR	N	67,62	67,35	60,20	74,90	66,60	68,10	2,97	0.063
	D	65,63	65,35	56,90	77,20	63,15	67,65	4,97	
b-волна b-wave	N	36,36	37,20	14,50	57,40	30,50	44,30	10,33	0.988
	D	40,32	36,10	24,10	88,70	31,75	40,70	16,20	
ФНО-b PhNR-b	N	41,94	39,35	19,60	65,50	33,10	52,50	13,95	0.219
	D	46,14	45,25	32,60	73,30	41,20	48,90	8,82	
ФНО/b PhNR/b	N	1,21	1,24	0,94	1,46	1,09	1,37	0,16	0.694
	D	1,21	1,22	0,57	1,49	1,12	1,34	0,21	
ФНО-Z PhNR-Z	N	18,28	16,85	10,80	29,60	13,60	21,70	5,58	0.260
	D	20,46	20,60	10,60	38,50	16,00	23,80	6,37	

Продолжение таблицы

Сила вспышки 3,0 кд·с/м² (Stimulus strength 3,0 cd·s/m²)									
Признак Feature	**Зрачок Pupil**	**Среднее Mean**	**Медиана Median**	**Мин Min**	**Макс Max**	**Нижний процентиль Lower percentile**	**Верхний процентиль Upper percentile**	**Стандартное отклонение Standard deviation**	**Точное *p* Exact *p***
*L, ФНО L, PhNR	N	67,285	66,75	62,80	74,60	65,35	69,00	2,82	0.008
	D	64,165	65,10	55,80	75,40	60,80	66,45	4,58	
*b-волна b-wave	N	73,59	78.2000	34,90	96,20	66,33	84,25	17,15	0.001
	D	53,17	61,60	40,30	77,30	47,25	57,35	9,79	
*ФНО-b PhNR-b	N	81,09	86,75	48,00	99,40	76,43	89,05	15,17	0.001
	D	62,55	50,90	48,70	79,50	60,65	64,65	7,53	
ФНО/b PhNR/b	N	1,13	1,16	0,90	1,38	1,06	1,21	0,13	0.086
	D	1,19	1,22	0,80	1,45	1,13	1,28	0,15	
ФНО-Z PhNR-Z	N	25,05	25,20	16,40	37,00	19,40	30,90	6,66	0.650
	D	25,55	25,80	16,30	34,50	23,00	27,30	4,97	

* Отличия статистически значимы: $p < 0,01$ (тест Манна — Уитни). N — естественный диаметр зрачка; D — дилатированный зрачок; L, ФНО — пиковая латентность ФНО, мс; b-волна — амплитуда b-волны, мкВ; ФНО-b — амплитуда ФНО от пика b-волны, мкВ; ФНО/b — индекс ФНО, мкВ: амплитудное отношение ФНО-b к b-волне, относит. ед.; ФНО-Z — амплитуда ФНО от изолинии, мкВ.
* Differences are statistically significant: $p < 0.01$ (Mann — Whitney *U*-test). N — natural pupil; D — dilated pupil; L, PhNR — the PhNR peak latency, ms; b-wave — the amplitude of the b-wave, μV; PhNR-b — the PhNR amplitude from the peak of b-wave, μV; PhNR/b — the PhNR index, μV: an amplitude ratio of PhNR-b to the b-wave, relative units; PhNR-Z — the amplitude of the PhNR from the baseline, μV.

составляет значимое различие, обнаруженное для пиковой латентности «впадины» ФНО при силе вспышки 0,75 кд·с/м². При максимальной силе стимула (3,0 кд·с/м²) изменения в показателях ЭРГ для естественной ширины зрачка выявлялись по другому набору признаков: пиковой латентности ФНО, амплитуде b-волны и амплитуде ФНО, рассчитанной от пика b-волны.

Таким образом, условия записи фотопической ЭРГ с физиологической величиной зрачка наиболее значительно влияли на амплитуду ФНО в ЭРГ на самый слабый и самый сильный стимул. В ЭРГ на стимул 0,375 кд·с/м² медиана амплитуды ФНО, рассчитанной от пика b-волны, при узком зрачке составила 59 % (в 1,7 раза меньше) ее амплитуды в глазах с дилатированным зрачком. При расчете ФНО от изолинии его амплитуда составила 54,25 % (почти в два раза меньше) значений в дилатированном глазу. Относительный параметр — амплитудное отношение ФНО/b также имеет статистически значимые различия, но он проявил меньшую зависимость от размера зрачка. При записи ЭРГ без медикаментозного мидриаза его величина (при сравнении медиан индекса ФНО) снижалась всего на 16,8 %. Характерно, что в ЭРГ на стимул максимальной интенсивности амплитудное отношение ФНО/b (индекс ФНО) практически совсем не зависело от диаметра зрачка ($p << 0,01$). Учитывая полученные результаты, при объективной необходимости записывать ФНО без медикаментозного мидриаза, особенно в скрининговых исследованиях, можно ограничить протокол ФНО его записью в ЭРГ только на максимальные вспышки света и использовать для анализа менее вариабельный и более надежный относительный параметр — амплитудное отношение ФНО/b вместо оценки абсолютных значений амплитуды ФНО.

Технология регистрации ФНО как маркера функции внутренней сетчатки

Стандарт ISCEV для ганцфельд электроретинографии [12] описывает минимально регламентируемые протоколы, но поощряет более обширное тестирование для получения максимально полной информации. Недавно был рекомендован расширенный протокол ISCEV по регистрации ФНО в свето-адаптированной ЭРГ на короткую диффузную ганцфельд вспышку [3] для тестирования функции ГКС в дополнение к стандартной электроретинографии.

ФНО описан также в on-off ЭРГ на длительные вспышки [2, 16], в которой он следует за b-волной при включении света и вслед за d-волной при выключении света. В здоровых глазах негативный пик («впадина») ФНО развивается приблизительно через 60 мс после короткой вспышки, а в ЭРГ на длительный световой стимул — через 100 мс после включения и через 115 мс после окончания стимула.

В клинических исследованиях убедительно доказано, что ФНО снижается при глаукоме [16—21]. Сообщается также о снижении амплитуды ФНО при других заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией ГКС, таких как атрофия зрительного нерва [6, 22], окклюзия центральной артерии сетчатки [23], ишемическая оптическая нейропатия [7], диабетическая ретинопатия [24–26] и другие. При глаукоме в ЭРГ на диффузный стимул ФНО достоверно изменяется только в развитых стадиях заболевания, но при этом он является полезным тестом мониторинга эффекта лечения в глазах с офтальмогипертензией или глаукомой [27]. В то же время ФНО в локальной [28, 29] и мультифокальной ЭРГ [21] является более чувствительным тестом, чем в ганцфельд ЭРГ [30].

Важно отметить, что другой широко применяемый в клинике и хорошо зарекомендовавший себя тест электроретинографии — паттерн ЭРГ (ПЭРГ) — непосредственно отражает активность ГКС и их аксонов [31] и потому считается более ценным тестом для выявления и количественного измерения их дисфункции. Применение ПЭРГ позволяет обнаружить изменения функции ГКС на ранних стадиях ПОУГ [32–34]. Изменения ПЭРГ предшествуют гибели нейронов [35] и потере зрительных функций [36, 37] и могут служить чувствительным маркером доклинической стадии глаукомной оптической нейропатии.

Несмотря на то что ПЭРГ является более специфичным и чувствительным тестом поражения ГКС, чем ФНО, измерение ФНО в фотопической ЭРГ имеет те преимущества, что оно не требует прозрачности оптических сред, коррекции рефракции и точной фовеальной фиксации стимула [19]. В ряде публикаций сравнивали оба теста (ПЭРГ и ФНО) для демонстрации возможностей ФНО в оценке дисфункции ГКС [27, 38]. Однако, учитывая различную чувствительность и не идентичные источники ФНО и ПЭРГ в сетчатке (дополнительное участие в генерации ФНО не только ГКС, но и амакриновых и глиальных клеток), было рекомендовано записывать оба этих потенциала для получения более полной информации о дисфункции клеточных элементов внутренней сетчатки [25, 26].

В отличие от стандартных видов ЭРГ, которые осуществляют регистрацию на белые вспышки, для записи ФНО предлагается использовать узкополосные светодиодные стимулы (с шириной полосы около 20 нм). Рекомендуется длинноволновая (красная, 630–660 нм) вспышка на насыщающем палочки коротковолновом (синем, 450–485 нм) фоне. Такие условия обеспечивают бóльшую амплитуду ФНО, чем широкополосные стимулы [39–41]. Они также уменьшают амплитуду off-компонента — i-волны на заднем фронте b-волны фотопической ЭРГ, которая накладывается на ФНО, маскируя его истинные значения, или даже разбивает его на две негативные волны, что затрудняет измерения [7]. Реже используют другие узкополосные комбинации, например регистрируют фотопическую ЭРГ на синие вспышки на желтом или оранжевом фоне [41].

Расширенный протокол ISCEV [3] регламентирует необходимость соблюдения интервала между вспышками, который предпочтительно должен быть равен 1 с, но не менее 500 мс, поскольку даже такой интервал может быть недостаточен для полного восстановления ФНО. Амплитуду ФНО измеряют разными способами: от изолинии до впадины, от пика b-волны до впадины ФНО [42]. В некоторых случаях амплитуду ФНО измеряют в фиксированное время, например, через 65–75 мс после вспышки, что может быть полезным при очень низкой амплитуде ЭРГ у пациента, когда трудно четко идентифицировать впадину ФНО. Кроме того, для более надежной оценки изменений этого потенциала рекомендуется вычислять амплитудное отношение (индекс) ФНО/b-волна (ФНО, нормализованный по b-волне) при значении ФНО, рассчитанном от изолинии. Индекс ФНО/b менее вариабелен по сравнению с амплитудой ФНО, измеренной от изолинии или от пика b-волны [43, 44]. Этот относительный параметр позволяет предполагать, за счет чего происходит изменение амплитуды ФНО — за счет изменений в самих ГКС (и других спайковых нейронах), или в более дистально расположенных нейронах сетчатки, создающих входы в ГКС [17, 19].

Особенности выполнения электроретинографии с естественной шириной зрачка

Поскольку, как отмечено выше, по целому ряду причин и для клинициста, и для пациента практичнее и удобнее было бы не расширять зрачок, ряд исследователей ранее изучали вопрос о влиянии размера зрачка на некоторые электрофизиологические показатели у здоровых лиц.

Poloschek C.M. и Bach M. оценили влияние яркости стимулов на результаты регистрации мультифокальной ЭРГ (мфЭРГ) с недилатированными зрачками и в условиях медикаментозного мидриаза [45]. Средний диаметр зрачка во время записи в естественных условиях составлял 3,7 мм, а в условиях мидриаза — 8,5 мм. Были выявлены значимые различия амплитуды и пиковой латентности компонента P1 мфЭРГ при записи с естественным размером зрачка и при дилатации. Однако эти различия нивелировались при значительном возрастании яркости стимулов. Авторы заключили, что увеличение яркости гексагональных стимулов мфЭРГ в 5,4 раза может компенсировать невозможность проведения исследования в условиях медикаментозного мидриаза.

С другой стороны, Mohamad-Rafiuddin M.S. и соавт. [46] продемонстрировали, что амплитуды N1 и P1 для центрального гексагона (кольцо-1) и кольца-2 мфЭРГ в глазах здоровых субъектов с дилатированным и узким зрачком практически не различаются, в то время как в последующих 3–6 кольцах они имеют существенные различия. Следовательно, мфЭРГ можно при необходимости выполнять без дилатации, но только для оценки функции в фовеальной и парафовеальной зонах центральной сетчатки.

Nakamura N. и соавт. [47] регистрировали ритмическую (фликер) ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц с помощью портативного прибора REТeval system (LKC Technologies), что предусматривает проведение исследования без мидриаза при естественном размере зрачка. Действительно, как утверждают производители прибора, амплитуда РЭРГ мало зависит от размера зрачка, но ее латентный период показал значительную от него зависимость. Авторы предположили, что эта вариабельность латентности связана с уменьшением эффективной освещенности сетчатки из-за эффекта Стайлза — Кроуфорда, когда зрачок больше 6,5 мм, и с неравномерным распределением света по сетчатке, когда зрачок меньшего диаметра. Был сделан вывод, что система REТeval может с успехом

применяться для скрининга при заболеваниях сетчатки, ассоциированных с колбочковой дисфункцией, но размер зрачка следует контролировать и при необходимости регулировать интенсивность стимула.

Ранее Hoffmann M.L. и соавт. [48] показали, что амплитуда ЭРГ существенно зависит от диаметра зрачка, так как с ним связано уменьшение освещенности сетчатки и ограничение стимуляции большего количества фоторецепторов вследствие сужения углового размера видимого пространства. Расширение зрачка увеличивает вариабельность амплитуды b-волны, что может отрицательно повлиять на чувствительность ЭРГ [14]. Однако эта вариабельность амплитуды была хорошо охарактеризована только для фотопической ЭРГ и низкой интенсивности стимула. Она может быть менее выраженной для скотопической ЭРГ, так как при записи ЭРГ в условиях полной темновой адаптации расширение зрачка, как правило, является максимальным и без применения мидриатиков [13].

Исследование на 18 здоровых добровольцах позволило установить клиническую целесообразность регистрации ганцфельд ЭРГ по стандартам ISCEV с использованием накожных электродов и без расширения зрачка [49]. Однако эти авторы отмечают, что стоит опираться для диагностики преимущественно на временные параметры ЭРГ, но не на амплитуду, так как из-за высокой изменчивости амплитуды обычно имеется большой разброс даже нормальных значений для волн ЭРГ, полученных от здоровых субъектов. Во многих случаях абсолютная амплитуда может быть менее полезна в интерпретации выявленной дисфункции, чем латентность ответов [50]. Однако для снижения вариабельности амплитуды полезно вычисление относительных коэффициентов (амплитудные отношения волн ЭРГ), что мы и выполняли для ФНО в соответствии с рекомендациями расширенного протокола ISCEV. Добавим, что вариабельность ФНО в фотопической ЭРГ существенно снижается с увеличением числа усреднений [44].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что при регистрации фотопической ЭРГ с естественной шириной зрачка наиболее значительно, по сравнению с рекомендуемыми ISCEV протоколами записи с медикаментозным мидриазом, изменяется амплитуда ФНО в ответах на самый слабый (0,375 кд·с/м^2) и самый сильный стимул (3,0 кд·с/м^2). Влияние размера зрачка на параметры ФНО статистически не значимо в ответах на вспышки средней силы, а в ЭРГ на стимулы максимальной интенсивности отсутствует для маловариабельного относительного параметра (индекс ФНО), а также для амплитуды ФНО, записанной от изолинии. С другой стороны, при максимальной силе вспышки имеются значимые различия между выборками для амплитуды b-волны ЭРГ и амплитуды ФНО, рассчитанной до пика b-волны. Эти результаты могут указывать на значительный вклад вариабельности b-волны при отсутствии мидриаза в изменение параметров ФНО в фотопической ЭРГ, принимая во внимание также тот факт, что не только амплитуда, но и пиковая латентность впадины ФНО зависит от кинетики заднего фронта b-волны.

Изменение b-волны при регистрации фотопической ЭРГ с естественной величиной зрачка и с мидриазом может быть связано с неравномерным распределением света по сетчатке при малом размере зрачка [48], влияние которого является максимальным в ответ на слабые вспышки и уменьшается при возрастании яркости стимула. С другой стороны, известно, что человеческая радужка действует не только как апертура, регулирующая освещение сетчатки, но и как ограничитель поля зрения, сужающий угол обзора при использовании ганцфельд стимуляции (полного поля). Этот эффект физиологической величины зрачка без мидриаза влияет на параметры волн ганцфельд ЭРГ, сдвигая функцию «ответ-интенсивность» к более высоким уровням яркости, а также уменьшает максимальную амплитуду ретинального ответа [48]. На амплитуду волн ЭРГ сильно влияет уменьшение числа отвечающих на свет нейронов из-за ограничивающего угол зрения узкого зрачка. Следует отметить, однако, что этот эффект наиболее заметен для b-волны скотопической ганцфельд ЭРГ, генерируемой в основном нейронами периферической сетчатки, и оказывает меньшее влияние на фотопическую ЭРГ, источником которой в большей степени является активность нейронов центральной сетчатки [48]. Мы оценивали ФНО в фотопической ЭРГ, и, возможно, поэтому нами не обнаружено значимых различий для b-волны при всех градациях силы вспышки, кроме максимальной. Возможно, эффект светорассеяния, возрастающий при повышении интенсивности стимула для зрачка без мидриаза, отвечает за этот феномен.

Заметим, что пиковые латентности компонентов ЭРГ почти не зависят от числа стимулируемых рецепторов [48], но зависят от интенсивности применяемого стимула и от освещенности сетчатки, на которую влияет размер зрачка [51]. Учитывая это, обнаруженные в нашем исследовании статистически значимые (хотя и минимальные) различия для пиковой латентности ФНО в ЭРГ на стимулы двух интенсивностей (0,75 и 3,0 кд·с/м^2), по крайней мере, частично могут быть связаны с различием в освещенности сетчатки для узкого и широкого зрачка при использовании одних и тех же стимулов. Анализ временных параметров ФНО имеет меньшую клиническую значимость, чем амплитуда, поскольку его пиковая латентность зависит не только от источников генерации ФНО, но и от кинетики b-волны. Однако для получения более точных закономерностей, касающихся зависимости латентности ФНО от ширины зрачка, исследования должны проводиться при большем объеме выборки. Ограничением нашего исследования является то, что в нем оценивались данные только молодых здоровых лиц. Для обобщения полученных результатов с учетом других популяций желательно изучить

влияние возрастных и гендерных различий на амплитуду ФНО в фотопической ЭРГ. Отметим также, что сохранение отмеченных нами закономерностей было бы интересно оценить у пациентов с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При регистрации фотопической ЭРГ в глазах с естественным диаметром зрачка, по сравнению с медикаментозным мидриазом, значительно снижается амплитуда ФНО в ответ на самый слабый стимул (0,375 кд·с/м^2). Влияние размера зрачка на параметры ФНО практически отсутствует в ответах на вспышки средней силы. Это может быть связано с неравномерным распределением света по сетчатке при малом размере зрачка, влияние которого максимально в ответах на слабые вспышки. В ЭРГ на стимул максимальной яркости (3,0 кд·с/м^2) имеются различия в амплитуде b-волны и ФНО от пика b-волны, которые могут отражать уменьшение числа стимулируемых фоторецепторов из-за ограничения площади освещаемой сетчатки при узком зрачке. При необходимости записи ФНО без мидриаза, особенно в скрининговых исследованиях, можно рекомендовать ограничить протокол записью ФНО в ЭРГ на максимальные вспышки света и использовать относительный параметр — амплитудное отношение ФНО/b вместо анализа абсолютных значений амплитуды ФНО.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Котелин В.И. — сбор материала и анализ данных, написание текста;
Кириллова М.О. — сбор материала, анализ данных;
Зуева М.В. — концепция, анализ литературы, написание текста;
Цапенко И.В. — концепция, научный анализ собственных данных;
Журавлева А.Н. — обсуждение материала, редактирование;
Киселева О.А. — обсуждение материала, редактирование;
Бессмертный А.М. — обсуждение материала, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Viswanathan S., Frishman L.J. Evidence that negative potentials in the photopic electroretinograms of cats and primates depend upon spiking activity of retinal ganglion cell axons (abstract). *Soc. Neurosci.* 1997;23:1024.
2. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Harwerth R.S., Smith E.L. 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40(6):1124–1136. PMID: 10235545
3. Frishman L., Sustar M., Kremers J., McAnany J.J., Sarossy M., Tzekov R., Viswanathan S. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol.*2018;36(3):207–211. DOI: 10.1007/s10633-018-9638-x
4. Narahashi T. Chemicals as tools in the study of excitable membranes. *Physiol. Rev.* 1974;54(4):813–889. DOI: 10.1152/physrev.1974.54.4.813
5. Bloomfield S.A. Effect of spike blockade on the receptive-field size of amacrine and ganglion cells in the rabbit retina. *J. Neurophysiol.* 1996;75(5):1878–1893. DOI: 10.1152/jn.1996.75.5.1878.
6. Gotoh Y., Machida Sh., Tazawa Y. Selective Loss of the Photopic Negative Response in Patients With Optic Nerve Atrophy. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122(3):341–346. DOI: 10.1001/archopht.122.3.341
7. Rangaswamy N.V., Frishman L.J., Dorotheo E.U., Schiffman J.S., Bahrani H.M., Tang R.A. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45(10):3827–3837. DOI: 10.1167/iovs.04-0458
8. Li B., Barnes G.E., Holt W.F. The decline of the photopic negative response (PhNR) in the rat after optic nerve transection. *Doc. Ophthalmol.* 2005;111(1):23–31. DOI: 10.1007/s10633-005-2629-8
9. Medeiros F.A. Biomarkers and surrogate endpoints in glaucoma clinical trials. *Br. J. Ophthalmol.* 2015;99(5):599–603. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305550
10. Thompson D.A., Feather S., Stanescu H.C., Freudenthal B., Zdebik A., Warth R., Ognjanovic M., Hulton S.A., Wassmer E., Hoff W., Russell-Eggitt I., Dobbie A., Sheridan E., Kleta R., Bockenhauer D. Altered electroretinograms in patients with KCNJ10 mutations and EAST syndrome. *J. Physiol.* 2011;589(7):1681–1689. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.198531
11. Raz-Prag D., Grimes W.N., Fariss R.N., Vijayasarathy C., Campos M.M., Bush R.A., Diamond J.S., Sieving P.A. Probing potassium channel function in vivo by intracellular delivery of antibodies in a rat model of retinal neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010;107(28):12710–12715. DOI: 10.1073/pnas.0913472107
12. McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., Hamilton R., Holder G.E., Tzekov R., Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol.* 2015;130(1):1–12.
13. Jacobi P.C., Miliczek K.D., Zrenner E. Experiences with the international standard for clinical electroretinography: normative values for clinical practice, interindividual and intraindividual variations and possible extensions. *Doc. Ophthalmol.* 1993;85(2):95–114. PMID: 23198055
14. Keating D., Parks S., Evans A. Technical aspects of multifocal ERG recording. *Doc. Ophthalmol.* 2000;100(2–3):77–98.
15. Kato K., Kondo M., Sugimoto M., Ikesugi K., Matsubara H. Effect of pupil size on flicker ERGs recorded with RETeval system: new mydriasis-free full-field ERG system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(6):3684–3690. DOI: 10.1167/iovs.14-16349
16. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Walters J.W. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42(2):514–522. PMID: 11157891
17. Colotto A., Falsini B., Salgarello T., Iarossi G., Galan M.E., Scullica L. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41(8):2205–2211.
18. Machida S., Tamada K., Oikawa T., Yokoyama D., Kaneko M., Kurosaka D. Sensitivity and specificity of photopic negative response of focal electoretinogram to detect glaucomatous eyes. *Br. J. Ophthalmol.* 2010 Feb;94(2):202-8. DOI: 10.1136/bjo.2009.161166
19. Preiser D., Lagreze W.A., Bach M., Poloschek C.M. Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(2):1182–1191. DOI: 10.1167/iovs.12-11201
20. Machida S., Kaneko M., Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electoretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2014;40(4):439–449. DOI: 10.3109/02713683.2014.922196
21. Kaneko M., Machida S., Hoshi Y., Kurosaka D. Alterations of photopic negative response of multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2015;40(1):77–86. DOI: 10.3109/02713683.2014.915575
22. Miyata K., Nakamura M., Kondo M., Lin J., Ueno S., Miyake Y., Terasaki H. Reduction of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with autosomal dominant optic atrophy with OPA1 mutations. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Investigative ophthalmology & visual science. 2007;48(2):820–824. DOI: 10.1167/iovs.06-0845
23. Machida S., Gotoh Y., Tanaka M., Tazawa Y. Predominant loss of the photopic negative response in central retinal artery occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;137(5):938–940. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.10.023
24. Chen H., Zhang M., Huang S., Wu D. The photopic negative response of flash ERG in nonproliferative diabetic retinopathy. Doc. Ophthalmol. 2008;117(2):129–135. DOI: 10.1007/s10633-008-9114-0
25. Zueva M., Kolchin A., Kiseleva T., Lesenko M., Tsapenko I., Ryabina M. The flicker ERG and retinal blood flow relationship in diabetic patients without retinopathy. *Acta Ophthal.* 2012;90 (Special Issue Supplement s249):50 (2421).
26. Нероев В.В., Колчин А.А., Киселева Т.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Гринченко М.И. Изменение гемодинамики глаза и функциональной активности сетчатки у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;6(2):58–64. [Neroev V.V., Kolchin A.A., Kiseleva T.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Ryabina M.V., Grinchenko M.I. Eye Hemodynamics and Retinal Functional Activity Alterations in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy. Russian ophthalmology journal = *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal.* 2013;6(2):58–64 (In Russ.)].
27. Niyadurupola N., Luu C.D., Nguyen D.Q., Geddes K., Tan G.X., Wong C.C., Tran T., Coote M.A., Crowston J.G. Intraocular pressure lowering is associated with an increase in the photopic negative response (PhNR) amplitude in glaucoma and ocular hypertensive eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(3):1913–1919. DOI: 10.1167/iovs.12-10869
28. Machida S., Tamada K., Oikawa T., Gotoh Y., Nishimura T., Kaneko M., Kurosaka D. Comparison of photopic negative response of full-field and focal electroretinograms in detecting glaucomatous eyes. *J. Ophthalmol.* 2011;2011, Article ID 564131, 11 pages. DOI: 10.1155/2011/564131
29. Machida Sh. Clinical applications of the photopic negative response to optic nerve and retinal diseases. *J. Ophthalmol.* 2012;2012:397178. DOI: 10.1155/2012/397178
30. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? *Офтальмология.* 2020;17(3):336–343. [Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 1. How relevant is the search for what comes first? *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):336–343 (In Russ.)].
31. Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(12):8571–8584. DOI: 10.1167/iovs.11-8376

32. Holder G.E. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog. Retin. Eye Res*. 2001;20(4):531–561. DOI: 10.1016/S1350-9462(00)00030-6
33. Porciatti V., Ventura L.M. Physiological significance of steady-state PERG losses in glaucoma: clues from simulation of abnormalities in normal subjects. *J. Glaucoma*. 2009;18(7):535–542. DOI: 10.1097/ijg.0b013e318193c2e1
34. Зуева М. В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(1):70–85. [Zueva M.V. Dynamics of death of retinal ganglion cells in glaucoma and its functional markers. National Journal of Glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016;(1):70–85 (In Russ.)].
35. Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O., Bosse B., Porciatti V. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54(3):2346–2352. DOI: 10.1167/iovs.12-11026
36. Bach M., Hoffmann M.B. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom. Vis. Sci*. 2008;85(6):386–395. DOI: 10.1097/opx.0b013e318177ebf3
37. Bode S.F.N., Jehle T., Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52(7):4300–4306. DOI: 10.1167/iovs.10-6381
38. Lambiase A., Aloe L., Centofanti M., Parisi V., Bao S.N., Mantelli F., Colafrancesco V., Manni G.L., Bucci M.G., Bonini S., Levi-Montalcini R. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2009;106(32):13469–13474. DOI: 10.1073/pnas.0906678106
39. Rangaswamy N.V., Shirato S., Kaneko M., Digby B.I., Robson J.G., Frishman L.J. Effects of spectral characteristics of ganzfeld stimuli on the photopic negative response (PhNR) of the ERG. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007;48(10):4818–4828. DOI: 10.1167/iovs.07-0218
40. Sustar M., Cvenkel B., Brecelj J. The effect of broadband and monochromatic stimuli on the photopic negative response of the electroretinogram in normal subjects and in open-angle glaucoma patients. *Doc Ophthalmol*. 2009;118:167–177. DOI: 10.1007/s10633-008-9150-9
41. Kremers J., Jertila M., Link B., Pangeni G., Horn F.K. Spectral characteristics of the PhNR in the full-field flash electroretinogram of normals and glaucoma patients. *Doc. Ophthalmol*. 2012; 124(2):79–90. DOI: 10.1007/s10633-011-9304-z
42. Wang J., Cheng H., Hu Y.S., Tang R.A., Frishman L.J. The photopic negative response of the flash electroretinogram in multiple sclerosis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012;53(3):1315–1323. DOI: 10.1167/iovs.11-8461
43. Tang J., Edwards T., Crowston J.G., Sarossy M. The test–retest reliability of the photopic negative response (PhNR). *Trans. Vis. Sci. Tech*. 2014;3(6):1. DOI: 10.1167/tvst.3.6.1
44. Wu Z., Hadoux X., Fan Gaskin J.C., Sarossy M.G., Crowston J.G. Measuring the photopic negative response: viability of skin electrodes and variability across disease severities in glaucoma. *Trans. Vis. Sci. Tech*. 2016;5(2):13. DOI: 10.1167/tvst.5.2.13
45. Poloschek C.M., Bach M. Can we do without mydriasis in multifocal ERG recordings? *Doc. Ophthalmol*. 2013;126(3):261–262. DOI: 10.1007/s10633-008-9146-5
46. Mohamad-Rafiuddin M.-S., Rosli S.A., Chen A.-H., Wan-Hamat W.-N. The effects of non-dilated and dilated pupil at different eccentricity on multifocal electroretinogram. (ARVO Annual Meeting Abstract
, April 2014). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014;55(13):348.
47. Nakamura N., Fujinami K., Mizuno Y., Noda T., Tsunoda K. Evaluation of cone function by a handheld non-mydriatic flicker electroretinogram device. *Clin. Ophthalmol*. 2016;10:1175–1185. DOI: 10.2147/OPTH.S104721
48. Hoffmann M.L., Zrenner E., Langhof H.J. The effect of the pupil as aperture and field stop on the various components of the human electroretinogram (author's transl). *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol*. 1978;206(4):237–245. DOI: 10.1007/BF02387335
49. Papathanasiou E.S., Papacostas S.S. Flash electroretinography: normative values with surface skin electrodes and no pupil dilation using a standard stimulation protocol. *Doc. Ophthalmol*. 2008;116(1):61–73. DOI: 10.1007/s10633-007-9065-x
50. Chiappa K.H. Evoked potentials in clinical medicine. *Lippincott Williams & Wilkins*; 1997, 720 p.
51. Davis C.Q., Kraszewska J., Manning C. Constant luminance (cd s/m2) versus constant retinal illuminance stimulation in flicker ERGs. Doc Ophthalmol. 2017;134:75–87. DOI: 10.1007/s10633-017-9572-3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Котелин Владислав Игоревич
аспирант отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4675-9648

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кириллова Мария Олеговна
аспирант отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зуева Марина Владимировна
доктор биологических наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-0161-5010

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Цапенко Ирина Владимировна
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Журавлева Анастасия Николаевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8381-2124

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Киселева Ольга Александровна
доктор медицинских наук, начальник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-1929-3224

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бессмертный Александр Маркович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6541-8211

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kotelin Vladislav I.
Postgraduate of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4675-9648

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kirillova Maria O.
Postgraduate of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zueva Marina V.
Professor, Dr. Sci. (Biology), Head of the Department of S.V. Kravkova Clinical Physiology of Vision
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0161-5010

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Tsapenko Irina V.
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Department of S.V. Kravkova Clinical Physiology of Vision
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zhuravleva Anastasia N.
PhD, researcher of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8381-2124

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kiseleva Olga A.
MD, Head of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-1929-3224

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Bessmertny Alexander M.
MD, Senior Research Officer of the Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6541-8211

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-407-413

поступила 19.06.19
was received 19.06.19

Особенности гидродинамики глаза на фоне тиреоидной дисфункции





В.Г. Лихванцева[1,2,3] Е.В. Коростелёва[4] М.М. Скопинцева[6]
Т.Е. Борисенко[5]

[1] ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук
ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Российская Федерация

[2] ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства России
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123098, Российская Федерация

[3] Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[4] ООО «Офтальмологическая клиника»
ул. Татарская, 33, Рязань, 390044, Российская Федерация

[5] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

[6] ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
ул. Семашко, 3, Рязань, 390005, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):407–413**

Цель: изучить особенности гидродинамики глаза у больных с тиреоидной дисфункцией. **Пациенты и методы.** Материалом для настоящего исследования стали результаты обследования 43 пациентов (86 глаз) с тиреоидной дисфункцией: 23 человека (46 глаз) с первичным нелеченым гипотиреозом (ПГТ) и 20 человек (40 глаз) с первичным нелеченым тиреотоксикозом (ПТТ). У пациентов, вошедших в настоящее исследование, на этапе первичной офтальмологической диагностики не выявили признаков офтальмогипертензии и глаукомы. **Результаты.** Корреляционный анализ выявил наличие причинно-следственной связи между соотношением гормонов T4/TSH, с одной стороны, и показателями секреции водянистой влаги в единицу времени и легкостью оттока, с другой стороны. В группе больных гипотиреозом обнаружена слабая линейная обратная корреляция между соотношением свободного тироксина и тиреоидстимулирующего гормона и минутным объемом водянистой влаги: согласно регрессионной модели увеличение соотношения гормонов T4/TSH на 1 единицу сопровождалось снижением минутного объема водянистой влаги на 3 единицы. У больных с тиреотоксикозом обнаружена статистически значимая обратная линейная корреляционная связь между соотношением гормонов T4/TSH и коэффициентом легкости оттока. Согласно регрессионной модели при увеличении соотношения гормонов T4/TSH на 1 коэффициент легкости оттока снижается на 5 единиц. Наличие тиреоидных рецепторов в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток трабекулярного аппарата, ядрах фиброцитов, образующих строму трабекулы, а также в ядрах пигментного и беспигментного эпителия отростков цилиарного тела обосновывает молекулярные основы причинно-следственной связи тиреоидной дисфункции с гидродинамическими нарушениями. Проведенные исследования подтверждают современную концепцию о том, что контроль регуляции тканевого и органного гомеостаза осуществляется координированным взаимодействием трех систем: нервной, эндокринной и иммунной. Регрессионное моделирование наглядно отражает наличие выраженной причинно-следственной связи между тиреоидной дисфункцией и гидродинамическими процессами в глазу. **Заключение.** Результаты клинических исследований демонстрируют факт контроля регуляции гидродинамических процессов на уровне глаза эндокринной системой, объясняют возможный механизм на морфологической основе и раскрывают потенциал новой терапевтической стратегии.

Ключевые слова: гидродинамика, первичный нелеченый гипотиреоз, первичный нелеченый тиреотоксикоз

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Коростелёва Е.В., Борисенко Т.Е., Скопинцева М.М. Особенности гидродинамики глаза на фоне тиреоидной дисфункции. *Офтальмология.* 2020;17(3):407–413. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-407-413

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Features of the Eye Hydrodynamics on the Background of Thyroid Dysfunctions

V.G. Likhvantseva[1,2,3], E.V. Korosteleva[4], T.E. Borisenko[5], M.M. Skopintseva[6]

[1] Institute of Biochemical Physics named after N.E. Emanuel of the Russian Academy of Sciences
Kosygin str., 4, Moscow, 119334, Russian Federation

[2] Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoye shosse, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

[4] Ophthalmology clinic Ltd
Tatarskaya str., 33, Ryazan, 390044, Russian Federation

[5] Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, Moscow, 119021, Russian Federation

[6] Ryazan Region Hospital named after N.A. Semashko
Semashko str., 3, Ryazan, 390005, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):407–413

Purpose: to study the features of eye hydrodynamics in patients with thyroid dysfunctions. **Patients and methods.** The material for this study was the results of a survey of 43 patients (86 eyes) with thyroid dysfunctions: 23 people (46 eyes) with primary untreated hypothyroidism (PGT) and 20 people (40 eyes) with primary untreated thyrotoxicosis (PTT). There weren't ophthalmic hypertension and glaucoma There weren't signs of ophthalmic hypertension and glaucoma in the patients included in this study at the stage of primary ophthalmologic diagnostics. **Results.** Correlation analysis revealed a causal relationship between the ratio of T4 / TSH hormones, on the one hand, and indicators of secretion of aqueous humor per unit of time and ease of outflow, on the other hand. In the group of patients with hypothyroidism, a weak linear inverse correlation was found between the ratio of free thyroxine and thyroid stimulating hormone and the minute volume of aqueous humor: according to the regression model, an increase in the ratio of T4 / TSH hormones by 1 was accompanied by a decrease in the minute volume of aqueous humor by 3 units. In patients with thyrotoxicosis, a statistically significant inverse linear correlation was found between the ratio of the T4 / TSH hormones and the coefficient of ease of outflow. According to the regression model, with an increase in the ratio of hormones T4 / TSH by 1, the coefficient of lightness of outflow decreases by 5 units. The presence of thyroid receptors in the cytoplasm and nuclei of the endothelium cells of the trabecular apparatus, the nuclei of fibroblasts forming the stroma of the trabeculae, as well as in the nuclei of the pigment and non-pigment epithelium of the processes of the ciliary body substantiates the molecular basis of the causal connection of thyroid dysfunctions with hydrodynamic disorders The conducted studies confirm the modern concept that the control of regulation of the tissue and organ homeostasis is carried out by the coordinated interaction of 3 systems: nervous, endocrine, and immune. Regression modeling clearly shows a pronounced causal relationship between thyroid dysfunctions and hydrodynamic processes in the eye. **Conclusion**. The results of clinical studies demonstrate the fact of controlling regulation by hydrodynamic processes at the eye level by the endocrine system, explain the possible mechanism on a morphological basis, and reveal the potential of a new therapeutic strategy.

Keywords: hydrodynamics, primary untreated hypothyroidism, primary untreated thyrotoxicosis

For citation: Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V., Borisenko T.E., Skopintseva M.M. Features of the Eye Hydrodynamics on the Background of Thyroid Dysfunctions. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):407–413. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-407-413

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

К факторам риска развития глаукомы, наряду с наследственностью, пожилым возрастом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, церебральными нарушениями кровотока, относят заболевания щитовидной железы [1–5].

Причины ассоциативной связи глаза и щитовидной железы, как, впрочем, и их патогенные механизмы, до конца не изучены. Попытки исследовать этот аспект в прошлом веке не увенчались успехом [6–8]. С появлением новых диагностических инновационных технологий в офтальмологии шансы на сбор доказательств и расшифровку основ причинно-следственной связи возросли. Появились работы, свидетельствующие о повышении внутриглазного тонуса при тиреоидной дисфункции. Для объяснения этого факта одни авторы указывают на затруднение оттока водянистой влаги в трабекулярной сети [9–11], другие полагают, что повышается секреция водянистой влаги [9, 12].

Известно, что внутриглазное давление (ВГД), признанное главным модифицируемым независимым фактором риска развития глаукомы, зависит от метаболических особенностей и гемоциркуляторных процессов в глазу. Одной из причин, ведущих к нарушениям метаболических и гемоциркуляторных процессов в глазу, является тиреоидная дисфункция.

Цель: изучить особенности гидродинамики глаза у больных с тиреоидной дисфункцией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для данного исследования явились результаты обследования 43 пациентов (86 глаз) с тиреоидной дисфункцией: 23 человека (46 глаз) с первичным нелеченым гипотиреозом (ПГТ) и 20 человек (40 глаз) с первичным нелеченым тиреотоксикозом (ПТТ). У пациентов, вошедших в исследование, на этапе первичной офтальмологической диагностики не выявили признаков офтальмогипертензии и глаукомы. Гендерное соотношение (мужчины:женщины) составило — 1:1,7, средний возраст — 41,5 ± 1,7 года.

Контролем служили здоровые лица (25 человек) аналогичного возраста (средний возраст 42 ± 1,1 года).

Все пациенты были осмотрены офтальмологом и эндокринологом.

Эндокринологический диагноз устанавливали на основании анамнеза, осмотра, уровня тиреоидных гормонов (св.Т4, св.Т3), тиреотропного гормона (ТТГ), показателей АТ к рТТГ, АТ к ТПО, АТ к ТГ, результатов эхографии щитовидной железы. Границы нормы для ТТГ составили 0,25–3,5 мЕд/л, св.Т4 — 9,0–20,0 пмоль/л, св.Т3 — 4,26–8,1 пмоль/л.

Исследование гидродинамики глаза проводили с использованием электронного офтальмотонографа GlauTest-60 (Россия). При этом оценивали следующие экспертно-диагностические показатели: Ро (истинное внутриглазное давление, мм рт. ст.), С (коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), мм/(мм рт. ст. в мин), F (минутная скорость оттока ВГЖ; мм³/мин), V (объем вытесненной за время тонографии из передней камеры глаза ВГЖ, мм³), коэффициент Беккера (КБ).

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США), применяя стандартные алгоритмы вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ сопряженности, а также различные типы межгруппового сравнения характера распределения изучаемых показателей. Межгрупповые различия показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали методом *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Корреляционную связь между показателями, измеренными по номинальной или ранговой шкале, оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия хи-квадрат, коэффициентов сопряженности Крамера, Спирмена, Пирсона и tau-b Кендалла.

Роль гормонального баланса в гидродинамике изучали методом регрессионного моделирования. Этот вид статистического исследования включает в себя множество разных методов анализа нескольких переменных, при котором изучается взаимосвязь между зависимой переменной и одной или несколькими независимыми переменными. Регрессионный анализ помогает понять, как меняется типичное значение зависимой переменной, если одна из независимых переменных изменяется, в то время как другие независимые переменные остаются фиксированными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с первичным нелеченым гипотиреозом и пациентов с первичным нелеченым тиреотоксикозом все анализируемые параметры гидродинамики (Ро, F и С) не выходили за пределы референтных значений нормы, характерной для среднестатистической популяции (табл. 1). И, на первый взгляд, взаимосвязь между тиреоидной дисфункцией и гидродинамикой глаза не прослеживалась. Вместе с тем сравнительный межгрупповой анализ данных группы ПТТ и группы ПГТ позволил выявить статистически значимые различия, касающиеся уровня ВГД. Так, при ПТТ показатели Ро достоверно превышали аналогичный показатель при ПГТ (Мср = 15,22 ± 0,61 против Мср = 13,26 ± 0,48; $p < 0,001$) и среднее значение нормального Ро ($p < 0,001$).

Наряду с этим у больных ПТТ минутный объем продукции водянистой влаги F в 1,8 раза превышал показатели ПГТ ($p < 0,001$). Это было обусловлено в основном за счет процентного перераспределения глаз с низкой (<1,5 мм³/мин) и средней (≥1,5 ≤ 3,0 мм³/мин) секрецией водянистой влаги. На фоне тиреотоксикоза количество глаз (в %) с низкой секрецией увеличилось с 26,7 % (в норме) до 37,5 % ($p = 0,30252$, н/д), а количество глаз со средним объемом секреции снизилось ≈ на 8 % ($p = 0,0006$, $p < 0,001$). В совокупности это привело к достоверному повышению секреции водянистой влаги в группе с ПТТ по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

На глазах больных с ПГТ количество глаз (в %) с низкой секрецией возросло еще больше ≈ в 2,5 раза ($p = 0,00065$; $p < 0,001$), а количество глаз с умеренной продукцией, напротив, сократилось ≈ в 2,3 раза ($p = 0,0006$; $p < 0,001$), что проявилось умеренной тенденцией к снижению средне-групповых показателей секреции ($p = 0,2116$, н/д).

Представленные данные позволяют утверждать, что тиреоидная дисфункция влияет на секрецию внутриглазной жидкости: гипотиреоз подавляет секрецию, а тиреотоксикоз — усиливает ее.

Межгрупповые различия в группах ПТТ и ПГТ проявились и на уровне оттока водянистой влаги. Коэффициент легкости оттока при первичном гипотиреозе был достоверно выше аналогичного показателя в группе тиреотоксикоза (Мср = 0,56 ± 0,08, против Мср = 0,45 ± 0,13, $p < 0,001$), превышая и норму (для сравнения: Мср = 0,42 ± 0,41 мм³/мм рт. ст., $p = 0,02968$, $p < 0,05$). Различия возникли за счет двукратного увеличения ($p = 0,0934$, $p < 0,1$) количества глаз (в %) с высоким оттоком (≥0,55 мм³/мм рт. ст.) и сокращения количества (в %) глаз с 70,9 % в норме до 58,7 % (н/д) со средней легкостью оттока (≥0,15, но ≤0,55 мм³/мм рт. ст.).

Отклонения от нормы на глазах с ПТТ в процентном соотношении для глаз с высоким, умеренным и низким оттоком были еще более разительны: процент глаз

Таблица 1. Показатели гидродинамики у больных с первичным нелеченым гипотиреозом и первичным нелеченым тиреотоксикозом

Table 1. Indicators of hydrodynamics in patients with primary untreated hypothyroidism and primary untreated thyrotoxicosis

Анализируемый показатель (Mcp = *m* ± 2δ) Analyzed indicator (Mmid = m ± 2δ)	Норма (40 глаз) Norm (40 eyes)	ПГТ (46 глаз) PGT (46 eyes)	ПТТ (40 глаз) PTT (40 eyes)
ВГД P_0 (мм рт. ст.) / (IOP P_0 (mm Hg)	13,18 ± 2,81	13,26 ± 0,48$^{\#\#\#}$	15,22 ± 0,61$^{\#\#\#,*}$
КБ — коэффициент Беккера / (BC — Becker coefficient)	65,95 ± 7,91	68,05 ± 8,90$^{\#\#\#}$	79,72 ± 13,75$^{\#\#\#,*}$
КБ более 100 / BC > 100	12,45 %	9,52 %	20,37 %
F — минутный объём водянистой влаги (мм³/мин) / F — minute volume of aqueous humor (mm³/min)	0,93 ± 0,94	0,74 ± 0,12$^{\#\#\#}$	1,30 ± 0,17$^{\#\#\#,**}$
F < 1,5	26,7 %	65,22 %$^{\#,*}$	37,5 %$^{\#}$
F ≥ 3,0	7,5 %	6,52 %	5 %
F ≥1,5, но ≤3,0	65,8 %	28,26 %$^{\#\#,*}$	57,5 %$^{\#\#}$
C — коэффициент легкости оттока (мм³/мм рт. ст.) / C — lightness coefficient of outflow (mm³/mm Hg)	0,42 ± 0,41	0,56 ± 0,08$^{\#\#\#,**}$	0,45 ± 0,13$^{\#\#\#}$
C < 0,15	15,5 %	13,04 %	7,5 %
C > 0,55	13,6 %	28,26 %$^{\#\#\#,***}$	2,5 %$^{\#\#\#,***}$
C ≥0,15, но ≤0,55	70,9 %	58,70 %$^{\#\#\#}$	90 %$^{\#\#\#,**}$

Примечание: достоверность различия от нормы: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,1$; достоверность различия между ПГТ и ПТТ: $^{\#}$ — $p < 0,05$; $^{\#\#}$ — p < 0,01; $^{\#\#\#}$ — $p < 0,001$.
Note: the reliability of the difference from the norm: * — $p < 0.001$; ** — $p < 0.05$; *** — $p < 0.1$; the authenticity of the difference between PGT and PTT: $^{\#}$ — $p < 0.05$; $^{\#\#}$ — $p < 0.01$.; $^{\#\#\#}$ — $p < 0.001$.

с С ≥0,55 мм³/мм рт. ст. сократился в 5,5 раза (р > 0,001), с С <0,15 мм³/мм рт. ст. сократился в 2,0 раза (н/д); за счет этого процент глаз с умеренным оттоком вырос до 90 % (0,02943, $p < 0,05$). Заметим, что при этом среднегрупповые значения оттока практически не отличались от нормы, но были достоверно ниже значений глаз с ПГТ ($p < 0,001$).

В совокупности представленные данные позволяют говорить о том, что тиреоидная дисфункция влияет на гидродинамику глаза на уровне оттока.

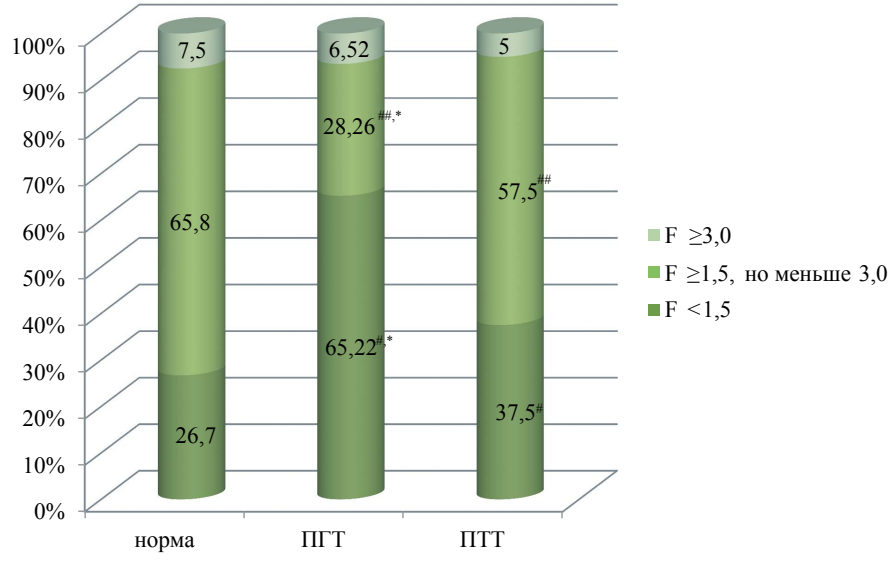


Рис. 1. Показатели минутного объема водянистой влаги (мм³/мин) у больных с первичным нелеченым гипотиреозом и первичным нелеченым тиреотоксикозом

Примечание: достоверность различия от нормы: * — $p < 0,001$; достоверность различия между ПГТ и ПТТ: $^{\#}$ — $p < 0,05$; $^{\#\#}$ — $p < 0,01$.

Fig. 1. Indices of minute volume of aqueous humor (mm³/min) in patients with primary untreated hypothyroidism and primary untreated thyrotoxicosis

Note: the reliability of the difference from the norm: * — $p < 0.001$; the authenticity of the difference between PGT and PTT: $^{\#}$ — $p < 0.05$; $^{\#\#}$ — $p < 0.01$.

Заметим, при таком раскладе (уменьшение продукции водянистой влаги в комплексе с неизмененным офтальмотонусом и усилением оттока) на глазах с ПГТ коэффициент Беккера, отражающий контроль регуляции гидродинамики, теоретически должен был понизиться. Мы, напротив, наблюдали слабую тенденцию к повышению его значений от нормы ($p = 0,26$), что, впрочем, не нашло отражения в цифрах внутриглазного давления (P_0). Полагаем, что ускорение оттока, скорее всего, могло быть обусловлено изменением состояния трабекулярного аппарата.

Притом что отклонения от нормы коэффициента Беккера при гипотиреозе были на уровне слабой тенденции, при тиреотоксикозе коэффициента Беккера оказался достоверно выше: Mcp = 79,72 ± 13,75 при ПТТ против Mcp = 68,05 ± 8,90 при ПГТ ($p < 0,001$) и Mcp = 65,95 ± 7,91 в норме ($p < 0,001$). Впрочем, результаты были вполне прогнозируемыми. Заметим, это произошло за счет достоверного повышения офтальмотонуса и секреции на фоне практически неизмененного оттока (табл. 1). Последнее позволяло думать о нормальном состоянии трабекулярного аппарата. Полагаем, что выявленные отклонения от нормы можно вполне отнести за счет нервной дерегуляции (см. далее).

Корреляционный анализ подтвердил наличие причинно-след-

ственной связи выявленных изменений с гормонами, или, точнее, соотношением гормонов T4/TSH, с одной стороны, и показателями секреции водянистой влаги в единицу времени (F) и легкостью оттока (C) с другой.

Так, в группе больных гипотиреозом обнаружена слабая линейная обратная корреляция между соотношением св. тироксина и тиреоидстимулирующего гормона (T4/TSH) и минутным объемом водянистой влаги. Согласно регрессионной модели (рис. 3) увеличение соотношения гормонов T4/TSH на 1 единицу сопровождалось снижением минутного объема водянистой влаги F на 3 единицы.

Заметим, при этом на глазах с ПГТ не выявлено четкой корреляции между оттоком и уровнем гормонов T4, TSH и T3 или их соотношением.

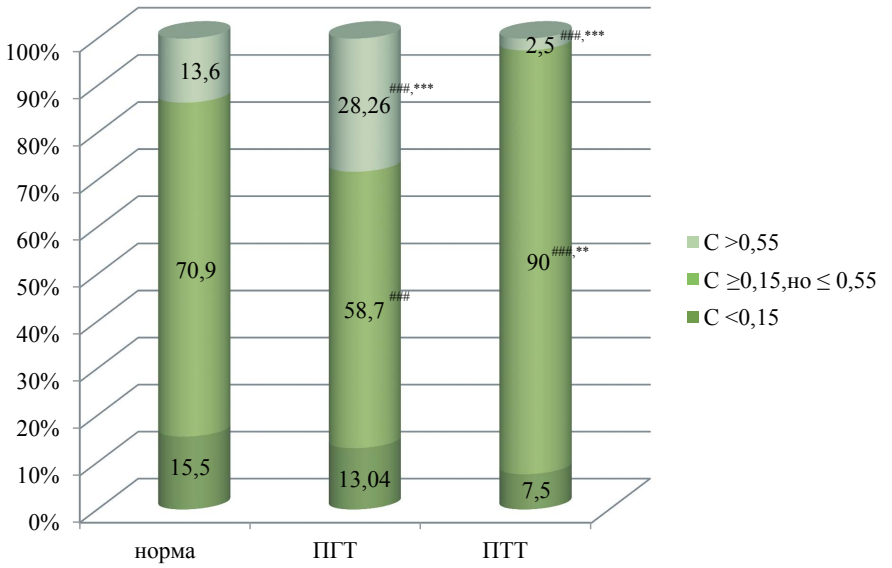


Рис. 2. Показатели коэффициента легкости оттока (мм³/мм рт. ст.) у больных с первичным нелеченым гипотиреозом и первичным нелеченым тиреотоксикозом

Примечание: достоверность различия от нормы: ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,1$; достоверность различия между ПГТ и ПТТ: ### — $p < 0,001$.

Fig. 2. Indicators of the coefficient of lightness outflow (mm³/mm Hg) in patients with primary untreated hypothyroidism and primary untreated thyrotoxicosis

Note: the reliability of the difference from the norm: ** — $p < 0.05$; *** — $p < 0.1$; the authenticity of the difference between PGT and PTT: ### — $p < 0.001$.

На глазах с тиреотоксикозом, напротив, обнаружена статистически значимая обратная линейная, средней силы корреляционная связь (коэффициент корреляции = –0,51) между соотношением гормонов T4/TSH и коэффициентом легкости оттока. Согласно регрессионной модели (рис. 4) при увеличении соотношения гормонов T4/TSH на 1 единицу коэффициент легкости оттока снижается на 5 единиц.

Выявленный факт объясняет значимую межгрупповую разницу ВГД: P_o на глазах с ПТТ достоверно выше ($p < 0,001$) этого показателя при ПГТ, а также объясняет

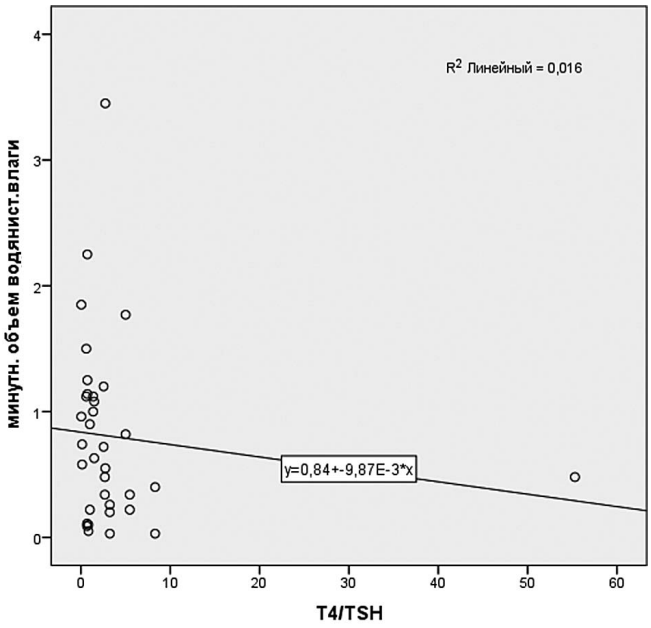


Рис. 3. Регрессионная модель соотношения гормонов T4/TSH и минутного объема водянистой влаги на глазах с гипотиреозом

Fig. 3. Regression model of the ratio of hormones T4 / TSH and minute volume of aqueous humor on eyes with hypothyroidism

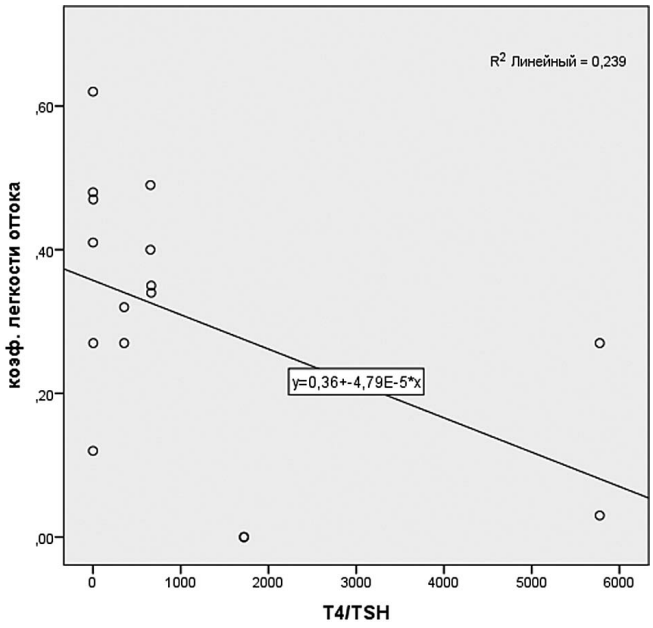


Рис. 4. Регрессионная модель соотношения гормонов T4/TSH и коэффициента легкости оттока на глазах с тиреотоксикозом

Fig. 4. Regression model of the ratio of hormones T4 / TSH and the coefficient of lightness of the outflow on the eyes with thyrotoxicosis

причины более низких значений F на глазах с ПГТ ($p < 0{,}001$) (табл. 1).

Проведенные исследования подтверждают современную концепцию, согласно которой контроль местной регуляции тканевого и органного гомеостаза осуществляется координированным взаимодействием 3-х систем: нервной, эндокринной и иммунной. Доказано, что местная регуляция офтальмотонуса и секреции внутриглазной жидкости осуществляется при непосредственном участии центральной и вегетативной нервной системы [1]. Гормональный дисбаланс нарушает выработку нейромедиатора серотонина, рецепторы к которому присутствуют практически во всех структурах и тканях глаза [13]. В свою очередь, это сопровождается усилением секреции ВГЖ и повышением офтальмотонуса [14]. Известно, что в основе местных физиологических механизмов, обеспечивающих поддержание офтальмотонуса, лежат вазомоторные рефлексы, которые воздействуют на внутриглазное давление через систему циркуляции водянистой влаги, меняя скорость ее секреции [1]. Экспериментально доказана связь между изменением офтальмотонуса и секрецией гормонов гипофиза (АКТГ и ТТГ) [15].

Результаты данной работы подтверждают участие эндокринной (прямо) и нервной системы (косвенно) в местной регуляции гидродинамических процессов в глазу. По сути, наша работа является первым исследованием, представившим клинико-инструментальные доказательства наличия причинно-следственной связи тиреоидной дисфункции и местной регуляции гидродинамики глаза.

Анатомическая и функциональная сохранность глаза зависит от уровня его гидродинамических процессов, которые помогают поддерживать внутриглазное давление, обеспечивая поддержание оптических рефракционных и аккомодационных особенностей глаза [5, 6]. Постоянное обновление внутриглазной жидкости обеспечивает питание тканей и выведение метаболических отходов. Участниками гидродинамических процессов являются беспигментный эпителий цилиарных отростков, вырабатывающий водянистую влагу, и трабекулярный аппарат, через который осуществляется отток внутриглазной жидкости. Очевидно, что именно эти структуры служат точкой приложения тиреоидных гормонов на тканевом уровне в регуляции гидродинамических процессов. Опубликованные нами ранее иммуногистохимические (ИГХ) исследования подтверждают экспрессию тиреоидных рецепторов в этих структурах. Положительная ИГХ-окраска зафиксирована в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток трабекулярного аппарата, ядрах фиброцитов, образующих строму трабекулы, а также в ядрах пигментного и беспигментного эпителия отростков цилиарного тела [12, 16].

По-видимому, состояние беспигментного эпителия цилиарных отростков и трабекулярного эндотелия зависит от соотношения гормонов T4/TSH в крови. Этот факт находит подтверждение в литературе [13,14]. Наиболее ярко это проявляется на фоне тиреоидной дисфункции. Так, на фоне первичного гипотиреоза можно отследить связь с секрецией, а на фоне первичного тиреотоксикоза — с оттоком водянистой влаги. Наличие тиреоидных рецепторов в разных компартментах указанных клеток расшифровало молекулярные основы причинно-следственной связи тиреоидной дисфункции с гидродинамическими нарушениями, а также объяснило повышенную распространенность открытоугольной глаукомы у больных с тиреоидной патологией и низкую эффективность традиционных гипотензивных капель [12–14].

Используемый нами метод регрессионного моделирования вскрыл и наглядно продемонстрировал наличие выраженной причинно-следственной связи тиреоидной дисфункции с гидродинамическими процессами в глазу. Это позволило обозначить новую перспективную терапевтическую стратегию в отношении контроля офтальмотонуса, секреции и оттока водянистой влаги. Мы предполагаем, что таким потенциалом могут обладать капли на основе комплекса гормонов тироксина и ТТГ. Мы не исключаем, что эта стратегия может оказаться полезной и в лечении оптической нейропатии различного происхождения, включая глаукомную. Экспрессия тиреоидных рецепторов была нами выявлена в ядрах наружного и внутреннего зернистого слоя сетчатки, в ядрах ганглиозных клеток, во внутренних сегментах отростков фоторецепторных клеток, в ядрах глиальных элементов зрительного нерва, что позволяет причислить их к чувствительным мишеням [12,16].

На международном фармацевтическом рынке уже есть прецеденты с гормональными каплями, но на основе инсулина. Так, в США опубликованы первые результаты клинических исследований по применению назального спрея на основе инсулина пролонгированного действия при легкой или средней тяжести болезни Альцгеймера, что позволило существенно улучшить рабочую память — способность задерживать и обрабатывать текущую информацию, возвращать утраченную память и воспоминания [17].

В целом результаты клинических исследований демонстрируют наличие контроля за местной регуляцией гидродинамических процессов глаза со стороны эндокринной системы, а также объясняют возможный механизм этого на морфологической основе и раскрывают потенциал новой перспективной терапевтической стратегии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — научное редактирование, написание текста;
Коростелёва Е.В. — написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии;
Борисенко Т.Е. — статистический анализ;
Скопинцева М.М. — написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нестеров А.П. *Глаукома*. М.: Мед. информ. агентство; 2008. [Nesterov A.P. *Glaucoma*. Moscow: Med. Inform. agency; 2008 (In Russ.)].
2. Flammer J. *Glaucoma*. Bern: Wold Wide Printing; 2003.
3. Волков В.В. *Глаукома, преглаукома, офтальмогипертензия*. Л.: Медицина; 1985. [Volkov V.V. *Glaucoma, preglaucoma, ophthalmic hypertension*. Leningrad: Medicine; 1985 (In Russ.)].
4. Мошетова Л.К. Особенности лечебной тактики при хирургическом лечении глаукомы у больных с сахарным диабетом II типа. *Глаукома*. 2005;1:63–68. [Moshetova L.K. Features of treatment tactics in the surgical treatment of glaucoma in patients with type II diabetes. Glaucoma = *Glaukoma*. 2005;1:63–68. (In Russ.)].
5. Bonovas S. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21(6):14–16.
6. Дедов И.И. *Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия*. М.: МАИ-Принт; 2012. [Dedov I.I. *Graves' disease and endocrine ophthalmopathy.* Moscow: GEOTAR-media; 2007 (In Russ.)].
7. Gillow J.T. Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association?. *Eye* 1997;11:113–114. DOI: 10.1038/eye.1997.22
8. Smith K.D., Arthurs B.P., Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1993;100(10):1580–1584. DOI:10.1016/s0161-6420(93)31441-7
9. D. McKeag. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91:455–458. DOI: 10.1136/bjo.2006.094607
10. Лихванцева В.Г., Харлап С.И., Коростелёва Е.В., Соломатина М.В. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза и орбиты при эндокринной офтальмопатии как фактор риска развития оптической нейропатии. *Национальный журнал Глаукома*. 2014;(3):14–27.[Likhvantseva V.G., Harlap S.I., Korosteleva E.V., Solomatina M.V. Hemodynamic Disturbances in Magistral Eye Vessels and Orbit in Endocrine Ophthalmopathy as a Risk Factor in the Development of Optic Neuropathy. National Journal of Glaucoma = *Natsional´nyi zhurnal glaucoma.* 2014;(3):14–27. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131432-37
11. He J. Clinical analysis of 106 cases with elevated intraocular pressure in thyroid-associated ophthalmopathy. *Yan Ke Xue Bao.* 2004;20(1):10–14.
12. Лихванцева В.Г., Кузьмин К.А., Коростелёва Е.В., Соломатина М.В., Буданова С.В. Поиск и идентификация рецепторов тиреоидных гормонов в тканях глаза. *Офтальмология.* 2014;2(11):27–30. [Likhvantseva V.G., Kuzmin K.A., Korosteleva E.V., Solomatina M.V., S.V. Budanova. Search and identification of thyroid hormone receptor in tissues of the eye. Ophthalmology in Russia = *Oftalmologia.* 2014;2(11):27–30. (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2014-2-27-31
13. Osborne N. N. 5-hydroxytryptamine 1A agonist: potential use in glaucova. Evidence from animal studies. *Eye.* 2000;14:454–463. doi.org/10.1038/eye.2000.131
14. Struder H. K., Weicker H. Physiology and pathophysiology of the serotoninergic system and its implications on mental and physical performance. Part I. *Int. J. Sorts Med.* 2001;22(7):467–548. DOI: 10.1055/s-2001-17605
15. Егоркина С.Б. Центральные серотонинэргические структуры мозга в механизмах регуляции офтальмотонуса и гормонального профиля крови при эмоциональном стрессе. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2010;8(122):65–68. [Egorkina S.B. Central serotonergic structures of the brain in the mechanisms of regulation of the intraocular pressure and hormonal profile of the blood under emotional stress. Kuban Scientific Medical Herald = *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2010;8(122):65–68. (In Russ.)].
16. Лихванцева В.Г., Кузьмин К.А., Коростелёва Е.В., Соломатина М.В., Буданова С.В. Морфологические основы глаз-тиреоидной ассоциации. *Национальный журнал Глаукома.* 2014;4(13):24–30. [Likhvantseva V.G., Kuzmin K.A., Korosteleva E.V., Solomatina M.V., S.V. Budanova. Morphological basis of the eye-thyroid association. National Journal of Glaucoma = *Natsional´nyi zhurnal glaucoma.* 2014;4(13):24–30. (In Russ.)].
17. Medbe.ru [сайт]. Назальный спрей с инсулином против болезни Альцгеймера; 2019. https://medbe.ru/news/meditsinskie-issledovaniya/nazalnyy-sprey-s-insulinom-protiv-bolezni-altsgeymera/

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук
ФГБУ ГНЦ «Федеральный биофизический центр» им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор
ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Российская Федерация
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ООО «Офтальмологическая клиника»
Коростелёва Екатерина Викторовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Татарская, 33, Рязань, 390044, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Борисенко Татьяна Евгеньевна
консультант-статистик
ул. Россолимо, 11А, 119021, Москва, Российская Федерация

ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
Скопинцева Марина Михайловна
врач-офтальмолог
ул. Семашко, 3, Рязань, 390005, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Institute of Biochemical Physics named after N.E. Emanuel
Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan,
Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor
Kosygin str., 4, Moscow, 119334, Russian Federation
Marshal Novikov St., 23, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoye shosse, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Ophthalmology clinic Ltd
Korosteleva Ekaterina V.
PhD, ophthalmologist
Tatarskaya str., 33, Ryazan, 390044, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Borisenko Tat`yana E.
consultant-statistician,
Rossolimo str., 11A, Moscow, 119021, Russian Federation

Ryazan Region Hospital named after N.A. Semashko
Skopintseva Marina M.
Ophthalmologist
Semashko str., 3, Ryazan, 390005, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-414-421

поступила 12.04.19
was received 12.04.19

Распространенность наследственных нарушений цветовосприятия



И.А. Макаров

ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):414–421**

Цель: исследовать распространенность нарушений цветовосприятия у лиц молодого возраста, учащихся высшего учебного заведения. **Материал и методы.** Исследование было проведено в течение полугода — осеннего семестра. Всего обследовано 1609 студентов в возрасте 17–21 год, преимущественно младших курсов обучения, юношей было 1191, девушек — 418. Обследование было проведено с целью определения групп здоровья при занятиях физической подготовкой и в различных спортивных секциях одного высшего учебного заведения. При офтальмологическом обследовании определяли нарушения рефракции, различную глазную патологию, что имеет значение для определения групп здоровья. При оценке нарушений цветовосприятия были использованы полихроматические таблицы Е.Б. Рабкина для исследования цветоощущения и цветовой тест Neitz Lab (UW Medicine). Проводили сравнение полученных результатов этих тестов по продолжительности, эффективности тестирования, определение диссимуляции, оценку смещения цветового спектра у лиц с нарушениями цветовосприятия. **Результаты.** Всего нарушения рефракции были выявлены у 856 студентов (53,2 %), из них миопия высокой степени у 40. Нарушения цветовосприятия отметили у 101 студента (8,48 %) из 1191 обследуемого лица мужского пола при использовании цветового теста Neitz. Дихромазия обнаружена у 2,1 % студентов, из них дейтеранопия — в 1,43 %. Более всего было выявлено нарушений относительно восприятия оттенков светло-коричневого и светло-зеленого цвета. У трети здоровых студентов отмечали нарушение в различении светло-коричневого цвета от светло-серого. Эти изменения не были связаны с рефракцией глаза. Одновременное нарушение восприятия оттенков красного, зеленого, желтого и синего цветов отмечено у 1 обследуемого, что было связано с врожденной катарактой. Еще у 4 юношей нарушения были обусловлены приобретенными заболеваниями глаза. У 2 девушек выявили нарушения восприятия пастельного оттенка светло-зеленого цвета, причем у одной девушки (0,24 %) нарушение было на двух глазах и, предположительно, было обусловлено генной аномалией, у еще одной девушки — на одном глазу, что было связано с частичной атрофией зрительного нерва после перенесенного оптического неврита. **Заключение.** Использование цветового теста Neitz расширяет диагностические возможности, поскольку в своем дизайне он имеет пастельные оттенки светло-зеленого и светло-коричневого цвета на сером фоне, уменьшает вероятность диссимуляции, сокращает время обследования. Благодаря своему дизайну тест Neitz Lab позволяет увеличить возможности для более точной и дифференциальной диагностики дихромазий, аномальных трихромазий и приобретенных нарушений цветовосприятия.

Ключевые слова: цветовые тесты, протанопия, дейтеранопия, протаномалия, дейтераномалия

Для цитирования: Макаров И.А. Распространенность наследственных нарушений цветовосприятия. *Офтальмология.* 2020;17(3):414–421. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-414-421

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Благодарности. Автор благодарит генерального директора ООО «Национальная лига спортивной медицины» врача по лечебной физкультуре и спортивной медицине Штефан Ольгу Северовну за предоставленную возможность выполнения этого исследования.

CC BY 4.0

Prevalence of Color Vision Deficiencies

I.A. Makarov

Institute of Biomedical Problems
Horoshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):414–421**

Purpose. The study of color deficiencies prevalence in young people, students of higher educational university. **Materials and methods.** The study was carried for the half year — fall semester. A total of 1,609 students were examined, aged 17–21. There were 1191 boys and 418 girls. The survey was conducted to determine the health groups in physical training and in various sports sections. An ophthalmologic examination determined refractive disorders and other ocular pathology, which is important for determining health groups. Rabkin polychromatic tables and Neitz color vision test (Neitz Lab (UW Medicine) were used for determining of color deficiencies. The obtained results of these tests were compared in terms of the time spent on the test, the results of the test effectiveness, the determination of dissimulation, and the assessment of the shift in the color spectrum in individuals with impaired color perception. **Results.** A total of refractive disorders were detected in 856 students (53.2 %). The high degree of myopia was in 40. Disorders of color deficient were noted in 101 students (8.48 %) of 1191 male subjects when using the Neitz color test. Dichromatic eye changes were observed from 2.1 % students: protanopia and deiteranopia were in 0.67 % and 1.43 %. Most of all there were violations with the perception of shades of light brown and light green colors. A third of healthy students noted the impossibility of distinguishing light brown from light gray. This is regardless of the state of refraction. Simultaneous violations of the perception of shades of red, green, yellow and blue were observed in one subject, it was associated with congenital cataracts. In four young people, acquired eye diseases caused. In two girls, violations of the perception of a pastel shade of light green were noted, with one girl (0.24 %) having a violation in two eyes, and was presumably due to a gene anomaly. The second girl had one eye and was associated with partial atrophy of the optic nerve after the optic neuritis. **Conclusions.** Neitz color test expands the diagnostic possibilities, since in its design it has pastel shades of light green and light brown colors on a gray background, reduces the likelihood of dissimulation, reduces the time of the survey. Neitz color test allows to expand the possibilities for more accurate and differential diagnosis dichromatic and anormal trichromatic subjects and acquired color vision defects.

Keywords: color vision tests, protanopia, deuteranopia, protananomaly, deuteranomaly

For citation: Makarov I.A. Prevalence of Color Vision Deficiencies. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):414–421. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-414-421

Financial Disclosure: The author has no financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Acknowledgment. The author thanks Stefan Olga Severovna, director of the "National League of Sports Medicine" LLC for the opportunity to perform this research.

ВВЕДЕНИЕ

У взрослого здорового человека имеется 6–7 млн конических высокоспециализированных клеток, преобразующих световые раздражения в нервные импульсы, которые по зрительным волокнам следуют от сетчатки до зрительной коры головного мозга и обеспечивают цветовое зрение. Колбочки локализованы преимущественно в центральной зоне сетчатки, содержат зрительный пигмент йодопсин. Опсины различны по своему составу и в зависимости от спектра поглощения бывают трех типов: цианолаб, хлоролаб и эритролаб. Соответственно, колбочки подразделяются в зависимости от длины волны поглощаемого света на Short, S-cone с диапазоном восприятия длины волны от 400 до 500 нм (короткий синий спектр), на Medium, M-cone с диапазоном в 450–630 нм (средний зелено-желтый спектр) и Long, L-cone в 500–700 нм (длинный желто-красный спектр). Опсины в сумерки теряют способность реагировать на свет и не обеспечивают цветовое зрение. Более чувствительный к свету родопсин восприимчив даже к 2–3 фотонам, содержится в цилиндрических светочувствительных клетках (палочках), сосредоточенных по всей сетчатке. В темное время суток спектр его поглощения приходится на фиолетовый цвет, а в условиях дневного освещения смещается в синюю часть спектра [1, 2].

Исследования, проведенные в последние годы, открыли новый вид фоторецепторных клеток сетчатки — ipRGC (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells), локализующихся в ганглиозном слое сетчатки. В отличие от других ганглиозных клеток, ipRGC содержат пигмент меланопсин, световая чувствительность которого находится в области 460–484 нм в синей части спектра. Основная роль этих клеток связана с обеспечением представления об интенсивности света, его яркости и напрямую зависит от энергии фотона. Считается, что они вместе с колбочками и палочками обеспечивают зрение у человека [3, 4].

M- и L-колбочки кодируются генами, расположенными близко друг от друга в рецессивном аллеле «С» на половой Х-хромосоме. У женщин в гаплоидном наборе имеются две Х-хромосомы, у мужчин только одна Х, а другая — Y — этого аллеля не имеет. Это означает, что у мужчин имеется только один набор генов на одной Х-хромосоме. Поэтому при дефектах в этих генах на одной Х-хромосоме другая Х-хромосома у женщин берет на себя эти утраченные функции, в отличие от мужчин. Соответственно женщины очень редко страдают нарушениями цветовосприятия, но они могут передавать генные аномалии своему потомству по дефектной 23 Х-хромосоме. S-колбочки кодируются геном, локализованном в 7-й паре Х-хромосом,

и наследственные нарушения восприятия синего цвета встречаются как у мужчин, так и у женщин примерно в 0,01 % случаев [3, 5].

При наличии генной аномалии или наследовании дефектных генов в колбочках нарушается синтез цветовых пигментов, что негативно сказывается на цветовосприятии красного и зеленого цветов, их оттенков в зависимости от тяжести аномалии.

Для диагностики нарушений цветовосприятия в разное время были предложены разнообразные тесты. В нашей стране в основном используют полихроматические таблицы проф. Е.Б. Рабкина. В неясных и более сложных случаях, а также для точной диагностики и объективизации исследований применяют аномалоскопы. Последние, однако, требуют много времени при диагностике и не всегда доступны в широкой офтальмологической практике.

Тесты на цветовое зрение необходимы для отбора кандидатов на определенные профессии и виды деятельности, требующие высокого качественного цветового зрения. В силу доступности отечественных тестов лица с нарушениями цветового зрения для прохождения медицинских освидетельствований нередко прибегают к диссимуляции. Тем не менее имеются так называемые композиционные тесты, которые, в отличие от полихроматических таблиц, в нашей стране мало известны и совсем не употребляются при медицинских обследованиях.

Цель работы: исследование распространенности нарушений рефракции и цветовосприятия у лиц молодого возраста, учащихся высшего учебного заведения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа была проведена в рамках обследования студентов младших курсов, посещающих занятия по физической подготовке и спортивные секции, а также студентов, освобожденных от этих занятий. Всего в течение осеннего семестра 2017 года было обследовано 1609 студентов Национального исследовательского университета «Московский энергетический институт». Были обследованы студенты с 1-го по 3-й год обучения в возрасте от 17 до 21 года, юношей было 1191, девушек — 418.

Обследование выполнено для определения группы по занятиям физической подготовкой и в спортивных секциях. Офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения с очковой коррекцией, скиаскопию или авторефрактометрию по показаниям, биомикроскопию сред глаза и офтальмоскопию. Критериями для определения группы по занятиям физической подготовки являлись наличие нарушений рефракции: миопия слабой, средней и высокой степени, наличие дистрофических изменений на глазном дне, врожденная и приобретенная патология глазного яблока и его придатков.

Цветовосприятие определяли двумя методами. Для первого метода использовали цветовой тест Neitz (Neitz Lab, UW Medicine, Department of Ophthalmology). При выявлении нарушений цветовосприятия использовали второй метод, включающий предъявление пациенту полихроматических таблиц Е.Б. Рабкина (издательство «Лидермед», С.-Петербург). Второй метод использовали для сравнения результатов. Результаты сравнивали по времени, затраченном на исследование, определению эффективности тестирования, возможности исследования смещения цветового спектра у лиц с нарушениями цветовосприятия.

Цветовой тест Neitz включает девять картинок, которые можно предъявлять пациенту в любой последовательности. Для удобства пользования эти девять картинок были размещены на одном листе формата А4 и напечатаны на фотопринтере Canon PIXMA Pro 100S на матовой фотобумаге (рис. 1). Каждая картинка состоит из серых округлых фигур (точек), размером в 1 и 2 мм в диаметре, которые, чередуясь друг с другом, размещены в круге диаметром 5 см строго по вертикали и горизонтали с промежутками между ними белого цвета. Более темные точки в круге в некоторых картинках формируют одну геометрическую фигуру темно-серого цвета с размерами сторон 3,5 см. Фигура хорошо визуализируется всеми лицами независимо от нарушений цветовосприятия. Эта фигура — ромб, треугольник, круг или квадрат — в каждой картинке различна. Также

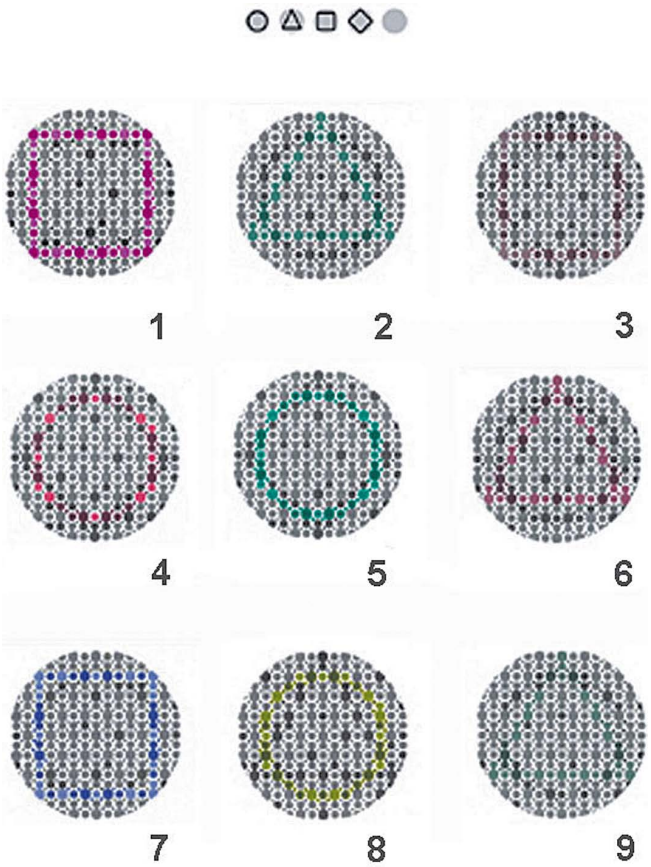


Рис. 1. Цветовой тест Neitz Lab

Fig. 1. Color vision test Neitz Lab

в каждой картинке имеется другая геометрическая фигура, но определенного цвета.

При предъявлении теста испытуемого просят назвать цветные геометрические фигуры в девяти кругах по порядку или показывая картинки указкой. Обычно тест располагают на расстоянии 50 см от глаз, но в случаях затруднений с ответом предлагают рассматривать его под разными углами и разным расстоянием от глаз. По ответам определяют наличие нарушений цветовосприятия на определенный цвет. Второй способ (полихроматические таблицы Е.Б. Рабкина) хорошо известен в нашей стране, поэтому не требуется его детальное описание. Для диагностики цветовосприятия демонстрировали картинки основной группы таблицы (с 1 по 27), при нарушениях цветовосприятия — также в контрольной группе. Согласно инструкции тест располагали на расстоянии 50 см от глаз, для распознавания предлагали рассматривать картинку не более 5 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нарушения рефракции

Всего нарушения рефракции было установлены у 856 студентов (53,2 %), из них миопия высокой степени отмечена у 40 (2,5 %).

Следует отметить, что результаты, представленные в таблице 1, получены путем исследования рефракции субъективным методом. Тем не менее можно определять общие закономерности. Оказалось, что лица с миопией среди студентов высшего учебного заведения составляют более половины. Девушки с миопией составляют 62,6 %, то есть более юношей на 12,5 %, причем больше всего в группе с миопией средней степени. Односторонняя миопия обнаружена у 21 юноши и у 15 девушек. Гиперметропическая рефракция составляла от 1,0 до 5,5 дптр (в среднем 2,27 ± 1,15).

659 студентов (79,7 %) использовали средства коррекции при нарушениях рефракции, в основном — очки (43,2 % от всех средств коррекции). 20 человек перенесли кераторефракционные операции. Остальные использовали контактную коррекцию (табл. 2). В отношении средств коррекции прослеживаются четкие гендерные различия: девушки предпочитают не носить очки, чаще используют контактную коррекцию (52,2 % против 29,5 % у юношей). Как девушки, так и юноши в основном применяют безопасный режим ношения контактных линз (КЛ), снимая их на ночь, чаще используя однодневные или 2-недельные КЛ марки, хорошо известной в столичном регионе.

Цветовосприятие у здоровых лиц

При применении теста Neitz все девять фигур здоровыми лицами называются правильно за 12–15 с. Вызывает замедление с ответом фигура, расположенная

Таблица 1. Распространенность нарушений рефракции у студентов

Table 1. The prevalence of refractive disorders among students

Рефракция, дптр / Refraction	Юноши / Boys (*n* = 1191)	%	Девушки / Girls (*n* = 418)	%
Миопия до 0,5 / Myopia till 0,5 D	63	5,3	23	5,5
Миопия от 0,75 до 3,0 / Myopia from 0,75 to 3,0 D	320	26,9	117	30
Миопия от 3,25 до 6,0 / Myopia from 3,25 to 6,0 D	185	15,5	101	24,2
Миопия от 6,25 / Myopia from 6,25 D	28	2,4	12	2,9
Всего с миопией / In total of myopia	561	50,1	253	62,6
Гиперметропия / Hyperopia	11	0,9	2	0,5
Амблиопия на один глаз / Amblyopia	2	0,17	1	0,24

Таблица 2. Разновидности применяемых средств коррекции при нарушениях рефракции

Table 2. Varieties of correction methods used for refractive disorders

Виды коррекции / Correction variety	Юноши / Boys (*n* = 572)	%	Девушки / Gils (*n* = 255)	%
Однодневные КЛ* / 1-day contact lenses (CL)	27	4,7	43	16,9
2-недельные КЛ / 2 week CL	89	15,6	61	23,9
1-месячные КЛ / 1 month CL	31	5,4	18	7,1
3-месячные КЛ / 3 month CL	5	0,9	-	-
ЖКЛ / Hard CL	3	0,5	2	0,8
ОКЛ / Orthokeratology CL	14	2,4	9	3,5
Итого: КЛ / In total of CL	169	29,5	133	52,2
Очковая коррекция / Glasses	281	49,1	76	29,8
Ничего не используют / Do not use anything	122	21,3	46	18

Примечание: * КЛ — мягкие контактные линзы, ЖКЛ — жесткие контактные линзы, ОКЛ — ортокератологические контактные линзы.
Note: * KL — soft contact lenses, LCD — hard contact lenses, OKL — orthokeratological contact lenses.

в картинке № 3. Некоторые лица видят здесь квадрат, а некоторые круг. Определенно все называют правильно цвет — коричневый. Эта фигура сформирована из более темно-коричневых точек, которые вместе с темно-серыми может представляться в виде круга. Но правильный ответ — квадрат, поскольку он сформирован из тех же темно-коричневых точек и светло-коричневых, которые формируют его четыре угла. Ответы распределились по-разному. С первого раза правильно назвали фигуру только 156 юношей (13,1 %) и 149 (35,6 %) девушек. Было предложено более внимательно посмотреть на эту картинку под разными углами и с разного расстояния без ограничения лимита времени сначала одним глазом, потом другим и обоими еще раз. Еще 45 % юношей и 34,2 % девушек смогли рассмотреть в фигуре квадрат. По-прежнему видели в картинке № 3 только круг коричневого цвета 499 юношей (41,9 %) и 126 девушек (30,2 %). На основании этого можно предположить, что у трети здоровых юношей и девушек имеют место нарушения в восприятии цветовых тонов разной насыщенности и яркости, так что светлые оттенки коричневого цвета они не отличают от светло-серого цвета. Эти изменения выявлены на обоих глазах одновременно, что, вероятнее всего, связанно с индивидуальными особенностями большой группы здоровых лиц. Следует отметить, что эти нарушения не зависели от степени и вида рефракции глаза.

У этих молодых людей провели исследование с помощью полихроматических таблиц Е.Б. Рабкина. Все испытуемые ответили правильно, как в основной группе таблицы, так и в контрольной. Продолжительность тестирования при предъявлении основной группы таблицы составила от 60 до 110 с.

Нарушения цветовосприятия

Нарушения цветовосприятия отмечали у 101 студента (8,48 %) из 1191 обследуемого лица мужского пола при использовании цветового теста Neitz. Все эти лица (100 %) не смогли правильно назвать фигуру в картинке № 3 и в картинке № 9 и определить цвет ошибочно называемых ими фигур. Помимо этого, многие из них не смогли увидеть фигуры и в других картинках. Результаты представлены на рисунке 2.

Картинки № 1, 5 и 7 являются маркерами протанопии, дейтеранопии и тританопии соответственно. Протанопия выявлена у 8 студентов (0,67 %), дейтеранопия у 17 студентов (1,43 %). Обнаруженные случаи дихромазии полностью подтвердились при проверке цветоощущения у этих студентов с помощью полихроматических таблиц Е.Б. Рабкина. При использовании основной и контрольной группы таблиц. Один студент не видел картинки 2, 3 и 6–9, то есть не воспринимал синий и желтые цвета вместе с оттенками зеленого и коричневого цветов. При осмотре установлено, что острота зрения была снижена до 0,4, не корригировалась очковыми линзами, и имела место зонулярная врожденная катаракта, поэтому его цветоощущение не было связано с генной аномалией, а скорее всего, было обусловлено помутнением хрусталика. Четверо студентов имели приобретенные нарушения цветовосприятия на одном глазу. Они не смогли правильно определить цвет и фигуры в картинках 2, 3 и 9. У одного студента обнаружен парез наружной прямой мышцы и частичная атрофия зрительного нерва, у второго — горизонтальный нистагм, у третьего — частичная атрофия зрительного нерва после перенесенного неврита, у четвертого причину установить не удалось. Таким образом, с наследственными нарушениями цветовосприятия на двух глазах было всего 96 студентов (8,06 %) из 1191 лица мужского пола.

У 2 девушек отмечали также нарушения восприятия в картинках № 2, 3 и 9, причем у одной девушки (0,24 %) нарушение было на двух глазах и, предположительно, было обусловлено генной аномалией. У второй девушки — одностороннее, на одном глазу, и было связано с частичной атрофией зрительного нерва после ранее перенесенного оптического неврита.

При использовании теста Neitz интересно исследовать смещение спектра цветов у дихроматов. Так, дихроматы и нередко аномальные трихроматы в картинке № 7 часто определяли круг темно-синего цвета вместе с квадратом светло-синего цвета. В картинке № 8 определенно называли круг зеленого или желто-зеленого цвета. Дейтеранопы, не определяя зеленый цвет во всех фигурах 2, 5 и 9, в некоторых правильно называли фигуры, но серого или темно-серого цвета, тем самым показывая хорошие способности к различению оттенков серого цвета разной насыщенности и яркости.

Кроме дихромазии, цветовой тест Neitz позволяет выявить нарушения, характерные для аномальной трихромазии. Следует сразу определить, что в оставшихся картинках аномальные трихроматы не только не видели определенные фигуры, но и не определяли цвет в этих картинках или определяли его ошибочно согласно их представлениям. Картинки № 4 и 2 являются маркерами протаномалии и дейтераномалии более выраженной степени, чем картинки № 6 и 9. Фигуру в картинке № 4 не видели 39 студентов, из них 8 не определяли фигуру в картинке № 1, которая по цветовой насыщенности перекрывает фигуру 4. Следовательно, протаномалия выраженной степени наблюдалась у 31 студента (2,60 %). Фигуру в картине № 6 не видели 75 студентов, но 39 (8 + 31) студентов также не видели более насыщенные по цвету фигуры. Следовательно, протаномалия более легкой степени, чем предыдущая, наблюдалась у 36 студентов (3,02 %). Такие же закономерности относятся и к дейтераномалам. Дейтераномалия выраженной степени наблюдалась у 64 студентов (5,37 %), более легкой степени — у 20 студентов (1,68 %).

Как видно из таблицы 3, чаще встречается одновременное нарушение на зеленый и коричневый цвет. Сочетание протанопии и дейтеранопии установлено у 8 студентов (0,67 %), т.е. изолированной протанопии

ни в одном случае не отмечалось. Напротив, только дейтеранопия наблюдалась у 9 студентов (0,76 %). Сочетание протаномалии и дейтераномалии выраженной степени отмечали у 23 студентов (1,93 %), более легкой степени — у 32 студентов (2,69 %). Изолированную дейтераномалию наблюдали в выраженной и более легкой степени у 11 (0,92 %) и 10 (0,84 %) студентов соответственно.

Сравнительное исследование студентов с аномальной трихромазией, установленной с помощью цветового теста Neitz, показало, что в случаях с выраженной протан- и дейтераномалией таблицы Е.Б. Рабкина отражают те же результаты. Однако в более легких случаях с помощью полихроматических таблиц трудно дифференцировать протаномалию от дейтераномалии, поскольку ответы студенты дают неопределенно и не характерно для той или иной разновидности трихроманомалии. Легкую степень сочетанной протан- и дейтераномалии удалось установить у 9 из 32 студентов. В остальных случаях на обдумывание ответа у студентов уходило гораздо больше 5 с, хотя некоторые ответы были правильными, все же в общей оценке ответов установить ту или иную аномальную трихромазию было невозможно. В итоге подобные ответы вызывают сомнения в отношении правильного диагноза, что требует дообследования. С учетом этого в итоге полихроматические таблицы Е.Б. Рабкина показали наличие аномалий цветовосприятия у 73 студентов (6,13 %).

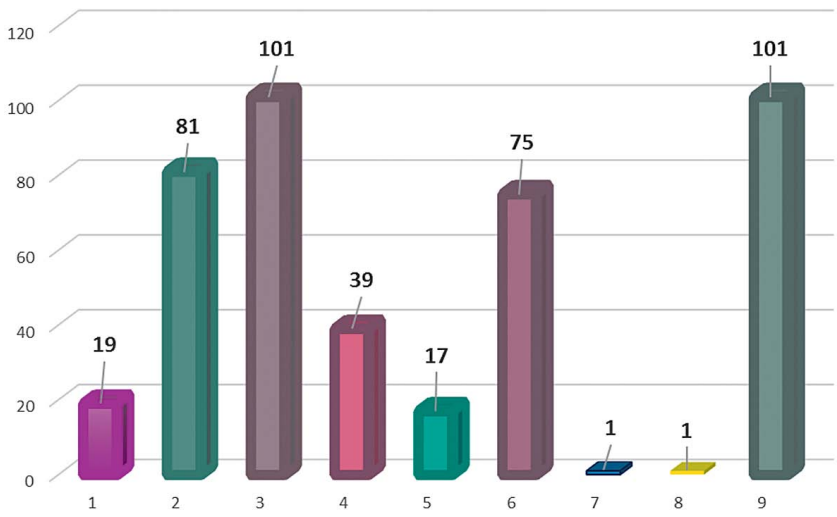


Рис. 2. Количество учащихся, не воспринимающих определенные цвета при нарушениях цветовосприятия (по оси абсцисс — номера картинок в тесте Neitz)

Fig. 2. Students with color deficiencies who do not perceive certain colors (on the x-axis — the numbers of pictures in the Neitz test)

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые о нарушениях цветовосприятия упоминает английский офтальмолог Турбервиль (Turberville) в XVII веке. В 1794 году английский физик и химик Д. Дальтон (J. Dalton), обнаружив у себя и у некоторых наблюдаемых им пациентов нарушение цветовосприятия, высказался о том, что некоторые люди, подобно ему, от рождения не могут различать красный и зеленый цвет. В 1837 году А. Зеебек (A. Seebeck) впервые предложил тест с 300 картинками путем определения близкого по тону к цвету предлагаемого образца. Тест позволил диагностировать различные по тяжести проявления дальтонизма в красной и зеленой части спектра. В 1875 году Гольмгрен (Holmgren) развил принцип этого теста, использовав различные по цвету мотки шерсти. Holmgren wool test широко использовался на протяжении более 100 лет. Последующие открытия позволили разработать современные методы оценки цветовосприятия. Д. Рэлей (Lord Rayleigh (John W. Strutt)) впервые создал оригинальную таблицу цветов, которая послужила для дальнейшего создания многих тестов на цветовосприятие, а также явилась основой для разработки аномалоскопов, принцип работы которых используется и в современных моделях. Д. Рэлей впервые описал дихромазию и аномальную трихромазию [6–8].

Эти исследования послужили основой для многих тестов, хорошо известных и до настоящего времени, таких как тесты Ишихары (S. Ishihara) и Е.Б. Рабкина.

Таблица 3. Распределение студентов с нарушениями цветовосприятия в зависимости от количества невидимых ими цветов в тесте Neitz

Table 3. Distribution of students with color deficiencies depending on the number of colors they cannot see in Neitz color test

Неопределяемые номера картинок / Undefined picture numbers	Количество студентов / Number of students	% (*n* = 1191)
1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	8	0,67
2, 3, 4, 5, 6, 9	9	0,76
2, 3, 4, 6, 9	23	1,93
2, 3, 6, 9	32	2,69
3, 6, 9	3	0,25
2, 3, 9	11	0,92
3, 9	10	0,84
Итого / In total	96	8,06

Тест Ишихары используется для диагностики наследственных нарушений восприятия красного и зеленого цвета, тогда как полихроматические таблицы Е.Б. Рабкина применяются и для диагностики приобретенных нарушений. В современном варианте в нем содержится 48 картинок (из них 27 в основной группе таблиц). В тесте Ишихары — 38 картинок в полной версии, а в сокращенной до 24 и 14 картинок [9].

Применение этих методов прежде всего связано с длительным тестированием. Так, в нашем исследовании продолжительность тестирования при предъявлении основной группы таблицы Е.Б. Рабкина у здоровых лиц составила от 60 до 110 с. Если имелись какие-либо отклонения цветового зрения, то время тестирования обычно увеличивалось. В случаях дихромазии учащиеся определенно называли фигуры и цифры в картинках неправильно, что не вызывало сомнений в диагностике, в то время как при аномальной трихромазии ответы были нередко противоречивыми, с задержкой на обдумывание, что затрудняло дифференциальную диагностику, особенно в невыраженных степенях нарушений. При тестировании с помощью полихроматических таблиц Е.Б. Рабкина наличие нарушений цветовосприятия установлено у 6,13 % учащихся, тогда как при использовании теста Neitz — у 8,48 %. Разница в этих показателях приходится на лиц с аномальной трихромазией преимущественно легкой степени. Сама по себе эта степень не трагична для повседневной жизни, может быть только препятствием для определенных профессий, требующих качественного цветового различения предметов. Например, у электриков, у которых в профессиональной деятельности определенно встречаются электрические провода, пластиковая обмотка которых бывает светло-зеленого и светло-коричневого цвета.

Помимо других псевдоизохроматических тестов, в диагностике цветонарушений применяют композиционные тесты, такие, например, как тест 24 HRR (Hardy, Rand and Ritter), тест Echroma, также часто используют тесты, разработанные на основе сообщающихся тональных точек. Наиболее известен 40-оттеночный тест Лантони (Lanthony) и FM (Farnsworth-Munsell) 100-оттеночный тест, которые предложены еще в 40-х годах прошлого века. Оба теста имеют сокращенный вариант, в котором насчитывается всего 15 цветов. Каждый такой тест состоит из определенного числа дисков или пластин цветов разной тональности, которые испытуемый должен расположить в специальном ряду в порядке перехода одного тона к другому начиная с диска определенного цвета. Современные модификации имеют электронные версии и представлены в сети Интернет [9, 10].

Компьютерные технологии внесли свой вклад в дальнейшее развитие цветовых тестов. Практически все тесты, предложенные в разные годы прошлого столетия, сейчас имеют электронные версии. Но среди всего многообразия различных дисплейных устройств, отличающихся между собой, например, по яркости точек на дисплее и по ряду других показателей, один и тот же тест может сильно отличаться в разных устройствах. В связи с этим важно использовать откалиброванные мониторы согласно рекомендациям производителей электронных версий тестов, придерживаться цветовой температуры в 9000 К и проводить тесты в темной комнате. При соблюдении равных условий ошибки в диагностике цветовых аномалий при использовании цветовых тестов в книге, в планшете и даже в смартфоне минимальны. Тем не менее в Университете Лондона в 1994 году (2-я версия в 2017 г.) разработан цветовой компьютерный тест, в котором тестируемые картинки представляются в разных уровнях яркости в зависимости от условий настройки монитора и внешнего освещения [11, 12].

Один из последних композиционных тестов — тест невролога Д. Дерваль — представляет собой 39 оттенков различных цветов, собранных в виде полосок в цветах радуги. Обследуемому предлагают подсчитать общее количество полосок. Этот тест позволяет обнаружить как легкие, так и грубые нарушения цветового зрения. Согласно исследованиям этого автора, 25 % всех людей являются дихроматами и определяют в тесте до 20 оттенков, 50 % людей — трихроматы и в тесте определяют от 20 до 32 оттенков, остальные 25 % определяют более 33 оттенков и, возможно, относятся к тетрахроматам, предположительно, за счет наличия у них 4-го типа колбочек [13].

Гипотеза о наличии 4-х колбочек у человека была выдвинута еще в 1969 году, но пока никак не подтвердилась научными доказательствами, хотя в животном мире тетрахроматизм широко представлен у некоторых видов насекомых и хищных птиц [14, 15].

Также трудно согласиться с утверждением о наличии у четверти населения дихроматического цветового зрения. По литературным данным, только 2 % населения страдают дихроматизмом [16]. В нашем исследовании установлено, что протанопия выявлена у 0,67 % учащихся, а дейтеранопия у 1,43 %, что в сумме составляет 2,1 %. Тем не менее благодаря тесту Neitz было обнаружено, что более трети молодых здоровых людей, как юношей, так и девушек, не различают некоторые оттенки цветов, в частности светло-коричневый цвет идентифицируют со светло-серым цветом. Здесь можно провести некоторые параллели с результатами теста Дерваля о том, что 25 % людей различают в нем всего до 20 оттенков цветов. Возможно, дальнейшие исследования по изучению восприятия цветовых оттенков с разной степенью насыщенности и яркости могут выявить новые закономерности цветового зрения у практически здоровых лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Цветовой тест Neitz Lab в своем дизайне сочетает такие теории цветовых моделей, как композиционная и теория сообщающихся тональных точек.

2. Благодаря своему дизайну тест Neitz Lab позволяет расширить возможности более точной и дифферен-

циальной диагностики дихромазий, аномальных трихромазий и приобретенных нарушений цветовосприятия.

3. Установлено, что нарушение цветовосприятия наблюдалось у 8,48 % учащихся, среди которых 8,06 % приходится на наследственные нарушения, связанные с генной аномалией. Патология цветового зрения в виде дихромазии отмечена у 2,1 % учащихся, среди которых протанопия установлена у 0,67 %, а дейтеранопия — у 1,43 %. У остальных обследуемых обнаружена аномальная трихромазия разной степени выраженности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Imamoto Y., Shichida Y. Cone visual pigments. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1837(5):664–673. DOI: 10.1016/j.bbabio.2013.08.009
2. Yau K.W., Hardie R.C. Phototransduction Motifs and Variations. *Cell*. 2009;139(2):246–264. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.029
3. Woelders T., Leenheers T., Gordijn M.C., Hut R.A., Beersma D.G., Wams E.J. Melanopsin- and L-cone-induced pupil constriction is inhibited by S- and M-cones in humans. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*. 2018;115(4):792–797. DOI: 10.1073/pnas.1716281115
4. Zaidi F.H., Hull J.T., Peirson S.N., Wulff K., Aeschbach D., Gooley J.J., et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr Biol*. 2007;17(24):2122–2128. DOI: 10.1016/j.cub.2007.11.034
5. Tsang S.H., Sharma T. Blue cone monochromatism. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:65–66. DOI: 10.1007/978-3-319-95046-4_14
6. Snyder C. Turberville of Salisbury, physician for the eyes. *Arch Ophthalmol*. 1965;73(1):897–900.
7. Masters B.R. Lord Rayleigh: a scientific life. *Optics and photonics news*. 2009;6:36–41.
8. *Colour vision deficiencies*. Ed. B. Drum. N.-Y. Springer. 1994. 541 p. DOI: 10.1007/978-94-011-0507-1
9. Cole B.L., Lian K.Y., Lakkis C. The new Richmond HRR pseudoisochromatic test for color vision is better than the Ishihara test. *Clin Exp Optom*. 2006;89(2):73–80. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2006.00015.x
10. Good G.W., Schepler A., Nichols J.J. The reliability of the Lanthony desaturated D-15 test. *Optom Vis Sci*. 2005;82(12):1054–1059. DOI: 10.1097/01.opx.0000192351.63069.4a
11. Tsimpri P., Kuchenbecker J. Investigation of Color Vision Using Pigment Color Plates and a Tablet PC. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(7):856–859. DOI: 10.1055/s-0042-102059
12. García-Alba J., Esteba-Castillo S., Castellanos López M.Á., Rodríguez Hidalgo E., Ribas Vidal N., Moldenhauer Díaz F., Novell-Alsina R. Validation and normalization of the Tower of London-Drexel University test 2nd edition in an adult population with intellectual disability. *Span J Psychol*. 2017;20:E32. DOI: 10.1017/sjp.2017.30
13. Derval D. *Designing luxury brands*. N.-Y. Springer. 2018. 170 p. DOI: 10.1007/978-3-319-71557-5
14. Ingling C.R. A tetrachromatic hypothesis for human color vision. *Vision Research*. 1969;9:1131–1148. DOI: 10.1016/0042-6989(69)90052-2
15. Zimmermann M.J.Y., Nevala N.E., Yoshimatsu T., Osorio D., Nilsson D.E., Berens P., Baden T. Zebrafish differentially process color across visual space to match natural scenes. *Curr. Biol*. 2018;28:2018–2032. DOI: 10.1016/j.cub.2018.04.075
16. Davidoff C., Neitz M., Neitz J. Genetic testing as a new standard for clinical diagnosis of color vision deficiencies. *Transl Vis Sci Technol*. 2016;5(5):2. DOI: 10.1167/tvst.5.5.2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук
Макаров Игорь Анатольевич
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-5480-6454

ABOUT THE AUTHOR

Institute of Biomedical Problems
Makarov Igor A.
MD, Senior Research Officer
Horoshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-422-428

поступила 10.07.20
was received 10.07.20

Оптико-рефлекторное лечение близорукости и астенической формы аккомодационной астенопии с позиций применяемых методов, эффективности и этапности






И.Г. Овечкин[1] И.С. Гаджиев[2] А.А. Кожухов[1] Е.И. Беликова[1]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Мира, 310, Ставрополь, 355017, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):422–428**

Оптико-рефлекторное лечение пациентов при близорукости и компьютерном зрительном синдроме с сопутствующей астенической формой аккомодационной астенопии представляется актуальным и не в полном объеме разработанным. Базовыми положениями, определяющими тактику лечения, являются монокулярное воздействие в целях увеличения показателя абсолютной аккомодации и этапность (амбулаторный кабинет, домашние условия) проведения тренировок. Мероприятия, направленные на повышение эффективности оптико-рефлекторного лечения в домашних условиях, включают в себя разработку альтернативного приборного оборудования с обоснованными (в соответствии с клинико-физиологическими особенностями функционирования цилиарной мышцы глаза) оптическими, амплитудными и временными параметрами тренировочного процесса.

Ключевые слова: оптико-рефлекторные тренировки, близорукость, компьютерный зрительный синдром, аккомодационная астенопия

Для цитирования: Овечкин И.Г., Гаджиев И.С., Кожухов А.А., Беликова Е.И. Оптико-рефлекторное лечение близорукости и астенической формы аккомодационной астенопии с позиций применяемых методов, эффективности и этапности. *Офтальмология.* 2020;17(3):422–428. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-422-428

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

Конфликт интересов отсутствует

Optical Reflex Treatment of Myopia and Asthenic Form of Accommodation Asthenopia Form the Standpoint of the Methods Used, Effectiveness and Staging

I.G. Ovechkin[1], I.S. Gadzhiev[2], A.A. Kozhukhov[1], E.I. Belikova[1]

[1] Postgraduate Academy of Federal State Budgetary Institution Federal Scientific Medical Center of FMBA of Russia
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[2] Stavropol State Medical University
Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russian Federation

CC BY 4.0

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):422–428**

Optical-reflex treatment of patients with myopia and computer visual syndrome with a concomitant asthenic form of accommodation asthenopia seems relevant and not fully developed. The basic provisions that determine the tactics of treatment are monocular exposure in order to increase the absolute accommodation rate and staging (outpatient room, home conditions) of training. Measures aimed at improving the effectiveness of optical reflex treatment at home include the development of alternative instrumentation with reasonable (in accordance with the clinical and physiological characteristics of the functioning of the ciliary muscle of the eye) optical, amplitude and temporal parameters of the training process.

Keywords: optic reflex training, myopia, computer visual syndrome, accommodation asthenopia

For citation: Ovechkin I.G., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., Belikova E.I. Optical Reflex Treatment of Myopia and Asthenic Form of Accommodation Asthenopia Form the Standpoint of the Methods Used, Effectiveness and Staginging. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):422–428. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-422-428

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

There is no conflict of interests

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ

Современный этап развития оптометрии и офтальмоэргономики характеризуется широким распространением двух во многом взаимосвязанных патологических состояний зрительной системы — миопии и астенопии (по МКБ-10 классы H52.1 и H53п.1 соответственно). Действительно, близорукость встречается более чем у 50 % населения во многих промышленно развитых странах, при этом наблюдается четкая тенденция к увеличению частоты распространения. Например, в некоторых странах Юго-Восточной Азии, в частности в Китае и Южной Корее, распространенность миопии приняла характер своеобразной эпидемии, достигая 85–95 % среди лиц молодого возраста [1–4]. Исследования, проведенные в последние годы, показывают, что этиология миопии сложна и, несомненно, включает в себя факторы окружающей среды, из которых ведущее место занимает интенсивная зрительная деятельность с электронными средствами отображения информации. Возникновение специфического для данной деятельности компьютерного зрительного синдрома (КЗС) является фактором риска астенопических состояний и развития (прогрессирования) близорукости [5–8].

Следует отметить, что проблема астенопии достаточно полно освещена по результатам комплексных исследований, выполненных отечественными специалистами «Экспертного совета по аккомодации и рефракции (ЭСАР)», которые предложили следующее определение данного термина: «астенопия — функциональное расстройство зрения с характерными симптомами, при котором выполнение зрительной работы затруднено или невозможно», при этом ЭСАР предлагает классификацию, различающую следующие четыре формы астенопии [9].

1. Аккомодационная астенопия (рефракционно-аккомодационная) связана с нарушениями в системе рефракции-аккомодации (наиболее частая форма у пациентов с явлениями КЗС), по классификации А.И. Дашевского выделяют рефракционную, астеническую и спазматическую формы [10].

2. Мышечная астенопия (моторная) связана с нарушениями в монокулярных и содружественных движениях глаз (в глазодвигательной системе).

3. Сенсорная астенопия (нейрорецептивная) связана с нарушением переработки зрительных сигналов в нервные импульсы.

4. Психоэмоциональная астенопия связана с нарушениями психологической адаптации к зрительной работе.

Применительно к последней форме некоторыми авторами предлагается определять три формы астенопии, соответствующие изложенной классификации (аккомодационную, мышечную и сенсорную), с выделением во всех трех случаях классификационного признака — наличия или отсутствия явлений психологической дезадаптации [11].

При этом следует отметить, что большинство офтальмологов диагностирует спазматическую форму в виде привычного избыточного напряжения аккомодации (ПИНА). Применительно к астенической форме аккомодационной астенопии (АФАА) следует отметить, что данное состояние характеризуется уменьшением объема абсолютной аккомодации вследствие того, что ближайшая точка отдаляется от глаза, дальнейшая точка ясного видения довольно часто приближается к глазу. У пациентов с АФАА всегда выявляется снижение запасов относительной аккомодации, отмечается ухудшение контрастной и пространственной чувствительности, имеется тенденция к экзофории при работе на близком расстоянии [12]. Практическое внедрение объективных методов исследования аккомодации (в частности, объективной аккомодографии) позволило определить новые критерии различных форм аккомодационной астенопии с позиций выраженности аккомодационного ответа и состояния микрофлюктуаций цилиарной мышцы глаза. При этом, в частности, определено, что прогрессирование миопии сопровождается усилением микрофлюктуаций и тенденцией к неустойчивости аккомодационного ответа, а стационарное течение — сильным аккомодационным ответом. Высоким значениям объема абсолютной аккомодации и резерва аккомодации для дали соответствуют аккомодограммы со слабым аккомодационным ответом. Высокие значения запаса относительной аккомодации у пациентов с миопией сочетаются с неустойчивой аккомодограммой и высокой частотой микрофлюктуаций, а у пациентов

с эмметропией — со слабым аккомодационным ответом. Достоверная взаимосвязь между аккомодографическими коэффициентами и результатами субъективных методов исследования позволяет практикующим врачам амбулаторного звена использовать доступные субъективные методы для диагностики различных нарушений аккомодации, в соответствии с этим определять оптимальную оптическую коррекцию и выбирать адекватный метод лечения. Наряду с этим полученные результаты свидетельствуют, что объективные параметры аккомодации у лиц зрительно-напряженного труда могут рассматриваться в качестве одного из ведущих предикторов функционального состояния организма в целом [13–18].

КРАТКИЙ АНАЛИЗ НЕХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

В основе любого комплекса методов нехирургического лечения близорукости должен находиться патогенетический подход. Выделенные проф. Э.С. Аветисовым основные звенья патогенеза выдержали проверку временем, подкреплены фактическими данными и являются теоретической основой для разработки лечебно-профилактических мероприятий применительно к пациентам с близорукостью [19]. В значительной степени основные направления данных мероприятий могут быть применимы и для пациентов с КЗС и (или) астенопией. В общем виде применяемые методики можно условно разделить на следующие группы: аппаратное лечение, медикаментозное лечение, применение различных методов физического воздействия и оптико-рефлекторные тренировки аккомодации.

Аппаратное лечение признается в настоящее время одним из основных направлений лечебно-профилактических мероприятий. При этом ведущее место отводится воздействию низкоэнергетического лазерного излучения, в рамках которого практикуются два методических подхода: непосредственное облучение элементов глазного яблока лазерным излучением (аппараты «МАК-ДЭЛ-00.00.09», «АОЛ-1», «ЛАСТ-1», «ЛОТ-01» и др.) и воздействие посредством использования «лазерного спекла» (аппараты «ЛАР-2», «Сокол», «Спекл» и др.) [20]. Наряду с этим апробированы различные методики магнитотерапии, местной баротерапии, электростимуляции и ряд других. В связи с этим несомненный практический интерес представляют исследования, касающиеся оценки эффективности применения комплексной методики физиотерапевтической (функциональной) стимуляции при аккомодационно-рефракционной патологии и (или) астенопии, так как, по мнению ряда авторов, воздействие одиночного физического фактора не может рассматриваться с позиций «идеального» метода стимуляции. Несмотря на различия применяемых методов, все работы являются отражением следующего направления — объединения в одну схему различных путей воздействия на основные звенья патогенеза рефракционных нарушений. Значительное число работ посвящено комбинированным способам лечения: электростимуляции и магнитотерапии; лазерстимуляции и тренировок аккомодации; лазерстимуляции инфракрасным и гелий-неоновым лазером и баротерапии, а также ряду альтернативных сочетаний [21–23]. При этом достаточно высокая эффективность аппаратного лечения при миопии позволила успешно применять изложенные комплексы методов у пациентов зрительно-напряженного труда с явлениями КЗС или с астенопическими жалобами [24–27].

Медикаментозное лечение основывается на применении различных глазных лекарственных средств (в настоящее время в наибольшей степени применяются «Ирифрин» и «Тауфон»), антиоксидантов и препаратов с высоким содержанием экстракта черники [28–30].

Применение методов физического воздействия связано с влиянием традиционных для общей физиотерапии и медицинской реабилитации факторов на уровень функционирования зрительного анализатора в целом и аккомодационного аппарата в частности. С этих позиций, согласно синдромо-патогенетической классификации физических методов лечения, аккомодационная астенопия у пациентов зрительно-напряженного труда может рассматриваться с позиций следующих синдромов: астено-невротического, астено-депрессивного и синдрома хронической усталости, при которых рекомендуется применение психостимулирующих (например, кислородные ванны), тонизирующих (лечебный массаж, мануальные или остеопатические технологии, акупунктура), седативных (гальванизация головного мозга и сегментарных зон, хвойные ванны) и психорелаксирующих (например, аудиовизуальная стимуляция) методов [31, 32].

ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИКО-РЕФЛЕКТОРНЫХ ТРЕНИРОВОК ПРИ АФАА С ПОЗИЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Данное направление лечебно-профилактических мероприятий известно еще с середины прошлого века и первоначально было основано на применении различных методик, основанных на использовании стандартного набора стекол и таблицы для исследования остроты зрения вдаль — тренировки аккомодации по Э.С. Аветисову — К.А. Мац, метод оптического микрозатуманивания по А.И. Дашевскому, метод дивергентной дезаккомодации, метод «раскачки» по В.В. Волкову — Л.Н. Колесниковой и некоторых других [19]. Методики основаны на стимуляции аккомодационного рефлекса путем создания нечеткого изображения объекта фиксации на сетчатке с помощью оптических стекол, путем изменения расстояния между объектом и глазом, либо изменение аккомодации достигается воздействием на конвергенционный аппарат призмами. Недостатками данных методик являются трудоемкость, необходимость постоянного присутствия специально обученного медицинского персонала, большие временные затраты на лечение одного пациента. Дальнейшее развитие медицинской техники

сопровождалось разработкой специального оборудования: аппарата «ОКСИС» (принцип тренировки реализуется чередованием расслабления и напряжения цилиарной мышцы глаза путем изменения расстояния между изображением демонстрируемого объекта и глазом пациента с более близкого на более удаленное и обратно), аппарата «Ручеек» ТАК-6.1» (прибор содержит набор световых излучателей, удаленных от глаза на различное расстояние, принцип тренировки заключается в рефлекторном отслеживании подвижного объекта при переключении источников света) и некоторых других. В настоящее время, по мнению ряда авторов, одним из наиболее перспективных приборов в данном направлении признается «Визотроник». Под воздействием тренировок происходит рефлекторная релаксация цилиарной мышцы (эффект «стеклянного атропина» или микрозатуманивания за счет положительных сферических линз, а также эффект дивергентной дезаккомодации, вызываемый призмами, основание которых обращено по направлению друг к другу). Эффективность тренировочного процесса повышается за счет бинокулярной и анизометропической раскачки цилиарной мышцы путем чередования положительных и отрицательных сферических линз, а также призматических линз, расположенных основаниями по направлению к носу и к виску. Кроме того, применение сферопризматических линз и призм с косым расположением линии «вершина — основание» способствует повышению их тренированности и координации движений. Проведенные исследования показали практическую целесообразность как одиночного применения данного вида тренировки, так и в сочетании с аппаратным лечением и медикаментозной терапией [33–35].

Оценивая в общем плане эффективность оптико-рефлекторного воздействия у пациентов с миопией, КЗС или астенопией, следует подчеркнуть следующие положения [36–40]:

– оптико-рефлекторную терапию с точки зрения теории адаптации можно рассматривать и как оптическую кинезиотерапию, являющуюся одним из ведущих лечебных факторов, участвующих в контроле процесса рефрактогенеза, и основным способом повышения резервов адаптации зрительной системы;

– достаточно большой потенциал оптико-рефлекторных упражнений, способных регулировать процессы рефрактогенеза на всех этапах жизни человека, до сих пор используется явно недостаточно;

– проведение тренировок далеко не всегда варьирует в зависимости от вида аккомодационной астенопии;

– оптико-рефлекторное воздействие характеризуется достаточно непродолжительной по времени сохранностью полученного клинического результата;

– клиническая эффективность повторных (каждые 6–9 месяцев) тренировок снижается. С точки зрения теории адаптации и принципов построения тренировочного процесса понятно, что применительно к лицам зрительно-напряженного труда необходимый уровень работоспособности должен поддерживаться и дальше с помощью адекватных адаптирующих стимулов в домашних условиях.

ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИКО-РЕФЛЕКТОРНЫХ ТРЕНИРОВОК АФАА С ПОЗИЦИИ ЭТАПНОСТИ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

Изложенные выше классификационные признаки АФАА, а также адаптационные аспекты близорукости и астенопии определяют и соответствующую офтальмологическую тактику лечения, основанную на двухэтапном (амбулаторно, в домашних условиях) условии применения. Проведенный анализ литературы указывает на следующие отечественные разработки методик для домашних тренировок.

Домашний аккомодотренер, или «Ракетка», для изготовления которого нужно сделать простое приспособление, представляющее собой кусок картона или фанеры в форме ракетки размером 20 на 10 см с горизонтальной щелью в нижней части над рукояткой, в которую вставлена линейка длиной 50–60 см. Вертикально расположенная ракетка должна свободно перемещаться на линейке. На передней поверхности ракетки нанесена буква «с» величиной 2 мм. Пациент надевает свои очки (они должны быть с полной коррекцией и добавлением плюсовых сфер в 3,0 дптр) и приставляет линейку к нижнему краю орбиты одного из глаз (второй глаз прикрыт). Затем перемещают «ракетку» по направлению к глазу до момента, когда тестовый знак станет расплывчатым. После этого пациент должен сразу же начать медленное смещение «ракетки» в противоположную сторону: сначала до четкого, а затем до расплывчатого видения фиксируемого объекта. Как только это произойдет, «ракетку» надо вновь приблизить к глазу и далее действовать по описанному выше плану [41]. Основным недостатком данного метода является тренировка преимущественно относительной аккомодации.

Достаточно распространены (и в настоящее время) диафрагмирующие очки («очки в дырочку»), которые, согласно проведенным специальным исследованиям, не могут быть рекомендованы в качестве мини-тренажера для тренировки аккомодационной функции глаза [42].

Наряду с этим разработан способ тренировки аккомодации, основанный на том, что пациенту показывают на плоскости под минимальным углом наблюдения изображение двух скрещивающихся линий с парами разноудаленных попарно одинаковых колец с оптотип-числами по всей протяженности линий. Постоянное состояние вергенции контролируют наличием ощущения у пациента бинокулярного образа в виде трех линий, среднюю из которых пациент ощущает расположенной вертикально. Тренировка осуществляется за счет перевода центральной фиксации взгляда вдоль этих линий от ближайшей пары оптотип-чисел до самой удаленной [43].

Основным недостатком данного метода является тренировка преимущественно относительной аккомодации.

Кроме того, разработана методика, предназначенная для повышения эффективности тренировки аккомодации в зависимости от текущего состояния центрального зрения во время сеанса тренировки и задания, адекватного для аккомодационной системы зрительного стимула. Стимулы предъявляют на трех дисплеях, установленных на расстоянии от пациента, равном 0,5, 1 и 5 м. Для каждого дисплея формируют первую индивидуальную последовательность (ИП) разноразмерных стимулов, угловой размер которых фиксирован для указанного расстояния по линии визирования и размеров дисплея, причем внутри ИП стимулы размещены по убыванию углового размера ф. Тренировку проводят в две стадии: на первой стадии определяют остроту зрения, для чего попеременно на дисплеях, выбранных случайным образом, предъявляют стимулы из первой ИП, при опознании которых учитывают характер ответа: при этом для каждого из стимулов регистрируют число правильных ответов и определяют стимул с минимальным угловым размером фМ, который пациент правильно опознал, и соотносят его с текущей остротой зрения. Затем на второй стадии тренировки с учетом определенного значения фМ формируют вторую ИП по меньшей мере из трех стимулов, угловой размер которых лежит в диапазоне от 0,79 до 1,26 фМ, и осуществляют циклическое предъявление этих стимулов [44]. Основным недостатком данной методики является определенная сложность проведения в домашних условиях и недостаточность воздействия с позиции повышения абсолютной аккомодации.

Достаточно апробирован тренажер дезаккомодационный оптический «Зеница». Тренажер представляет собой пластиковые сферопризматические линзы, помещенные в очковую оправу. Суммарная сила каждой из линз состоит из положительной сферы 0,5 дптр и призмы в 2,0 дптр, расположенных основанием к носу. В основе лечебного действия тренажера лежит расслабляющее влияние на цилиарную мышцу положительных сферических линз (эффект микрозатуманивания или «стеклянного атропина»), а также призматических линз (эффект дивергентной дезаккомодации). Перед тренировкой необходимо проверить остроту зрения по специальной таблице, приложенной к тренажеру. Затем пациент надевает тренажер и смотрит вдаль на оптотипы. При этом возникает затуманивание зрения, которое нужно преодолевать, переводя взгляд от мелких знаков к более крупным [45].

Наряду с этим разработан «Аккомодотренер оптический», представляющий собой устройство, которое крепится на голову пациента при помощи резинового ремешка, межцентровое расстояние регулируется, смена линз производится после звукового сигнала рукой пациента. Устройство осуществляет «раскачку» аккомодационной мышцы. Суть «раскачки» аккомодации состоит в попеременном приставлении к тренируемому глазу на определенное время положительных и отрицательных сферических линз силой от +0,5 до +1,5 и от –0,5 до –1,5 дптр [46].

В практической деятельности зарубежных офтальмологов для оптико-рефлекторных тренировок в домашних условиях применяется преимущественно метод «раскачки» аккомодации с диапазоном сферических линз от +0,5 до +2,0 и от –0,5 до –2,0 дптр, что, по мнению авторов, обеспечивает увеличение амплитуды монокулярной аккомодации и существенно повышает аккомодационный ответ [47–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя в целом представленные методы, следует подчеркнуть следующие три принципиальных положения. Первое связано с практическим отсутствием дифференцированного подхода к методике тренировки в зависимости от вида аккомодационной астенопии. В связи с этим следует особо подчеркнуть, что применительно к пациентам с АФАА наиболее физиологическими методами представляются монокулярные оптические тренировки, направленные на увеличение объема абсолютной аккомодации, в то время как большинство методов направлено на расслабление аккомодации, что более применимо при ПИНА.

Второе положение определяет выраженные различия по временным показателям как одного сеанса, так и в целом курса тренировок. Время одного сеанса (для одного глаза) варьирует (ежедневно) в пределах 10 мин [41, 43], 20 мин [47, 48] до 30 (6 мин 5 раз в день) [46], 60 мин (20 мин 3 раза в день) [45]. Рекомендуемая курсовая продолжительность домашних тренировок варьируется от 10–14 дней [41, 43, 45] до 6–12 недель [48, 49]. При этом в некоторых случаях предлагается двухэтапное проведение тренировок в рамках одного дня с амбулаторным лечением (60 мин) и домашними тренировками (15 мин) [50].

Третье положение связано с тем, что изложенные методы тренировки аккомодации ориентируют на постепенные нагрузки на аккомодационную мышцу с чередованием различных параметров (силы и значения стекол, изменения угловых расстояний, времени процедур). Однако при этом не определяется конечная цель тренировки, заключающаяся в достижении максимальных возрастных показателей абсолютной аккомодации.

Таким образом, оптико-рефлекторное лечение пациентов при близорукости и КЗС с сопутствующей АФАА представляется актуальным и не в полном объеме разработанным. Базовыми положениями, определяющими тактику лечения, являются монокулярное воздействие в целях увеличения показателя абсолютной аккомодации и этапность (амбулаторный кабинет, домашние условия) проведения тренировок. Мероприятия, направленные на повышение эффективности оптико-рефлекторного лечения в домашних условиях, включают в себя разработку альтернативного приборного оборудования

с обоснованными (в соответствии с клинико-физиологическими особенностями функционирования цилиарной мышцы глаза) оптическими, амплитудными и временными параметрами тренировочного процесса.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Овечкин И.Г. — научное редактирование;
Гаджиев И.С. — набор и анализ литературного материала;
Кожухов А.А. — научное редактирование;
Беликова Е.И. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cooper J., Tkatchenko A.V. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye Contact Lens.* 2018 Jul;44(4):231–247. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000499
2. Zorena K., Gładysiak A., Ślęzak D. Early Intervention and Nonpharmacological Therapy of Myopia in Young Adults. *J Ophthalmol.* 2018 Feb 8;2018:4680603. DOI: 10.1155/2018/4680603
3. Jung S.K., Lee J.H., Kakizaki H., Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-yearold male conscripts in Seoul, South Korea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(9):5579–5583.
4. Sun J., Zhou J., Zhao P.n, Lian J., Zhu H., Zhou Y., Sun Y., Wang Y., Zhao L., Wei Y., Wang L., Cun B., Ge S., Fan X. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(12):7504–7509.
5. Jaiswal S., Asper L., Long J., Lee A., Harrison K., Golebiowski B. Ocular and Visual Discomfort Associated With Smartphones, Tablets and Computers: What We Do and Do Not Know. *Clin Exp Optom.* 2019 Sep;102(5):463–477. DOI: 10.1111/cxo.12851
6. Ranasinghe P., Wathurapatha W.S., Perera Y.S., Lamabadusuriya D.A., Kulatunga S., Jayawardana N., Katulanda P. Computer Vision Syndrome Among Computer Office Workers in a Developing Country: An Evaluation of Prevalence and Risk Factors. *BMC Res Notes.* 2016 Mar 9;9:150. DOI: 10.1186/s13104-016-1962-1
7. Rosenfield M. Computer Vision Syndrome: A Review of Ocular Causes and Potential Treatments. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011 Sep;31(5):502–515. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x
8. Porcar E., Pons A.M., Lorente A. Visual and Ocular Effects From the Use of Flat-Panel Displays. *Int J Ophthalmol.* 2016 Jun 18;9(6):881–885. DOI: 10.18240/ijo.2016.06.16
9. Проскурина О.В. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;4:69–73. [Pruskurina O.V. A modern classification of asthenopias: clinical forms and stagesdoi: *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;4:69–73 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73
10. Дашевский А.И. *Зрительное утомление как снижение зрительной работоспособности и методы его измерения.* В кн.: Трон Е.Ж. ред. Руководство по глазным болезням. Т. 1. Ч. 1. М.: Медгиз; 1962:182–193. [Dashevskiy A.I. *Visual fatigue as a reduction of visual capacity and methods of its measurement.* In: Tron E.Zh., ed. The management of eye diseases. 1(1). Moscow: Medgiz; 1962:182–193 (In Russ)].
11. Овечкин И.Г., Грищенко И.В. К вопросу о классификационных признаках астенопии *Современная оптометрия.* 2017;5(105):8–9. [Ovechkin I.G., Grishchenko I.V. To the issue of classification signs of asthenopia. Modern optometry = *Sovremennaya optometriya*. 2017;5(105):8–9 (In Russ.)].
12. Проскурина О.В. Астенопия (часть 2). [Proskurina O.V. Asthenopia (part 2) (In Russ.)]. URL: https://sabar.eye-portal.ru/sites/sabar.eye-portal.ru/files/sabar/pdf
13. Емельянов Г.А. Состояние аккомодации как индикатор синдрома хронической усталости у пациентов зрительно-напряженного труда. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2013;1:23–25. [Emelyanov, G.A. The state of accommodation as an indicator of chronic fatigue syndrome in patients with visually-intense work. Cataract and refractive surgery = *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2013;1:23–25 (In Russ.)].
14. Шакула А.В., Емельянов Г.А. Эффективность метода объективной аккомодографии при оценке функциональных нарушений аккомодации у пациентов зрительно-напряженного труда. *Вестник восстановительной медицины.* 2013;2:32–35. [Shakula A.V., Emelyanov G.A. The effectiveness of the objective accommodation method in assessing functional disorders of accommodation in patients with visually-intense work. Journal of restorative medicine and rehabilitation = *Vestnik vosstanovitel'noy mediciny*. 2013;2:32–35 (In Russ.)].
15. Миронов А.В., Овечкин И.Г. Сравнительная оценка объективных и субъективных показателей аккомодационной системы глаза у лиц зрительно-напряженного труда. *Современная оптометрия.* 2015;6:16–19. Modern optometry = *Sovremennaya optometriya.* 2015;6:16–19 (In Russ.)].
16. Овечкин И.Г., Малышев А.В., Грищенко И.В., Юдин В.Е. Диагностические критерии аккомодационной астенопии. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2017;17(2):7–10. [Ovechkin I.G., Malyshev A.V., Grishchenko I.V., Yudin V.E. Diagnostic criteria of accommodative asthenopia. Cataract and refractive surgery = *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2017;17(2):7–10 (In Russ.)].
17. Ершова Р.В., Бржеский В.В., Соколов В.О., Кравченко Е.А. Характеристика основных показателей компьютерной аккомодографии у школьников с миопией и эмметропией. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2017;12(3):133–138. [Ershova R.V., Brzhesky V.V., Sokolov V.O., Kravchenko E.A. The characteristic of the main parameters of computed accommodography for the school children presenting with myopia and emmetropia. Russian Pediatric Ophthalmology = *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2017;12(3):133–138 (In Russ.)]. DOI: l0.18821/1993-1859-2017-12-3-133-138
18. Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(3):13–19. [Makhova M.V., Strakhov V.V. Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2019;12(3):13–19 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19
19. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2016;4:204–210. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Nonsurgical treatment of progressive myopia. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2016;4:204–210 (In Russ.)].
20. Шакула А.В., Кожухов А.А., Елькина Я.Э. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в восстановительной офтальмологии: показания, методы, эффективность. *Вестник восстановительной медицины.* 2008;1(2):14–17. [Shakula A.V., Kozhukhov A.A., Yelkina Ya.E.. The use of low-energy laser radiation in reconstructive ophthalmology: indications, methods, effectiveness. Journal of restorative medicine and rehabilitation = *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2008;1(2):14–17 (In Russ.)].
21. Оковитов В.В. Методы восстановительной физиотерапии близорукости у летного состава ВВС. *Военно-медицинский журнал.* 2002;323(4):54–57. [Okovitov V.V. Methods of rehabilitation physiotherapy of myopia in the flight personnel of the Air Force. Military Medical Journal = *Voenno-medicinskij zhurnal* 2002;323(4):54–57 (In Russ.)].
22. Кожухов А.А., Елькина Г.А., Емельянов Г.А. Физиотерапевтическая коррекция функциональных нарушений зрительной системы у пациентов с аномалиями рефракции. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2008;3(1):128–129. [Kozhukhov A.A., Elkina G.A., Emelyanov G.A. Physiotherapeutic correction of functional disorders of the visual system in patients with refractive errors. Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical-Surgical Center = *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova.* 2008;3(1):128–129 (In Russ.)].
23. Шакула А.В., Емельянов Г.А., Щукин С.Ю. Современные методы физиотерапевтического воздействия на аккомодационно-рефракционную систему глаза. *Вестник восстановительной медицины.* 2012;4:68–72. [Shakula A.V., Emelyanov G.A., Shchukin S.Yu. Modern methods of physiotherapeutic effects on the accommodation-refractive system of the eye. Journal of restorative medicine and rehabilitation = *Vestnik vosstanovitel'noy mediciny*. 2012;4:68–72. (In Russ.)].
24. Арутюнова О.В., Манько О.М., Пасечный С.Н. Комплексная методика «оперативной» и «долговременной» коррекции функциональных расстройств зрения у авиационных специалистов. *Медицина труда и промышленная экология.* 2002;1(6):32–35. [Arutyunova, Manko O.M., Pasechny S.N. A comprehensive methodology for "operational" and "long-term" correction of functional visual impairment in aviation specialists. Occupational Medicine and Industrial Ecology = *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2002;1(6):32–35 (In Russ.)].
25. Гундорова Р.А., Галчин А.А. Диагностика и коррекция нарушений зрительной системы у профессиональных спасателей. *Вестник восстановительной медицины.* 2010;1(3):14–16. [Gundorova R.A., Galchin A.A. Diagnosis and correction of visual system disorders in professional lifeguards. Journal of restorative medicine and rehabilitation = *Vestnik vosstanovitel'noy mediciny.* 2010;1(3):14–16. (In Russ.)].
26. Рагимова Н.Р. Физиотерапевтическая коррекция компьютерного зрительного синдрома. *Военно-медицинский журнал.* 2011;332(1):60–61. [Ragimova N.R. Physiotherapeutic correction of computer visual syndrome. Military Medical Journal = *Voenno-medicinskij zhurnal.* 2011;332(1):60–61 (In Russ.)].
27. Емельянов Г.А., Щукин С.Ю. Сравнительный анализ методов специфической и неспецифической восстановительной коррекции аккомодационно-рефракционной системы глаза в условиях многопрофильного. *Военно-медицинский журнал.* 2012;133(4):72–73. [Emelyanov G.A., Shchukin S.Yu. A comparative analysis of the methods of specific and non-specific reconstructive correction of the accommodation-refractive system of the eye in a multidisciplinary environment. Military Medical Journal = *Voenno-medicinskij zhurnal.* 2012;133(4):72–73 (In Russ.)].
28. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Филинова О.Б. Влияние 2,5 % ирифрина на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией. *Российский офтальмологический журнал.* 2010;3(2):30–33. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Filinova O.B. An impact of 2.5 % irifrin on the parameters of accommodation and dynamics of refraction in patients with progressive myopia. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2010;3(2):30–33 (In Russ.)].
29. Судовская Т.В., Киселева Т.Н. Влияние антиоксидантного комплекса «Стрикс Отличник» на зрительные функции и гемодинамику глаза у детей и подростков с миопией. *Российский офтальмологический журнал.* 2011;3:64–67. [Sudovskaya T.V., Kiseleva T. N. The effect of Strix Otlichnik antioxidant complex on

visual function and ocular hemodynamics in myopic children and teenagers Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2011;3:64–67 (In Russ.)].
30. Ставицкая Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2002;2:86–88. [Stavitskaya T.V. Extracts of Vaccinium myrtillus in ophthalmology. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2002;2:86–88 (In Russ.)].
31. Нероев В.В., Чувилина М.В., Тарутта Е.П. Рефлексотерапия, массаж и мануальная терапия в лечении прогрессирующей близорукости у детей и подростков. *Вестник офтальмологии.* 2006;4:20–24. [Neroev V.V., Chuvilina M.V., Tarutta E.P. Reflexotherapy, massage and manual therapy in the treatment of progressive myopia in children and adolescents. Annales of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2006;4:20–24 (In Russ.)].
32. Овечкин И.Г. Коррекция аккомодационно-рефракционных нарушений у лиц зрительно-напряженного труда с позиций современных методов физического воздействия. *Современная оптометрия.* 2015;5:24–28. [Ovechkin I.G. Correction of accommodative-refractive disorders in persons of visually intense work from the standpoint of modern methods of physical impact. Modern optometry = *Sovremennaya optometriya.* 2015;5:24–28 (In Russ.)].
33. Лялин А.Н., Жаров В.В. Офтальмомиотренажер-релаксатор «Визотроник» в лечении приобретенной близорукости. *Глаз.* 2010;1(37–38). [Lyalin A.N., Zharov V.V. Ophthalmomyotrainer-relaxer "Visotronic" in the treatment of acquired myopia. Eye = *Glaz.* 2010;1(37–38) (In Russ.)].
34. Зайцев А.Л., Кубарева И.А., Корепанов А.В., Киреева Н.В., Боброва О.Р. Оптико-рефлекторное лечение приобретенной близорукости на аппарате «Визотроник» как фактор профилактики стрессиндуцированной психофизиологической дезадаптации зрительной системы. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2011;14(133):138–140. [Zaitsev A.L., Kubareva I.A., Korepanov A.V., Kireeva N.V., Bobrova O.R. Optical reflex treatment of acquired myopia on the Visotronic apparatus as a factor in the prevention of stress-induced psychophysiological maladaptation of the visual system. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2011;14(133):138–140 (In Russ.)].
35. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения расстройств аккомодации и приобретенной прогрессирующей близорукости. *Вестник офтальмологии.* 2015;1:24–28. [Tarutta E.P., Tarasova N.A. Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of treatment of accommodation disorders and acquired progressive myopia. Annales of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2015;1:24–28 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131124-28
36. Лялин А.Н., Жаров В.В., Кузнецова Г.Е. О тактике лечения приобретенной миопии, основанной на теории адаптации. *Клиническая офтальмология.* 2013;1:14–17. [Lyalin A.N., Zharov V.V., Kuznetsova G.E. On the tactics of treatment of acquired myopia, based on the theory of adaptation. Clinical ophthalmology= *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2013;1:14–17 (In Russ.)].
37. Мыкольникова Е.С., Егорова А.В., Лялин А.Н. Применение аппарата «Визотроник МЗ» в лечении компьютерного зрительного синдрома. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2011;14(133):274–277. [Mykolnikova E.S., Egorova A.V., Lyalin A.N. The use of the Visotronic MZ apparatus in the treatment of computer visual syndrome. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2011;14(133):274–277 (In Russ.)].
38. Алтынбаева Г.Р., Азаматова Г.А., Ахтямова Д.К., Идрисова Н.А., Тухватуллина З.З. Анализ результатов аппаратного лечения пациентов с близорукостью и нарушением аккомодации. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2016;11(1):81–84. [Altynbaeva G.R., Azamatova G.A., Akhtyamova D.K., Idrisova N.A., Tukhvatullina Z.Z. Analysis of the results of hardware treatment of patients with myopia and disturbance of accommodation. Bashkortostan Medical Journal = *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2016;11(1):81–84 (In Russ.)].
39. Sterner B., Abrahamsson M., Sjostrom A. The effects of accommodative facility training on a group of children with impaired relative accommodation — A comparison between dioptric and sham treatment. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2001;21:470–476. DOI: 10.1046/j.1475-1313.2001.00615.x
40. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Состояние привычного тонуса и тонуса покоя аккомодации у детей и подростков на фоне аппаратного лечения близорукости. *Российский офтальмологический журнал.* 2012;5(2):59–62. [Tarutta E.P., Tarasova N.A. The state of habitual tone and resting tone of accommodation in children and adolescents against the background of hardware treatment of myopia. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2012;5(2):59–62 (In Russ.)].
41. Розенблюм Ю.З. Актуальные вопросы оптической коррекции. *Вестник офтальмологии.* 1992;1:6–7. [Rosenblum Yu.Z. Actual problems of optical correction. Annales of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 1992;1:6–7 (In Russ.)].
42. Воронин Г.В., Овечкин Н.И. Влияние кратковременного ношения диафрагмирующих очков на функцию аккомодации. *Вестник офтальмологии.* 2008;2:46–47. [Voronin G.V., Ovechkin N.I. The effect of short-term wearing of diaphragm glasses on the function of accommodation. Annales of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2008;2:46–47 (In Russ.)].
43. Миронов А.А. Способ тренировки относительной аккомодации. Патент RU 2421122, 2011.06.20. [Mironov A.A. The method of training relative accommodation. Patent RU 2421122, 2011.06.20 (In Russ.)].
44. Тахчиди Х.П., Воробьева Д.А., Рожкова Г.И., Стрижебок А.В., Сенько И.В. Способ тренировки аккомодации. Патент RU 2613084 15.03.2017 (In Russ.).
45. Лялин А.Н., Корепанов А.В., Черных Н.А., Чермак С.Б. Результаты профилактики и лечения приобретенной близорукости с применением тренажеров «Зеница» у школьников, *Вестник Оренбургского государственного университета* 2015;12(187):126–129. [Lyalin A.N., Korepanov A.V., Chernykh N.A., Chermak S.B. The results of the prevention and treatment of acquired myopia with the use of Zenica simulators in schoolchildren, Annals of Orenburg State University=*Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2015;12(187):126–129 (In Russ.)].
46. Цамерян А.П., Дембский Л.К. Способ лечения рефракционных заболеваний глаз. Патент на изобретение RU 2336850, 27.10.2008. [Tsameryan A.P., Dembsky L.K. A method of treating refractive eye diseases. Patent for invention RU 2336850, 10.27.2008 (In Russ.)].
47. Vasudevan B., Ciuffreda K.J., Ludlam D.P. Accommodative Training to Reduce Nearwork-Induced Transient Myopia *Optom Vis Sci.* 2009 Nov;86(11):1287–1294. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181bb44cf
48. Allen P.M., Radhakrishnan H., Rae Sh., Calver R.I., Theagarayan B.P., Nelson P., Osuobeni E., Sailoganathan A., Price H., O'Leary D.J. Aberration Control and Vision Training as an Effective Means of Improving Accommodation in Individuals with Myopia Investigative Ophthalmology & Visual Science November 2009;50:5120–5129. DOI: 10.1167/iovs.08-2865
49. Allen P.M., Charman W.N., Radhakrishnan H. Changes in Dynamics of Accommodation After Accommodative Facility Training in Myopes and Emmetropes *Vision Res.* 2010 May 12;50(10):947–955. DOI: 10.1016/j.visres.2010.03.007
50. Ming-Leung Ma M., Scheiman M., Cuiyun Su, Xiang Chen. Effect of Vision Therapy on Accommodation in Myopic Chinese Children *Journal of Ophthalmology* 2016;2016:1202469. DOI: 10.1155/2016/1202469 P.1-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Овечкин Игорь Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гаджиев Имран Салаутдинович
врач-офтальмолог клиники микрохирургии глаза
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Кожухов Арсений Александрович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Беликова Елена Ивановна
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education FSBI FNCC FMBA of Russia
Ovechkin Igor G.
MD, Professor of the Department of Ophthalmology
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Stavropol State Medical University
Gadzhiev Imran S.
ophthalmologist of the Eye Microsurgery Clinic
Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education FSBI FNCC FMBA of Russia
Kozhukhov Arseniy A.
MD, Associate Professor, Professor of the Department of Ophthalmology
Volokolamsk highway 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education FSBI FNCC FMBA of Russia
Belikova Elena I.
MD, Associate Professor, Professor of the Department of Ophthalmology
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-429-434

поступила 20 06 20
was received 20 06 20

Способ функционального лечения рефракционной амблиопии у детей с использованием альтернирующего предъявления стереостимулов





С.И. Рычкова[1] В.Г. Лихванцева[2,3]

[1] Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук
Большой Каретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация

[2] ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[3] Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):429–434**

Исследование посвящено одной из актуальных проблем современной офтальмологии — поиску новых подходов к созданию эффективных способов функционального лечения рефракционной амблиопии с использованием компьютерных технологий. **Цель работы** — оценка эффективности применения компьютерной технологии с последовательным использованием режимов альтернирующего и неальтернирующего предъявления стереостимулов в функциональном лечении рефракционной амблиопии у детей. **Пациенты и методы.** Наблюдали 105 детей с рефракционной амблиопией в возрасте от 7 до 17 (в среднем 11,45 ± 0,3) года. Рефракция была гиперметропической у 31 (29,5 %) ребенка, миопической у 62 (59 %), смешанный астигматизм выявили у 12 (11,5 %) детей. Острота зрения лучше видящего глаза составляла в среднем 0,76 ± 0,01, хуже видящего глаза — 0,68 ± 0,02 и бинокулярная — 0,77 ± 0,01. При исследовании на синоптофоре у всех детей наблюдали нормальную корреспонденцию сетчаток со значительным снижением фузионных резервов. У всех детей было сохранено бинокулярное зрение, но стереозрение по Fly-тесту выявляли у 96 (91,4 %) детей, а по Lang-тесту только у 73 (69,5 %). Функциональное лечение проводили с помощью компьютерных программ с последовательным использованием режимов альтернирующего и неальтернирующего предъявления стереостимулов, обладающих определенными характеристиками. **Результаты.** В результате лечения количество детей с наличием стереозрения увеличилось с 96 (91,4 %) до 105 (100 %) по Fly-тесту и с 73 (69,52 %) до 97 (92,4 %) по Lang-тесту. При этом наблюдали достоверное повышение остроты зрения (в среднем до 0,96 ± 0,01 для лучше видящего глаза, до 0,9 ± 0,01 для хуже видящего глаза и до 0,97 ± 0,01 бинокулярно). Имело место увеличение положительных фузионных резервов в 1,5 раза и отрицательных в 1,3 раза. **Заключение.** Зрительные тренировки с компьютерными программами, предусматривающими последовательное использование режимов альтернирующего и неальтернирующего предъявления стереостимулов с определенными характеристиками, является эффективным способом функционального лечения рефракционной амблиопии у детей, повышающим монокулярную и бинокулярную остроту зрения, улучшающим показатели фузионных резервов и состояние стереозрения.

Ключевые слова: рефракционная амблиопия, функциональное лечение, стереозрение

Для цитирования: Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Способ функционального лечения рефракционной амблиопии у детей с использованием альтернирующего предъявления стереостимулов. *Офтальмология.* 2020;17(3):429–434. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-429-434

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Method of Functional Treatment of Refractive Amblyopia in Children Using Alternating Presentation of Stereo Stimules

S.I. Rychkova[1], V.G. Likhvantseva[2,3]

[1] Kharkevich Institute for Information Transmission
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

[2] Federal biophysical center named after A.I. Burnazyan
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Academy of postgraduate education
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):429–434**

The research is devoted to one of the most urgent problems of modern ophthalmology — the search for new approaches to creating effective methods of functional treatment of refractive amblyopia using computer technologies. **The purpose** of the work is to evaluate the effectiveness of computer technology with consistent use of alternating and non-alternating modes of presentation of stereostimulars in the functional treatment of refractive amblyopia in children. **Patients and methods.** 105 patients with refractive amblyopia at the age of 7 to 17 (on average 11.45 ± 0.3) years were observed. Refraction was hypermetropic in 31 (29.5 %) children, myopic in 62 (59 %) and mixed astigmatism was detected in 12 (11.5 %) children. The visual acuity of the best-seeing eye was on average 0.76 ± 0.01, that of the worse-seeing eye was 0.68 ± 0.02, and that of the binocular eye was 0.77 ± 0.01. In the study on synoptophore, all children had normal correspondence of the retina with the fusion reserves, which were significantly reduced. The character of vision was binocular in all children, but the presence of stereo vision on the Fly test was detected in 96 (91.4 %) children, and on the Lang test only in 73 (69.5 %) children. Functional treatment was performed using computer programs with sequential use of modes of alternating and non-alternating presentation of stereo stimuli with certain characteristics. **Results.** As a result of the course of treatment, the number of children with stereo vision increased from 96 (91.4 %) to 105 (100 %) on the Fly test and from 73 (69.52 %) to 97 (92.4 %) on the Lang test. In addition, there was a significant increase in visual acuity (on average, up to 0.96 ± 0.01 for the best-seeing eye, up to 0.9 ± 0.01 for the worse-seeing eye, and up to 0.97 ± 0.01 binocularly). There was also an increase in positive fusion reserves by 1.5 times and negative reserves by 1.3 times. **Conclusion.** Visual training with computer programs that provide the consistent use of modes of alternating and non-alternating presentation of stereo stimuli with certain characteristics is an effective way of functional treatment of refractive amblyopia in children, allowing to increase monocular and binocular visual acuity, improve the performance of fusion reserves and improve the state of stereo vision.

Keywords: refractive amblyopia, functional treatment, stereo vision

For citation: Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. Method of Functional Treatment of Refractive Amblyopia in Children Using Alternating Presentation of Stereo Stimules. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):429–434. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-429-434

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на огромное число работ, посвященных амблиопии и способам ее лечения, разработка новых подходов к устранению этой патологии продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной офтальмологии. Амблиопия является основной причиной снижения остроты зрения у детей дошкольного возраста и второй по частоте (после миопии) причиной у детей школьного возраста [1].

Амблиопия представляет собой постнатальное нарушение нейронального развития зрительной коры головного мозга, возникает вследствие аномального зрительного опыта в первые 7–10 лет жизни ребенка и приводит к хроническому дефициту корковых процессов даже после устранения амблиогенного фактора [2].

Снижение остроты зрения у пациентов с амблиопией обусловлено функциональным торможением проведения и анализа зрительной информации в отсутствие органической патологии зрительного анализатора [2–4]. В аспекте изучения нейрофизиологических механизмов ее развития многие авторы отмечают, что все виды амблиопии (дисбинокулярная, рефракционная, анизометропическая, обскурационная, истерическая) представляют собой синдром, включающий не только сниженную остроту зрения, но и весь комплекс зрительных, окуломоторных, проприоцептивных и аккомодационных нарушений. Результатом этих нарушений являются: снижение контрастной чувствительности, усиление краудинг-эффекта, ухудшение состояния бинокулярных зрительных функций и стереозрения [5–8].

Лечение рефракционной амблиопии, обусловленной низким качеством ретинальных изображений из-за значительных нарушений рефракции, прежде всего предусматривает подбор оптимальной оптической коррекции (очковой или контактной). Реже аметропию у детей устраняют с помощью лазерных вмешательств [9, 10]. Во многих случаях для полноценного восстановления и развития зрительных функций этого оказывается недостаточно. Соответственно дополнительно применяют различные методы консервативного лечения, к которым

относятся: окклюзия, пенализация, медикаментозное, аппаратное и физиотерапевтическое лечение [4, 11–14]. Кроме того, в настоящее время все более активно используются компьютерные, в том числе 3D, технологии функциональной коррекции зрительных функций. Показана эффективность дихоптических тренировок с использованием специальных компьютерных игровых программ, а также систем виртуальной реальности для развития бинокулярных зрительных функций у пациентов с амблиопией [4, 14–17].

Дихоптическое (раздельное) предъявление изображений правому и левому глазу может осуществляться за счет использования различных принципов разделения полей зрения (цветового, поляризационного, растрового, фазового) [4, 15–17].

В предыдущих исследованиях мы применяли принцип фазового (по времени) разделения полей зрения в функциональной коррекции бинокулярных зрительных нарушений у детей с послеоперационной микродевиацией и дисбинокулярной амблиопией [18, 19]. Полученные результаты продемонстрировали значительное повышение остроты зрения в сочетании с улучшением бинокулярного и стереозрения после занятий с компьютерными программами. Программы предусматривали альтернирующее предъявление стереостимулов, что позволило предположить возможность получения подобного эффекта и у пациентов с рефракционной амблиопией без косоглазия.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения компьютерной технологии с последовательным использованием режимов альтернирующего и неальтернирующего предъявления стереостимулов в функциональном лечении рефракционной амблиопии у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 105 пациентов (210 глаз) с двусторонней рефракционной амблиопией в возрасте от 7 до 17 (в среднем 11,45 ± 0,3) лет. Рефракция была гиперметропической у 31 (29,5 %) ребенка, миопической у 62 (59 %), смешанный астигматизм выявляли у 12 (11,5 %) детей. Острота зрения лучше видящего глаза (ЛВГ) составляла в среднем 0,76 ± 0,01, хуже видящего глаза (ХВГ) — 0,68 ± 0,02 и бинокулярная — в среднем 0,77 ± 0,01. Исследование на синоптофоре показало нормальную корреспонденцию сетчаток у всех детей, при этом величина их положительных фузионных резервов была в 2 раза ниже нормы и составляла в среднем 7,7 ± 0,1 градуса, а величина отрицательных — снижена в 1,3 раза и составляла в среднем 4,2 ± 0,08 градуса. По цветотесту характер зрения был бинокулярным у всех детей, по Fly-тесту стереозрение подтвердили 96 (91,4 %) детей, а по Lang-тесту только 73 (69,5 %).

С целью повышения остроты зрения, улучшения фузионной способности и стереозрения всем детям проводили курс зрительных тренировок с использованием разработанных компьютерных программ, предусматривающих использование разных режимов предъявления стереостимулов с определенными характеристиками.

Курс функционального лечения состоял из двух этапов.

На первом этапе занятий мы использовали серии стереостимулов с разными характеристиками, предъявляемыми в разных альтернирующих режимах[1]. Основываясь на результатах наших предыдущих исследований, на первых занятиях мы применяли стимулы с периферическими вертикальными полосками, создающими эффект наклона в режиме альтернирования с наличием «пустого» интервала [18]. Длительность монокулярных фаз и «пустого» интервала составляла при этом 50 мс. Занятия проводили в условиях оптимальной оптической коррекции и анаглифного разделения полей зрения. Задачей пациента было наблюдение через красный (для одного глаза) и синий (для другого глаза) стереоизображения, предъявляемого на экране монитора с расстояния 70 см от глаз. По мере достижения у ребенка устойчивого стереоэффекта длительность монокулярных фаз и пустого интервала постепенно уменьшали. Затем переходили к режиму простого альтернирования, используя вначале длительность монокулярных фаз 50 мс с постепенным сокращением до 20 мс. При наличии устойчивого стереоэффекта при минимальной длительности монокулярных фаз в режиме простого альтернирования переходили к режиму с наличием бинокулярной фазы. Вначале использовали минимальную длительность монокулярных и бинокулярной фаз (20 мс), затем постепенно увеличивали длительность бинокулярной фазы до 100–150 мс. После достижения устойчивого стереоэффекта с этими стимулами на следующих занятиях применяли другие стимулы с простыми линейными деталями, а затем случайно-точечные стереограммы. Варианты используемых на данном этапе тренировок стереостимулов представлены на рисунке 1.

Режимы предъявления стимулов использовали последовательно по тому же алгоритму, что и для первого варианта изображений (с периферическими вертикальными полосками, создающими эффект наклона). Первый этап тренировок с компьютерными программами включал 15 занятий по 20 минут в день. После достижения стереоэффекта с периферическими линейными элементами переходили к следующему этапу занятий.

На следующем этапе зрительных тренировок применяли разработанный нами способ функциональной коррекции бинокулярного и стереозрения с использованием программы «Бабочка», предусматривающей предъявление стереоизображений в альтернирующем и неальтернирующем режиме[2]. Разработанное нами тестовое стереоизображение представляет собой расположенное на черном фоне кольцо лилового цвета, внутри которого находились два одинаковых по форме

[1] Патент RU 2718266 от 01.04.20.
[2] Патент RU 2718269 от 01.04.20.

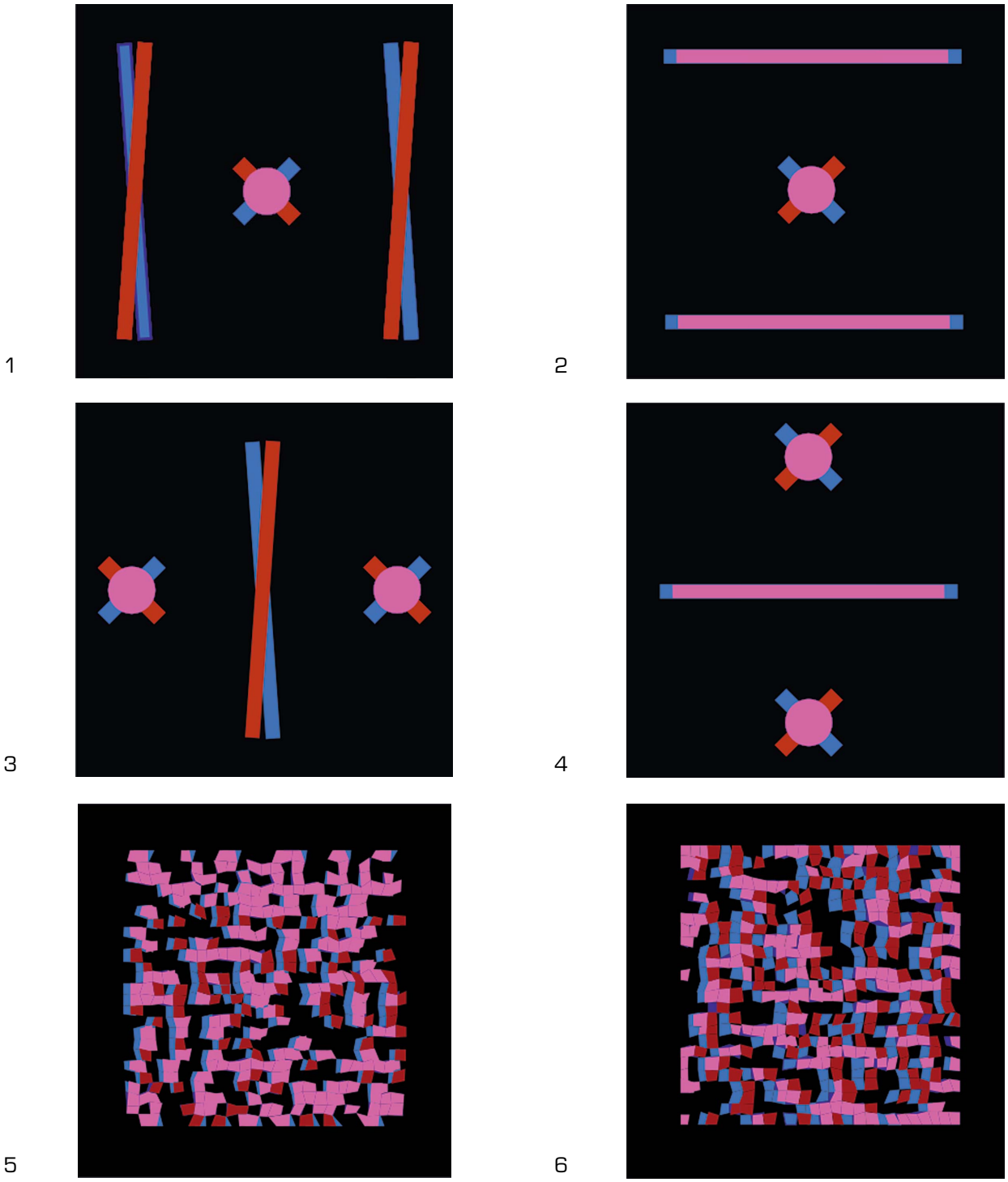


Рис. 1. Стереостимулы, используемые в компьютерных программах на первом этапе зрительных тренировок: 1 — изображение, содержащее периферически расположенные вертикальные полоски, создающие эффект наклона; 2 — изображение, содержащее периферически расположенные горизонтальные полоски, создающие эффект разворота вокруг вертикальной оси; 3 — изображение, содержащее центрально расположенную вертикальную полоску, создающую эффект наклона; 4 — изображение, содержащее центрально расположенную горизонтальную полоску, создающую эффект разворота вокруг вертикальной оси; 5 — случайно-точечная стереограмма, создающая эффект горизонтального цилиндра; 6 — случайно-точечная стереограмма, создающая эффект вертикального цилиндра

Fig. 1. Stereo images, used in computer programs in the first stage of visual training: 1 — image containing peripherally located vertical stripes, creating the effects of tilt; 2 — image containing a peripherally located horizontal stripes creating the effect of turning around the vertical axis; 3 — image containing a centrally located vertical stripes creating the tilt effect; 4 — image containing a centrally located horizontal strip, creating the effect of turning around the vertical axis; 5 — random-dot stereogram creating the effect of a horizontal cylinder; 6 — random-dot stereogram creating the effect of a vertical cylinder

и размеру частично перекрывающихся контура красной и синей бабочки (рис. 2).

Зрительные упражнения с данной программой носили игровой характер и проводились в условиях оптимальной коррекции аметропии и анаглифного разделения полей зрения. Каждое тренировочное упражнение включало 20 заданий. При этом уровень диспаратности красной и синей фигуры бабочки меняли в случайном порядке в сторону как уменьшения, так и увеличения от среднего уровня, соответствующего 24,5 угл. мин (для расстояния наблюдения 70 см при величине межзрачкового расстояния 56–58 мм). Максимальная величина диспаратности при тех же условиях составляла 49 угл. мин. Задачей пациента являлась оценка пространственного расположения фузируемой бабочки по отношению к плоскости кольца (дальше или ближе плоскости кольца) и затем, путем управления кнопками на клавиатуре компьютера, попытка совместить воспринимаемую в пространстве фигуру бабочки с плоскостью кольца. Когда у пациента появлялось отчетливое ощущение того, что бабочка и кольцо находятся в одной пространственной плоскости, он нажимал кнопку Enter на клавиатуре компьютера и программа фиксировала результат. Были использованы два режима предъявления зрительных стимулов — неальтернирующий и альтернирующий. Альтернирующие режимы предъявления стимулов использовали последовательно по тому же алгоритму, что и на первом этапе занятий. После успешного выполнения заданий в альтернирующем режиме приступали к упражнениям в неальтернирующем режиме, предусматривающем постоянное присутствие на экране монитора стимулов для правого и левого глаза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате лечения количество детей с наличием стереозрения увеличилось с 96 (91,4 %) до 105 (100 %) по Fly-тесту и с 73 (69,52 %) до 97 (92,4 %) по Lang-тесту.

Данные исследования динамики остроты зрения и фузионных резервов после функционального лечения представлены в таблице.

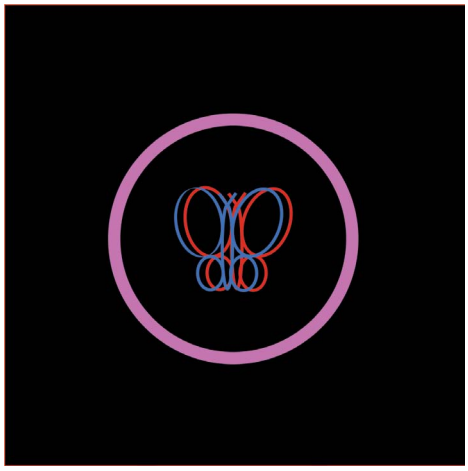


Рис. 2. Тестовое стереоизображение, разработанное для использования в компьютерной программе на втором этапе зрительных тренировок

Fig. 2. Stereo image created for use in a computer program at the second stage of visual training

Анализируя представленные данные, нужно отметить достоверное повышение монокулярной и бинокулярной остроты зрения и увеличение фузионных резервов в результате курса тренировок.

Наши результаты согласуются с данными, полученными в исследованиях, посвященных процессам взаимодействия различных компонентов зрительного анализа при разных видах амблиопии [5–8]. Традиционно больше внимания уделялось исследованию бинокулярных нарушений и поиску путей их устранения у пациентов с дисбинокулярной амблиопией. В лечении рефракционной амблиопии основным направлением было воздействие на сенсорный компонент зрительной системы. Между тем наше исследование показало эффективность использования способа функционального лечения, направленного на восстановление и развитие стереозрения. Появление стереозрения у всех пациентов с рефракционной амблиопией при исследовании по Fly-тесту и значительное увеличение количества детей с наличием

Таблица. Динамика остроты зрения и фузионных резервов у детей с рефракционной амблиопией в результате зрительных тренировок с разработанными компьютерными программами

Table. Dynamics of visual acuity and fusion reserves in children with refractive amblyopia as a result of visual training with developed computer programs

Клинические характеристики / Clinical characteristics	Дети с рефракционной амблиопией (n = 105) Children with refractive amblyopia (n = 105)		
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	достоверность разницы показателей reliability of the data difference
острота зрения ЛВГ, $M \pm m$, (усл. ед.) / Visual acuity of the best-seeing eye, $M \pm m$	0,76 ± 0,01	0,96 ± 0,01	t = 27,2, df 104, p < 0,001
Острота зрения ХВГ, $M \pm m$, (усл. ед.) / Visual acuity of the worse seeing eye, $M \pm m$	0,68 ± 0,02	0,9 ± 0,01	t = 31,4, df 104, p < 0,001
Острота зрения бинокулярная, $M \pm m$, (усл. ед.) / Binocular visual acuity, $M \pm m$	0,77 ± 0,01	0,97 ± 0,01	t = 20,7, df 104, p < 0,001
Положительные фузионные резервы, $M \pm m$ (градусы) / Positive fusion reserves, $M \pm m$ (degrees)	7,7 ± 0,1	12,6 ± 0,2	t = 26,3, df 104, p < 0,001
Отрицательные фузионные резервы, $M \pm m$ (градусы) / Negative fusion reserves, $M \pm m$ (degrees)	4,2 ± 0,08	5,3 ± 0,08	t = 9,6, df 104, p < 0,001

Примечание: t — критерий Стьюдента для связанных выборок, df — степени свободы, p — уровень статистической значимости.
Note: t — the Student's criterion for related samples, df — the degree of freedom, p — the level of statistical significance.

стереозрения по Lang-тесту свидетельствует о положительном влиянии проводимых тренировок на состояние всех подсистем бинокулярного механизма. При этом у большинства пациентов формируется не только более грубое — глобальное, качественное стереозрение, обеспечиваемое работой магноцеллюлярного канала проведения информации, но и происходит формирование стереозрения более высокого уровня — локальное, количественное, зависящее от состояния парвоцеллюлярного канала проведения информации и «чисто бинокулярной подсистемы» бинокулярного механизма пространственного анализа [4]. Можно предполагать, что развитие бинокулярных зрительных функций ведет к улучшению состояния всех компонентов зрительной системы, вследствие этого повышается бинокулярная и монокулярная острота зрения у детей с рефракционной амблиопией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зрительные тренировки с компьютерными программами, предусматривающими последовательное использование режимов альтернирующего и неальтернирующего предъявления стереостимулов с определенными характеристиками, являются эффективным способом функционального лечения рефракционной амблиопии у детей, позволяющим улучшить показатели фузионных резервов, повысить монокулярную и бинокулярную остроту зрения, сформировать стереозрение.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рычкова С.И. — сбор и обработка материала, анализ полученных результатов, написание текста, подготовка иллюстраций;
Лихванцева В.Г. — концепция исследования; анализ полученных результатов, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чупров А.Д., Борщук Е.Л., Воронина А.Е. Некоторые аспекты лечения амблиопии у детей. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(1):24–29. [Chuprov A.D., Borshchuk E.L., Voronina A.E. Certain aspects of amblyopia treatment in children. Russian ophthalmological journal = *Rossiiskiy oftal'mologicheskiy journal*. 2018;11(1):24–29 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-1-24-29
2. Маглакелидзе Н.М., Зуева М.В. Амблиопия и бинокулярное зрение. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;2:97–102. [Maglakelidze N.M., Zueva M.V. Amblyopia and binocular vision. Russian ophthalmological journal = *Rossiiskiy oftal'mologicheskiy journal*. 2017;2:97–102 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-97-102
3. Бурлуцкая Л.А. Этиопатогенетические механизмы амблиопии. *Вестник офтальмологии*. 2007;3:48–51. [Burluzkaya L.A. Etiopathogenetic mechanisms of amblyopia. Annales of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2007;3:48–51 (In Russ.)].
4. Рожкова Г.И., Лозинский И.Т., Грачева М.А.,. Большаков А.С., Воробьев А.В.Функциональная коррекция нарушенного бинокулярного зрения: преимущества использования новых компьютерных технологий. *Сенсорные системы*. 2015;2:99–121. [Rozkova G.I., Lozinskii I.T., Gracheva M.A., Bolshakov A. S., Vorobiev A. V. Functional correction of impaired binocular vision: benefits of using novel computer-aided systems. Sensory systems = *Sensornye systemy*. 2015;2:99–121 (In Russ.)].
5. Wong A.M.F. New concepts concerning the neural mechanisms of amblyopia and their clinical implications. *Can. J. Ophthalmol.* 2012;47(5):399–409. DOI: 10.1016/j.jcjo.2012.05.002
6. Joly O., Frankó E. Neuroimaging of amblyopia and binocular vision: a review. *Front. Integr. Neurosci*. 2014;8:62. DOI: 10.3389/fnint.2014.00062
7. Weakley D.R. The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity. *Ophthalmology*. 2001;108(1):163–171. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00425-5
8. Birch E.E. Amblyopia and binocular vision. Prog. Retin. Eye Res. 2013;33:67–84. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.11.001
9. Куликова И.Л. Рефракционная хирургия у детей с амблиопией. *Российская детская офтальмология*. 2016;(4):32–39. [Kulikova I.L. Refractive surgery in children with amblyopia. Russian children's ophthalmology = *Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya*. 2016;(4):32–39 (In Russ.)].
10. Куренков В.В., Маркова Е.Ю. О корректности применения лазерной рефракционной хирургии у детей. *Офтальмология*. 2016;13(1):44–50. [Kurenkov V.V., Markova E.Yu., Kurenkova N.V. About the correctness of laser refractive surgery in children. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2016;13(1):44–50. DOI: 10.18008/1816-5095-2016-1-44-50
11. Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Surv. Ophthalmol.* 2005;50(2):123–166. DOI: 10.1016/j.survophthal.2004.12.005
12. Hess R.F., Mansouri B., Thompson B. A binocular approach to treating amblyopia: antisuppression therapy. *Optom. Vis. Sci*. 2010;87:697–704. DOI: 10.1097/opx.0b013e3181ea18e9
13. Vinita S., Siddharth A. Visual functions in amblyopia as determinants of response to treatment. *J. Pediatric Ophthalmol. and Strabismus*. 2013;50(6):348–354. DOI: 10.3928/01913913-20131001-01
14. Hess R.F., Thompson B. Amblyopia and the binocular approach to its therapy. *Vision Res*. 2015;114:4–16. DOI: 10.1016/j.visres.2015.02.009
15. Li J., Thompson B., Deng D., Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn. *Curr. Biol*. 2013;23:308–309. DOI: 10.1016/j.cub.2013.01.059
16. Li S.L., Jost R.M., Moral S.E. A binocular iPad treatment for amblyopic children. *Eye*. 2014;28(10):1246–1253. DOI: 10.1038/eye.2014.165
17. Gambacorta C., Nahum M., Vedamurthy An action video game for the treatment of amblyopia in children: A feasibility study. *Vision Research*. 2018;148:1–14. DOI: 10.1016/j.visres.2018.04.005
18. Рычкова С.И., Diraison M.-C., Лихванцева В.Г. Результаты использования альтернирующего предъявления различных стереостимулов для исследования способности к стереовосприятию у детей с послеоперационной микродевиацией. *Офтальмохирургия*. 2019;3:29–35. [Rychkova S.I., Diraison M.-C., Likhvantseva V.G. The results of use of alternating presentation of different stereoimages to study the ability to stereovision in children with postoperative residual microdeviation. Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2019;3:29–35 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-3-29-35
19. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Взаимоотношения монокулярного и бинокулярного механизмов пространственного восприятия до и после функционального лечения у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией *Офтальмохирургия*. 2019;4:42–49. [Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. The relationship of monocular and binocular mechanisms of spatial perception before and after functional treatment in children with postoperative residual microdeviation. Ophthalmosurgery=*Oftal'mokhirurgiya*. 2019;4:42–49 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-4-42-49

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук
Рычкова Светлана Игоревна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии зрения
Большой Каретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6764-8950

ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems
Rychkova Svetlana I.
PhD, ophthalmologist, leading researcher of the physiology vision laboratory
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6764-8950

Federal biophysical center named after A.I. Burnazyan
Academy of postgraduate education
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-435-441

поступила 20 06 20
was received 20 06 20

Применение модифицированного теста Баголини в диагностике нарушений бинокулярного зрения





С.И. Рычкова[1] В.Г. Лихванцева[2,3]

[1] Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук
Большой Каретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация

[2] ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[3] Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):435–441**

Работа посвящена одной из актуальных проблем современной страбизмологии — разработке эффективных способов исследования бинокулярного зрения. **Цель работы** — изучение эффективности применения разработанной модификикации теста Баголини в диагностике бинокулярных нарушений. **Пациенты и методы.** Наблюдение проведено на 240 пациентах с содружественным косоглазием в возрасте от 6 до 17 (в среднем 10,8 ± 0,24) лет. Из них со сходящимся косоглазием было 190 человек, с расходящимся косоглазием — 50 человек. Контрольную группу составили 180 детей аналогичного возраста (в среднем 10,9 ± 0,3 года) без офтальмопатологии. Всем детям исследовали характер зрения при помощи четырехточечного цветотеста, классического теста Баголини (КТБ) и разработанного модифицированного теста Баголини (МТБ). При наличии у ребенка угла косоглазия исследование выполняли в двух вариантах: без призменной компенсации девиации (под субъективным углом косоглазия — СУ) и в условиях полной призменной компенсации (под объективным углом косоглазия — ОУ). Для качественной оценки бинокулярного зрения с МТБ использовали статичное предъявление тестового изображения, для количественной оценки — альтернирующее (поочередное предъявление деталей, соответствующих правому и левому глазу). **Результаты.** Полученные при помощи МТБ данные качественной оценки позволили среди детей с бинокулярным характером зрения по цветотесту дифференцировать пациентов с непостоянной регионарной функциональной скотомой подавления (ФСП) и пациентов с устойчивым бифовеальным слиянием, а среди детей с монокулярным характером зрения по цветотесту выделить пациентов с регионарной устойчивой ФСП и с тотальной ФСП. При исследовании под СУ чувствительность метода составляла 97,8 % и специфичность 96,2 %, под ОУ — 96,6 и 92,7 % соответственно. Количественная оценка по МТБ позволила установить, что минимальная длительность монокулярных фаз, необходимая для устранения функционального торможения у детей с тотальной ФСП, в два раза больше, чем у детей с регионарной ФСП (z = 6,303, df 52, p < 0,001 по критерию Манна — Уитни). **Заключение.** Разработанный нами модифицированный тест Баголини проявил себя как эффективный способ качественной и количественной оценки состояния бинокулярного зрения. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, сочетает возможности аналифной и фазовой гаплоскопии и может быть использован для персонифицированного подхода к выбору условий и режимов функциональной коррекции бинокулярных нарушений, а также для мониторинга бинокулярного зрения в ходе проводимого лечения.

Ключевые слова: диагностика бинокулярных нарушений, тест Баголини, способы разделения полей зрения

Для цитирования: Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Применение модифицированного теста Баголини в диагностике нарушений бинокулярного зрения. *Офтальмология.* 2020;17(3):435–441. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-435-441

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Application of the Modified Bagolini Test in the Diagnosis of Binocular Vision Disorders

S.I. Rychkova[1], V.G. Likhvantseva[2,3]

[1] Kharkevich Institute for Information Transmission
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

[2] Federal biophysical center named after A.I. Burnazyan
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Academy of postgraduate education
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):435–441**

The work is devoted to one of the most actual problems of current strabismology — the development of effective ways to study binocular vision. **The purpose** — to study the effectiveness of the developed modification of the Bagolini test in the diagnostics of binocular disorders. **Patients and methods.** 240 patients with non-paralytic strabismus aged from 6 to 17 (on average 10.8 ± 0.24) years were observed. There were 190 patients with converging strabismus and 50 patients with diverging strabismus. The control group consisted of 180 children aged also from 6 to 17 (on average 10.9 ± 0.3) years without ophthalmopathology. All children were examined for the character of vision using a Worth-test, the classic Bagolini test (CTB), and the developed modified Bagolini test (MTB). If the patient has a strabismus angle, the study was performed in two variants: without prismatic deviation compensation (under the subjective angle of strabismus — SU) and under full prismatic compensation (under the objective angle of strabismus — OU). For qualitative assessment of binocular vision with MTB, static presentation of the test image was used, for quantitative assessment — alternating (alternate presentation of details corresponding to the right and left eyes). **Results.** The qualitative evaluation data obtained with the help of MTB made it possible to differentiate patients with non-permanent regional functional scotoma of suppression (FSP) and patients with stable bifoveal fusion among children with binocular vision by color test, and to distinguish patients with regional stable FSP and total FSP among children with monocular vision by color test. In the study under SU, the sensitivity of the method was 97.8 % and specificity 96.2 %, under OU — 96.6 % and 92.7 %, correspondingly. Using quantitative evaluation, it was found that the minimum duration of monocular phases required to eliminate functional inhibition in children with total FSP is twice as long as in children with regional FSP ($z = 6{,}303$, df 52, $p < 0.001$ according to the Mann — Whitney criterion). **Conclusion.** Thus, the modified Bagolini test developed by us is an effective way of qualitative and quantitative assessment of the state of binocular vision. The method has a high sensitivity and specificity, combines the capabilities of anaglyphic and phase haploscopy, and can be used for a personalized approach to the selection of conditions and modes of functional correction of binocular disorders, as well as for monitoring binocular vision during treatment.

Keywords: diagnostics of binocular disorders, Bagolini test, methods of separation of visual fields

For citation: Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. Application of the Modified Bagolini Test in the Diagnosis of Binocular Vision Disorders. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):435–441. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-435-441

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В диагностике бинокулярных нарушений в настоящее время применяют методы, основанные на разных принципах разделения полей зрения: механический (синоптофор), анаглифный (четырехточечный цветотест), растровый (классический тест Баголини), поляроидный (поляроидные очки), фазовый (жидкокристаллические очки), свободная гаплоскопия с использованием двойных изображений (бинариметр). Наиболее жестким (искусственным) способом разделения полей зрения считается механический, а наиболее мягким (приближенным к естественным условиям наблюдения) — растровый и свободная гаплоскопия [1–6]. Все они имеют свои преимущества и недостатки. При этом различия в условиях наблюдения могут быть причиной некоторого расхождения результатов исследования [7, 8]. Можно предполагать, что это объясняется степенью участия разных каналов и подсистем в обработке зрительной информации, а также состоянием баланса глазодвигательных мышц. Известно, что чем более диссоциирующими являются условия исследования, тем больше вероятность добавления величины фории к величине тропии [8, 9]. В связи с этим в нашей предыдущей работе была показана необходимость дифференцированного подхода к измерению величины девиации и обязательного учета полученных данных при исследовании сенсорного взаимодействия двух глаз [9].

Наименее диссоциирующие методы диагностики бинокулярных нарушений, одним из которых является классический тест Баголини с растровым разделением полей зрения, создают условия, при которых даже у пациентов с косоглазием возможна периферическая фузия и в меньшей степени нарушается мышечный баланс [10]. Между тем большинство используемых в настоящее время в функциональной коррекции бинокулярных нарушений компьютерных программ основано на анаглифной и фазовой гаплоскопии [11–13]. Классическим методом исследования бинокулярного зрения в условиях

анаглифной гаплоскопии разделения полей зрения является широко используемый четырехточечный цветотест [1]. Данный способ позволяет на основе качественной оценки дифференцировать бинокулярный, одновременный и монокулярный характер зрения. В то же время исследование на цветотесте дает недостаточно полное представление о характеристиках функциональной скотомы подавления (ФСП) у пациентов с косоглазием и затрудняет интерпретацию результатов при наличии гипер- или гипотропии. В связи с этим нами была разработана модификация классического теста Баголини, основанная на анаглифном принципе разделения полей зрения и предусматривающая возможность не только качественной (при использовании статичного предъявлении тестового изображения), но и количественной (при использовании разных режимов альтернирующего предъявления деталей тестового изображения) оценки бинокулярного зрения [9].

Цель работы — изучение эффективности разработанной модификации теста Баголини в диагностике бинокулярных нарушений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 240 пациентов с содружественным косоглазием в возрасте от 6 до 17 (в среднем 10,8 ± 0,24) лет. Из них со сходящимся косоглазием было 190 человек, с расходящимся косоглазием — 50 человек.

Среди детей со сходящимся косоглазием гиперметропическая рефракция наблюдалась у 178 пациентов, миопическая — у 10 пациентов и смешанный астигматизм — у двух пациентов. Сходящееся косоглазие было монолатеральным у 64 человек и альтернирующим — у 126 человек.

Среди детей с расходящимся косоглазием у 27 пациентов рефракция была миопической, у 19 пациентов — гиперметропической и у четырех пациентов выявлялся смешанный астигматизм. Расходящееся косоглазие было монолатеральным у 13 человек, альтернирующим — у 37 человек.

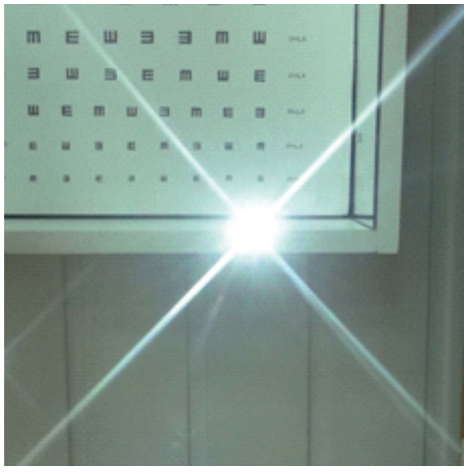
Контрольную группу составили 180 детей аналогичного возраста от 6 до 17 (в среднем 10,9 ± 0,3) лет без офтальмопатологии.

Всем детям было проведено стандартное офтальмологическое обследование. В комплексе дополнительного ортоптического обследования использовали: определение величины девиации при помощи призм и cover-теста (одностороннего и альтернирующего), исследование характера зрения при помощи четырехточечного цветотеста, классического теста Баголини (КТБ) и разработанной модификации теста Баголини (МТБ).

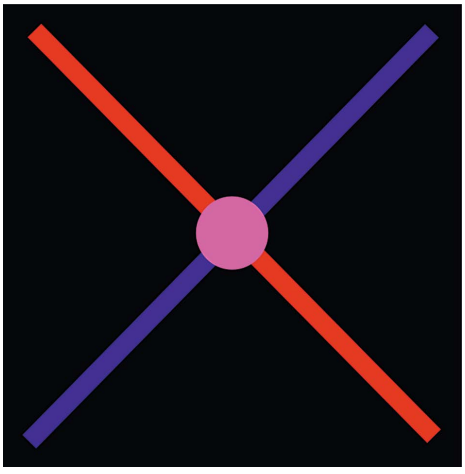
Тестовое изображение, разработанное нами для МТБ, состояло из центрального кружка лилового цвета (бинокулярная часть изображения с цветовыми характеристиками R 215, G 102, B 162) и проходящими через него красной полоской — часть изображения для одного глаза (R 255, G 0, B 0) и синей полоской — часть изображения для другого глаза (R 0, G 0, B 255) (рис. 1).

Общий размер изображения на экране монитора персонального компьютера (моноблок apple) составляет 15×15 см, диаметр центрального кружка — 3 см. Ребенок рассматривал изображение, предъявляемое на экране монитора, с расстояния 1 м от глаз через красный (для одного глаза) и синий (для другого глаза) светофильтр при оптимальной очковой или контактной коррекции аметропии. При наличии у ребенка угла косоглазия исследование проводили в двух вариантах: без призменной компенсации девиации (под субъективным углом косоглазия — СУ) и в условиях полной призменной компенсации девиации (под объективным углом косоглазия — ОУ).

Для качественной оценки бинокулярного зрения использовали статичное предъявление тестового изображения, для количественной оценки — альтернирующее (поочередное предъявление деталей, соответствующих правому и левому глазу).



1



2

Рис. 1. 1 — тест Баголини классический (с растровым разделением полей зрения); 2 — тест Баголини модифицированный (для анаглифного разделения полей зрения)

Fig. 1. 1 — test Bagolini classic (with raster separation of visual fields), 2 — test Bagolini modified (for anaglyph separation of visual fields)

При качественной оценке под ОУ (при ортотропии — без призменной компенсации, при девиации — в условиях ее полной призменной компенсации) регистрировали следующие возможные варианты зрительных впечатлений.

1. Бинокулярное зрение устойчивое — красная и синяя полоски пересекаются в области центрального кружка и формируют «Х».

2. Бинокулярное зрение неустойчивое. Оно может чередоваться: а) с одновременным зрением — центральный элемент периодически распадается на два кружка (каждый со «своей» полоской); б) с регионарной функциональной скотомой — видны обе полоски (красная и синяя), но у одной из них видны только ее концы, а ближе к центральному кружку полоска прерывается, при этом цвет кружка соответствует цвету проходящей через него непрерывающейся полоски.

3. Одновременное зрение — постоянно видны два кружка (каждый со «своей» полоской) на расстоянии друг от друга.

4. Одновременное зрение неустойчивое, чередующееся с регионарной ФСП.

5. Устойчивая регионарная ФСП.

6. Монокулярное зрение (тотальная ФСП) — видна только одна полоска, проходящая через центральный кружок.

Результаты оценки характера зрения у детей с косоглазием при помощи КТБ, МТБ и четырехточечного цветотеста представлены в таблице 1.

Представленные в таблице 1 данные демонстрируют совпадение количества детей с одновременным характером зрения, с чередованием одновременного и бинокулярного зрения, а также с чередованием одновременного и монокулярного зрения при исследовании с МТБ и на цветотесте. Общее количество пациентов, имеющих бинокулярное зрение, и пациентов со стойкой ФСП также совпадало. При этом с помощью МТБ среди пациентов с бинокулярным характером зрения по цветотесту мы выделили пациентов с непостоянной регионарной ФСП, а среди пациентов с монокулярным характером зрения по цветотесту выделили детей с регионарной устойчивой ФСП и тотальной ФСП. Таким образом, по сравнению с цветотестом МТБ позволял проводить более детальную дифференциальную диагностику нарушений бинокулярного зрения.

При сравнении результатов, полученных с помощью КТБ и МТБ, также выявлена некоторая разница, не превышающая 12,5 % от общей группы детей. Установленные различия, вероятно, объясняются влиянием более «мягких» условий разделения полей зрения при использовании растрового принципа по сравнению с анаглифным.

При **качественной оценке под СУ** (без призменной компенсации у всех детей) регистрируемыми вариантами зрительных впечатлений были следующие.

1. Бинокулярное зрение устойчивое — красная и синяя полоски пересекаются в области центрального кружка и формируют «Х».

2. Бинокулярное зрение неустойчивое, чередующееся: а) с одновременным зрением; б) с регионарной ФСП.

3. Одновременное зрение — постоянно видны два кружка (каждый со «своей» полоской) на расстоянии друг от друга.

4. Одновременное неустойчивое зрение, чередующееся с регионарной ФСП.

5. Устойчивая регионарная ФСП.

6. Тотальная ФСП.

7. Асимметричное бинокулярное зрение — красная и синяя полоски видны как пересекающиеся в области центрального кружка, несмотря на наличие девиации.

Распределение пациентов с косоглазием по результатам исследования характера зрения под СУ с КТБ, МТБ и цветотестом представлены в таблице 2.

Анализ данных показал, что количество пациентов с чередованием одновременного и монокулярного характера зрения и количество пациентов с асимметричным бинокулярным характером зрения по данным всех трех тестов совпало. Полностью совпали и результаты, полученные методом КТБ и МТБ у детей с устойчивым бинокулярным зрением и тотальной ФСП. Небольшая разница результатов, составлявшая не более 5 % от общего количества детей, обусловлена, по-видимому, влиянием разных условий разделения полей зрения.

Таблица 1. Результаты оценки характера зрения под ОУ при помощи КТБ, МТБ и четырехточечного цветотеста у детей с косоглазием (n = 240)

Table 1. Results of assessment of the character of vision under the OU using CTB, MTB and Worth-test in children with strabismus (n = 240)

Характер зрения под ОУ / Character of vision under the OU		КТБ / CTB	МТБ / MTB	Цветотест / Worth-test
Бинокулярное зрение, абс. число детей (%) Binocular vision, abs. number of children (%)	Устойчивое бифовеальное слияние / Stable bifoveal fusion	98 (40,8 %)	78 (32,5 %)	123 (51,2 %)
	Бифовеальное слияние ↔ ФСП / bifoveal fusion ↔ FSP	35 (14,6 %)	45 (18,8 %)	
Бинокулярное зрение ↔ одновременное, абс. число детей (%) / Binocular vision ↔ diplopia, abs. number of children (%)		15 (6,3 %)	27 (11,3 %)	27 (11,3 %)
Одновременное зрение, абс. число детей (%) / Diplopia, abs. number of children (%)		21 (8,8 %)	22 (9,2 %)	22 (9,2 %)
Одновременное зрение ↔ монокулярное, абс.число детей (%) / Diplopia ↔ monocular vision, abs. number of children (%)		5 (2,1 %)	14 (5,8 %)	14 (5,8 %)
Монокулярное зрение, абс. число детей (%) Monocular vision, abs. number of children (%)	Регионарная устойчивая ФСП / Local stable FSP	13 (5,4 %)	31 (12,9 %)	54 (22,5 %)
	Тотальная ФСП / Total FSP	53 (22,1 %)	23 (9,6 %)	

Примечание: ОУ — объективный угол косоглазия, ФСП — функциональная скотома подавления.
Note: OU — objective angle of strabismus, FSP — functional scotoma of suppression.

Таблица 2. Результаты оценки характера зрения под СУ при помощи КТБ, МТБ и четырехточечного цветотеста у детей с косоглазием (*n* = 240)

Table 2. Results of assessment of the character of vision under the SU using CTB, MTB and Worth-test in children with strabismus (*n* = 240)

Характер зрения под СУ / Character of vision under the SU		КТБ / CTB	МТБ / MTB	Цветотест / Worth-test
Бинокулярное зрение устойчивое / Stable binocular vision, abs. number of children (%)		12 (5 %)	12 (5 %)	4 (1,6 %)
Бинокулярное зрение ↔ одновременное, абс. число детей (%) / Binocular vision ↔ diplopia, abs. number of children (%)		28 (11,7 %)	29 (12,1 %)	34 (14,2 %)
Бинокулярное зрение ↔ ФСП, абс. число детей (%) / Binocular vision ↔ FSP, abs. number of children (%)		11 (4,6 %)	3 (1,2 %)	0
Одновременное зрение, абс. число детей (%) / Diplopia, abs. number of children (%)		74 (30,8 %)	73 (30,4 %)	84 (35 %)
Одновременное зрение ↔ монокулярное, абс. число детей (%) / Diplopia ↔ monocular vision, abs. number of children (%)		10 (4,2 %)	10 (4,2 %)	10 (4,2 %)
Монокулярное зрение, абс. число детей (%) Monocular vision, abs. number of children (%)	Регионарная устойчивая ФСП / Local stable FSP	67 (27,9 %)	75 (31,2 %)	93(38,7 %)
	Тотальная ФСП / Total FSP	23 (9,6 %)	23 (9,6 %)	
Асимметричное бинокулярное зрение, абс. число детей (%) / Asymmetric binocular vision, abs. number of children (%)		15 (6,3 %)	15 (6,3 %)	15 (6,3 %)

Примечание: СУ — субъективный угол косоглазия, ФСП — функциональная скотома подавления.
Note: SU — subjective angle of strabismus, FSP — functional scotoma of suppression.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность МТБ

Table 3. Sensitivity and specificity of the MTB

Результат / Result	Исследование характера зрения под СУ Study of the binocular vision under SU	Исследование характера зрения под ОУ Study of the binocular vision under OU
Положительный / Positive	228 (54,3 %)	142 (33,8 %)
Отрицательный / Negative	180 (42,8 %)	253 (60,2 %)
Ложноположительный / False positive	7 (1,7 %)	20 (4,8 %)
Ложноотрицательный / False negative	5 (1,2 %)	5 (1,2 %)
Чувствительность / Sensitivity	97,8 %	96,6 %
Специфичность / Specificity	96,2 %	92,7 %
ПЗР+ / Predictive significance of a positive result	97,8 %	96,6 %
ПЗР- / Predictive significance of a negative result	96,2 %	92,7 %

Диагностическую ценность разработанных нами диагностических тестов МТБ мы анализировали по **чувствительности** и **специфичности**. Под чувствительностью МТБ понимали его способность достоверно выявлять наличие нарушений бинокулярного зрения у пациента, имеющего его в действительности. Под специфичностью МТБ — его способность достоверно определять отсутствие нарушений бинокулярного зрения.

Чувствительность вычисляли по формуле Байеса для условных вероятностей: Ч = ИП / (ИП + ЛО) × 100 %, где Ч — чувствительность, ИП — истинно положительный результат, ЛО — ложноотрицательный результат.

Специфичность вычисляли по формуле:

С = ИО / (ИО + ЛП) × 100 %,

где С — специфичность, ИО — истинно отрицательный результат, ЛП — ложноположительный результат. Общее число обследованных пациентов (N) таким образом: N = ИП + ИО + ЛП + ЛО.

Истинно положительным считали результат, при котором нарушение бинокулярного зрения, выявленное при помощи МТБ, было подтверждено КТБ. Ложноположительным считали результат, при котором нарушение бинокулярного зрения, выявленное при помощи МТБ, не было подтверждено КТБ. Ложноотрицательным — результат, при котором нарушение бинокулярного зрения, не установленное при помощи МТБ, было выявлено при помощи КТБ. Истинно отрицательным — результат, при котором нарушение бинокулярного зрения не было выявлено ни при помощи МТБ, ни при помощи КТБ.

Наряду со специфичностью и чувствительностью определяли прогностическую значимость положительного результата (ПЗР+), представляющую собой долю истинно положительных результатов среди всех положительных значений МТБ, по формуле:

ПЗР+ = ИП / (ИП + ЛО) × 100 %.

ПЗР+ показывает, насколько велика вероятность выявления нарушения бинокулярного зрения при помощи МТБ.

Рассчитывали также прогностическую значимость отрицательного результата (ПЗР-) — долю истинно отрицательных результатов МТБ среди всех отрицательных значений — по формуле: ПЗР- = ИО / (ИО + ЛП) × 100 %. ПЗР- показывает частоту его совпадения с отсутствием нарушений бинокулярного зрения.

Чувствительность и специфичность МТБ анализировали в общей группе, включавшей 420 обследованных детей (240 детей с содружественным косоглазием и 180 детей контрольной группы).

Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3.

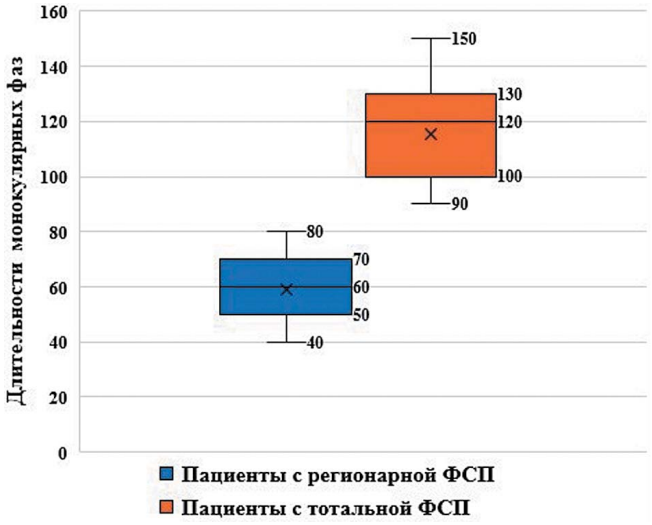


Рис. 2. Минимальные значения длительностей монокулярных фаз, при которых исчезает функциональное торможение у пациентов с косоглазием

Fig. 2. Minimal values of monocular phases duration, when functional inhibition disappears in patients with strabismus

Полученные данные демонстрируют высокую чувствительность и специфичность МТБ, позволяющего проводить высококачественную оценку состояния бинокулярного зрения в условиях анаглифного разделения полей зрения.

Количественная оценка бинокулярных функций при помощи МТБ предполагала определение минимальной длительности поочередного для каждого глаза предъявления деталей тестового изображения, при которой у пациентов с косоглазием исчезала ФСП, выявленная при статичном предъявлении изображения. Для этого использовали режим альтернирующего предъявления красных (для одного глаза) и синих (для другого глаза) деталей изображения при помощи компьютерной программы, разработанной М.В. Жмуровым. Программа предусматривала возможность произвольно устанавливать длительность монокулярных фаз в диапазоне от 20 до 5000 мс.

Все дети с монокулярным характером зрения под ОУ по цветотесту были разделены по итогам исследования со статичным вариантом ТБМ на две группы: 1) 31 ребенок с устойчивой регионарной ФСП; 2) 23 ребенка с тотальной ФСП.

Длительность монокулярных фаз (длительность предъявления деталей изображения МТБ для каждого глаза) постепенно увеличивали с 20 мс до появления у пациента ощущения равномерной смены деталей изображения, соответствующих правому и левому глазу. Полученное значение принимали за минимальную длительность монокулярных фаз, необходимую для устранения ФСП. Результаты исследования представлены на диаграмме (рис. 2).

Было установлено, что длительность монокулярных фаз 2-й группы в два раза превышает показатели 1-й группы (z = 6,303, df 52, p < 0,001 по критерию Манна — Уитни). Полученные данные согласуются с предположением некоторых авторов о наличии в бинокулярном поле зрения зон с разной глубиной торможения зрительной информации от косящего глаза [14, 15]. Заметим, количественная оценка глубины функционального торможения важна не только для диагностики и мониторинга бинокулярных нарушений, но и для индивидуального подбора режима их функциональной коррекции с использованием компьютерных программ, основанных на альтернирующем предъявлении стимулов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный нами модифицированный тест Баголини является эффективным способом качественной и количественной оценки состояния бинокулярного зрения. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может быть использован для персонифицированного подхода к выбору условий и режимов функциональной коррекции бинокулярных нарушений, а также для мониторинга бинокулярного зрения в ходе проводимого лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рычкова С.И. — сбор и обработка материала, анализ полученных результатов, написание текста, подготовка иллюстраций;
Лихванцева В.Г. — концепция исследования; анализ полученных результатов, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белостоцкий Е.М. Некоторые вопросы современного лечения содружественного косоглазия. *Вестник офтальмологии*. 1956;3:30–32. [Belostotskii E.M. Some questions of modern treatment of non-paralitic strabismus. Annales of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 1956;3:30–32 (In Russ.)].
2. Bagolini B. Diagnostic et possibilite de traitment de 1'eta sensoriel du strabisme concomitant avec des instruments peu dissociants (Test du vere strie et barre de filtres). *Ann. Ocul*. 1961;194:236–258.
3. Кащенко Т.П., Соловьева В.В., Рабичев И.Э. Исследование бинокулярного зрения методом бинариметрии. *Вестник офтальмологии*. 1991;6:34–36. [Kaschenko T.P., Solovieva V.V. The study of binocular vision conducted using the binarimetry method. Annales of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 1991;6:34–36 (In Russ.)].
4. Ticho B.H. Strabismus. *Pediatric Clinic of North America*. 2003;50(1):173–188. DOI: 10.1016/s0031-3955(02)00108-6
5. Рожкова Г.И., Лозинский И.Т., Грачева М.А., Большаков А.С., Воробьев А.В. Функциональная коррекция нарушенного бинокулярного зрения: преимущества использования новых компьютерных технологий. *Сенсорные системы*. 2015;2:99–121. [Rozkova G.I., Lozinskii I.T., Gracheva M.A., Bolshakov A.S., Vorobiev A.V. Functional correction of impaired binocular vision: benefits of using novel computer-aided systems. Sensory systems = *Sensornye systemy*. 2015;2:99–121 (In Russ.)].
6. Азнаурян И.Э. Шпак А.А., Баласанян В.О., Азнаурян Э.И.,. Агагулян С.Г. Сравнение эффективности восстановления сенсорной фузии при лечении на синоптофоре и жидкокристаллическими очками детей с оперированным содружественным косоглазием. *Офтальмохирургия*. 2020;1:57–61. [Aznauryan I.E., Shpak V.O., Balasanyan E.I., Aznauryan E.I., Agagulyan S.G. Comparison of bifoveal fusion recovery efficiency using synoptophore and the liquid crystal glasses in children operated for esotropia. Fyodorov journal of ophthalmic surgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2020;1:57–61 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2020-1-57-61
7. Рожкова Г.И., Плосконос Г.А. Множественность механизмов бинокулярного синтеза и их избирательные нарушения при косоглазии. *Сенсорные системы*. 1988;2:167–176. [Rozkova G.I., Ploskonos G.A. Multiple mechanisms of binocular synthesis and their selective disorders in strabismus. Sensory systems = *Sensornye systemy*. 1988; 2: 167–176. (In Russ.)]

8. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Результаты исследования корреспонденции сетчаток у пациентов с содружественным косоглазием при разных способах разделения полей зрения. *Офтальмохирургия*. 2020;1:62–70. [Rychkova S.I, Likhvantseva V.G. Results of research for correspondence of retinas in patients with concomitant strabismus in different division ways of visual fields. Fyodorov journal of ophthalmic surgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2020;1:62–70 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2020-1-62-70
9. Barnhardt C., Cotter S.A., Mitchell G.L. Symptoms in children with convergence insufficiency: before and after treatment. *Optom. Vis Sci.* 2012;89:1512.
10. Bagolini B. Diagnostic et possibilite de traitment de l'eta sensoriel du strabisme concomitant avec des instruments peu dissociants (Test du vere strie et barre de filtres). *Ann. Ocul.* 1961;194:236–258.
11. Ding J., Levi D. M. Recovery of stereopsis through perceptual learning in human adults with abnormal binocular vision. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011;108(37):733–741. DOI: 10.1073/pnas.1105183108
12. Gambacorta C., Nahum M., Vedamurthy, Bayliss J., Jordan J. An action video game for the treatment of amblyopia in children: A feasibility study. *Vision Research*. 2018;148:1–14. DOI: 10.1016/j.visres.2018.04.005
13. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г Взаимоотношения монокулярного и бинокулярного механизмов пространственного восприятия до и после функционального лечения у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией. *Офтальмохирургия*. 2019;4:42–49. [Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. The relationship of monocular and binocular mechanisms of spatial perception before and after functional treatment in children with postoperative residual microdeviation. Fyodorov journal of ophthalmic surgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2019;4:42–49 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-4-42-49
14. Chaumont P. L'inhibition a la relecture de Hamburger. *J. Fr. Orthoptique*. 1995;27:27–36.
15. Economides J.R., Adams D.L., Horton J.C. Perception via the deviated eye in strabismus. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(30):10286–10295. DOI: 10.1523/jneurosci.1435-12.2012

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук
Рычкова Светлана Игоревна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии зрения
Большой Каретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6764-8950

ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems
Rychkova Svetlana I.
PhD, ophthalmologist, leading researcher of the physiology vision laboratory
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6764-8950

Federal biophysical center named after A.I. Burnazyan
Academy of postgraduate education
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-442-450

поступила 01.07.20
was received 01.07.20

Применение гиперкоррекции в диагностике и функциональном лечении у детей с содружественным косоглазием





С.И. Рычкова[1] В.Г. Лихванцева[2,3]

[1] Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук
Большой Каретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация

[2] ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[3] Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):442–450**

Работа посвящена исследованию целесообразности применения гиперкоррекции в функциональном лечении детей с содружественным косоглазием. **Цель работы** — оценка эффективности применения гиперкоррекции в диагностике и функциональном лечении у детей с содружественным косоглазием. **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 166 детей школьного возраста с содружественным косоглазием: 140 детей со сходящимся косоглазием (134 ребенка на фоне гиперметропической рефракции и 6 детей — на фоне миопической) и 26 детей с расходящимся косоглазием (17 детей на фоне миопической рефракции, и 9 детей — на фоне гиперметропической). Контрольная группа детей включала 151 ребенка школьного возраста с аметропией без косоглазия: 110 детей с гиперметропией и 41 ребенка с миопией. Исследовали оптимальную оптическую коррекцию, аккомодацию и остроту зрения в монокулярных условиях наблюдения и под контролем бификсации при помощи бинариметра на разных расстояниях от глаз (0,5, 1 и 5 м). **Результаты.** У детей со сходящимся косоглазием на фоне гиперметропической рефракции наиболее благоприятные условия для формирования бинокулярного зрительного образа (БЗО) создавали при использовании гиперкоррекции (средние значения от 2,4 ± 0,06 до 2,8 ± 0,06 D для разных расстояний от глаз). Дети с расходящимся косоглазием на фоне миопической рефракции для формирования БЗО также нуждались в гиперкоррекции (Me = 2,5 [Q1 = 2,0; Q3 = 3,0] D на всех расстояниях от глаз). При этом выявлялась сильная положительная корреляционная связь между величиной девиации и величиной гиперкоррекции, необходимой для формирования БЗО у детей как со сходящимся, так и с расходящимся косоглазием (r = 0,85, p < 0,001 и r = 0,8, p < 0,001 соответственно). У детей с «несоответствующей» рефракцией (миопической при сходящемся косоглазии и гиперметропической — при расходящемся) БЗО легче возникал и лучше удерживался в условиях гипокоррекции в среднем на 1,75 ± 0,06 D. В контрольной группе детей максимальная острота зрения под контролем БЗО отмечалась при силе корригирующих линз на 0,5 D меньше по сравнению с монокулярными условиями исследования. **Заключение.** Показана целесообразность использования гиперкоррекции у детей с содружественным косоглазием на фоне «соответствующей» рефракции для формирования БЗО на бинариметре. При этом величина гиперкоррекции имеет прямую зависимость от величины девиации, что согласуется с принципами аккомодационно-конвергентной синкинезии. У детей с содружественным косоглазием на фоне «несоответствующей» рефракции более благоприятные условия для формирования БЗО создаются при использовании гипокоррекции. Результатом функционального лечения на бинариметре с индивидуальным подбором оптимальной оптики для проведения упражнений является улучшение показателей аккомодации, бинокулярного и стереозрения, увеличение фузионных резервов, повышение остроты зрения.

Ключевые слова: гиперкоррекция, содружественное косоглазие, функциональное лечение

Для цитирования: Рычкова С.И., Лихванцева В.Г. Применение гиперкоррекции в диагностике и функциональном лечении у детей с содружественным косоглазием. *Офтальмология*. 2020;17(3):442–450. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-442-450

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Using of Hypercorrection in Diagnostics and Functional Treatment of Children with Strabismus

S.I. Rychkova[1], V.G. Likhvantseva[2,3]

[1] Kharkevich Institute for Information Transmission
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

[2] Federal biophysical center named after A.I. Burnazyan
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Academy of postgraduate education
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):442–450**

Conjunctival lymphomas are predominantly extranodal B-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL), most of them are MALT-lymphomas originating from the mucosa-associated lymphoid tissue.

The paper is devoted to the study of the feasibility of using hypercorrection in the functional treatment of children with non-paralytic strabismus. **The purpose** of this work is evaluation of the effectiveness of hypercorrection in the diagnosis and functional treatment of children with non-paralytic strabismus. **Patients and methods.** We observed 166 school-age children with friendly strabismus: 140 children with esotropia (134 children with hypermetropic refraction and 6 children with myopic refraction) and 26 children with exotropia (17 children with myopic refraction and 9 children with hypermetropic refraction). The control group of children included 151 school-age children with ametropia without strabismus: 110 children with hypermetropia and 41 children with myopia. Optimal optical correction, accommodation and visual acuity were studied under monocular observation conditions and then under bifixation control using a binarimeter at different distances from the eyes (0.5, 1, and 5 m). **Results.** In children with esotropia and hypermetropic refraction, the most favorable conditions for the formation of a binocular visual image (BVI) were created using hypercorrection (average values from 2.4 ± 0.06 to 2.8 ± 0.06 D for different distances from the eyes). Children with exotropia and myopic refraction also needed hypercorrection to form BVI (Me = 2.5 [Q1 = 2.0; Q3 = 3.0] D at all distances from the eyes). At the same time, a strong positive correlation was found between the deviation value and the hypercorrection value necessary for the formation of BVI in children with both esotropia and exotropua (r = 0.85, p < 0.001 and r = 0.8, p < 0.001, respectively). In children with "inappropriate" refraction (myopic with esotropia and hypermetropic — with exotropia), BVI was easier to occur and better maintained under hypocorrection by an average of 1.75 ± 0.06 d. In the control group of children, the maximum visual acuity under the control of BVI was observed with the strength of correcting lenses 0.5 D less compared to monocular conditions of the study. **Conclusion.** The effectiveness of using hypercorrection in children with non-paralytic strabismus and "appropriate" refraction for the formation of BVI on a binarimeter is shown. In this case, the value of hypercorrection has a direct dependence on the value of deviation, which is consistent with the principles of accommodation-convergent synkinesia. In children with non-paralytic strabismus and "inappropriate" refraction, more favorable conditions for the formation of BVI are created when using hypocorrection. The result of functional treatment on a binarimeter with an individual selection of optimal optics for performing exercises is an improvement of accommodation, binocular and stereo vision, an increase of fusion reserves and visual acuity.

Keywords: hypercorrection, non-paralytic strabismus, functional treatment

For citation: Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. Using of Hypercorrection in Diagnostics and Functional Treatment of Children with Strabismus. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):442–450. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-442-450

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Поиск наиболее эффективных способов функциональной коррекции бинокулярных нарушений у детей с содружественным косоглазием продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной страбизмологии.

В связи с современными достижениями в области изучения принципов системной организации пространственного зрения одним из подходов к функциональному лечению содружественного косоглазия является направленная коррекция взаимодействия сенсорного, моторного, проприоцептивного компонентов бинокулярного механизма [1–5].

Известно, что для нормальной работы сенсорного компонента, результатом деятельности которого является бифовеальное слияние, необходимы вергентные движения глаз, обеспечивающие удержание на фовеа обоих глаз проекций наблюдаемого объекта при его смещениях в сагиттальной плоскости (ближе-дальше). При этом аккомодационная система обусловливает постоянную четкость изображения на сетчатке независимо от того, на какой глубине находится фиксируемый объект, меняя оптическую силу одновременно обоих глаз. Для обеспечения четкости изображения приближающегося объекта зрительная система использует триаду механизмов: 1) увеличение преломляющей силы хрусталика; 2) сужение зрачка; 3) конвергентные движения глаз, обеспечивающие возможность фиксации приближающегося объект двумя глазами одновременно [4, 6, 7].

В механизме конвергенции различают несколько компонентов, работающих согласованно: 1) конвергенция произвольная, которую можно развивать благодаря тренировкам; 2) конвергенция проксимальная —

срабатывает при приближении объекта; 3) конвергенция тоническая (базовый тонус конвергенции) — должна совершенствовать и поддерживать параллелизм положения глаз; 4) конвергенция аккомодационная — срабатывает на аккомодационные стимулы; 5) конвергенция фузионная, вызываемая перекрестной диплопией [6, 8].

Существует, таким образом, комплексная система с элементами, взаимодействующими как с аккомодацией, так и с конвергенцией, реализуя аккомодационно-конвергентную синкинезию. Нарушение этих аккомодационно-конвергентных отношений является причиной моторно-сенсорных нарушений работы зрительного анализатора, ведущих к возникновению косоглазия. Например, при гипокоррекции или отсутствии коррекции гиперметропической рефракции избыточное напряжение аккомодации при желании сфокусировать близко расположенный объект на сетчатке глаз автоматически создает условия не только для перенапряжения аккомодационной системы, но и для чрезмерной конвергенции зрительных осей и может привести к развитию сходящегося косоглазия. В противоположном случае — при недокоррекции миопической рефракции — нагрузка на аккомодацию при фиксации близких объектов снижена, что может вести к ослаблению конвергенции и развитию экзофории, в случае ее декомпенсации — к расходящемуся косоглазию. Между тем существуют и атипичные сочетания рефракции и вида косоглазия (сходящееся у пациентов с миопией и расходящееся у пациентов с гиперметропией), но значительно реже и они обусловлены другими причинами, не зависящими от обычных аккомодационно-вергентных отношений [6, 8].

Исходя из принципов аккомодационно-конвергентной синкинезии, рядом авторов рассматривался вопрос о целесообразности применения гиперкоррекции в функциональном лечении содружественного косоглазия и экзофории [9–12]. Между тем многие аспекты данного направления являются в настоящее время недостаточно изученными.

В наших предыдущих работах были представлены результаты исследования остроты зрения, аккомодации и оптимальной оптической коррекции при косоглазии в постоперационном периоде, а также индивидуальные показатели результативности зрительных тренировок под контролем конвергенции [13–15].

Цель данной работы — оценка эффективности применения гиперкоррекции в диагностике и функциональном лечении у детей с содружественным косоглазием.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 166 детей школьного возраста от 7 до 15 (в среднем 9,5 ± 0,3) лет с содружественным косоглазием: 140 детей со сходящимся косоглазием (134 ребенка на фоне гиперметропической рефракции, 6 детей — на фоне миопической) и 26 детей с расходящимся косоглазием (17 детей на фоне миопической рефракции, 9 детей — на фоне гиперметропической). Величина девиации во всех случаях не превышала 10 градусов.

Контрольная группа детей включала 151 ребенка также от 7 до 15 (в среднем 9,4 ± 0,3) лет с аметропией без косоглазия: 110 детей с гиперметропией и 41 ребенка с миопией.

В исследовании использовали таблицы, разработанные в ИППИ РАН, рассчитанные для разных расстояний наблюдения (0,5, 1,0 и 5,0 м). Оптотипами служили знаки Снеллена (tumbling E) в четырех ориентациях. Верхний предел значений для остроты зрения в таблицах составлял 2,0.

В монокулярных условиях определяли оптимальную оптическую коррекцию для каждого глаза, монокулярную остроту зрения каждого глаза и объем абсолютной аккомодации (ОАА) на трех расстояниях (0,5, 1,0 и 5,0 м) от глаз пациента.

Оптимальной оптической коррекцией для каждого используемого в исследовании расстояния считали наименьшую силу отрицательной линзы и наибольшую силу положительной линзы, обеспечивающую максимальную монокулярную остроту зрения.

Объем абсолютной аккомодации для каждого расстояния определяли, добавляя к оптимальной для данного расстояния оптической коррекции последовательно отрицательные и положительные линзы возрастающей силы до потери четкости восприятия оптотипов таблицы, соответствующих остроте зрения 0,7. Разница между максимальной силой положительной линзы и максимальной силой отрицательной линзы характеризовала объем абсолютной аккомодации.

В бинокулярных условиях определяли оптимальную оптическую коррекцию, бинокулярную остроту зрения и объем относительной аккомодации (ООА) под контролем бинокулярного зрительного образа (БЗО) также на трех расстояниях (0,5, 1,0 и 5,0 м) от глаз пациента.

Для измерений на бинариметре использовали прозрачные пластинки с круглыми, обведенными по краю маркером отверстиями диаметром 1,5 см. У правой окружности находилась маркировочная полоска сверху, у левой — снизу. Расстояние между пластинками меняли при помощи винта каретки. Каретку прибора с пластинками устанавливали на расстоянии 15 см от глаз пациента. Задачей пациента было смотреть сквозь отверстия в пластинках вдаль, в то время как врач, плавно меняя расстояние между пластинками, находил такое их положение, при котором у пациента возникало слияние двойных изображений и появлялся БЗО (в виде единой окружности в центре с верхней и нижней маркировочными полосками). Затем пациенту предлагали определить удаленность БЗО по отношению к кольцевому объекту, расположенному на шкале бинариметра за кареткой на расстоянии 50 см от глаз (рис. 1).

После этого находили такое расстояние между пластинками с окружностями (соответственно, такое положение зрительных осей, при котором БЗО

воспринимался пациентом в плоскости кольца). После этого кольцо заменяли таблицей для проверки остроты зрения с 50 см и просили испытуемого называть демонстрируемые исследователем оптотипы, не теряя при этом БЗО, который, в случае нарушения бификсации оптотипов таблицы, распадался на отдельные элементы.

Подобную процедуру повторяли для расстояния измерения 0,5, 1,0 и 5,0 м с таблицами, соответствующими этим расстояниям.

Оптимальной оптической коррекцией в условиях бификсации считали наименьшую силу отрицательных линз, обеспечивающих максимальную бинокулярную остроту зрения и наибольшую силу положительных линз, обеспечивающих максимальную бинокулярную остроту зрения.

Объем относительной аккомодации определяли под контролем БЗО, добавляя к оптимальной оптической коррекции, полученной под контролем БЗО, последовательно отрицательные и положительные линзы возрастающей силы до потери четкости восприятия оптотипов таблицы, соответствующих бинокулярной остроте зрения 0,7.

Функциональное лечение у детей с содружественным косоглазием проводили на бинариметре. Курс лечения, состоявший из 15 занятий продолжительностью 20 минут, включал следующие основные этапы: а) получение феномена двоения; б) устранение функциональной скотомы (если она имеется); в) получение феномена слияния двойных изображений; г) развитие фузионных резервов; д) развитие глубинного зрения [1, 2, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении монокулярных и бинокулярных показателей оптимальной оптической коррекции в группе детей со сходящимся косоглазием на фоне гиперметропии (слабой степени — 107 детей, средней — 16 детей и высокой — 11 детей) было установлено, что максимальная острота зрения в условиях формирования БЗО достигалась при увеличении силы положительных корригирующих линз для каждого глаза по сравнению с оптической силой линз, обеспечивающей максимальную остроту зрения в монокулярных условиях. Такая закономерность наблюдалась у всех пациентов со сходящимся содружественным косоглазием, независимо от степени гиперметропии, на всех трех используемых в исследовании расстояниях от глаз. Величина гиперкоррекции, требующейся для формирования БЗО, составляла в среднем от 2,4 ± 0,06 до 2,8 ± 0,07 D (для разных расстояний от глаз).

Для сравнения проводили аналогичное исследование оптимальной оптической коррекции у 110 детей с гиперметропией (слабой степени — 88 детей, средней — 12 детей и высокой — 10 детей) без косоглазия. Было установлено, что для формирования БЗО на бинариметре этим детям не требовалась гиперкоррекция, а максимальная острота зрения под контролем БЗО при этом достигалась с оптической коррекцией на 0,25–0,5 D слабее, чем в монокулярных условиях (табл. 1).

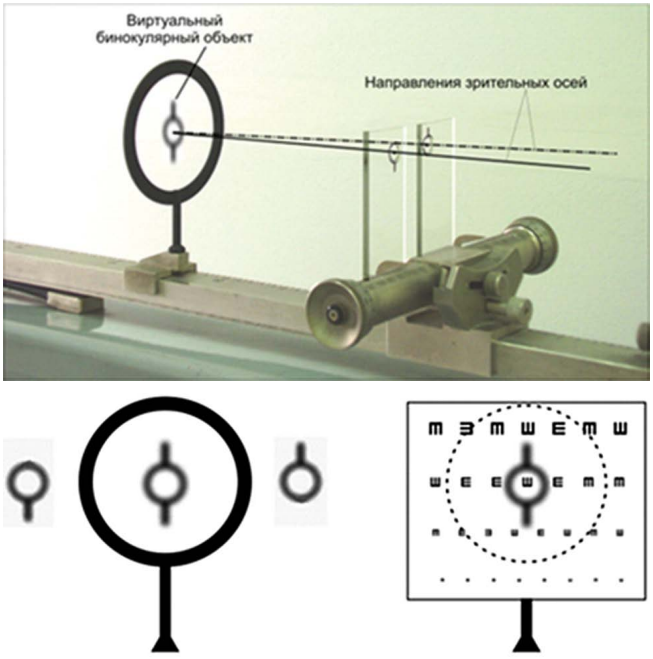


Рис. 1. Схематичное изображение процедуры определения остроты зрения под контролем бинокулярного зрительного образа БЗО

Fig. 1. Schematic image of the procedure for determining visual acuity under the control of binocular visual image BVI

Сравнение показателей детей со сходящимся косоглазием на фоне гиперметропии и детей с гиперметропией без косоглазия демонстрирует их достоверную разницу для всех используемых расстояний от глаз.

Учитывая принцип аккомодационно-конвергентной синкинезии, мы предположили, что причиной данного явления может служить нарушение нормальных соотношений аккомодационного и окуломоторного компонента в работе бинокулярного механизма. Исходя из этого, мы провели корреляционный анализ между величиной девиации и величиной гиперкоррекции, необходимой для успешного формирования БЗО у детей со сходящимся косоглазием (табл. 2).

Результаты анализа коэффициента корреляции Пирсона выявили наличие сильной положительной корреляционной связи между величиной девиации и величиной гиперкоррекции, необходимой для формирования БЗО у детей со сходящимся косоглазием для всех трех расстояний исследования.

Подобную картину мы наблюдали у детей с расходящимся косоглазием на фоне миопии (слабой степени — 11 детей, средней — 4 ребенка и высокой — 2 ребенка). Наиболее благоприятные условия для формирования БЗО создавались при использовании более сильных отрицательных линз, чем в монокулярных условиях. Медианы гиперкоррекции составляли для ЛВГ и для ХВГ Me = 2,5 [Q1 = 2,0; Q3 = 3,0] D на всех трех используемых расстояниях от глаз.

Таблица 1. Средние значения разницы силы оптимальных корригирующих линз под контролем БЗО и в монокулярных условиях у детей со сходящимся косоглазием на фоне гиперметропии и у детей с гиперметропией без косоглазия, $M \pm m$ (D)

Table 1. Average values of the difference in the strength of optimal correcting lenses in monocular conditions and under the control of BVI in children with esotropia in combination with hypermetropia, and in hypermetropic children without strabismus, $M \pm m$ (D)

Глаза Eyes	Расстояния, м Distance, m	Дети со сходящимся косоглазием и гиперметропией (n = 134) Children with esotropia and hypermetropia (n = 134)	Дети с гиперметропией без косоглазия (n = 110) Hypermetropic children without strabismus (n = 110)	Достоверность разницы показателей Reliability of the difference in the parameters
ЛЛВГ BSE	0,5	2,6 ± 0,07	(-)0,3 ± 0,08	t = 32,5, df 242, p < 0,001
	1	2,5 ± 0,06	(-)0,3 ± 0,03	t = 36,6, df 242, p < 0,001
	5	2,4 ± 0,06	(-)0,5 ± 0,02	t = 40,3, df 242, p < 0,001
ХВГ WSE	0,5	2,8 ± 0,07	(-)0,3 ± 0,05	t = 35,3, df 242, p < 0,001
	1	2,6 ± 0,07	(-)0,3 ± 0,04	t = 39,4, df 242, p < 0,001
	5	2,4 ± 0,06	(-)0,5 ± 0,02	t = 40,3, df 242, p < 0,001

Примечание: ЛВГ — лучше видящий глаз, ХВГ — хуже видящий глаз, t — критерий Стьюдента для связанных выборок, df — степени свободы, p — статистическая значимость.
Note: BSE — better seeing eye, WSE — worse seeing eye, t — the criterion of Student for related samples, df — the degree of freedom, p — statistical significance.

Таблица 2. Корреляционная связь между величиной девиации и величиной гиперкоррекции, необходимой для формирования БЗО у детей со сходящимся косоглазием на фоне гиперметропической рефракции

Table 2. Correlation between the amount of deviation and the amount of hypercorrection necessary for the formation of BVI in children with esotropia and hypermetropic refraction

Глаза Eyes	Расстояния, м / Distances, m		
	0,5	1	5
ЛВГ (n = 134) / BSE (n = 134)	r = 0,91, df 132, p < 0,001	r = 0,87, df 132, p < 0,001	r = 0,85, df 132, p < 0,001
ХВГ (n = 134) / WSE (n = 134)	r = 0,88, df 132, p < 0,001	r = 0,87, df 132, p < 0,001	r = 0,85, df 132, p < 0,001

Примечание: ЛВГ — лучше видящий глаз, ХВГ — хуже видящий глаз, r — коэффициент корреляции Пирсона, df — степени свободы, p — статистическая значимость.
Note: BSE — better seeing eye, WSE — worse seeing eye, r — the Pearson correlation coefficient, df — the degrees of freedom, p — statistical significance.

Таблица 3. Корреляционная связь между величиной девиации и величиной гиперкоррекции, необходимой для формирования БЗО у детей с расходящимся косоглазием на фоне миопической рефракции

Table 3. Correlation between the amount of deviation and the amount of hypercorrection necessary for the formation of BVI in children with exotropia and myopic refraction

Глаза Eyes	Расстояния, м / Distances, m		
	0,5	1	5
ЛВГ (n = 17) / BSE (n = 17)	r = 0,95, df 15, p < 0,001	r = 0,92, df 15, p < 0,001	r = 0,8, df 15, p < 0,001
ХВГ (n = 17) / WSE (n = 17)	r = 0,87, df 15, p < 0,001	r = 0,85, df 15, p < 0,001	r = 0,84, df 15, p < 0,001

Примечание: ЛВГ — лучше видящий глаз, ХВГ — хуже видящий глаз, r — коэффициент корреляции Спирмена, df — степени свободы, p — статистическая значимость.
Note: BSE — better seeing eye, WSE — worse seeing eye, r — the Pearson correlation coefficient, df — the degrees of freedom, p — statistical significance.

Для сравнения было проведено аналогичное исследование у 41 ребенка с миопией (слабой степени — 20 детей, средней — 15 детей и высокой — 5 детей). У большинства детей с миопией без косоглазия более благоприятные условия для максимальной остроты зрения под контролем БЗО создавались при уменьшении силы отрицательных линз на 0,5 D по сравнению с монокулярными показателями — Me = –0,5 [Q1 = 0; Q3 = –0,5] D для ЛВГ и для ХВГ на всех расстояниях от глаз (0,5, 1,0 и 5,0 м). При сравнении показателей у детей с расходящимся косоглазием на фоне миопии и у детей с миопией без косоглазия выявлялась достоверная разница (z = 6,2, p < 0,001 по критерию Манна — Уитни для ЛВГ и для ХВГ) на всех используемых расстояниях от глаз.

В группе детей с расходящимся косоглазием также была выявлена сильная положительная корреляционная связь между величиной девиации и величиной гиперкоррекции, необходимой для формирования БЗО на всех используемых расстояниях от глаз (табл. 3).

У большинства детей с «несоответствующей» рефракцией (миопической при сходящемся косоглазии и гиперметропической — при расходящемся) сила корригирующих стекол, при которой БЗО легче возникал и лучше удерживался, зависела от вида косоглазия.

Среди детей со сходящимся косоглазием на фоне миопии требовались на 2,0–2,5 D менее сильные, чем для монокулярных условий, отрицательные линзы, а двум детям (с миопией слабой степени) — даже положительные линзы силой 0,75–1,0 D для расстояния 0,5 м. На других расстояниях формирование БЗО у них происходило легче при уменьшении силы отрицательных линз на 1,0–1,5 D по сравнению с монокулярными показателями.

У шести детей с расходящимся косоглазием на фоне гиперметропии наиболее благоприятные

условия для возникновения и удержания БЗО создавались за счет уменьшения силы положительных корригирующих линз на 1,5–2,0 D по сравнению с монокулярными измерениями. Только для трех пациентов (с гиперметропическим астигматизмом) требовалась полная коррекция гиперметропии в бинокулярных условиях, соответствующая монокулярным показателям.

Учитывая результаты, полученные на диагностическом этапе работы, мы использовали гиперкоррекцию у детей с косоглазием на фоне «соответствующей» рефракции и гипокоррекцию у детей с косоглазием на фоне «несоответствующей» рефракции с целью создания наиболее благоприятных условий для формирования БЗО на первых этапах занятий на бинариметре. В ходе лечения, направленного на коррекцию взаимоотношений всех компонентов бинокулярного зрения, у всех пациентов удалось постепенно снизить величину гиперкоррекции и добиться устойчивого БЗО при использовании оптики, соответствующей монокулярным показателям. Это отражало прежде всего процесс нормализации взаимодействия аккомодационного и окуломоторного механизма.

Индикаторами положительного влияния проводимого функционального лечения у всех детей с косоглазием являлись улучшение состояния бинокулярного зрения, увеличение фузионных резервов, улучшение аккомодационной способности, повышение бинокулярной и монокулярной остроты зрения.

Динамика объема абсолютной аккомодации (ОАА) для лучше видящего глаза (ЛВГ) и для хуже видящего глаза (ХВГ) и объема относительной аккомодации под контролем БЗО (ООА) в результате лечения на бинариметре представлена в таблице 4.

Анализируя представленные данные, нужно отметить, что у детей до лечения ОАА был снижен, а ООА составлял всего 1,5 ± 0,05 D для расстояния 1 м от глаз и был еще меньше для расстояния 0,5 и 5 м. В результате лечения на бинариметре наблюдали достоверное увеличение ОАА и ООА для всех используемых расстояний. При этом увеличение ОАА и ООА для расстояния 1 м от глаз было более значительным, чем для расстояния 5 и 0,5 м от глаз (табл. 5).

При анализе остроты зрения у детей с косоглазием нужно отметить достоверное повышение средних значений как монокулярной, так и бинокулярной остроты зрения после лечения на бинариметре на всех расстояниях исследования (табл. 6).

При сравнении остроты зрения для разных расстояний от глаз установлено, что наиболее высокая острота зрения (как монокулярная, так и бинокулярная) наблюдалась при исследовании на расстоянии 1 м от глаз как до, так и после лечения (табл. 7).

Кроме того, о положительной динамике свидетельствовало улучшение состояния бинокулярного и стереозрения. Количество пациентов с бинокулярным характером зрения увеличилось после лечения с 84 (50,6 %) до 135 (81,3 %) в общей группе. Количество детей с наличием стереозрения по Fly-тесту увеличилось с 19 (11,5 %) до 121 (72,9 %), а при исследовании по Lang-тесту стереозрение появилось у 20 (12,1 %) детей.

Фузионные резервы в результате лечения увеличились примерно в два раза: положительные с 4,2 ± 0,3 до 8,1 ± 0,3 градуса ($p < 0,001$); отрицательные с 2,3 ± 0,1 до 4,7 ± 0,1 градуса ($p < 0,001$).

Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности использования гиперкоррекции в системе функционального лечения с целью стимуляции работы бинокулярных механизмов у пациентов с содружественным косоглазием на фоне «соответствующей» рефракции, что согласуется с наблюдениями других авторов,

Таблица 4. Средние значения ОАА (для ЛВГ и для ХВГ) и ООА (под контролем БЗО) аккомодации до и после лечения на бинариметре пациентов с косоглазием при исследовании на разных расстояниях от глаз

Table 4. Average values of the volume of absolute accommodation of OAA and OOA (under the control of BVI) accommodation before and after treatment on the binarimeter of patients with strabismus in the study at different distances from the eyes

Расстояния, м Distances, m	Условия исследования Conditions of the study	До лечения, $M \pm m$ Before treatment, $M \pm m$	После лечения, $M \pm m$ After treatment, $M \pm m$	Достоверность разницы объема аккомодации до и после лечения Reliability of the difference in the value of accommodation before and after treatment
0,5	ОАА ЛВГ (n = 166) / AA of the BSE (n = 166)	4,3 ± 0,1	5,5 ± 0,1	t = 10,4, df 165, $p < 0,001$
	ОАА ХВГ (n = 166) / AA of the WSE (n = 166)	2,2 ± 0,07	4,55 ± 0,08	t = 20,1, df 165, $p < 0,001$
	ООА (n = 166) / RA (n = 166)	1,1 ± 0,05	3,1 ± 0,08	t = 21,8, df 165, $p < 0,001$
1	ОАА ЛВГ (n = 166) / AA of the BSE (n = 166)	5,5 ± 0,1	6,3 ± 0,08	t = 8,8, df 165, $p < 0,001$
	ОАА ХВГ (n = 166) / AA of the WSE (n = 166)	2,4 ± 0,08	5,1 ± 0,1	t = 20,9, df 165, $p < 0,001$
	ООА (n = 166) / RA (n = 166)	1,5 ± 0,05	3,7 ± 0,09	t = 20,6, df 165, $p < 0,001$
5	ОАА ЛВГ (n = 166) / AA of the BSE (n = 166)	4,3 ± 0,1	5,5 ± 0,1	t = 10,6, df 165, $p < 0,001$
	ОАА ХВГ (n = 166) / AA of the WSE (n = 166)	2,3 ± 0,07	4,4 ± 0,08	t = 19,8, df 165, $p < 0,001$
	ООА (n = 166) / RA (n = 166)	1,2 ± 0,05	3,1 ± 0,08	t = 21,7, df 165, $p < 0,001$

Примечание: ЛВГ — лучше видящий глаз, ХВГ — хуже видящий глаз, ОАА — объем абсолютной аккомодации, ООА — объем относительной аккомодации, t — критерий Стьюдента для связанных выборок, df — степени свободы, p — уровень статистической значимости.
Note: BSE — better seeing eye, WSE — worse seeing eye, AA — absolute accommodation, RA — relative accommodation, t — the criterion of Student for related samples, df — the degree of freedom, p — the level of statistical significance.

Таблица 5. Статистическая значимость разницы ОАА (для ЛВГ и для ХВГ) и ООА (под контролем БЗО) при сравнении показателей исследования на разных расстояниях от глаз до и после лечения на бинариметре детей с косоглазием

Table 5. Statistical significance of the difference between AA and RA (under the control of BVI) when comparing the study parameters at different distances from the eyes before and after treatment on the binarimeter of children with strabismus

Условия исследования Conditions of the study		Сравниваемые пары значений / Value pairs to compare		
		5–1 м / 5–1 m	5–0,5 м / 5–0,5 m	1–0,5 м / 1–0,5 m
ОАА ЛВГ (n = 166) AA of the BSE (n = 166)	До лечения / Before treatment	t = 11,5, df 165, p < 0,001	t = 0,8, df 165, p = 0,42	t = 11,2, df 165, p < 0,001
	После лечения / After treatment	t = 12,3, df 165, p < 0,001	t = 1, df 165, p = 0,32	t = 12,4, df 165, p < 0,001
ОАА ХВГ (n = 166) AA of the WSE (n = 166)	До лечения / Before treatment	t = 2,2, df 165, p = 0,035	t = 1, df 165, p = 0,32	t = 1,9, df 165, p = 0,052
	После лечения / After treatment	t = 7,4, df 165, p < 0,001	t = 1, df 165, p = 0,32	t = 7,2, df 165, p < 0,001
ООА (n = 166) RA (n = 166)	До лечения / Before treatment	t = 5,5, df 165, p < 0,001	t = 1, df 165, p = 0,32	t = 5,4, df 165, p < 0,001
	После лечения / After treatment	t = 7,5, df 165, p < 0,001	t = 1, df 165, p = 0,32	t = 7,4, df 165, p < 0,001

Примечание: ЛВГ — лучше видящий глаз, ХВГ — хуже видящий глаз, ОАА — объем абсолютной аккомодации, ООА — объем относительной аккомодации, t — критерий Стьюдента для связанных выборок, df — степени свободы, p — уровень статистической значимости.
Note: BSE — better seeing eye, WSE — worse seeing eye, AA — absolute accommodation, RA — relative accommodation, t — the criterion of Student for related samples, df — the degree of freedom, p — the level of statistical significance.

Таблица 6. Статистическая значимость разницы остроты зрения до и после лечения на бинариметре у детей с косоглазием при исследовании в монокулярных и бинокулярных условиях на разных расстояниях от глаз

Table 6. Statistical significance of the difference in visual acuity before and after treatment on a binarimeter of children with strabismus in the study under monocular and binocular conditions at different distances from the eyes

Расстояния, м Distances, m	Условия исследования Conditions of the study	До лечения, $M \pm m$ Before treatment, $M \pm m$	После лечения, $M \pm m$ After treatment, $M \pm m$	Достоверность разницы остроты зрения до и после лечения Reliability of the difference in visual acuity before and after treatment
0,5	Острота зрения ЛВГ (n = 166) / Vis BSE (n = 166)	0,8 ± 0,02	0,96 ± 0,02	t = 13,39, df 165, p < 0,001
	Острота зрения ХВГ (n = 166) / Vis WSE (n = 166)	0,7 ± 0,03	0,82 ± 0,02	t = 15,41, df 165, p < 0,001
	Острота зрения бинокулярная (n = 166) / Vis binocular (n = 166)	0,78 ± 0,01	1,0 ± 0,02	t = 19,56, df 165, p < 0,001
1	Острота зрения ЛВГ (n = 166) / Vis BSE (n = 166)	0,9 ± 0,02	1,1 ± 0,03	t = 12,10, df 165, p < 0,001
	Острота зрения ХВГ (n = 166) / Vis WSE (n = 166)	0,74 ± 0,02	0,9 ± 0,02	t = 13,75, df 165, p < 0,001
	Острота зрения бинокулярная (n = 166) / Vis binocular (n = 166)	0,85 ± 0,02	1,2 ± 0,02	t = 18,22, df 165, p < 0,001
5	Острота зрения ЛВГ (n = 166) / Vis BSE (n = 166)	0,85 ± 0,02	1,0 ± 0,02	t = 13,83, df 165, p < 0,001
	Острота зрения ХВГ (n = 166) / Vis WSE (n = 166)	0,73 ± 0,02	0,84 ± 0,02	t = 11,58, df 165, p < 0,001
	Острота зрения бинокулярная (n = 166) / Vis binocular (n = 166)	0,81 ± 0,02	1,1 ± 0,02	t = 16,93, df 165, p < 0,001

Примечание: ЛВГ — лучше видящий глаз, ХВГ — хуже видящий глаз, t — критерий Стьюдента для связанных выборок, df — степени свободы, p — уровень статистической значимости.
Note: BSE — better seeing eye, WSE — worse seeing eye, t — the criterion of Student for related samples, df — the degree of freedom, p — the level of statistical significance.

Таблица 7. Различия показателей остроты зрения на разных расстояниях от глаз до и после лечения на бинариметре у детей с косоглазием

Table 7. Differences in visual acuity at different distances from the eyes before and after treatment on the binarimeter of children with strabismus

Условия исследования Conditions of the study		Сравниваемые пары значений / Value pairs to compare		
		5–1 м / 5–1 m	5–0,5 м / 5–0,5 m	1–0,5 м / 1–0,5 m
Острота зрения ЛВГ (n = 166) Vis BSE (n = 166)	До лечения / Before treatment	t = 6,1, df 165, p < 0,001	t = 6,0, df 165, p < 0,001	t = 8,0, df 165, p < 0,001
	После лечения / After treatment	t = 8,7, df 165, p < 0,001	t = 3,6, df 165, p = 0,001	t = 8,05, df 165, p < 0,001
Острота зрения ХВГ (n = 166) Vis WSE (n = 166)	До лечения / Before treatment	t = 3,4, df 165, p = 0,001	t = 4,4, df 165, p < 0,001	t = 5,6, df 165, p < 0,001
	После лечения / After treatment	t = 7,4, df 165, p < 0,001	t = 3,4, df 165, p = 0,001	t = 7,7, df 165, p < 0,001
Острота зрения бинокулярная (n = 166) Vis binocular (n = 166)	До лечения / Before treatment	t = 5,2, df 165, p < 0,001	t = 6,3, df 165, p < 0,001	t = 8,6, df 165, p < 0,001
	После лечения / After treatment	t = 8,3, df 165, p < 0,001	t = 4,1, df 165, p < 0,001	t = 10,7, df 165, p < 0,001

Примечание: ЛВГ — лучше видящий глаз, ХВГ — хуже видящий глаз, t — критерий Стьюдента для связанных выборок, df — степени свободы, p — уровень статистической значимости.
Note: BSE — better seeing eye, WSE — worse seeing eye, t — the criterion of Student for related samples, df — the degree of freedom, and p — the level of statistical significance.

проводивших исследования в этой области. Известен опыт успешного применения сильной гиперкоррекции положительными линзами, создающими «размытость» сетчаточных изображений, облегчающую фузирование [12]. Между тем использование гиперкоррекции отрицательными линзами у пациентов с расходящимся косоглазием или экзофорией на фоне миопической рефракции остается дискуссионной темой. Это связано прежде всего с опасениями, что гиперкоррекция отрицательными линзами может провоцировать прогрессирование миопии и вызывать астенопические явления при перенапряжении аккомодации. Тем не менее в некоторых публикациях приводятся результаты длительного наблюдения за пациентами с непостоянным расходящимся косоглазием на фоне миопической рефракции, в лечении которых использовали гиперкоррекцию отрицательными линзами. Авторы указывали, что гиперкоррекция не являлась определяющим фактором возникновения или прогрессирования миопии у этих пациентов. При этом отмечен положительный эффект от использования гиперкоррекции и отсутствие астенопических явлений [10, 11, 16].

В нашей работе мы использовали гиперкоррекцию на первых этапах лечения только в процессе зрительных тренировок с целью создания наиболее благоприятных условий для взаимодействия всех компонентов бинокулярного механизма и развития фузионной способности. Это позволяло добиться положительного результата в отсутствие риска перенапряжения аккомодации и прогрессирования миопии (рис. 2).

Целесообразность использования гипокоррекции на начальных этапах зрительных тренировок у пациентов с косоглазием на фоне «несоответствующей» рефракции также согласуется с принципами аккомодационно-конвергентной синкинезии и свидетельствует о необходимости персонифицированного подхода к выбору оптимальной оптической коррекции при лечении содружественного косоглазия.

Кроме того, нужно отметить наблюдаемые нами у всех детей с косоглазием более высокие показатели аккомодации и остроты зрения для расстояния 1 м от глаз, чем для расстояния 0,5 и 5 м как до, так и после лечения. Полученные результаты согласуются с данными некоторых публикаций о наличии пика остроты зрения на расстоянии 1 м от глаз. Предлагаемыми объяснениями этого феномена являются: благоприятное состояние тонической аккомодации и минимальные амплитуды микросаккад при фиксации объекта на этом расстоянии; специфика конвергенции, обусловленная несовпадением зрительных и оптических осей глаз; зависимость оптических аберраций от состояния аккомодации [8, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показана целесообразность и эффективность использования гиперкоррекции у детей с содружественным косоглазием на фоне «соответствующей» рефракции для формирования БЗО на бинариметре.

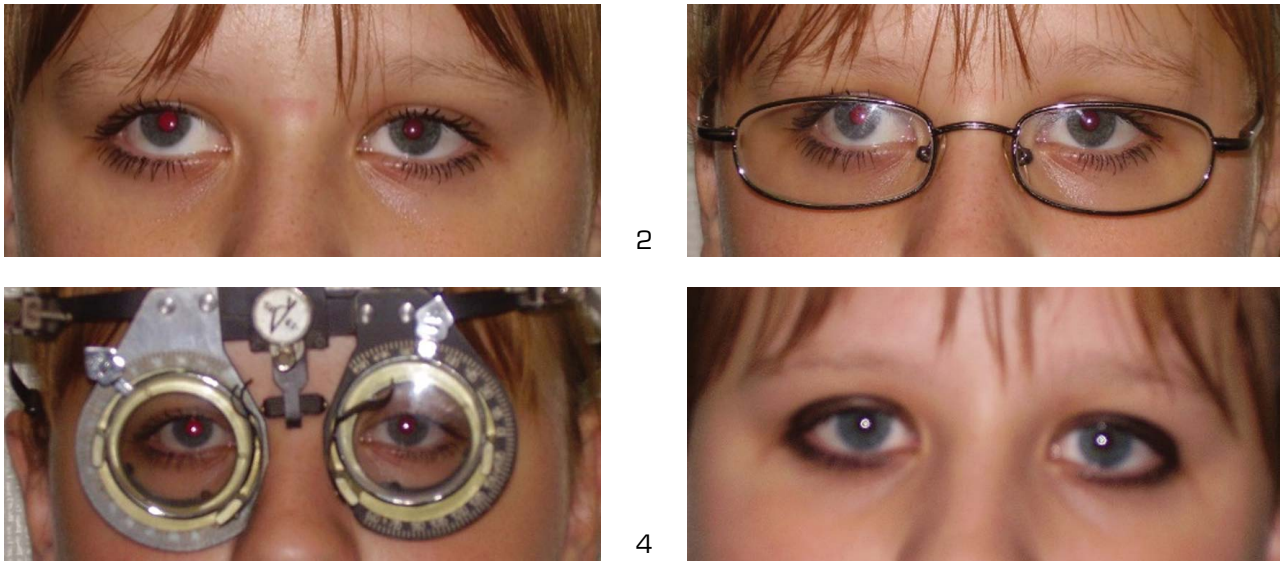


Рис. 2. Пациентка 15 лет. DS: Оперированное расходящееся с вертикальным компонентом содружественное косоглазие OD. Миопия слабой степени обоих глаз.
Рефрактометрия под циклоплегией: OD sph (-)2,5 D / OS sph (-)2,0 D.
Положения глаз: 1) без коррекции; 2) в своих очках OD sph (-)2,0 D / OS sph (-)1,5 D; 3) с коррекцией OD sph (-)4,5 D / OS sph (-)4,0 D; 4) после курса занятий на бинариметре в мягких контактных линзах OD sph (-)1,75 D / OS sph (-)1,25 D

Fig. 2. 15-year-old patient. DS: Operated exotropia of the OD. Weak myopia in both eyes.
Refractometry under cycloplegia: OD sph (-)2.5 D / OS sph (-)2.0 D.
The position of the eyes: 1) without correction; 2) in their glasses OD sph (-)2.0 D / OS sph (-) 1.5 D; 3) with correction OD sph (-)4,5 D / OS sph (-)4,0 D; 4) after a course of training on a binarimeter in soft contact lenses OD sph (-)1,75 D / OS sph (-)1,25 D

При этом величина гиперкоррекции имеет прямую зависимость от величины девиации, что согласуется с принципами аккомодационно-конвергентной синкинезии. У детей с содружественным косоглазием на фоне «несоответствующей» рефракции более благоприятные условия для формирования БЗО, напротив, создаются при использовании гипокоррекции. Результатом функционального лечения на бинариметре с индивидуальным подбором оптимальной оптики для проведения упражнений является улучшение показателей аккомодации, бинокулярного и стереозрения, увеличение фузионных резервов, повышение остроты зрения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рычкова С.И. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций; анализ полученных результатов, написание текста;
Лихванцева В.Г. — концепция исследования; анализ полученных результатов, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кащенко Т.П., Соловьева В.В., Рабичев И.Э. Исследование бинокулярного зрения методом бинариметрии. *Вестник офтальмологии*. 1991;6:34–36. [Kaschenko T.P., Solovieva V.V. The study of binocular vision conducted using the binarimetry method. Annales of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 1991;6:34–36 (In Russ.)].
2. Rabitchev I. Etude du processus de la reeducation de la fonction binoculaire chez les strabiques au cours de L'entrainement d'adaption. *J. Fr. Orthoptique*. 1995;27:37–42.
3. Buehren T., Collins M.J. Accomodation stimulus-response function and retinal image quality. *Vision Research*. 2006;46(10):1633–1645. DOI: 10.1016/j.visres.2005.06.009
4. Ticho B.H. Strabismus. *Pediatric Clinic of North America*. 2003;50(1):173–188. DOI: 10.1016/s0031-3955(02)00108-6
5. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г Взаимоотношения монокулярного и бинокулярного механизмов пространственного восприятия до и после функционального лечения у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией. *Офтальмохирургия*. 2019;4:42–49. [Rychkova S.I., Likhvantseva V.G. The relationship of monocular and binocular mechanisms of spatial perception before and after functional treatment in children with postoperative residual microdeviation. Fyodorov journal of ophthalmic surgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2019;4:42–49 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-4-42-49
6. Кащенко Т.П., Корнюшина Т.А., Шаповалова С.Л. Состояние аккомодационной способности, бинокулярных функций и их взаимодействие при содружественных формах косоглазия. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2008;1:30–32.. [Kaschenko T.P., Kornushina T.A., Shapovalova S.L. State of accommodation capacity, binocular functions and their interaction in friendly forms of strabismus. Russian pediatric ophthalmology = *Rossiiskya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2008;1:30–32. (In Russ.)].
7. Корнюшина Т.А. Особенности изменения аккомодации у детей с различными видами рефракции под воздействием зрительных нагрузок. *Российская детская офтальмология*. 2014;2:26–33. [Kornushina T.A. Characteristics of accommodation changes in children with different types of refraction under the influence of visual loads. Russian children's ophthalmology = *Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya*. 2014;2:26–33 (In Russ.)].
8. Barnhardt C., Cotter S.A., Mitchell G.L. Symptoms in children with convergence insufficiency: before and after treatment. *Optom. Vis Sci.* 2012;89:1512.
9. Caltrider N., Jampolsky A. Overcorrecting minus lens therapy for treatment of intermittent Exotropia. *J. Ophthalmology*. 1983;90(10):1160–1165. DOI: 10.1016/s0161-6420(83)34412-2
10. Kushner B.J. Does overcorrecting minus lens therapy for intermittent exotropia cause myopia? *Archives of ophthalmology*. 1999;117(5):638–639. DOI: 10.1001/archopht.117.5.638
11. Bayramlar H., Gurturk A.Y., Sari U., Karadag R. Overcorrecting minus lens therapy in patients with intermittent exotropia: should it be the first therapeutic choice? *International ophthalmology*. 2017;37(2):385–390. DOI: 10.1007/s10792-016-0273-9
12. Рабичев И.Э., Котов А.В. Мотивационный фактор в функциональном взаимодействии аккомодации и вергенции при лечении косоглазия. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2019;9:23–28. [Rabitchev I.E., Kotov A.V. Motivational factor in functional interaction between accommodation and vergence during strabismus treatment. Medical & pharmaceutical journal "Pulse" = *Medico-farmazevticheskii journal "Pulse"*. 2019;9:23–28 (In Russ.)]. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-23-28
13. Рычкова С.И., Рожкова Г.И. Острота зрения, аккомодация и оптимальная оптическая коррекция при косоглазии в постоперационном периоде. *Сенсорные системы*. 2009;1:24–39. [Rychkova S.I., Rozhkova G.I. Postoperative visual acuity, accommodation and optimal optical correction in squint patients. Sensory systems = *Sensornye systemy*. 2009;1:24–39 (In Russ.)].
14. Рожкова Г.И., Рычкова С.И., Грачева М.А. Индивидуальная оптимизация функциональной коррекции нарушенного бинокулярного зрения. *Сенсорные системы*. 2015;4:341–353. [Rozhkova G.I., Rychkova S.I., Grachtva M.A. Individual optimization of functional treatment in the cases of impaired binocular vision. Sensory systems = *Sensornye systemy*. 2015;4:341–353 (In Russ.)].
15. Рычкова С.И., Грачева М.А., Тахчиди Х.П. Индивидуальные показатели результативности тренировок аккомодации в условиях контроля конвергенции у пациентов с миопией и гиперметропией. *Сенсорные системы*. 2016;1:42–52. [Rychkova S.I., Gracheva M.A., Tahchidi H.P. Individual data on visual acuity and accommodation after training of accommodation under control of convergence in patients with myopia and hypermetropia. Sensory systems = *Sensornye systemy*. 2016;1:42–52 (In Russ.)].
16. Rowe F.J., Noonan C.P., Freeman G. Intervention for intermittent distance exotropia with overcorrecting minus lenses. Eye. 2009;23:320–325. DOI: 10.1038/sj.eye.6703057

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук
Рычкова Светлана Игоревна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии зрения
Большой Каретный пер., 19, Москва, 127051, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6764-8950

ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems
Rychkova Svetlana I.
PhD, ophthalmologist, leading researcher of the physiology vision laboratory
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6764-8950

Federal biophysical center named after A.I. Burnazyan
Academy of postgraduate education
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-451-458

поступила 24.04.19
was received 24.04.19

Особенности состояния переднего отрезка глазного яблока у детей с 5-й рубцовой стадией ретинопатии недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии





А.В. Терещенко И.Г. Трифаненкова Е.В. Ерохина

Калужский филиал ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. С. Федорова, 5, г. Калуга, 248007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):451–458**

Цель — изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у детей с 5-й стадией ретинопатии недоношенных (РН) в рубцовом периоде с помощью метода ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии переднего сегмента и оценка возможности использования полученных данных для оптимизации хирургического лечения РН. **Пациенты и методы.** За период 2015–2018 гг. в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» проходили обследование и лечение 68 детей (118 глаз) с 5-й рубцовой стадией РН. Срок гестации при рождении варьировал от 24 до 31 недели, масса тела при рождении — от 630 до 1600 г. Возраст на момент обследования составил от 5 до 15 месяцев. Всем детям было проведено углубленное диагностическое обследование, включавшее биометрию, тонометрию, ультразвуковое офтальмосканирование в В-режиме, а также УБМ и ОКТ переднего отрезка глазного яблока. **Результаты.** По данным УБМ выявлены выраженные нарушения анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза, сопровождающиеся, в свою очередь, изменением физиологических значений линейных и угловых параметров. Уменьшению глубины передней камеры соответствовало парадоксальное увеличение дистанции «трабекула — радужка» и «трабекула — цилиарные отростки», а также глубины задней камеры. Наблюдалось увеличение толщины цилиарного тела, вызванное наличием тракционного компонента, нарастающего с прогрессированием заболевания и значительно выраженного при 5-й стадии заболевания. Определены протяженность фиксации ретролентальных помутнений к задней капсуле хрусталика, наличие кистозных полостей и складок сетчатки на периферии, тракционной отслойки цилиарного тела. ОКТ переднего сегмента глаза проводили при наличии иридокорнеального контакта с целью уточнения его протяженности. В результате комплексная детальная оценка позволила уточнить или отвергнуть выявленные при помощи УБМ характеристики, а также определить этапность и разработать индивидуальный план операции в каждом конкретном случае. **Заключение.** Использование комплексного диагностического обследования, включающего УБМ и ОКТ переднего отрезка глаза, у пациентов с 5-й рубцовой стадией РН позволяет оптимизировать тактику хирургического лечения далеко зашедших стадий заболевания.

Ключевые слова: передний отрезок глаза, ретинопатия недоношенных, 5-я рубцовая стадия, ультразвуковая биомикроскопия, оптическая когерентная томография.

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Ерохина Е.В. Особенности состояния переднего отрезка глазного яблока у детей с 5-й рубцовой стадией ретинопатии недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии. *Офтальмология.* 2020;17(3):451–458. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-451-458

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Features of the Anterior Segment of the Eyeball in Children with 5 Cicatricial Retinopathy of Prematurity According to Ultrasound Biomicroscopy and Optical Coherent Tomography

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, E.V. Yerokhina
The Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):451–458**

Purpose: to study the features of the anatomical and topographic relationships of the eye's anterior segment structures in children with stage 5 ROP in the cicatricial period with the method of ultrasound biomicroscopy and optical coherent tomography of the anterior segment and to evaluate the possibility of using the data to optimize the surgical treatment of ROP. **Patients and methods.** For the period 2015–2018 in the Kaluga branch of the Fyodorov Eye Microsurgery, 68 children (118 eyes) with 5 cicatricial ROP stages were examined and treated. Gestational age at birth varied from 24 to 31 weeks, body weight at birth — from 630 to 1600 grams. Age at the time of the survey ranged from 5 to 15 months. All children underwent the complex diagnostic examination, which included biometrics, tonometry, ultrasound ophthalmoscanning in B-mode, as well as UBM and OCT of the anterior segment of the eyeball. The extent of fixation of retrolental opacities to the posterior lens capsule, the presence of cystic cavities and retinal folds at the periphery, traction detachment of the ciliary body were determined. OCT of the eye anterior segment was performed in the presence of iridocorneal contact in order to clarify its length. As a result, a comprehensive detailed assessment made it possible to clarify or reject the characteristics identified by UBM, as well as determine the phasing and develop an individual plan of the operation in each case. **Conclusion.** The use of complex diagnostic examinations, including UBM and OCT of the eye anterior segment in patients with 5 cicatricial PH stages, allows to optimize the tactics of surgical treatment in the advanced stages of the disease.

Keywords: anterior segment of the eye, retinopathy of prematurity, 5th cicatricial stage, ultrasound biomicroscopy, optical coherence tomography

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yerokhina E.V. Features of the Anterior Segment of the Eyeball in Children with 5 Cicatricial Retinopathy of Prematurity According to Ultrasound Biomicroscopy and Optical Coherent Tomographyhy. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):451–458. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-451-458

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

There is no conflict of interests

Последнее десятилетие характеризуется серьезным качественным скачком в решении проблемы ретинопатии недоношенных (РН) благодаря масштабным научным исследованиям, приведшим к модернизации методов выхаживания недоношенных детей и значительным достижениям в диагностике и лечении РН. Тем не менее РН остается одной из ведущих причин детской слепоты из-за постоянно возрастающего числа преждевременных родов. По данным IV Всемирного конгресса по ретинопатии недоношенных (Мексика, 2017) в мире ежегодно рождается 15 миллионов недоношенных детей.

Несмотря на то что основное внимание в отечественной и зарубежной литературе абсолютно правомерно уделено вопросам мониторинга и лечения ранних активных форм РН как потенциально значимых для формирования наилучшего анатомического и функционального результата [1–4], по-прежнему в своей практике офтальмологи встречаются с далеко зашедшими стадиями заболевания (4б, 5-я стадия) [5, 6]. При их развитии формируются структурные изменения не только задних отделов глаза, но и существенно изменяется анатомия переднего отрезка. При этом стандартные методы исследования зачастую не позволяют в полной мере оценить характер и степень патологических изменений структур переднего сегмента глаза.

В настоящее время серьезно расширился спектр диагностических методик исследования за счет таких высокоинформативных, как ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) и оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза, позволяющих качественно оценить взаимоотношения структур переднего отрезка у взрослого человека при патологии роговицы, глаукоме, травме глаза [7–9].

Однако до настоящего времени не уделено достаточного внимания использованию данных методик диагностического исследования при РН, в том числе при далеко зашедших стадиях. В литературе найдены единичные сообщения об исследовании структур угла передней камеры методом УБМ в аспекте развития острого приступа глаукомы при рубцовых формах РН [10]. Не обнаружено сообщений об исследовании параметров, линейных размеров и анатомических особенностей роговицы, угла передней камеры, положения иридохрусталиковой диафрагмы.

В связи с этим **целью** данной публикации является изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у детей с 5-й стадией РН в рубцовом периоде заболевания с помощью метода ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза, а также

оценка возможности использования полученных данных для оптимизации хирургического лечения РН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период 2015–2018 гг. в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» проходили обследование и лечение 68 детей (118 глаз) с 5-й рубцовой стадией РН. У 50 детей 5-я стадия заболевания была диагностирована на обоих глазах, у 18 — парный глаз имел меньшую степень тяжести РН (от 2-й до 4-й рубцовой стадии). Срок гестации при рождении варьировал от 24 до 31 недели, масса тела при рождении — от 630 до 1600 г. Возраст на момент обследования составлял от 5 до 15 месяцев.

Всем детям было проведено углубленное диагностическое обследование, включавшее биометрию, тонометрию, ультразвуковое офтальмосканирование в В-режиме, а также УБМ и ОКТ переднего отрезка глазного яблока.

Обследование выполняли после получения от родителей информированного добровольного согласия на проведение диагностического исследования. Все манипуляции осуществляли под ингаляционно-масочным севофлюрановым наркозом под контролем анестезиолога.

УБМ проводили с помощью прибора Paradigm P-60 (Humphrey, США) с частотой датчика 50 МГц, осевым и поперечным разрешением, а также фокусным расстоянием 50 мкм и глубиной сканирования 5 мм. ОКТ переднего отрезка осуществляли с помощью спектрального оптического когерентного томографа RTVue XR Avanti (Optovue, США) с использованием роговичного модуля.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные комплексные исследования выявили тотальную отслойку сетчатки и фиброз стекловидного тела, а также грубые структурные нарушения в переднем отрезке глаза у всех 68 детей.

Так, при проведении УБМ практически у всех обследованных пациентов (105 глаз, 89 %) наблюдалось смещение иридохрусталиковой диафрагмы кпереди, что, в свою очередь, сопровождалось значительным уменьшением глубины передней камеры (0,85 ± 1,32 мм). Во всех случаях выявлялось увеличение толщины хрусталика (4,72 ± 1,23 мм), который приобретал шаровидную форму (рис. 1). Толщина радужки в прикорневой зоне и в проекции зрачка у всех пациентов была резко уменьшена за счет грубых дистрофических изменений сосудистого тракта глаза и составляла 0,16 ± 0,02 и 0,25 ± 0,06 мм соответственно.

Существенно сокращались линейные параметры, такие как дистанция «склера-радужка» на расстоянии 250 и 500 мкм от склеральной шпоры до 0,18 ± 0,33 и 0,25 ± 0,14 мм соответственно, а также «склера-цилиарные отростки» — до 1,22 ± 0,78 мм.

Соответственно изменению линейных параметров менялись и угловые параметры. Угол передней камеры (УПК) в большинстве случаев сужался (до 15,27 ± 7,14°) и приобретал клювовидный профиль. Однако следует отметить, что из 118 обследованных младенцев УПК был закрыт лишь на 42-х глазах (35,6 %) (рис. 2).

Кроме того, отмечено сужение угла «склера-радужка» (18,46 ± 6,75°) и «иридоцилиарного» угла (14,27 ± 7,32°). Угол «склера-цилиарные отростки» оставался широким во всех случаях (среднее значение 46,25 ± 14,34°).

На 24-х глазах (20,3 %) при исследовании методом УБМ отмечался субтотальный иридокорнеальный контакт с сохранением щелевидной передней камеры. В 8-ми случаях (6,8 %) передняя камера не определялась, ее отсутствие сопровождалось отеком и увеличением толщины роговицы. При проведении тонометрии по Маклакову у данных пациентов были зафиксированы высокие показатели внутриглазного давления (31 ± 3 мм рт. ст.).

Для уточнения протяженности иридокорнеального контакта, выявленного методом УБМ, и глубины передней камеры, а также степени выраженности отека роговицы, на всех 24-х глазах была выполнена оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза. В результате в 9-ти случаях при проведении ОКТ иридокорнеальный контакт был исключен, передняя камера визуализировалась на всем протяжении, глубина ее варьировала от 104 до 165 мкм, при этом роговица не имела признаков отека. В 8-ми случаях определялся частичный иридокорнеальный контакт протяженностью от 2 до 6 часовых меридианов, также без структурных нарушений

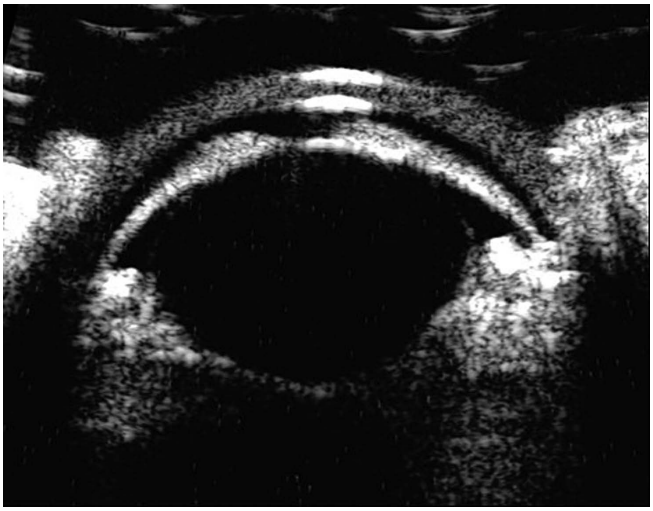


Рис. 1. Снимок УБМ пациента Н. с 5-й стадией РН. Передняя камера мелкая. Сферофакия. Смещение иридохрусталиковой диафрагмы кпереди. УПК открыт, узкий. За хрусталиком фиброзная ткань, прилегающая к его задней капсуле на всем протяжении и образующая с цилиарным телом и волокнами цинновой связки единый конгломерат

Fig. 1. The UBM of the patient N. with stage 5 ROP. The front camera is shallow. Spherophacia. Displacement of the irido-lens diaphragm anteriorly. The angle of the anterior chamber is open, narrow. Behind the lens, fibrous tissue adjacent to its posterior capsule along its entire length and forming a single conglomerate with the ciliary body and fibers of the Zinn ligament

и признаков отека роговицы (рис. 3). На 2-х глазах определялся частичный (рис. 4, 5), на 7-ми — тотальный иридокорнеальный контакт с формированием передних синехий, при этом в одном случае в проекции зрачка визуализировалась сохранная щелевидная передняя камера с гиперрефлективными включениями в ее проекции — отложениями фибрина (рис. 6). В данных случаях по результатам ОКТ переднего отрезка отмечалось диффузное увеличение толщины роговицы (от 965 до 1380 мкм в оптической области), вызванное ее эпителиально-стромальным отеком. Помимо этого, было выявлено неравномерное увеличение рефлективности боуменовой мембраны, а также комплекса «эндотелий+десцеметова мембрана», сопровождающееся в 5 случаях развитием помутнения оптической зоны роговицы.

Нами также была проведена оценка глубжележащих структур. При проведении УБМ выявлено, что глубина задней камеры у 92 % (97 глаз) обследованных пациентов была увеличена (средний показатель 1,25 ± 0,75 мм). Определялось уменьшение длины волокон цинновой связки до 0,25 ± 0,15 мм. Однако в 25 % случаев оценить связочный аппарат не представлялось возможным, так как волокна связки интимно прилежали к ретролентальной мембране, образуя единый конгломерат.

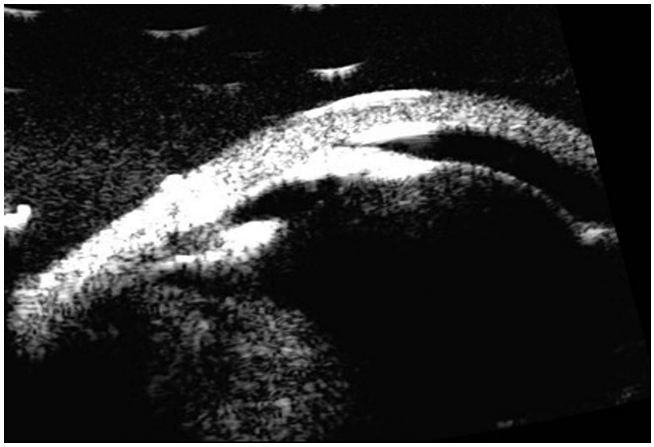


Рис. 2. Снимок УБМ пациента Д. с 5-й стадией РН. УПК закрыт, задняя камера глубокая, в постзонулярном пространстве и ретролентально помутнения умеренной акустической плотности с фиксацией в проекции плоской части цилиарного тела и к задней капсуле хрусталика

Fig. 2. The UBM of the patient D. with stage 5 ROP. The anterior chamber angle is closed, the posterior chamber is deep, in the postzonular space and retrolentally opacities of moderate acoustic density with fixation in the projection of the flat part of the ciliary body and to the posterior lens capsule

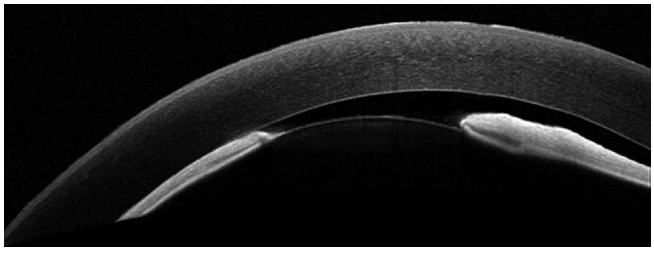


Рис. 3. СОКТ переднего отрезка глаза пациента К. с 5-й стадией РН. Роговица без структурных нарушений и признаков отека. Определяется частичный иридокорнеальный контакт

Fig. 3. SOCT of the anterior segment of patient K. with stage 5 PH. Cornea without structural abnormalities and signs of edema. Partial iridocorneal contact is determined



Рис. 4. Снимок УБМ пациента К. с 5-й стадией РН. Увеличение толщины роговицы и ее акустической плотности преимущественно в пределах параоптической области за счет отека и формирующегося помутнения, перилимбально передняя камера сохранна. Сферофакия. Ретролентальная мембрана интимно спаяна с цилиарными отростками, волокнами цинновой связки и задней капсулой хрусталика на всем протяжении

Fig. 4. The UBM of the patient K. with stage 5 ROP. The increase in the cornea thickness and its acoustic density mainly within the paraoptic region due to edema and emerging cloudiness, the perilymbal anterior chamber is preserved. Spherophacia. The retrolental membrane is intimately soldered to the ciliary processes, fibers of the zinn ligament and the posterior lens capsule all over

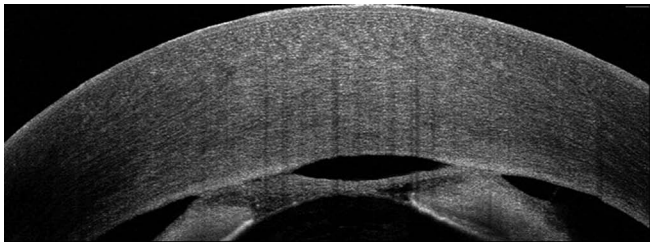


Рис. 5. Снимок СОКТ пациента К. с 5-й стадией РН. Определяется диффузный отек роговицы, иридокорнеальные синехии в оптической области с локальным увеличением рефлективности комплекса «эндотелий+десцеметова мембрана», а также задних слоев стромы в их проекции. Передняя камера в оптической зоне и перифокально сохранена. На поверхности хрусталика в проекции зрачка визуализируется мембрана умеренной рефлективности, спаянная со зрачковым краем радужки и эндотелием роговицы (фибринозная пленка)

Fig. 5. Photograph of the SOCT of patient K. with stage 5 ROP. Diffuse corneal edema, iridocorneal synechia in the optical region with a local increase in the reflexivity of the endothelium + Descemet's membrane complex, as well as the posterior layers of the stroma in their projection are determined. The front camera is in the optical zone and is peri-local. On the surface of the lens in the projection of the pupil is visualized membrane of moderate reflectivity, fused with the pupil edge of the iris and the corneal endothelium (fibrinous pellicle)

Толщина цилиарного тела у всех обследованных детей была значительно увеличена и составляла в среднем 1,12 ± 0,22 мм, в 1 мм от склеральной шпоры — 0,72 ± 0,18 мм.

Помимо изменения линейных и угловых параметров, отражавших грубое нарушение анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза, при 5-й стадии заболевания выявлялись помутнения умеренной и высокой акустической плотности в постзонулярном и ретролентальном пространстве, во всех случаях имевшие фиксацию на крайней периферии сетчатки, а также в области плоской части цилиарного тела. Ретролентальные помутнения во всех случаях были фиксированы к задней капсуле хрусталика на всем протяжении в 98 % случаев, а частично лишь в 2 %. Тракционная отслойка сетчатки при 5-й рубцовой стадии

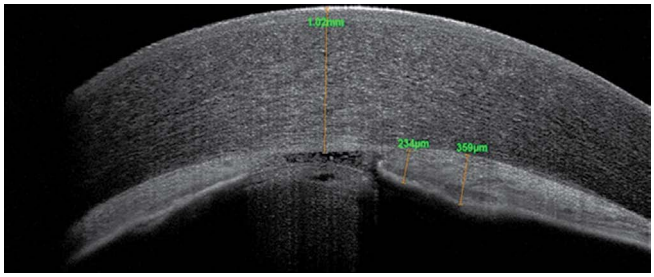


Рис. 6. Снимок СОКТ переднего отрезка глаза пациента К. с 5-й стадией РН. Роговица утолщена за счет диффузного отека, определяется полный иридокорнеальный контакт. Передняя камера щелевидная, сохранена лишь в проекции зрачка и заполнена включениями умеренной рефлективности (отложения фибрина)

Fig. 6. Photograph of the SOCT anterior segment of the eye of the patient K. with stage 5 ROP. The cornea is thickened due to diffuse edema, and full iridocorneal contact is determined. The anterior chamber is slit-shaped, retained only in the projection of the pupil and filled with inclusions of moderate reflectivity (fibrin deposits)

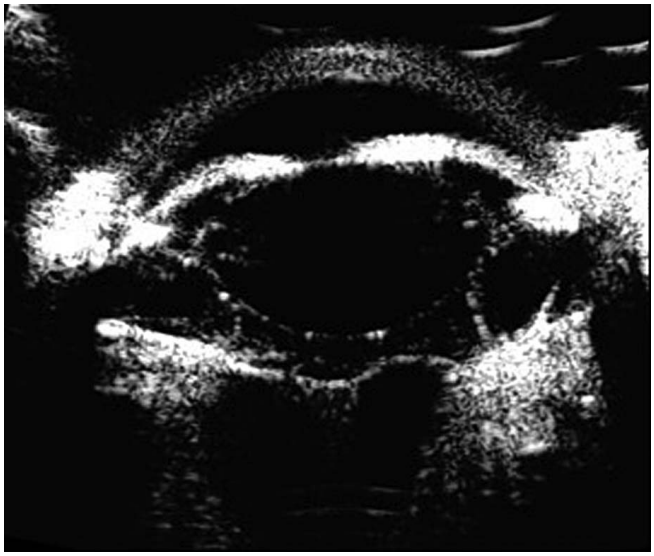


Рис. 7. Снимок УБМ пациента Д. с 5-й стадией РН. Передняя камера средней глубины, УПК открыт на всем протяжении, задняя камера глубокая, за хрусталиком визуализируется тракционная отслойка сетчатки с мембранами умеренной акустической плотности, имеющими локальную фиксацию к задней капсуле хрусталика

Fig. 7. The UBM of the patient D. with stage 5 ROP. The anterior chamber is of medium depth, the anterior chamber angle is open all over, the posterior chamber is deep, traction retinal detachment with moderate acoustic density membranes with local fixation to the posterior lens capsule is visualized behind the lens

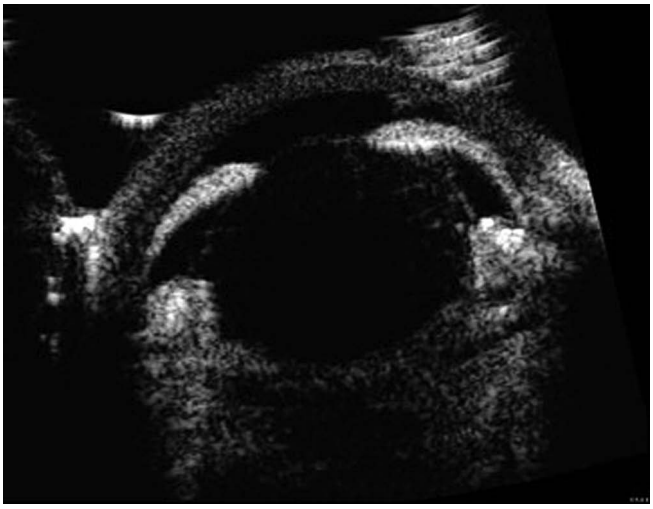


Рис. 8. Снимок УБМ пациента М. с 5-й стадией РН. Передняя камера мелкая за счет смещенной кпереди иридохрусталиковой диафрагмы, УПК тотально закрыт. Сферофакия. Задняя камера глубокая. Ретролентально определяются помутнения умеренной акустической плотности, тотально спаянные с задней капсулой хрусталика, отслоенной сетчаткой и цилиарными отростками

Fig. 8. The UBM of the patient M. with stage 5 ROP. The anterior chamber is shallow due to an iridescentral diaphragm displaced anteriorly, the angle of the anterior chamber is totally closed. Spherophacia. The back camera is deep. Violence of moderate acoustic density, totally soldered to the posterior lens capsule, detached retina and ciliary processes, is retrolentially determined

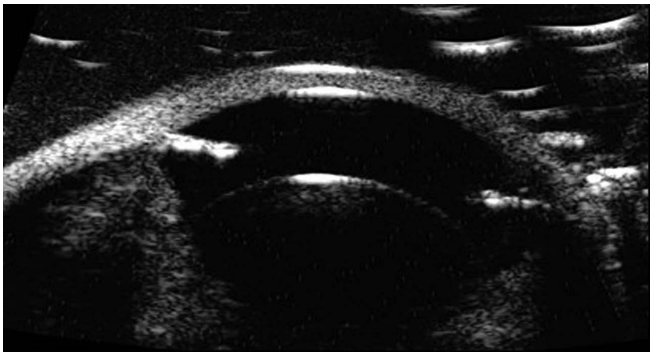


Рис. 9. Снимок УБМ пациента Р. с 5-й стадией РН в исходе задней агрессивной РН. Передняя камера глубокая, УПК тотально закрыт плоскостной гониосинехией, за счет этого отмечается расширение зрачка. Стромальная дистрофия радужки. Хрусталик спаян с ретролентальными фиброзными мембранами и дистопирован в передне-заднем направлении

Fig. 9. The UBM of the patient R. with stage 5 ROP in the outcome of the rear aggressive ROP. The anterior chamber is deep, the anterior chamber angle is totally closed by the plane goniosinechia, due to which the pupil is dilated. Stromal dystrophy of the iris. The lens is soldered to retro-fibrous membranes and dystopirovan in the anterior-posterior direction

РН методом УБМ выявлена в 100 % случаев (рис. 7, 8). На 101 глазу (86 % случаев) отслоенная сетчатка образовала единый конгломерат с фиброзно-измененным стекловидным телом. В 14 % (17 глаз) отмечались складки сетчатки на периферии с формированием кистозных полостей. Участки плоской тракционной отслойки цилиарного тела обнаружены лишь в 35 %, что обусловлено ослаблением тракций в результате формирования высокой отслойки сетчатки.

В 4-х случаях были обнаружены парадоксальные изменения анатомо-топографических соотношений переднего отрезка глаза. При уточнении анамнеза заболевания было выявлено, что у данных младенцев заболевание протекало в форме задней агрессивной РН с исходом в 5-ю стадию. В этих случаях отмечалось углубление передней камеры (от 2,30 до 2,51 мм). Определялась грубая стромальная дистрофия радужки и формирование плоскостных гониосинехий, спровоцировавших расширение зрачка. От стромального листка радужки к передней капсуле хрусталика распространялись нитевидные структуры низкой акустической плотности, которые являлись остатками зрачковой мембраны. В постзонулярном и ретролентальном пространстве визуализировались помутнения высокой акустической плотности, фиксированные к сетчатке и задней капсуле хрусталика на всем протяжении (рис. 9). Высокая тракционная отслойка цилиарного тела определялась в 3-х случаях из 4-х (рис. 10). За счет тракционной отслойки цилиарного тела и плотной фиксации фиброзных тяжей к задней капсуле в 3-х случаях хрусталик был смещен в передне-заднем направлении, а задняя камера существенно углубилась (максимальная глубина составила 2,0 мм). Несмотря на дистопию хрусталика в полость стекловидного тела, дефектов цинновых связок выявлено не было. В одном случае были определены крайне грубые нарушения анатомии: хрусталик был смещен в верхнетемпоральную область, в меридианах 5–7 часов определялась зона отрыва цинновых связок и сетчатки от зубчатой линии с выходом субретинальной жидкости и взвеси гема в переднюю камеру, помимо гониосинехий выявлялась плоскостная иридохрусталиковая синехия, в постзонулярном и ретролентальном пространстве — акустически плотные фиброзные мембраны с фиксацией к задней капсуле хрусталика на всем протяжении и густая гиперэхогенная взвесь (рис. 11).

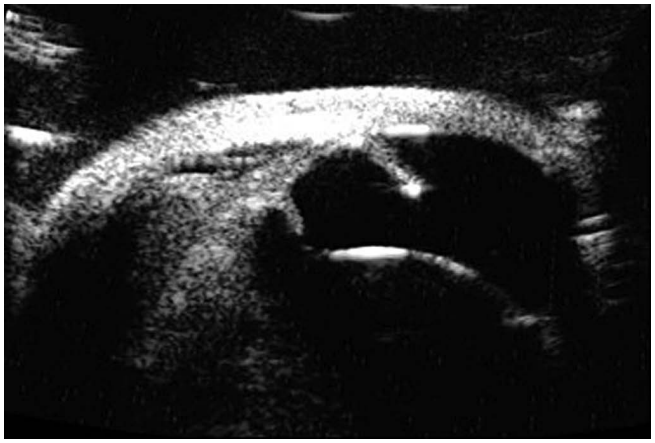


Рис. 10. Снимок УБМ пациента Р. с 5-й стадией РН в исходе задней агрессивной РН. Цинновы связки сохранены на всем протяжении, определяются зоны тракционной отслойки цилиарного тела

Fig. 10. The UBM of the patient R. with stage 5 ROP in the outcome of the rear aggressive ROP. Zinn ligaments are preserved throughout, the zones of traction detachment of the ciliary body are determined

Полученные результаты были использованы нами для разработки плана хирургического лечения данного контингента детей.

Доступ через плоскую часть цилиарного тела осуществляли в случаях, когда ретролентальные помутнения имели низкую акустическую плотность и не имели полного

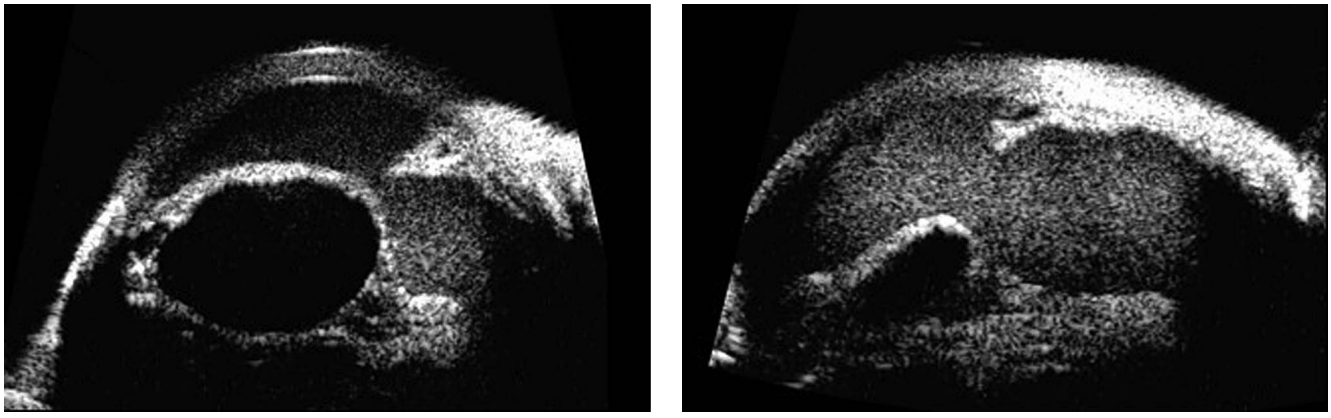


Рис. 11. Снимок УБМ пациента С. с 5-й стадией РН в исходе задней агрессивной РН. Передняя камера глубокая, УПК закрыт за счет плоскостной гониосинехии, плоскостная иридохрусталиковая синехия, дистопия хрусталика в верхнетемпоральную область и в передне-заднем направлении за счет отрыва цинновых связок и сетчатки от «зубчатой линии». В передней камере и задней камере определяется субретинальная жидкость с гемом в виде густой взвести умеренной акустической плотности

Fig. 11. The UBM of the patient C. with stage 5 ROP in the outcome of the rear aggressive ROP. The anterior chamber is deep, the anterior chamber angle is closed due to the plane goniosinechia, the planar iridocrystal synechia, the dystopia of the crystalline lens in the upper temporal region and in the anteroposterior direction due to the detachment of the Zinn ligaments and retina from the "dentate line". In the anterior chamber and posterior chamber, a subretinal fluid with heme in the form of a thick suspension of moderate acoustic density is determined

контакта с задней капсулой хрусталика. Оптимальными участками для установки витреальных портов считали псевдокистозные полости в постзонулярном пространстве, сформированные отслоенной сетчаткой. Роговичный доступ осуществлялся в случаях наличия акустически плотных ретролентальных помутнений и когда ретролентальные помутнения и сетчатка визуализировались в виде единого конгломерата, фиксированного к задней капсуле хрусталика на всем протяжении.

Данные УБМ позволили выявить показания к проведению ленссберегающей витрэктомии. В тех случаях, когда ретролентальные помутнения имели низкую акустическую плотность вне зависимости от площади контакта с задней капсулой хрусталика либо имели умеренную или высокую акустическую плотность и локальную фиксацию к капсуле хрусталика, проводили витреальное вмешательство с сохранением нативного хрусталика. Кроме того, необходимым условием для проведения ленссберегающей витрэктомии на 5-й стадии заболевания являлось наличие открытого на всем протяжении УПК, глубины передней камеры не менее 1,5 мм и нормальные показатели ВГД.

Показанием к ленсвитрэктомии являлось наличие грубых ретролентальных помутнений, имеющих различный по протяженности плотный контакт с задней капсулой хрусталика, либо наличие ретролентальных помутнений, образующих с сетчаткой единый акустически плотный конгломерат, фиксированный к задней капсуле хрусталика на всем протяжении.

При наличии помутнения и отека роговицы вследствие иридокорнеального контакта первым этапом выполняли ленсэктомию с формированием передней камеры. Выполненные манипуляции приводили к значительному повышению прозрачности роговицы в сроки от 1 до 3 месяцев, что давало возможность проведения витреального вмешательства вторым этапом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Количество младенцев, рожденных недоношенными, неуклонно растет за счет увеличения частоты преждевременных родов, а также повышения уровня неонатальной помощи. Несмотря на улучшение качества диагностики и мониторинга детей с ретинопатией недоношенных, в повседневной офтальмологической практике достаточно часто встречаются дети с тяжелыми стадиями заболевания [11, 12]. В случаях, когда у младенца развивается 5-я стадия РН, постановка диагноза не вызывает трудностей, однако детальная оценка состояния переднего сегмента глаза возможна только при использовании высокоточной диагностики.

УБМ позволила получить полный объем информации о состоянии глаз у пациентов с 5-й стадией РН. Были выявлены выраженные нарушения анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза, сопровождающиеся, в свою очередь, изменением физиологических значений линейных и угловых параметров. Так, уменьшение глубины передней камеры сопровождалось парадоксальным увеличением дистанции «трабекула — радужка» и «трабекула — цилиарные отростки», а также глубины задней камеры. Кроме того, мы наблюдали увеличение толщины цилиарного тела, вызванное наличием тракционного компонента, нарастающего с прогрессированием заболевания и значительно выраженного при 5-й стадии. Отмечалось снижение толщины радужки, что, вероятно, связано с прогрессированием дистрофических изменений сосудистого тракта глазного яблока на фоне РН.

С помощью УБМ удалось выявить протяженность фиксации ретролентальных помутнений к задней капсуле хрусталика, наличие кистозных полостей и складок сетчатки на периферии, тракционной отслойки цилиарного тела.

В некоторых случаях данных УБМ бывает недостаточно. Так, при наличии иридокорнеального контакта с целью уточнения его протяженности необходимо использовать ОКТ переднего сегмента глаза. В результате комплексная детальная оценка позволяла уточнить или отвергнуть выявленные при помощи УБМ характеристики, а также определить этапность и разработать индивидуальный план операции в каждом конкретном случае.

В нашем исследовании определены специфические диагностические признаки в случае исхода задней агрессивной РН: плоскостные гониосинехии, высокая тракционная отслойка цилиарного тела, смещение хрусталика в передне-заднем направлении, существенное углубление задней камеры, зоны отрыва цинновых связок и сетчатки от зубчатой линии.

Таким образом, полученные результаты позволили дать всестороннюю оценку нарушений в структурах переднего сегмента глаза при 5-й стадии ретинопатии недоношенных в рубцовом периоде заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковая биомикроскопия позволяет получать полный объем информации о состоянии переднего сегмента глаза и структурных изменениях в ретролентальном пространстве.

2. Дополнительное проведение оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза необходимо при отеке роговицы, признаках иридокорнеального контакта по данным УБМ, а также в сомнительных случаях для более детальной оценки состояния структур переднего отрезка.

3. Использование комплексного диагностического обследования позволяет оптимизировать тактику хирургического лечения детей с далеко зашедшими стадиями РН.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Терещенко А.В. — концепция;
Трифаненкова И.Г. — дизайн исследования, написание текста;
Ерохина Е.В. — сбор и обработка материала; написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Ерохина Е.В., Терещенкова М.С. Опыт проведения оптической когерентной томографии-ангиографии у детей с активными стадиями ретинопатии недоношенных. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2018;37(2):37–39. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yerokhina Ye.V., Tereshchenkova M.S. Experience in optical coherence tomography-angiography in children with active retinopathy of prematurity. News of the Russian Military Medical Academy = *Izvestiya Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii.* 2018;37(2):37–39 (In Russ.)].
2. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А., Терещенкова М.С., Ерохина Е.В., Исаев С.В. Прогностическая модель для определения показаний к лазерному либо хирургическому лечению задней агрессивной ретинопатии недоношенных на стадии манифестации. *Офтальмология.* 2018;15(2S):31–39. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Sidorova YU.A., Tereshchenkova M.S., Yerokhina Ye.V., Isayev S.V. Prognostic model for determining indications for laser or surgical treatment of posterior aggressive retinopathy of prematurity at the stage of manifestation. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2018;15(2S):31–39 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-31-39
3. Adams G., Bunce C., Xing W., Butler L., Long V., Reddy A., Dahlmann-Noor A. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. *BMJ Open.* 2017;7(3):1–7. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013366
4. Trifanenkova I., Tereshchenko A., Erokhina E. Optical Coherence Tomography-Angiography in Children with Active Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Res.* 2018;60(suppl 1):11.
5. Karacorlu M., Hocaoglu M., Sayman Muslubas I., Arf S. Long-term functional results following vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(6):730–734. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309198
6. Sen P., Jain S., Bhende P. Stage 5 retinopathy of prematurity: An update. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8(4):205–215. DOI: 10.4103/tjo.tjo_61_18
7. Канюков В.Н., Пономарева И.В., Плигина О.В. Ультразвуковая биомикроскопия при патологических изменениях роговой оболочки. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2008;12(2):64–65. [Kanyukov V.N., Ponomareva I.V., Pligina O.V. Ultrasound biomicroscopy for pathological changes in the cornea. Bulletin of Orenburg State University = *Vestnik orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2008;12(2):64–65 (In Russ.)].
8. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. *Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза.* М.: Издательский центр «Микрохирургия глаза»; 2007. 128 с. [Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Uzunyan D.G. *Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of pathology of the anterior segment of the eye.* Moscow: Eye Microsurgery Publishing Center; 2007. 128 p. (In Russ.)].
9. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С., Юдина Ю.А., Исаев С.В., Володин П.Л., Юдина Н.Н., Выдрина А.А., Сидорова Ю.А., Ерохина Е.В., Шаулов В.В. Эволюция системы оказания офтальмологической помощи недоношенным детям. *Офтальмология.* 2018;15(2S):9–17. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S., Yudina Yu.A., Isayev S.V., Volodin P.L., Yudina N.N., Vydrina A.A., Sidorova Yu.A., Yerokhina Ye.V., Shaulov V.V. The evolution of ophthalmic care for premature babies. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2018;15(2S):9–17 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-9-17
10. Wu S., Lee Y., Wu W., Chang S. Acute angle-closure glaucoma in retinopathy of prematurity following pupil dilation. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:96. DOI: 10.1186/s12886-015-0099-7
11. Redd T., Campbell J., Brown J., Kim S., Ostmo S., Chan R., Dy J., Erdogmus D., Ioannidis S., Kalpathy-Cramer J., Chiang M. Imaging and Informatics in Retinopathy of Prematurity (i-ROP) Research Consortium. Evaluation of a deep learning image assessment system for detecting severe retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2018 Nov 23. PII: bjophthalmol-2018-313156. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313156
12. Trzcionkowska K., Vehmeijer W., van Rijn L., Kraal-Biezen E., Kerkhoff F., Voskuil-Kerkhof E., Termote J., Schalij-Delfos N. Increase in treatment of severe retinopathy of prematurity following a new national guideline. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(8):1033–1034. DOI: 10.1111/aos.13762

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калужский филиал ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Терещенко Александр Владимирович
доктор медицинских наук, директор Калужского филиала
ул. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

Калужский филиал ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
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. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ерохина Елена Владимировна
офтальмолог
ул. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tereshchenko Aleksandr V.
MD, director of branch
Sv. Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation

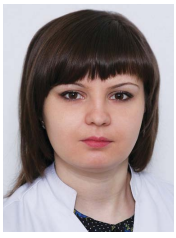
Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Trifanenkova Irina G.
PhD, deputy director for scientific research
Sv. Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation

Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Erokhina Elena V.
ophthalmologist
Sv. Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russia

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-459-464

поступила 06.03.19
was received 06.03.19

Периметрический калькулятор


О.Л. Фабрикантов[1,2] А.В. Сухорукова[1] С.В. Шутова[1,2]

[1] Тамбовский филиал ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

[2] Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»
ул. Советская, 93, Тамбов, 392000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):459–464**

В данной статье рассмотрены проблемы ранней диагностики глаукомы до появления выраженной глаукомной оптиконейропатии. Основное внимание уделяется методам компьютерной периметрии, которые являются важными диагностическими методами, подтверждающими наличие или прогрессирование глаукомы. Цель исследования: создание компьютерной программы «периметрический калькулятор», осуществляющей взаимный пересчет данных периметрии HFA и HEP без дополнительных периметрических исследований, а также расчет диагностической информативности параметров периметрии с разными «точками отсечения» параметров HFA и HEP. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 56 пациентов (85 глаз), из них 40 женщин и 16 мужчин, возраст от 55 до 84 лет (65,0 ± 6,0 года). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа «здоровых» — 23 пациента (40 глаз) без диагноза глаукомы; 2-я группа «больных» — 33 пациента (45 глаз), которым был поставлен диагноз начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы. **Результаты и обсуждение.** В ходе проведенных исследований была выявлена сопоставимость результатов стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской контурной периметрии (HEP), определен наиболее информативный диагностический критерий (MD/HEP). Согласно полученным результатам была создана компьютерная программа, которая включает два модуля: первый — диагностическая информативность параметров периметрии с разными «точками отсечения», второй — взаимный пересчет параметров HFA и HEP. **Выводы.** Данная компьютерная программа позволяет проводить расчет основных показателей диагностической информативности параметров периметрии (чувствительности и специфичности) на разных «точках отсечения», выдает результаты расчета значений чувствительности, специфичности и точности не менее чем для 150 пороговых величин, позволяет производить взаимный пересчет параметров стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской периметрии (HEP).

Ключевые слова: контурная периметрия, стандартная автоматизированная периметрия, периметрический калькулятор, пороговые величины, точка отсечения

Для цитирования: Фабрикантов О.Л., Сухорукова А.В., Шутова С.В. Периметрический калькулятор. *Офтальмология.* 2020;17(3):459–464. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-459-464

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Perimetric Calculator

O.L. Fabrikantov[1,2], A.V. Sukhorukova[1], S.V. Shutova[1,2]

[1] Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

[2] Derzhavin Tambov State University, Medical Institute
Sovetskaya str., 93, Tambov, 392000, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):459–464**

The paper considers the problems of the early glaucoma diagnosis before the development of the marked glaucomatous optic neuropathy. Special attention is paid to the methods of computer perimetry, which are important in diagnosing the presence or progression of glaucoma. **Purpose.** To create the computer program "perimetric calculator" that performs mutual recalculation of perimeter data of HFA and HEP without additional perimetric studies, as well as calculation of diagnostic information content of perimeter parameters with different "cut-off points" of HFA and HEP parameters. **Patients and methods**. 56 patients (85 eyes), including 16 men and 40 women aged 55 to 84 years (mean age 64.9 ± 6.4 years). All patients were divided into 2 groups: group I — 23 healthy subjects (40 eyes) without any signs of glaucoma; group II — 33 patients (45 eyes) diagnosed with the initial stage of primary open-angle glaucoma. **Results and discussion.** The study revealed the comparability of the standard automated perimetry (HFA) results and Heidelberg edge perimetry (HEP), determined the most informative diagnostic criterion (MD/HEP). According to the obtained results, a computer program was created, it included two modules: the first — diagnostic information content of perimeter parameters with different "cut-off points", the second-mutual recalculation of HFA and HEP parameters. **Conclusions.** This computer program allows calculating the main indices of diagnostic information content of the perimeter parameters (sensitivity and specificity) at different "cut-off points", gives the results of calculating the values of sensitivity, specificity and accuracy for at least 150 threshold values, allows performing mutual recalculation of the parameters of the standard automated perimeter (HFA) and Heidelberg perimeter (HEP).

Keywords: edge perimetry, standard automated perimeter, perimetric calculator, threshold values, cut-off point

For citation: Fabrikantov O.L., Sukhorukova A.V., Shutova S.V. Perimetric Calculator. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):459–464. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-459-464

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

There is no conflict of interests

Глаукома — одно из самых опасных заболеваний глаз, приводящее к неизбежной потере зрения. Проблема глаукомы вызывает интерес у офтальмологов всего мира по ряду факторов. Основной — сложность диагностики на начальной стадии, так как жалоб пациент с первыми признаками глаукомы не предъявляет. И, как правило, обращается к врачу с развитой или далеко зашедшей стадией глаукомы. В итоге заболевание ведет к потере работоспособности и инвалидизации, снижению качества жизни, требует больших материальных затрат как от самого человека, так и от государства [1]. Согласно последним данным ВОЗ, число больных глаукомой в мире составляет более 105 млн человек, из них слепыми на оба глаза являются 9,1 млн. Данные статистики инвалидности по зрению за 2012 год свидетельствуют о том, что в последние 20 лет зрение на один глаз вследствие глаукомы потеряли около 27 % больных, а на оба глаза — около 9 %. По прогнозам специалистов, в 2020 году глаукоме будут подвержены 110 млн человек [2]. По данным Минздрава, в 2011 году в РФ было диагностировано более 1,1 млн случаев глаукомы. И это на 40 % больше, чем всего несколько десятилетий назад. Считается, что это всего лишь половина от реально имеющегося числа больных. Если в мире глаукома является главной причиной слепоты в 14 % случаев, то в нашей стране из-за нее слепнет каждый пятый. Важнейшим условием профилактики инвалидизации в результате глаукомы является своевременная, как можно более ранняя диагностика [1, 3].

Несмотря на серьезный прорыв в понимании многих проблем глаукомы за последнее десятилетие, надо признать, что до сих пор не предложено никаких эффективных доступных методов предупреждения заболевания, а также его раннего выявления.

Ранняя диагностика глаукомы может быть связана с некоторыми трудностями, и нередко правильный диагноз может быть поставлен только при динамическом наблюдении с учетом всех клинических данных, дополнительных методов исследования и симптомов болезни и факторов риска [4, 5]. На современном этапе существенная роль в ранней диагностике и динамическом наблюдении за состоянием зрительных функций у больных глаукомой принадлежит компьютерным методам исследования [6]. Они позволяют оценить состояние поля зрения и диска зрительного нерва. Поэтому подтвержденное ухудшение параметров компьютерной периметрии является важным прогностическим признаком прогрессирования глаукомы [7–9].

Современные компьютерные периметры представлены многими производителями. Однако эталонным для обследования больных глаукомой признан периметр Humphrey фирмы Carl Zeiss Meditec — стандартная автоматизированная периметрия (SAP) — Humphrey Field Analieser (HFA) [10, 11].

Немецкой фирмой Heidelberg Engineering Company выпущен периметр нового поколения Heidelberg Edge Perimetr (HEP), который представляет собой

инновационную систему исследования зрительных функций. Периметр включает в себя не только тест стандартной автоматизированной периметрии (Standard Automated Perimetry — SAP), но также тест раннего выявления заболеваний — Flicker-Defined Form (FDF). Контурный периметр HEP является периметром полного диапазона, в котором в одном устройстве совмещены FDF и SAP, использованы различные алгоритмы стратегии и исследования, имеется объединение с ретинотомографом HRT-3 для анализа и вывода на принтер совмещенных структурных и функциональных данных [12]. В последнее время было доказано, что метод контурной периметрии обладает большей чувствительностью, чем стандартная автоматизированная периметрия, однако интерпретация получаемых результатов HEP при диагностике глаукомы не всегда однозначна и требует дальнейших исследований [8, 13, 14].

Некоторые авторы указывают на недостаточную диагностическую информативность классического метода периметрии HFA [15] и предполагают вероятные преимущества метода HEP [11], в частности высокую чувствительность этого относительно нового метода периметрии [10]. Мы дополнили имеющиеся данные, сопоставив основные диагностические характеристики исследуемых методов и определив наиболее информативный диагностический критерий (MD/HEP), а также выявили его оптимальное пороговое значение (≤-2,37dB), при котором наблюдаются максимально высокая чувствительность и предсказательная ценность отрицательного результата диагностики (на уровне 100,0 %), при этом одновременно увеличиваются специфичность (до 65,0 %), диагностическая точность (до 83,5 %) и предсказательная ценность положительного результата (до 76,0 %) [16]. Полученные результаты несколько повышают диагностическую точность определения начальной стадии глаукомы. Однако периметрия HFA остается наиболее распространенной в медицинских учреждениях нашей страны, в связи с этим существует необходимость взаимного пересчета данных, полученных при периметрии HFA и HEP, для их корректного сопоставления. Для оптимизации указанных расчетов необходима разработка компьютерной программы.

Таким образом, нашей целью было создание компьютерной программы «Периметрический калькулятор», осуществляющей взаимный пересчет без дополнительных периметрических исследований, а также расчет диагностической информативности параметров периметрии с разными «точками отсечения» параметров HFA и HEP.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенного исследования были обследованы 56 пациентов (85 глаз), из них 40 женщин и 16 мужчин в возрасте от 55 до 84 лет (65 ± 6,0 года), которые на основании заключения врачей-специалистов, сделанного на результатах данных анамнеза, жалоб пациента, данных инструментальных методов, биомикроскопии, офтальмоскопии и динамического наблюдения, были разделены на 2 группы. В первую группу «здоровых» вошли 23 пациента (40 глаз) без диагноза глаукомы. Вторую группу «больных» составили 33 пациента (45 глаз), которым был поставлен диагноз начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы. Все пациенты обеих групп не имели грубой сопутствующей патологии органа зрения и выраженных соматических заболеваний.

Каждому пациенту обеих групп проводили периметрию двумя способами: с использованием приборов HFA и HEP. По результатам периметрии анализировали среднее отклонение (meandeviation — MD) и скорректированное в соответствии с возрастом среднее отклонение от образца (patternstandarddeviation — PSD).

Были рассчитаны параметры чувствительности, специфичности, диагностической точности и прогностической значимости положительного и отрицательного результата, коэффициентов вариации по выборке в целом каждого из методов периметрии согласно классическим методам доказательной медицины [17]. Определение информативности анализируемых критериев (MD/HEP, MD/HFA, PSD/HEP и PSD/HFA) было проведено путем построения кривой операционных характеристик (ROC-кривой) с последующим сопоставлением площади под кривой (AUC), а также расчетом оптимальной точки отсечения диагностического показателя в рамках программы MedCalc версии 13.3.3. Взаимный пересчет параметров HFA и HEP осуществляли методом линейной регрессии, построение формул которой выполнялось с использованием пакета Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Описание результатов оценки диагностической информативности методов HFA и HEP и поиска наиболее оптимальной пороговой величины нами дано ранее [16].

Результаты математического моделирования взаимного пересчета параметров HFA и HEP представлены в таблице 1.

Во всех случаях математические модели прогноза были статистически значимыми по критерию Фишера, значимым было также большинство коэффициентов регрессии, включаемых в уравнение (за исключением свободного члена при прогнозировании MD/HFA). Следовательно, полученные модели позволяют осуществлять взаимный пересчет параметров HFA и HEP, величины ошибки которых представлены в таблице 2.

Таким образом, результаты прогноза на основании построенных нами математических моделей отличаются от реальных значений на сотые, а в некоторых случаях — на десятитысячные доли единицы (отличия выделены подчеркиванием), что дополнительно подтверждает точность предлагаемых нами формул взаимного пересчета. Однако в прогнозе наличия глаукомы имелись некоторые ошибки, они составили 32 случая (17,6 %). Для поиска причин ошибочных прогнозов

Таблица 1. Результаты линейного регрессионного анализа

Table 1. The results of linear regression analysis

	Стандартизированный регрессионный коэффициент (β) Standardized regression coefficient (β)	Нестандартизированный регрессионный коэффициент (*b*) Unstandardized regression coefficient (*b*)	Критерий Стьюдента Student criterion	Критический уровень значимости (*p*) Critical level of significance (*p*)
Зависимая переменная MD/HEP (R^2 = 0,52, *F*(1, 190) = 71,676, *p* < 0,00000) / Dependent variable				
Свободный член уравнения Absolute term of an equation		–2,89272	–14,1119	0,000000
MD/HFA	0,523367	0,66450	8,4662	0,000000
Зависимая переменная PSD/HEP (R^2 = 0,51, *F*(1, 190) = 66,817, *p* < 0,00000) / Dependent variable				
Свободный член уравнения Absolute term of an equation		1,783915	10,23684	0,000000
PSD /HFA	0,510072	0,417132	8,17417	0,000000
Зависимая переменная MD/HFA (R^2 = 0,52, *F*(1, 190) = 71,676, *p* < 0,00000) / Dependent variable				
Свободный член Уравнения Absolute term of an equation		0,022564	0,097660	0,922305
MD/ HEP	0,523367	0,412206	8,466196	0,000000
Зависимая переменная PSD/HFA (R^2 = 0,51, *F*(1, 190) = 66,817, *p* < 0,00000) / Dependent variable				
Свободный член уравнения Absolute term of an equation		0,937771	3,655146	0,000333
MD/ HEP	0,510072	0,623721	8,174171	0,000000

Таблица 2. Сопоставление прогнозируемых результатов параметров периметрии с реальными значениями

Table 2. Predicted results of perimeter parameters in comparison with the real values

	Реальные значения (*M* ± *m*) Real values (*M* ± *m*)	Прогноз (*M* ± *m*) Prediction (*M* ± *m*)	Ошибка (*M* ± *m*, min; max) Error (*M* ± *m*, min; max)	Статистическая значимость различий Statistically significant differences
MD/HEP	–3,96333 ± 2,616544	–3,96331 ± 1,369403	0,00003 ± 2,229577 (–4,459124; 4,459184)	*t* = –0,0001, *p* = 0,999
PSD/HEP	2,94000 ± 1,635814	2,93990 ± 0,834320	–0,00010 ± 1,407015 (–2,81413; 2,81393)	*t* = 0,0008, *p* = 0,999
MD/HFA	–1,61115 ± 2,060802	–1,61109 ± 1,078539	–0,00006 ± 1,756025 (–3,51211; 3,51199)	*t* = –0,0004, *p* = 0,999
PSD/HFA	2,77151 ± 2,000287	2,77148 ± 1,020257	–0,00003 ± 1,720510 (–3,44105; 3,44099)	*t* = 0,0002, *p* = 0,999

Таблица 3. Сопоставление параметров групп с ошибками прогноза и без них

Table 3. Comparison between parameters of the groups with predictive errors and without them

	Группа без ошибок прогноза (*n* = 160) Group without predictive errors (*n* = 160)	Группа с ошибками прогноза (*n* = 32) Group with predictive error (*n* = 32)	Статистическая значимость отличий (критерий Стьюдента) / Statistically significant differences (Student criterion)	Критический уровень значимости (*p*) Critical level of significance (*p*)
Острота зрения / Visual acuity	0,855 ± 0,156	0,794 ± 0,228	1,60	0,111
Возраст / Age	62,270 ± 8,139	63,000 ± 7,418	–0,47	0,641
MD/HFA	–1,131 ± 1,382	–4,010 ± 3,040	8,43	0,000
PSD/HFA	2,202 ± 0,834048	5,622 ± 3,320	–11,45	0,000
MD/HEP	–3,263 ± 1,612	–7,464 ± 3,698	10,33	0,000
PSD/HEP	2,541 ± 1,310	4,937 ± 1,656	–9,02	0,000

мы сопоставили результаты периметрии в группах с ошибками прогноза и без них (табл. 3).

Выяснилось, что хотя группы сопоставимы по возрасту и остроте зрения, но существенно различаются по показателям периметрии. Таким образом, причиной ошибочных прогнозов является более выраженная глаукома. Следовательно, предлагаемые нами модели взаимного пересчета периметрических показателей могут применяться только при начальных стадиях глаукомы.

Согласно полученным результатам, была создана компьютерная программа, которая включает два модуля: первый — диагностическая информативность параметров периметрии с разными «точками отсечения», второй — взаимный пересчет параметров HFA и HEP.

Модуль 1. Диагностическая информативность параметров периметрии с разными «точками отсечения».

Интерфейс программы содержит возможность выбора вида периметрии — HFA и HEP, а также

рассчитываемого диагностического параметра — MD и PSD (рис. 1).

Для расчета параметра необходимо указать критическую величину («точку отсечения») в окошке для ввода значений, после чего появляется возможность расчета чувствительности и специфичности.

Как уже нами сообщалось [16], максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности (168,7 %) наблюдается при пороговых значениях MD/HEP 2,37 dB, что является одним из основных критериев определения критической точки отсечения. Это нужно учитывать при выборе «точки отсечения», изменение которой позволяет увеличить чувствительность или, в противоположном случае, специфичность.

Модуль 2. Взаимный пересчет параметров стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской периметрии (HEP).

Интерфейс программы содержит возможность выбора вида исходной и пересчитываемой периметрии, а также рассчитываемого диагностического параметра (рис. 2).

Согласно полученным математическим моделям, пересчет параметров HFA в параметры HEP производится по следующим формулам:

MD/HEP = –2,8927 + 0,6645 × MD/HFA. Ошибка прогноза составляет в среднем 0,00003 dB.

PSD/HEP = 1,7839 + 0,4171 × PSD/HFA. Ошибка прогноза составляет в среднем 0,00010 dB.

Пересчет параметров HEP в параметры HFA производится по следующим формулам:

MD/HFA = 0,0226 + 0,4122 × MD/HEP. Ошибка прогноза составляет в среднем 0,00006 dB.

PSD/HFA = 0,9376 + 0,6237 × PSD/HEP. Ошибка прогноза составляет в среднем 0,00003 dB.

Таким образом, нами создана компьютерная программа «Периметрический калькулятор», осуществляющая взаимный пересчет без дополнительных периметрических исследований, а также расчет диагностической информативности параметров периметрии с разными «точками отсечения» параметров HFA и HEP. Программа зарегистрирована в Роспатенте (свидетельство о регистрации программы ЭВМ 207618759, 8.08.2017).

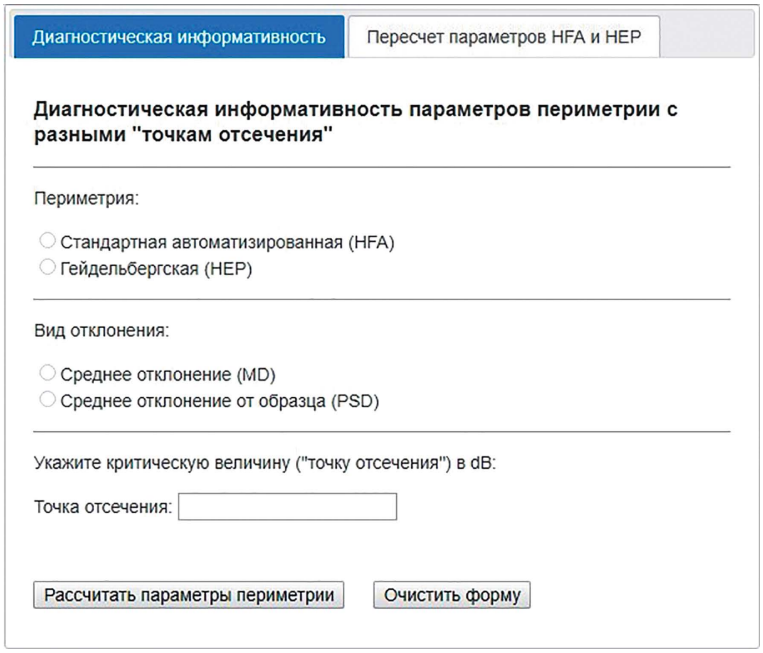


Рис. 1. Скриншот программы на модуле «Диагностическая информативность»

Fig. 1. Print screen of the program at module "diagnostic information content"

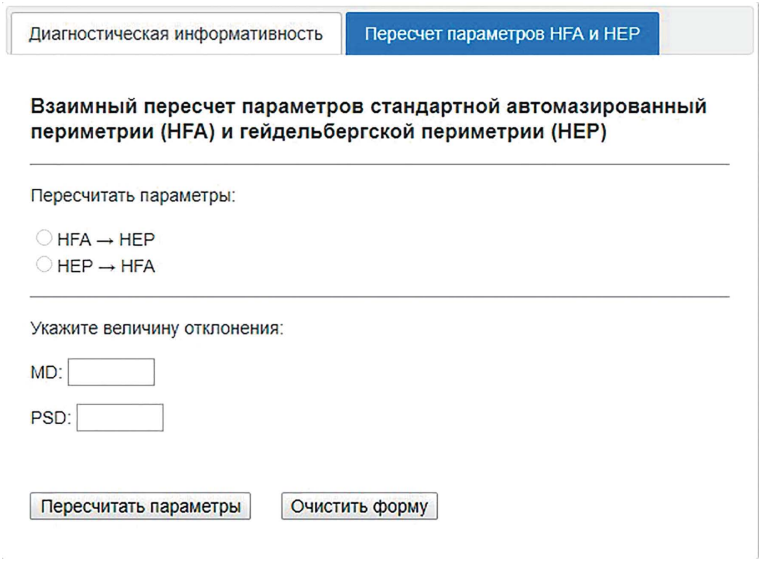


Рис. 2. Скриншот программы на модуле «Пересчет параметров HFA и HEP»

Fig. 2. Print screen of the program at module "Recalculation of HFA and HEP parameters"

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создана компьютерная программа, которая:

– позволяет производить расчет основных показателей диагностической информативности параметров периметрии (чувствительности и специфичности) на разных «точках отсечения», что обеспечивает возможность врачу самостоятельно выбирать пороговую величину для диагностического заключения в зависимости от конкретной ситуации;

– выдает результаты расчета значений чувствительности (sensitivity, Se), специфичности (specifity, Sp) и точности (accuracy, Ac) не менее чем для 150 пороговых величин двух параметров — среднего отклонения (mean deviation — MD) и среднего отклонения от образца (pattern standard deviation — PSD) для методов стандартной автоматизированной периметрии и гейдельбергской периметрии;

– позволяет производить взаимный пересчет параметров стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской периметрии (HEP),

что существенно снижает время и стоимость диагностики, так как отменяет необходимость проведения исследования одновременно на двух приборах;

– позволит врачам-офтальмологам, не имеющим доступа к двум периметрам одновременно, оценить результаты исследования, преобразовать имеющиеся данные стандартной периметрии в результаты гейдельбергской периметрии или наоборот, чтобы повысить точность диагноза и его динамики в ходе лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Фабрикантов О.Л. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Сухорукова А.В. — написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
Шутова С.В. — статистическая обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нестеров А.П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности. *Вестник офтальмологии*. 2008;1:3–5. [Nesterov A.P. Glaucoma: basic problems, new opportunities. Annals of ophthalmology = *Vestnik ophthalmologii*. 2008;1:3–5 (In Russ.)].
2. Либман Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы. *Глаукома*. 2009;1:2–3. [Libman E.S. Epidemiological characteristics of glaucoma. Glaucoma = *Glaukoma*. 2009;1:2–3 (In Russ.)].
3. *Глаукома. Национальное руководство*. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 280 с. [*Glaucoma. National guidance*. Ed. by E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 280 p. (In Russ.)].
4. Gardiner S.K., Jobnson C.A., Demirel S. Factors predicting the rate of functional progression in early and suspected glaucoma. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3598–3604. DOI: 10.1167/iovs.11-9065
5. Курышева Н.И., Паршунина О.А., Арджевнишвили Т.Д., Иртегова Е.Ю., Киселева Т.Н., Лагутин М.Б., Фомин А.В. Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(2):22–31. [Kurysheva N.I., Parshunina O.A., Ardzhevnishvili T.D., Irtegova E.Y., Kiseleva T.N., Lagutin M.B., Fomin A.V. New technologies in primary open-angle glaucoma diagnostics. National Journal glaucoma = *Natsional'nyy zhurnal glaucoma*. 2015;14(2):22–31 (In Russ.)].
6. Leung C.K., Liu S., Weinreb R.N., Ye C., Yu M., Cheung C.Y., Lai G., Lam D.S. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a prospective analysis with neuroretinal rim and visual field progression. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1551–1557. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.035
7. Чеченина Н.Г., Шапошникова И.В., Фролова Е.А., Лемберг О.В. Основные источники выявления глаукомы на амбулаторном приеме. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2008;9(4):119–120. [Chechenina N.G., Shaposhnikova I.V., Frolova E.A., Lemberg O.V. Main sources of detecting glaucoma in out-patient reception hours. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2008;9(4):119–120 (In Russ.)].
8. Сердюкова С.А., Симакова И.Л. Компьютерная периметрия в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(1):54–65. [Serdyukova S.A., Simakova I.L. Computer perimetry in the diagnosis of primary open-angle glaucoma. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2018;11(1):54–65 (In Russ.)].
9. Weinreb R.N., Garway-Heath D.F., Leung C., Crowston J.G., Medeiros F.A. Progression of glaucoma. In: The 8th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Amsterdam: Kugler Publications; 2011.
10. Hasler S., Stürmer J. First experience with the Heidelberg Edge Perimeter® on patients with ocular hypertension and preperimetric glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(4):319–322. DOI: 10.1055/s-0031-1299210
11. Mulak M., Szumny D., Sieja-Bujewska A., Kubrak M. Heidelberg edge perimeter employment in glaucoma diagnosis-preliminary report. *Clin Exp Med*. 2012;21(5):665–670.
12. Quaid P., Flanagan J.G. Defining the limits of flicker defined form: effect of stimulus size, eccentricity and number of random dots. *Vision Research*. 2005;45(8):1075-1084. DOI: 10.1016/j.visres.2004.10.013
13. Мачехин В.А. Гейдельбергская контурная периметрия — новый психофизический тест при глаукоме. *Глаукома*. 2013;(2):10–15. [Machekhin V.A. Heidelberg perimetry — a new psychophysical test for glaucoma. Glaucoma = *Glaukoma*. 2013;(2):10–15 (In Russ.)].
14. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Рещикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(2):75–81. [Erichev V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. National Journal glaucoma = *Natsional'nyy zhurnal glaucoma*. 2015;14(2):75–81 (In Russ.)].
15. Ratra V., Ratra D., Gupta M., Vaitheeswaran K. Comparison between Humphrey Field Analyzer and Micro Perimeter 1 in normal and glaucoma subjects. *Oman J Ophthalmol*. 2012;5(2):97–102. DOI: 10.4103/0974-620x.99372
16. Фабрикантов О.Л., Шутова С.В., Сухорукова А.В. Сравнительная характеристика методов стандартной компьютерной и контурной периметрии в диагностике начальной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2015;(4):24–29. [Fabrikantov O.L., Shutova S.V., Sukhorukova A.V. Comparative characteristics of the standard automated perimetry and contour perimetry methods in diagnosis the initial stage of glaucoma. Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2015;(4):24–29 (In Russ.)].
17. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. Пер. с англ. М.: МедиаСфера; 1998. 352 с. [Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine*. Transl. from English. Moscow: MediaSfera; 1998. 352 p. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамбовский филиал ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»
Фабрикантов Олег Львович
доктор медицинских наук, директор, заведующий кафедрой
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
ул. Советская, 93, Тамбов, 392000, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сухорукова Алена Валерьевна
врач-офтальмолог
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»
Шутова Светлана Владимировна
научный сотрудник, кандидат биологических наук, доцент
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
ул. Советская, 93, Тамбов, 392000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Derzhavin Tambov State University, Medical Institute
Fabrikantov Oleg L.
MD, Director, the Head of ophthalmological department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation
Sovetskaya str., 93, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Sukhorukova Alena V.
ophthalmologist
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Derzhavin Tambov State University, Medical Institute
Shutova Svetlana V.
researcher, PhD, Associate Professor
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation
Sovetskaya str., 93, Tambov, 392000, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-465-472

поступила 21.05.19
was received 21.05.19

ОКТ-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи






С.В. Саакян Е.Б. Мякошина М.Р. Хлгатян Н.В. Склярова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):465–472**

Цель: изучить особенности ангиоархитектоники начальной меланомы и невусов хориоидеи с помощью ОКТ-ангиографии (ОКТА).
Пациенты и методы. Обследовано 128 пациентов с начальными новообразованиями хориоидеи: 41 — с меланомой (1-я группа), 42 — с прогрессирующим (2-я группа) и 45 — со стационарным (3-я группа) невусом. Всем больным проводили общеофтальмологические обследования и с использованием специальных инструментальных методов диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ), флюоресцентная ангиография (ФАГ), спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ), ОКТА)).
Результаты. ОКТА у всех больных с начальной меланомой хориоидеи выявила неоваскулярную сеть под ретинальным пигментным эпителием. Диагностировали петлевидный, коленчато-извитой с неравномерным просветом гетерогенный характер сосудистой сети с многочисленными изгибами и переплетениями, расположенный под сосудами сетчатки. Ограничивающую аваскулярную зону, соответствующую склону опухоли, определили в 19 (46,3 %) из 41 случая. По периферии опухоли нашли ободок расширенных гиперрефлективных хориокапилляров. При прогрессирующем невусе хориоидеи у 39 (92,9 %) из 42 больных определили гиперрефлективные гомогенные расширенные хориокапилляры в зоне фокуса более яркого свечения по сравнению с окружающими хориокапиллярами. Аваскулярную зону в центре невуса с окружающими расширенными гиперрефлективными хориокапиллярами выявили в 3 (7,1 %) из 42 случаев. При стационарном невусе хориоидеи у всех 45 больных диагностировали гомогенные изорефлективные хориокапилляры, сходные по яркости свечения с окружающими сосудами. **Заключение.** Таким образом, комплекс клинико-инструментальных методов, включающих ОКТА, дает возможность установить диагноз злокачественной опухоли сосудистой оболочки на ранних стадиях. При этом ОКТА позволяет визуализировать сосудистую сеть на уровне хориоидеи при начальной меланоме хориоидеи в 100 % случаев; отличить новообразованные опухолевые сосуды от хориокапилляров при начальной меланоме хориоидеи; предоставляет возможность установить верный диагноз и оказать своевременную помощь больным с доброкачественными и злокачественными опухолями хориоидеи.

Ключевые слова: ОКТ-ангиография, начальная меланома хориоидеи, невус хориоидеи
Для цитирования: Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Хлгатян М.Р., Склярова Н.В. ОКТ-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи. *Офтальмология.* 2020;17(3):465–472. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-465-472
Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах
Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

OCT-Angiography in Early Choroidal Melanoma and Choroidal Nevi

S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina, M.R. Khlgatyan, N.V. Sklyarova
Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):465–472**

Purpose: To study the features of small choroidal melanoma and choroidal nevi angioarchitectonics using the optical coherence tomography angiography (OCTA). **Patients and methods.** We examined 128 patients with small choroidal neoplasms: 41 — with small choroidal melanoma (group 1), 42 — with suspicious nevi (group 2) and 45 — with benign nevi (group 3). All patients underwent general ophthalmic examinations and special instrumental diagnostic methods (ultrasound examination (US), fluorescence angiography (FA), spectral optical coherence tomography (SOCT), OCTA). **Results.** OCTA in all patients with small choroidal melanoma showed neovascular network under retinal pigment epithelium. We found a looped, cranked-twisted, heterogeneous vascular network with uneven clearance and with numerous bends and weaves, located under the vessels of retina. The limiting avascular zone corresponding to the tumor slope was determined in 19 (46.3 %) of 41 cases. There was a rim of dilated hyperreflective choriocapillaries on the periphery of the tumor. We identified hyperreflective homogeneous enlarged choriocapillaries in the focus area with a brighter glow than the surrounding choriocapillaries in 39 (92.9 %) of 42 patients with suspicious choroidal nevus. We detected an avascular zone with surrounding extended hyperreflective choriocapillaries in the center of the nevus in 3 (7.1 %) of 42 cases. We diagnosed homogeneous isoreflective choriocapillaries similar in brightness to the surrounding vessels in all 45 patients with benign nevi. **Conclusions.** Thus, the complex of clinical and instrumental methods, including OCTA, makes it possible to establish the diagnosis of malignant tumor of the choroid in early stages. At the same time, OCTA:
1) allows to visualize of the tumor vessels in the choroidal layer in 100 % of cases of in small choroidal melanoma;
2) makes it possible to distinguish the newly formed tumor vessels from the choriocapillaries in case of small choroidal melanoma;
3) provides an opportunity to establish the correct diagnosis and provide timely assistance to patients with benign and malignant choroidal tumors.

Keywords: OCT-angiography, small choroidal melanoma, choroidal nevi
For citation: Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Khlgatyan M.R., Sklyarova N.V. OCT-Angiography in Early Choroidal Melanoma and Choroidal Nevi. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):465–472. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-465-472
Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned
There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Меланома хориоидеи (МХ) — злокачественное внутриглазное новообразование, сопровождающееся возникновением метастазов [1, 2]. При клинически начальной стадии опухоли имеется слегка проминирующий очаг, варьирующий по цвету от желтого (22,7 %) до аспидно-серого (68,6 %), различной формы (округлой или овальной) и степени пигментации (пигментированный (66 %), слабо пигментированный (18,9 %), беспигментный (15,1 %)), с неровными, нечеткими границами, с гладкой (65,1 %) или неровной (34,9 %) поверхностью, оранжевым (30,6 %) или коричневым пигментом, с наличием друз (32,3 %) или субретинального экссудата (32 %) [1–3].

Практически бессимптомное течение МХ, сопровождающееся лишь незначительным искажением формы предметов, метаморфопсиями и дефектами в поле зрения, а также полиморфность клинической картины вызывают затруднения в дифференциальной диагностике с другими очаговыми заболеваниями глазного дна [4, 5]. Одним из самых частых образований, офтальмоскопически симулирующим МХ, является невус [6–9], частота встречаемости которого составляет 1–10 % [6, 7]. Несмотря на то что невус считается доброкачественной опухолью, он может подвергаться злокачественной трансформации (1,6–10 %) [8], что требует постоянного динамического контроля за ним.

В обязательный арсенал методов диагностики МХ и невуса входит УЗИ с доплерографическим режимом, что позволяет выявить собственные сосуды. Однако при начальной меланоме хориоидеи в некоторых случаях затруднительно дифференцировать хориоидальную и опухолевую сосудистую сеть [10].

До недавнего времени для диагностики внутриглазных опухолей использовали ФАГ, которую применяли для выявления основного признака МХ — васкуляризации [3, 11, 12]. По нашим данным, сосуды опухоли диагностируют всего у половины больных, в остальных случаях начальная меланома ангиографически аваскулярна [3]. Некоторые ученые считают, что МХ малых размеров бедна ангиографическими признаками, особенно пигментированные формы, из-за блокировки опухолевой флюоресценции пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) [11]. Стационарный невус хориоидеи характеризуется стойкой гипофлюоресценцией и появлением мелко-пятнистой гиперфлюоресценции при прогрессирующих формах [4], что затрудняет его диагностику с ангиографически аваскулярной меланомой. Кроме того, наличие общесоматических противопоказаний и вероятность осложнений приводят к ограничению использования ФАГ [13].

В последние годы появление новой модификации оптической когерентной томографии с ангиографическим

режимом позволило неинвазивно определять сосудистую сеть [14–19]. Метод основан на оценке колебаний амплитуды отраженного сигнала между последовательными срезами (ангиография с разделением спектра и амплитудой декорреляции (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography — SSADA) [14–19]. Одной из важных особенностей ОКТА является возможность послойной визуализации сосудистой сети сетчатки и хориоидеи с количественной оценкой параметров кровотока [14–16].

Наличие немногочисленных работ о применении метода ОКТА при начальной МХ и невусах [14, 15, 18, 19] диктует необходимость более тщательного изучения особенностей их ангиоархитектоники, что и послужило целью нашей работы.

Цель: изучить особенности ангиоархитектоники начальной МХ и невусов хориоидеи с помощью метода ОКТА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 128 пациентов с новообразованиями хориоидеи: 41 — с меланомой (1-я группа), 42 — с прогрессирующим (2-я группа) и 45 со стационарным (3-я группа) невусом в возрасте от 40 до 65 лет (в среднем 47,9 ± 1,3). Всем больным проводили общеофтальмологическое обследование и специальные инструментальные методы диагностики (УЗИ, ФАГ, СОКТ, ОКТА).

При офтальмоскопии оценивали цвет, форму, границы, поверхность, пигментацию, наличие оранжевого пигмента, зон дискомплексации пигмента, друз, субретинального экссудата, сосудов новообразования. Все опухоли локализовались в центральной или парацентральной области глазного дна.

Уровень проминенции опухоли по данным УЗИ составил от 0,8 до 2,0 (в среднем 1,1 ± 0,3) мм, диаметр основания — от 6 до 10 (в среднем 8,1 ± 0,6) мм.

ФАГ и СОКТ с режимом улучшенного глубокого изображения EDI проводили с помощью ретиноангиотомографа HRA+OCT (Heidelberg, Германия). ФАГ выполняли по стандартной методике с использованием внутривенного введения 5 мл 10 % раствора флюоресцеина (Novartis Pharma AG, Швейцария). ФАГ удалось провести у 31 (24 %) пациента. У остальных 97 (76 %) пациентов были выявлены общесоматические противопоказания и поливалентная аллергия.

ОКТА осуществляли с помощью оптического когерентного томографа OCT-Angiography Software for RS-3000 Advance, Nidek (Япония) с применением алгоритма амплитудно-декорреляционной спектроскопии (SSADA) и En Face в режиме AngioRetina. Размеры зон сканирования составляли 3×3 и 6×6 мм. При анализе сканов ОКТ-А уровень расположения слоя сканирования (En Face) выставляли в четырех режимах (поверхностное сосудистое сплетение, глубокое сосудистое сплетение, наружные слои сетчатки, слой хориокапилляров) с анализом локализации и формы сетей новообразованных сосудов на уровне хориокапилляров. У всех пациентов сканирование выполняли в области опухоли. СОКТ и ОКТА удалось провести всем 128 (100 %) пациентам.

В качестве метода статистики использовали критерий Краскела — Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой группе больных (41) выявлена 21 (51,2 %) пигментированная, 15 (36,6 %) слабо пигментированных и 5 (12,2 %) беспигментных начальных МХ. При этом опухоль была овальной формы, с нечеткими, неровными границами, неровной поверхностью (рис. 1А). При осмотре глазного дна цвет начальной МХ оказался аспидным у 51,2 %, желто-коричневым у 36,6 %, желтым у 12,2 % пациентов. При беспигментной и слабопигментированной опухоли офтальмоскопически отмечали субретинальный экссудат (20 (48,8 %) из 41 случая). При пигментированной начальной МХ выявляли сливные друзы (21 (51,2 %)) и очаги оранжевого пигмента (3 (7,3 %)). Опухолевые сосуды клинически не визуализировались ни в одном случае. Таким образом, офтальмоскопически во всех случаях начальная меланома хориоидеи оказалась аваскулярной.

ФАГ провели у 9 (22 %) из 41 пациента с начальной МХ (3 — со слабопигментированной и 6 — с пигментированной формой опухоли). Ангиографически отмечали наличие единичных сосудов образования в ранние фазы исследования только у 3 больных со слабопигментированной начальной МХ (рис. 1Б).

При СОКТ с режимом EDI у больных с начальной МХ диагностировали элевацию хориоидального профиля в стекловидное тело (100 %), наличие интра- и субретинального экссудата над опухолью и в сопредельной зоне в виде отслойки нейроэпителия щелевидной формы (39 (95,1 %)) и ПЭС с гиперрефлективным содержимым, дезорганизацию пигмента в ПЭС с формированием пигментных фокусов и/или окончатых дефектов (100 %), гиперрефлективную полосу на уровне хориокапилляров с эффектом тени (100 %) (рис. 1В). Однако сосуды опухоли выявить с помощью СОКТ с режимом EDI не удалось.

ОКТА у всех больных с начальной МХ показала наличие неоваскулярной сети под ПЭС в области новообразования. Диагностировали петлевидный, коленчато-извитой с неравномерным просветом гетерогенный характер сосудистой сети с многочисленными изгибами и переплетениями, расположенный под сосудами сетчатки (рис. 1Г). Ограничивающую аваскулярную зону, соответствующую склону опухоли, отмечали в 19 (46,3 %) из 41 случая. Кроме того, по периферии меланомы определили гиперрефлективный ободок расширенных хориокапилляров.

Офтальмоскопически прогрессирующий невус хориоидеи (42) был аспидного цвета, овальной формы, с неровными, нечеткими границами, неровной (88,1 %) и гладкой (11,9 %) поверхностью. Друзы выявили в 37 (88,1 %) из 42 случаев, оранжевый пигмент — у 2 (4,8 %) больных, субретинальный экссудат — у 7 (16,7 %)

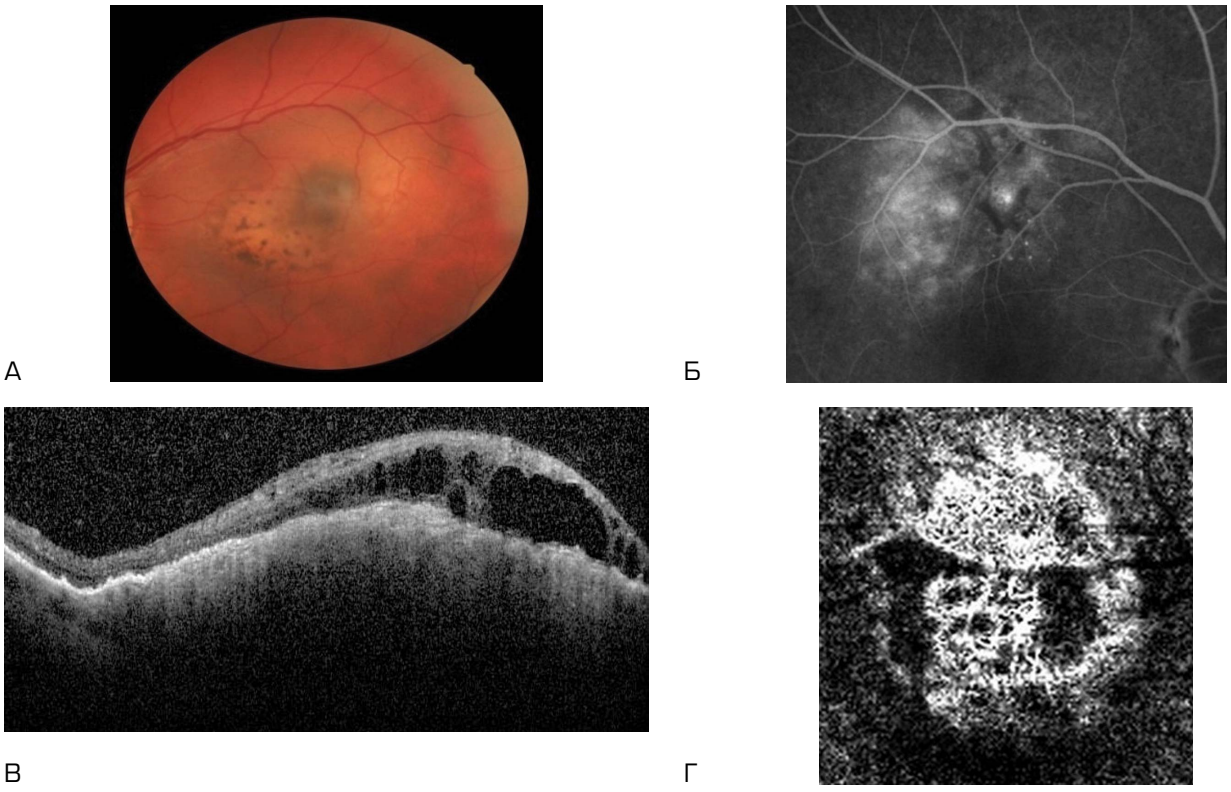


Рис. 1. Начальная меланома хориоидеи. А — офтальмоскопия, Б — ФАГ, В — СОКТ с режимом EDI, Г — ОКТА

Fig. 1. Small choroidal melanoma. A — ophthalmoscopy, Б — FA, B — SOCT with EDI regime, Г — OCTA

пациентов (рис. 2А). Клинически прогрессирующий невус хориоидеи оказался сходным с начальной МХ.

ФАГ осуществляли у 10 (23,8 %) пациентов с прогрессирующим невусом. Ангиографически отмечали мелкопятнистую гиперфлюоресценцию на гипофлюоресцирующем фоне (88,1 %), при экссудате (16,7 %) в ранние фазы выявляли гипофлюоресценцию с нарастанием гиперфлюоресценции к поздним фазам исследования (рис. 2Б). Сосудистый компонент на уровне хориоидеи не диагностировали.

При СОКТ с режимом EDI у пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи отмечали веретенообразное изменение хориоидального профиля (100 %), интра- и субретинальный экссудат в виде единичных кист (16,7 %), гиперрефлективность на уровне хориокапилляров (100 %), эффект тени подлежащих структур (100 %), отслойку ПЭС с гиперрефлективным содержимым (88,1 %) (рис. 2В).

ОКТ-А показала у 39 из 42 (92,9 %) больных с прогрессирующим невусом хориоидеи наличие гиперрефлективных гомогенных расширенных хориокапилляров в зоне образования более яркого свечения по сравнению с окружающими хориоидальными сосудами (рис. 2Г). Аваскулярную зону в центральной области невуса с окружающими расширенными гиперрефлективными хориокапиллярами отмечали в 3 (7,1 %) из 42 случаев.

По клинической картине стационарный невус хориоидеи (45) представлял собой образование аспидного цвета овальной формы с неровными четкими границами и гладкой поверхностью (рис. 3А).

ФАГ осуществили у 12 (26,7 %) пациентов со стационарным невусом. Ангиографически отмечали гипофлюоресценцию фокуса на протяжении всех фаз исследования (рис. 3Б).

При СОКТ с режимом EDI у пациентов со стационарным невусом хориоидеи диагностировали ровный хориоидальный профиль, гиперрефлективность на уровне хориокапилляров, эффект тени подлежащих структур (рис. 3В).

ОКТА у всех больных со стационарным невусом хориоидеи показала наличие гомогенных изорефлективных хориокапилляров в области образования, сходных по яркости свечения с окружающими сосудами (рис. 3Г).

Таким образом, каждый из используемых методов позволил диагностировать особенности начальной МХ и невуса хориоидеи, дополняющие друг друга. Однако выявление основного патогномоничного признака злокачественной опухоли — ее сосудов — удалось установить только с помощью ОКТА у всех 128 обследованных пациентов. Критерий Краскела — Уоллиса показал Hemp = 62,86626; p = –1,44508756933e + 12. Принято H1: различия между визуализацией сосудов опухоли статистически значимы при $p \leq 0{,}01$, тем самым показано, что ОКТА является достоверно более информативным методом относительно визуализации сосудистой сети по сравнению с другими методами.

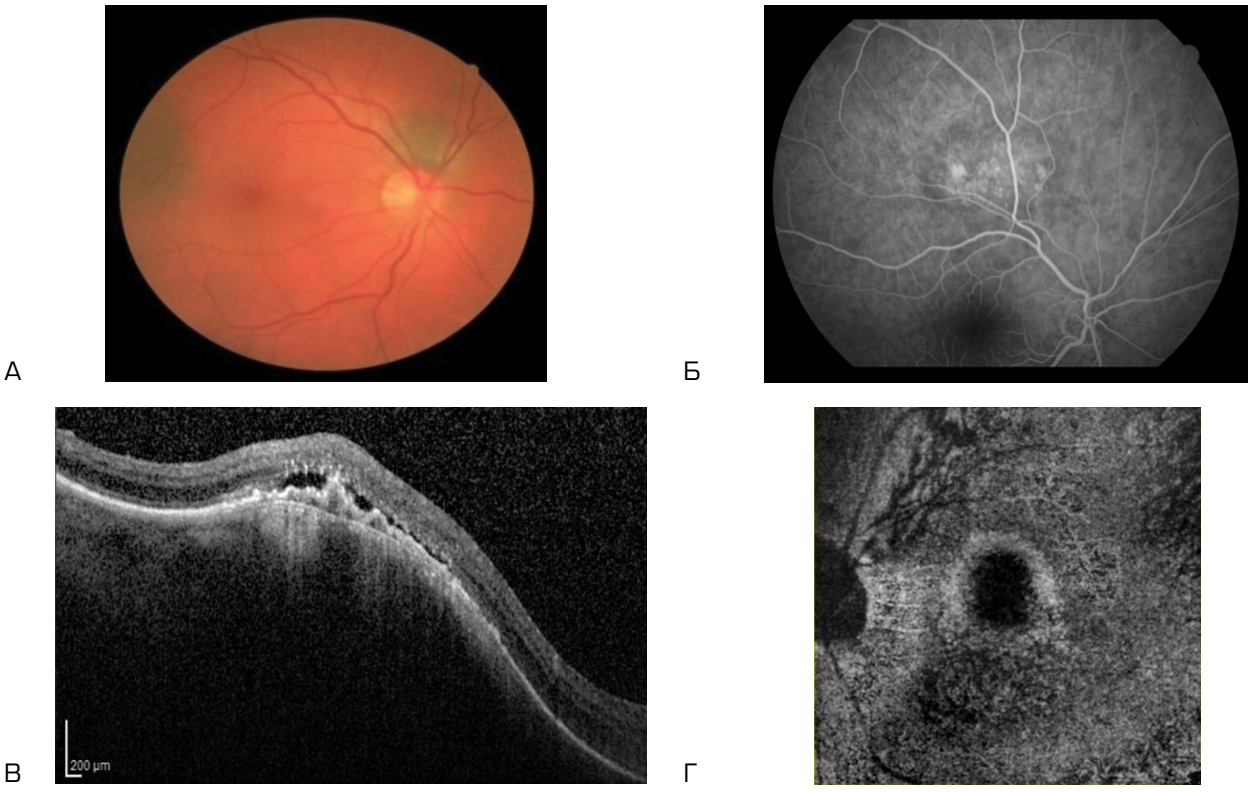


Рис. 2. Прогрессирующий невус хориоидеи. А — офтальмоскопия, Б — ФАГ, В — СОКТ с режимом EDI, Г — ОКТА

Fig. 2. Suspicious choroidal nevus. A — ophthalmoscopy, Б — FA, B — SOCT with EDI regime, Г — OCTA

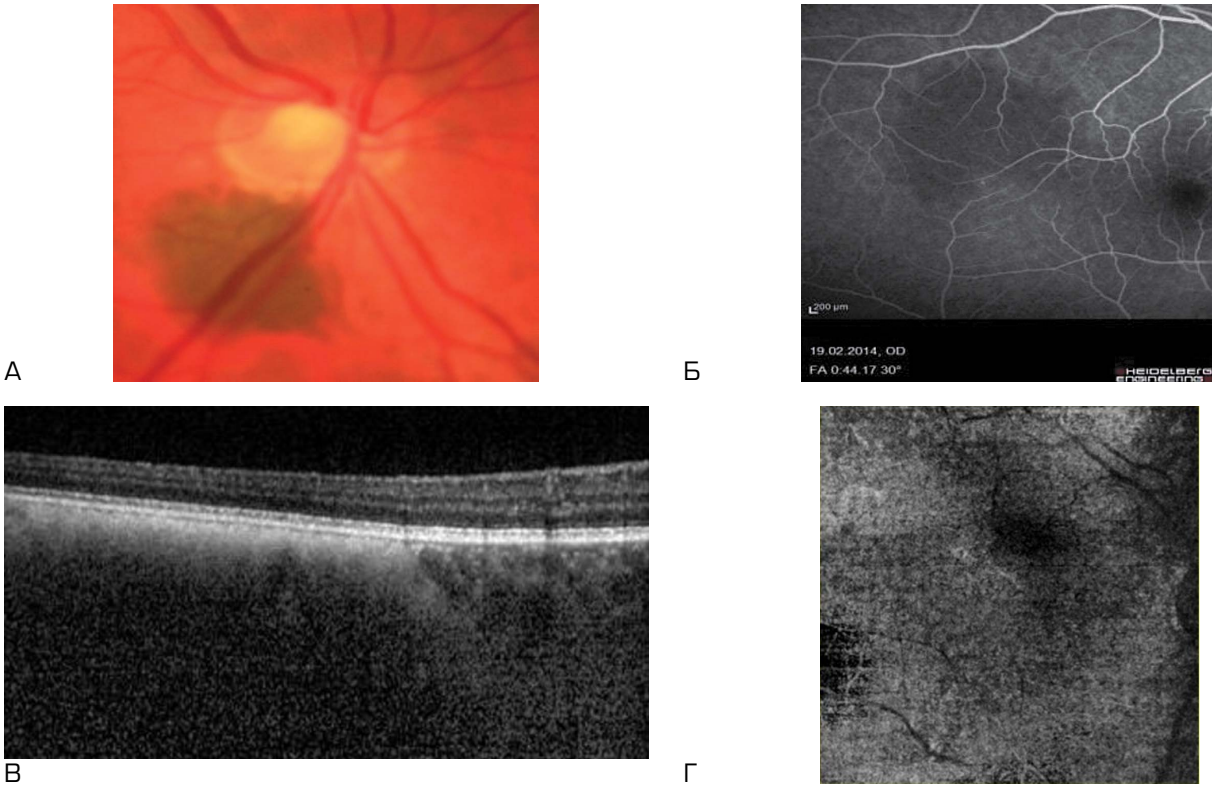


Рис. 3. Стационарный невус хориоидеи. А — офтальмоскопия, Б — ФАГ, В — СОКТ с режимом EDI, Г — ОКТА

Fig. 3. Benign choroidal nevus. A — ophthalmoscopy, Б — FA, B — SOCT with EDI regime, Г — OCTA

Таблица. ОКТА-признаки при начальной меланоме и невусе хориоидеи

Table. OCTA-signs in early melanoma and nevus of the choroid

ОКТА признак OCTA sings	Начальная меланома хориоидеи (*n* = 41) Small choroidal melanoma	Прогрессирующий невус хориоидеи (*n* = 42) Suspicious choroidal nevi	Стационарный невус хориоидеи (*n* = 45) Benign choroidal nevi
Сосуды опухоли Tumor vessels	+	-	-
Гиперрефлективность хориокапилляров Hyperreflective of choriocapillaries	+	+	-
Изорефлективность хориокапилляров Isoreflectivity of choriocapillaries	-	-	+
Ограничивающая аваскулярная зона, соответствующая склону опухоли Limiting avascular zone corresponding to tumor slope	+ (46,3 %)	-	-
Аваскулярная зона в центральной области опухоли Avascular zone in the central area of the tumor	-	+ (7,1 %)	-
Гомогенность хориокапиллярного сплетения Homogeneity of the choriocapillary plexus	-	+	+
Гетерогенность хориокапиллярного сплетения Heterogeneity of the choriocapillary plexus	+	-	-
По периферии образования гиперрефлективный ободок расширенных хориокапилляров A rim of dilated hyperreflective choriocapillaries on the periphery of the tumor	+	-	-

Примечание: «+» — наличие признака у всех больных; «-» — отсутствие признака.
Note: «+» — presence of a sign in all patients; «-» — no signs.

ОБСУЖДЕНИЕ

Меланома хориоидеи является наиболее частой первичной злокачественной внутриглазной опухолью среди взрослого населения, которая характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным витальным прогнозом [1, 2]. По данным литературы, частота встречаемости МХ составляет 85–88 % от всех внутриглазных новообразований[1]. Существуют разные гипотезы развития меланомы хориоидеи: *de novo* [20], на фоне существующего окулодермального меланоза [2, 26], из предшествующего невуса хориоидеи, вследствие его малигнизации[1]. Подсчитано, что невус хориоидеи малигнизируется в 1 на 8845 случаев в год. Риск трансформации невуса в меланому составляет 1 % [21]. A. Mashayekhi и соавт. [22] выявили увеличение невуса хориоидеи в среднем на 0,06 мм в год при 15-летнем наблюдении в 31 % случаев. По мнению других ученых, при длительном наблюдении за больными с невусом с проминенцией 1,5 мм, диаметром основания 5 мм малигнизация наступает в течение года у 2 %, через 5 лет — у 9 % и через 10 лет — у 13 % пациентов [8]. Одним из наиболее важных прогностических факторов является размер внутриглазных меланоцитарных опухолей. В настоящее время значимость диаметра основания и толщины МХ в развитии метастатической болезни имеет большое значение [21, 23]. По данным C. Shields и соавт. [21], несмотря на проведенное лечение начальной МХ, через 5, 10 и 20 лет после лечения выявляют метастатическую болезнь в 6, 12 и 20 % случаев соответственно.

Вышеуказанные факты диктуют необходимость более глубокого исследования невуса и меланомы хориоидеи для дифференциальной диагностики и выявления уже на ранних стадиях признаков трансформации невуса в меланому хориоидеи. К методам диагностики начальной меланомы и невуса хориоидеи относят офтальмоскопию, УЗИ, ФАГ, СОКТ, ОКТ-А [1–3, 9–19].

УЗИ начальной МХ показывает акустическую пустоту со средней или низкой отражающей способностью, высокорефлективную внутреннюю поверхность опухоли и сосудистую пульсацию опухоли [1, 24]. Хориоидальный невус проявляется как плоский аваскулярный очаг средней или высокой эхогенности с гомогенной внутренней структурой. Небольшая проминенция невуса затрудняет его дифференциальную диагностику с начальной МХ [1, 24].

Для оценки ретинальной и хориоидальной васкуляризации используют ФАГ. Мнения ученых о значимости ФАГ в диагностике начальной МХ неоднозначны. По мнению А.Ф. Бровкиной, Н.В. Скляровой, Н.Н. Юровской, при беспигментной форме начальной меланомы хориоидеи возможно выявление сосудистой сети практически во всех случаях [12]. Наши исследования свидетельствуют о том, что при пигментированных формах меланомы она в 42,6 % случаев ангиографически аваскулярна [3]. Наличие субретинального экссудата экранирует визуализацию сосудистой сети. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, ангиографическая картина начальной МХ и невуса является сходной. Так, в обоих случаях отмечают мелкопятнистую гиперфлюоресценцию образований с расширенными большими сосудами хориоидеи по периферии [4]. Кроме того,

[1] Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А., ред. *Офтальмоонкология*. М.: Медицина; 2002. [Brovkina A.F., Val'skiy V.V., Gusev G.A., eds. *Ophthalmooncology*. Moscow: Medicine; 2002 (In Russ.)].

недостатком инвазивных методов обследования является наличие определенных противопоказаний (аллергия, бронхиальная астма, инфаркт в анамнезе, инсульт, варикозное расширение вен нижних конечностей) [13].

СОКТ является одним из информативных методов дифференциальной диагностики внутриглазной патологии [25, 27] и дает возможность выявить признаки опухолеассоциированной эпителиопатии сетчатки. Однако при прогрессирующем невусе и начальной МХ они сходны и могут проявляться в виде кистовидного ретинального отека, дезорганизации пигмента в ПЭС [25, 27].

Основным патогномоничным признаком, отличающим начальную меланому от невуса хориоидеи, является наличие сосудов опухоли. ОКТА позволяет неинвазивно дифференцировать сосудистую сеть в ткани опухоли [14–19]. Существующие литературные источники указывают, что для МХ характерно наличие изооптических или гипоотражающих структур, тогда как для невуса хориоидеи — гетерогенность и гиперрефлективность сосудистой сети. Наличие гипоотражающего сплетения в опухоли и гиперрефлективного кольца в слое хориокапилляров рассматривали как более злокачественный фактор [16]. По данным литературы, для начальной МХ характерно наличие в наружном ядерном слое сетчатки и в слое хориокапилляров плотной неравномерной крупноячеистой сосудистой сети, формирующей в толще опухоли паутинообразный рисунок[2].

В литературе отражены результаты исследования макулярной зоны у больных с меланоцитарными опухолями, в которых показано, что при меланоме, в отличие от невуса, увеличивается толщина сетчатки макулы, площадь поверхностной и глубокой фовеолярной аваскулярной зоны, уменьшается плотность васкуляризации хориокапилляров, что, по мнению авторов, может быть дифференциально-диагностическим признаком между доброкачественной и злокачественной опухолью [15].

F. Ghassemi и соавт. [14] описали при невусе хориоидеи гипорефлективную зону без деформации сосудистой сети с наличием сосудистого вала по периферии и со скоростью кровотока, сходной с таковой в парном здоровом глазу. При меланоме отмечали более низкую скорость кровотока по сравнению с невусом хориоидеи. Однако качественные характеристики сосудистой сети в зоне опухоли не исследовали.

В нашей работе, исследуя 128 больных с меланомой и невусами хориоидеи, мы описали особенности ангиоархитектоники стационарного, прогрессирующего невуса и начальной МХ. Так, в зоне стационарного невуса отмечали изорефлективные хориокапилляры, прогрессирующего — гиперрефлективное расширение хориокапиллярной сети, при начальной меланоме — на фоне гиперрефлективных хориокапилляров — извитые сосуды опухоли. Таким образом, ОКТА — это информативный неинвазивный метод, который дает возможность выявлять сосудистую сеть опухоли на ранних стадиях развития злокачественного новообразования и провести дифференциальную диагностику начальной меланомы и невуса хориоидеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс клинико-инструментальных методов, включающих ОКТА, позволяет установить диагноз злокачественной опухоли сосудистой оболочки на ранних стадиях. При этом ОКТА дает возможность:

1) визуализировать сосудистую сеть на уровне хориоидеи при начальной меланоме хориоидеи в 100 % случаев;

2) отличать новообразованные опухолевые сосуды от хориокапилляров при начальной меланоме хориоидеи;

3) установить верный диагноз и оказать своевременную помощь больным с доброкачественными и злокачественными опухолями хориоидеи.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Саакян С.В. — научное редактирование;
Мякошина Е.Б. — набор материала, статистический анализ, написание текста, техническое редактирование;
Хлгатян М.Р. — набор материала, написание текста;
Склярова Н.В. — набор материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arun D., Singh A.D., Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology.* 2003;110(5):956–961. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2
2. Singh P., Singh A. Choroidal melanoma. *Oman J Ophthalmol.* 2012;5(1):3–9. DOI: 10.4103/0974-620X.94718
3. Мякошина Е.Б. Комплексная диагностика начальной меланомы хориоидеи. *REJR.* 2016;6(4):19–28. [Myakoshina E.B. Complex laser diagnostics of early choroidal melanoma. *REJR.* 2016;6(4):19–28 (In Russ.)]. DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-19-28
4. Augsburger J.J. Differential diagnosis of choroidal neoplasms. *Oncology.* 1991;5(2):87–96.
5. Smith L.T., Irvine R. Diagnostic significance of orange pigment accumulation over choroidal tumors. *Am. J. Ophthalmol.* 1973;76:212–216.
6. Sumich P., Mitchell P., Wang J.J. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 1998;116(5):645–650.
7. Brown G.C., Shields J.A., Augsburger J.J. Amelanotic choroidal nevi. *Ophthalmology.* 1981;88:1116–1121.
8. Shields C.L., Furuta M., Berman E.L., Choroidal nevus transformation into melanoma: Analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8):981–987. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.151
9. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Попова З.С. Невусы хориоидеи: особенности клинического течения. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(1):5–11. [Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Popova Z.S. Choroidal nevi: clinical features. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2015;131(1):5–11 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201513115-11
10. Lassau N., Paturel-Asselin C., Guinebretiere J.M., Leclère J., Koscielny S., Roche A., Chouaib S., Peronneau P. New hemodynamic approach to angiogenesis: color and pulsed Doppler ultrasonography. *Invest. Radiol.* 1999;34(3):194–198.
11. Petit T.H., Barton A., Foos R.Y., Christensen R.E., Fluorescein Angiography of Choroidal Melanoma. *Arch. Ophthalmol.*1970;83:27–38.
12. Бровкина А.Ф., Склярова Н.В., Юровская Н.Н. Флюоресцентная ангиография в диагностике беспигментных меланом хориоидеи. *Вестник офтальмологии* 2004;120(6):8–11. [Brovkina A.F., Skliarova N.V., Iurivskaia N.N. Fluorescence angiography in the diagnosis of pigment-free melanomas of the choroid. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2004;120(6):8–11 (In Russ.)].
13. López-Sáez M.P., Ordoqui E., Tornero P., Baeza A., Sainza T., Zubeldia J.M., Baeza M.L. Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 1998;81(5):428–430.
14. Ghassemi F., Reza Mirshahi R., Fadakar K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:207–214. DOI: 10.2147/OPTH.S148897
15. Valverde-Megías A., Say E.A., Ferenczy S.R., Shields C.L. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina.* 2017;37(4):731–740. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001233

[2] Lumbroso B., Huang D., Ching J. Chen, et al. Clinical OCT Angiography Atlas. *Jaypee Brothers Medical Publishers* (P) Ltd. 2015.

16. Toledo J., Asencio M., García J.R., Morales A., Tomkinson C., Cajigal C. OCT Angiography: Imaging of choroidal and retinal Tumors. *Ophthalmology Retina*. 2018; 2(6):613–622. DOI: 10.1016/j.oret.2017.10.006
17. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А. Оптическая когерентная томография — ангиография в диагностике начальной меланомы и отграниченной гемангиомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(3):4–18. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. Role of optical coherence tomography angiography in diagnostics of early choroidal melanoma and circumscribed choroidal hemangioma. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2018;134(3):4–18 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201813434
18. Neroev V., Saakyan S., Myakoshina E. OCT Angiography in the diagnosis of small choroidal tumors. *Journal of Global Pharma Technology*. 2018;10(5):249–256.
19. Ghassemi F., Reza Mirshahi R., Fadakar K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:207–214. DOI: 10.2147/OPTH.S148897
20. Sahel J.A., Pesavento R., Frederick A.R., Albert D.M. Melanoma arising de novo over a 16 month period. *Arch. Ophthalmol*. 1988;106(3):381–385. DOI: 10.1001/archopht.1988.01060130407031
21. Shields C.L., Furuta M., Thangappan A. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimetr in 8033 consecutive eyes. *Arch. Ophthalmol.* 2009;127(8):989–998. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.208
22. Mashayekhi A., Siu S., Shields C.L., Shields J.A. Slow enlargement of choroidal nevi: a long-term follow-up study. *Ophthalmology.* 2011;118(2):382–388. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.06.006
23. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширина Т.В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения. *Российский онкологический журнал.* 2012;2(2):55–59. [Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Shirina T.V. Metastatic disease characteristics and survival of patients with uveal melanoma depending on the method of treatment of the primary tumor. Russian journal of oncology = *Rossijskiy oncologicheskiy zhurnal.* 2012;5(2):55–59 (In Russ.)].
24. De La Hoz Polo M., Torramilans L.A., Pozuelo Segura O., Anguera Bosque A., Esmerado Appiani C., Caminal Mitjana J.M. Ocular ultrasonography focused on the posterior eye segment: what radiologists should know. *Insights Imaging.* 2016;7(3):351–364. DOI: 10.1007/s13244-016-0471-z
25. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н., Рябина М.В., Пармон Я.В. Классификация опухоле-ассоциированных ретинальных изменений при увеальных новообразованиях. *Российский офтальмологический журнал*. 2010;4:25–32. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Jurovskaya N.N., Ryabina M.V., Parmon Ya.V. A classification of retinal tumor-associated changes caused by uveal tumors. Russian journal of oncology = *Rossijskiy oncologicheskiy zhurnal*. 2010;4:25–32 (In Russ.)].
26. Singh A.D., De Potter P., Fijal B.A. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998;105(1):195–198.
27. Shields C.L., Kaliki S., Rojanaporn D., Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(7):850–856. DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.1135

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Саакян Светлана Владимировна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии.
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мякошина Елена Борисовна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии, врач отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Хлгатян Мариам Рубеновна
аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Склярова Нателла Владимировна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии, врач отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Saakyan Svetlana V.
MD, Professor, head of ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Myakoshina Elena B.
PhD, researcher of ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Khlgatyan Mariam R.
Postgraduate of ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Sklyarova Natella V.
PhD, researcher of ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Рисунки 2Г и 3Г заменены по техническим причинам.

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-473-480

поступила 22.04.19
was received 22.04.19

Экспериментальное сравнительное исследование цито- и фототоксичности различных агентов для хромовитрэктомии в условиях *in vitro*







Н.М. Кислицына[1] С.В. Новиков[2] С.В. Колесник[1] А.И. Колесник[1] М.П. Веселкова[1]

Н.В. Перова[3]

[1] ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

[2] ООО «Научно-экспериментальное производство “Микрохирургия глаза”» (ООО «НЭП МГ»)
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

[3] Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ»)
Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2, Москва, 123557, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):473–480**

Интравитреальное использование красителей в сочетании с действием источника эндоиллюминации может оказывать цито- и фототоксическое влияние на структуры заднего сегмента глаза. Актуальным остается поиск контрастирующего агента, имеющего максимальный профиль безопасности, при этом интенсивно и селективно окрашивающего структуры стекловидного тела и витреоретинального интерфейса. **Цель исследования:** провести исследование жизнеспособности клеток культуры фибробластов мыши линии NIH/3T3 при сравнительном воздействии традиционных агентов для хромовитрэктомии и суспензии «Витреоконтраст» изолированно и в условиях эндовитреального освещения. **Материалы и методы.** В культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3 вносили агенты для хромовитрэктомии (MembraneBlue® Dual, Триамцинолона ацетонид (ТА), суспензию «Витреоконтраст»). Тестовый планшет подвергали облучению осветителем «Photon II», рабочее расстояние 5 мм. Контрольный планшет с внесенными препаратами облучению не подвергали. Далее клетки промывали и инкубировали, после чего оценивали морфологию и лизис клеток, а также количество пролиферирующих относительно отрицательного контроля фибробластов с помощью витального красителя PrestoBlue® Cell Viability Reagent. Отрицательным контролем служила полная ростовая среда для культивирования фибробластов мыши линии NIH/3T3. Полученные результаты цитотоксической реакции культуры фибробластов мыши линии NIH/3T3 интерпретировали с использованием таблицы «Степень ответной реакции клеток». **Результаты.** Проведенные исследования показали, что облучение источником эндовитреального освещения не влияет на цитотоксическое действие суспензии ТА и красителя MembraneBlue® Dual. Суспензия ТА как после облучения, так и без облучения оказывает умеренное цитотоксическое действие, а MembraneBlue® Dual не оказывает цитотоксического действия на культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3. Без облучения суспензия «Витреоконтраст» не оказывает цитотоксического действия на культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3. Облучение в течение 1 ч повышает цитотоксичность суспензии «Витреоконтраст» до уровня нерезкой цитотоксичности, допустимого ГОСТ ISO 10993-5-2011. **Заключение.** Профиль безопасности агентов для хромовитрэктомии MembraneBlue® Dual и «Витреоконтраст» позволяет рекомендовать их для использования в ходе эндовитреальной хирургии. Продемонстрированная в эксперименте цито- и фототоксичность суспензии ТА может снижать функциональные исходы хирургии сетчатки.

Ключевые слова: витреоконтраст, интравитреальные красители, триамцинолона ацетонид, витреомакулярный интерфейс, внутренняя пограничная мембрана

Для цитирования: Кислицына Н.М., Новиков С.В., Перова Н.В., Колесник С.В., Колесник А.И., Веселкова М.П. Экспериментальное сравнительное исследование цито- и фототоксичности различных агентов для хромовитрэктомии в условиях *in vitro*. *Офтальмология.* 2020;17(3):473–480. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-473-480

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Experimental *in vitro* Comparative Study of Chromovitectomy Agents Cyto- and Phototoxicity

N.M. Kislitsyna[1], S.V. Novikov[2], N.V. Perova[3], S.V. Kolesnik[1], A.I. Kolesnik[1], M.P. Veselkova[1]

[1] The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

[2] Scientific-Production Experimental Eye Microsurgery (OOO "NEP MG")
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

[3] Autonomous non-profit organization "Institute of Biomedical Research and Technology" (ANO "IMBIIT")
B. Tishinsky lane, 43/20, building 2, Moscow, 123557, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):473–480**

Intravitreal use of vital dyes in combination with the action of endoillumination can induce a cyto- and phototoxic effect on posterior eye segment structures. The search for a staining agent with a maximum safety profile to retinal structures, intensively and selectively coloring vitreous body and vitreoretinal interface structure, remains relevant. **Objective:** to determine comparative viability of NIH / 3T3 mouse fibroblast cell culture with traditional agents for chromovitrectomy and "Vitreocontrast" suspension with and without endovitreal illumination. **Materials and methods.** NIH / 3T3 mouse fibroblast cultures contacted with agents for chromovitrectomy (MembraneBlue® Dual, Triamcinolone acetonide, "Vitreocontrast" suspension) and the corresponding controls in a volume of 50 μl / well. The test plate was irradiated with a Photon II illuminator (Synergetics, USA), working distance of 5 mm. The control tablet with the introduced preparations was not exposed to light. Next, the cells were washed and incubated, after which the morphology and lysis of the cells, as well as the number of proliferating relatively negative control of fibroblasts, were evaluated using the vital dye PrestoBlue Cell Viability Reagent. Negative control was the complete growth medium for the cultivation of mouse fibroblasts of the NIH / 3T3 line. The results of the cytotoxic reaction of a culture of mouse fibroblasts of the NIH / 3T3 line were interpreted using the table "The degree of cell response". **Results**. Studies have shown that exposure to a source of endovitual illumination does not affect the cytotoxic effect of TA suspension and MembraneBlue® Dual dye. The TA suspension, both after light source and without it, has a moderate cytotoxic effect, and MembraneBlue® Dual has no cytotoxic effect on the culture of mouse fibroblasts of the NIH / 3T3 strain. Without light, "Vitreocontrast" suspension does not have cytotoxic effect on mouse fibroblasts culture NIH / 3T3 line. Light irradiation for 1 h increases the cytotoxicity of "Vitreocontrast" suspension to the level of unsharp cytotoxicity allowed by ISO Standard 10993-5-2011. **Conclusion.** The safety profile of MembraneBlue® Dual and "Vitreocontrast" suspension allows them to be recommended for use in endovitreal surgery. The cyto- and phototoxicity demonstrated in the experiment with TA suspension can reduce the functional outcomes of retinal surgery.

Keywords: vitreocontrast, intravitreal dyes, triamcinolone acetonide, vitreomacular interface, inner boundary membrane

For citation: Kislitsyna N.M., Novikov S.V., Perova N.V., Kolesnik S.V., Kolesnik A.I., Veselkova M.P. Experimental *in vitro* Comparative Study of Chromovitectomy Agents Cyto- and Phototoxicity. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):473–480. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-473-480

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития витреоретинальной хирургии стало возможным выполнение крайне тонких, деликатных манипуляций с нежными полупрозрачными структурами стекловидного тела (СТ) и витреоретинального интерфейса (удаление эпиретинальных мембран (ЭРМ), внутренней пограничной мембраны (ВПМ)), что позволило значительно расширить показания к оперативному вмешательству, включая состояния с достаточно высокой остротой зрения, с получением максимального функционального восстановления. Новые источники эндовитреального освещения на основе ксенона и паров ртути и введение различных агентов для хромовитрэктомии позволяют точно идентифицировать и прецизионно удалять оптически полупрозрачные слои ткани внутри витреальной полости даже в условиях хирургии малых разрезов. Однако стремление к максимальной освещенности операционного поля должно быть сбалансировано мерами, защищающими сетчатку от повреждения [1]. Известно, что интравитреальное использование красителей в сочетании с действием источника эндоиллюминации может оказывать цито- и фототоксическое влияние на структуры заднего сегмента глаза [2, 3].

По современным представлениям, основную фототоксическую опасность для сетчатки представляет свет в ультрафиолетовой и фиолетово-синей области спектра [4, 5]. Коммерчески доступные осветители имеют фильтры, отсекающие ультрафиолетовый и отчасти синий спектр света. Несмотря на использование светоотсекающих фильтров, ряд авторов отмечают проявление фототоксической макулопатии со слабо заметным изменением цвета сетчатки на беловато-желтый, депигментацию ПЭС и отек сетчатки [6].

В настоящее время для окраски интравитреальных и преретинальных структур используют водорастворимые красители и суспензии. Первым был предложен индоцианиновый зеленый (ИЦЗ), обеспечивающий выраженное и стойкое контрастирование полупрозрачных

структур сетчатки, в особенности внутренней пограничной мембраны в ходе хромовитрэктомии. Доказано, что ИЦЗ проявляет токсические свойства и способен вызывать повреждение фоторецепторов сетчатки, нарушение целостности клеточных мембран, атрофию клеток пигментного эпителия сетчатки, приводя к снижению остроты зрения [7, 8]. Кроме того, в работах M. Morales и соавт. в эксперименте *in vitro* было доказано фототоксическое действие ИЦЗ. Авторы установили, что 3-минутная экспозиция 2 % ИЦЗ (20 мг/мл) в присутствии света вызывает морфологические изменения культуры клеток пигментного эпителия сетчатки (линия ARPE-19) [9], что ограничивает применение данного красителя. Впоследствии были предложены водорастворимые красители трипановый синий (ТС) и бриллиантовый синий, Brilliant blue G (БС, BBG). Несмотря на отсутствие каких-либо интра- и послеоперационных осложнений, при использовании ТС данные о цито- и фототоксичности агента являются противоречивыми и вопрос о допустимой для сетчатки концентрации красителя остается открытым [10]. Проникая через нарушенную цитоплазматическую мембрану поврежденных клеток, ТС преимущественно контрастирует ЭРМ и в значительно меньшей степени ВПМ [11–13]. Наиболее безопасным водорастворимым красителем в настоящее время считают BBG. Экспериментально показано, что этот краситель не вызывает интраоперационные осложнения и апоптоз клеточных структур сетчатки. Кроме того, BBG не обладает флюоресцентными свойствами и не оказывает фототоксическое действие. БС способен окрашивать как ВПМ, так и ЭРМ, однако сродство агента к ЭРМ значительно ниже, чем у ТС. В связи с этим наиболее удобной, эффективной и при этом максимально безопасной формой для контрастирования как мембраны, так и фиброзных волокон на ее поверхности является разработанный краситель MembraneBlue-Dual TM (DORC International, Zuidland, Нидерланды), сочетающий в себе 0,025 % БС и 0,15 % ТС, а в качестве компонента, повышающего вязкость и плотность раствора, этот краситель дополнительно содержит в своем составе полиэтиленгликоль (ПЭГ). Водорастворимый MembraneBlue-Dual TM обеспечивает эффективное окрашивание синим цветом ВПМ и волокон ЭРМ на поверхности ВПМ, при этом не оказывает токсического действия в отношении структур сетчатки при кратковременной экспозиции и не вызывает интра- и послеоперационные осложнения [14].

Кроме того, среди синтетических красителей для визуализации интравитреальных структур применяют суспензии глюкокортикостероидов. Так, Triamcinolone acetonide (TA) нашел применение в качестве контрастирующего вещества для структур стекловидного тела. Кристаллическая структура частиц ТА позволяет им проникать между волокнами СТ, оседать на них и создавать эффект «пейзажа после первого снегопада», тем самым контрастируя их и обеспечивая лучшую визуализацию. Несмотря на высокую эффективность, применение ТА ограничено значимыми побочными эффектами, главными из которых считают ускорение катарактогенеза, повышение внутриглазного давления, возникновение эффекта «взбалтывания» в витреальной полости со снижением визуализации сетчатки и опасностью ее ятрогенного повреждения [15]. Изначально суспензия ТА разработана не для интравитреального введения, отмечено развитие эндофтальмита (или псевдоэндофтальмита) после введения ТА [16].

ТА может обнаруживаться более 1 года в витреальной полости в форме перифовеолярного кольца из отложений кристаллов бело-желтого цвета четкой формы, что описано как случаи триамцинолоновой кристаллической макулопатии. У пациентов после предшествующего введения ТА также был найден в фовеоле после хирургии макулярного разрыва по данным ОКТ. Нельзя исключить токсичность и индукцию клеточного апоптоза за счет ТА в отношении структур сетчатки при его длительном присутствии [17].

Известно, что ТА высокофотореактивен как в твердом состоянии, так и в органических растворителях. При воздействии излучения с длиной волны 312 нм в присутствии ТА на цельную кровь мыши был определен фотогемолиз [18].

Таким образом, актуальным остается поиск контрастирующего агента, который не оказывает цито- и фототоксического действия на ткани глаза при интенсивном и селективном окрашивании структур стекловидного тела и сетчатки.

В качестве альтернативного агента для проведения хромовитрэктомии в ООО «НЭП МГ» и ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России разработана композиция для контрастирования СТ «Витреоконтраст» (ТУ № 9398-017-29039336-2009). «Витреоконтраст» представляет собой ультрадисперсную суспензию на основе нерастворимой в воде и физиологических жидкостях нейтральной нетоксичной неорганической соли сульфата бария в изотоническом растворе с осмолярностью 300–350 мОсм. Сульфат бария представляет собой кристаллическое вещество белого цвета с молекулярным весом 233,43 г/моль, размером частиц в суспензии «Витреоконтраст» менее 5 микрон и плотностью 4,4 г/см^3. В каждом 1,0 мл стерильного раствора содержится 140 мг сухого вещества (сульфата бария). Благодаря своим физико-химическим свойствам он способен окрашивать как волокна СТ, так и структуры витреомакулярного интерфейса.

Цель исследования: провести изучение жизнеспособности клеток культуры фибробластов мыши линии NIH/3T3 при сравнительном воздействии традиционных агентов для хромовитрэктомии и суспензии «Витреоконтраст» изолированно и в условиях эндовитреального освещения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено согласно межгосударственному стандарту ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия

медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*» и было проведено на базе отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России под руководством старшего научного сотрудника отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России кандидата физико-математических наук В.А. Сургученко и научного сотрудника отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России кандидата биологических наук А.С. Пономаревой.

СХЕМА ЭКСПЕРИМЕНТА

В асептических условиях клетки (фибробласты мыши линии NIH/3T3) высевали в культуральные плоскодонные 96-луночные планшеты (CELLSTAR®GreinerBio-One, Германия) и инкубировали 24 ± 2 ч при температуре 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 ± 1 % CO_2 до образования 80 ± 10 % монослоя. В полученную культуру вносили агенты для хромовитрэктомии и соответствующие контроли в объеме 50 мкл/лунку. На каждый препарат — 4 лунки.

Тестовый планшет подвергали облучению осветителем Photon II (Synergetics, США), рабочее расстояние 5 мм. Контрольный планшет с внесенными препаратами облучению не подвергали. После облучения исследуемые препараты и контроли удаляли из лунок, клетки промывали стерильным раствором фосфатно-солевого буфера (ФСБ, pH = 7,4), лунки заполняли полной ростовой средой и инкубировали 24 ± 2 ч при температуре 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 ± 1 % CO_2. Через 24 ± 2 ч инкубации оценивали морфологию и лизис клеток, а также количество пролиферирующих относительно отрицательного контроля фибробластов с помощью витального красителя PrestoBlue® Cell Viability Reagent (Invitrogen™, США) (табл. 2). Отрицательным контролем служила полная ростовая среда для культивирования фибробластов мыши линии NIH/3T3.

Предоставленные на исследование образцы были промаркированы в соответствии с таблицей 1.

Все процедуры проводили в асептических условиях.

1. Перед экспериментом фибробласты мыши линии NIH/3T3 культивировали в стандартных культуральных флаконах из полистирола площадью 25 см^2 или 75 см^2 (CELLSTAR®GreinerBio-One, Германия) в полной ростовой среде (ПРС), состоящей из культуральной среды DMEM («ПанЭко», Россия), 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (HyClone, SV30160.03, США), антибиотика и антимикотика Anti-Anti (Gibco® by Life Technologies™, СК), 1 мМ HEPES (Gibco® by Life Technologies™, СК) и 2 мМ глютамина («ПанЭко», Россия) в CO_2-инкубаторе при стандартных условиях: 37 °С, во влажной атмосфере, содержащей 5 ± 1 % CO_2.

2. Перед экспериментом клетки удаляли с поверхности культурального пластика с помощью диссоциирую-

Таблица 1. Распределение маркировки агентов для хромовитрэктомии

Table 1. The distribution of agents for chromo-vitrectomy labeling

Наименование образца Nome of specimen	Маркировка Labeling	Количество представленных на испытания образцов Number of presented specimens
Суспензия «Витреоконтраст» Vitreocontrast Suspension	№ 1	1 флакон, содержащий примерно 5 мл суспензии 1 bottle with about 5 ml suspension
Кеналог® 40 (Триамцинолона ацетонид), суспензия для инъекций 40 мг/мл в/м, внутрисуставно, (KRKA, Словения) Kenalog® 40 Triamcinolon acetonid), suspension for injections 40 mg/ml i/m, intra-joint, (KRKA, Slovenia)	№ 2	2 ампулы × 1 мл 2 ampoules × 1 ml
MembraneBlue® Dual, раствор окрашивающий для офтальмологической хирургии (DORC, Нидерланды) MembraneBlue® Dual, staining solution for ophthalmic surgery (DORC, Netherlands)	№ 3	3 шприца × 0,5 мл 3 syringes × 0,5 ml

Таблица 2. Степень ответной реакции клеток

Table 2. The degree of cell response

Степень реакции Degree of reaction	Реакция Reaction	Наблюдения Observations	
0	Отсутствует Absent	Единичные интрацитоплазматические гранулы / Single intracytoplasmatic granules Пролиферирующих клеток более 90 % / Proliferated cells more than 90%	Нет лизиса No lysis
1	Незначительная Insignificant	Не больше 20 % клеток круглые, слабо прикрепленные, без интрацитоплазматических гранул Round cells not more that 20 %, weak fixed, without intracytoplasmatic granules Пролиферирующих клеток более 80 %, но меньше 90 % / Proliferated cells more than 80 %, but less than 90 %	Лизис не больше 20 % Lysis not more than 20 %
2	Нерезкая Not clear	Не больше 50 % клеток круглые, не имеющие интрацитоплазматических гранул Round cells not more that 50 %, having no intracytoplasmatic granules Пролиферирующих клеток более 50 %, но меньше 80 % / Proliferated cells more than 50 % but less than 80 %	Лизис не больше 50 % Lysis not more than 50 %
3	Умеренная Moderate	Не больше 70 % монослоя содержат круглые клетки / Not more than 70 % of monolayer has round cellls Пролиферирующих клеток более 30 %, но меньше 50 % / Proliferated cells more than 30 % but less than 50 %	Лизис не больше 70 % Lysis not more than 70 %
4	Резкая Clear	Практически полностью разрушенный монослой / Practically complete destruction of monolayer Пролиферирующих клеток менее 30 % / Proliferated cells less than 30%	Лизис больше 70 % Lysis more than 70 %

щего реагента TrypLE™ Express Enzyme (Gibco® by Life Technologies™, СК), после этого ресуспендировали в ПРС.

3. Готовили суспензию клеток в ПРС с необходимой концентрацией (1–2)×10^5 кл/мл. Исходное количество фибробластов мыши NIH/3T3 в суспензии определяли с использованием автоматического счетчика клеток (TC20™ Automated Cell Counter, BIO RAD, Сингапур) с одновременным определением жизнеспособности по исключению красителя трипанового синего (BIO RAD, Сингапур).

4. Клетки высевали в культуральные 96-луночные плоскодонные планшеты, добавляя по 50 мкл суспензии необходимой концентрации в каждую лунку.

5. Планшеты инкубировали 24 ± 2 ч при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 ± 1 % CO_2, до образования клетками 80 ± 10 % монослоя.

6. Уровень конфлюэнтности монослоя оценивали с помощью бинокулярного инвертированного флюоресцентного микроскопа Nikon Eclipse TS100 (Япония).

Контакт с образцами

1. Через 24 ± 2 ч в лунки вносили образцы и соответствующие контроли в объеме 50 мкл/лунку.

2. Тестовый планшет с внесенными образцами без крышки подвергали облучению осветителем Photon II (Synergetics, США), рабочее расстояние 5 мм. Контрольный планшет с внесенными препаратами облучению не подвергали.

3. После облучения исследуемые препараты и контроли удаляли из лунок тестового и контрольного планшетов, клетки промывали стерильным раствором фосфатно-солевого буфера (ФСБ, pH = 7,4, «ПанЭко», Россия), лунки заполняли ПРС и инкубировали 24 ± 2 ч при температуре 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 ± 1 % CO_2.

Метод витальной окраски. Критерии оценки цитотоксичности экстрактов

1. Через 24 ± 2 ч инкубации в лунки тестового и контрольного планшета добавляли по 10 мкл витального реагента PrestoBlue® Cell Viability Reagent (Invitrogen™, США).

2. Планшеты инкубировали с PrestoBlue® в течение 3 ч при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 ± 1 % CO_2. PrestoBlue® — витальный краситель, в состав которого входит индикатор окислительно-восстановительных процессов. Пролиферирующие клетки восстанавливают PrestoBlue®, вследствие этого происходит изменение его цвета с индиго на розовый.

3. Изменение поглощения среды регистрировали с использованием ридера для микропланшета Spark 10M (Tecan, Австрия) с программным обеспечением SparkControl™ Magellan V1.2.20 на длинах волн 570 и 600 нм. Процент восстановленного PrestoBlue® характеризует метаболическую активность клеток. Относительная разница в процентах между метаболической активностью клеток в отрицательном контроле и после воздействия образца характеризует цитотоксичность исследуемого образца и вычисляется по формуле (1):

$$\frac{117{,}216 \times A_{570\ \text{Обр.}} - 80{,}586 \times A_{600\ \text{Обр.}}}{117{,}216 \times A^0_{570} - 80{,}586 \times A^0_{600}} \times 100\ \%,$$

где 117,216 и 80,586 — значения молярных коэффициентов экстинкции для окисленной формы витального реагента PrestoBlue® на длинах волн 600 и 570 нм соответственно;

$A_{570\ \text{Обр.}}$ и $A_{600\ \text{Обр.}}$ — поглощение ростовой среды после контакта с исследуемыми образцами на длинах волн 570 и 600 нм соответственно;

A^0_{570} и A^0_{570} — поглощение отрицательного контроля на длинах волн 570 и 600 нм соответственно.

4. Количественную и статистическую обработку полученных данных проводили с помощью приложения Microsoft Excel 2007. Все результаты представлены в виде среднего значения ± среднеквадратичное отклонение.

5. Полученные результаты цитотоксической реакции культуры фибробластов мыши линии NIH/3T3 интерпретировали с использованием таблицы «Степень ответной реакции клеток» (табл. 2).

6. Фотографирование культуры фибробластов мыши линии NIH/3T3 осуществляли с помощью цветной цифровой камеры Nikon DS-Vi1 (Япония) при увеличении ×200.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке представлены фотографии культуры фибробластов мыши линии NIH/3T3, отмытые от образцов и культивированные в течение 24 ч после проведения облучения и без облучения. Отрицательный контроль в ПРС представлен плотным монослоем фибробластов. На рисунке видно, что представленные препараты в виде суспензии (образец 1) плохо отмывались, поскольку частицы суспензии адгезировали на поверхности клеток, но не приводили к их видимому морфологическому повреждению. Более интенсивная отмывка способствовала удалению вместе с образцом самого клеточного монослоя. Адгезированные частицы суспензии затрудняют визуализацию клеток после контакта с образцом 1. Из рисунка следует, что образец 2 как после облучения, так и без облучения оказывает цитотоксическое действие на культуру фибробластов мыши NIH/3T3, что выражается в изменении морфологии клеток и нарушении клеточного монослоя. Клетки после контакта с образцом 3 после и без облучения так же, как и отрицательный контроль, представлены плотным монослоем фибробластов.

Количественный анализ результатов проводился согласно оценочной шкале степени ответной реакции клеток согласно ГОСТ ISO 10993-5-2011 (табл. 2). Отрицательный контроль должен соответствовать степени реакции 0. Степень ответной реакции исследуемого образца не должна превышать 2.

В таблице 3 представлены значения, характеризующие пролиферативную активность фибробластов мыши линии NIH/3T3 относительно отрицательного контроля

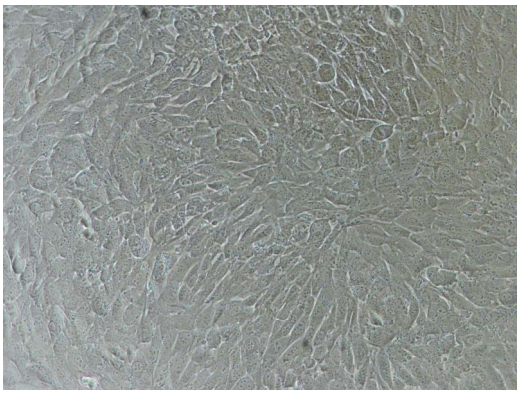
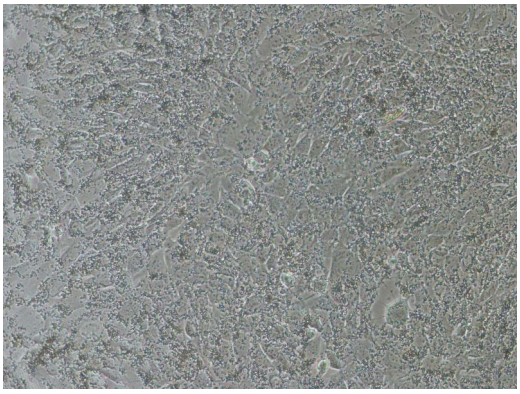
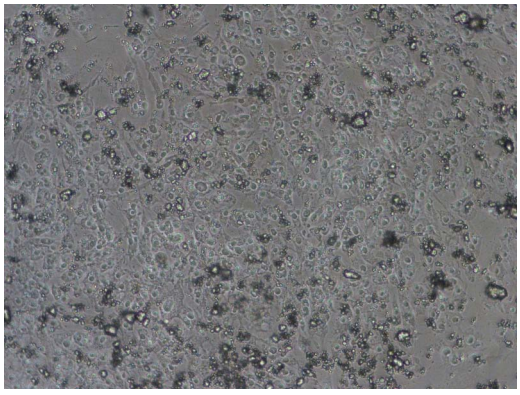
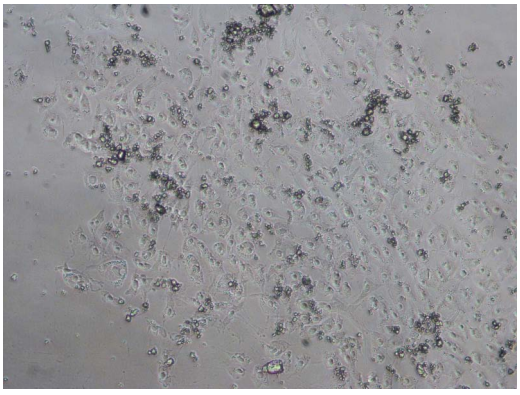
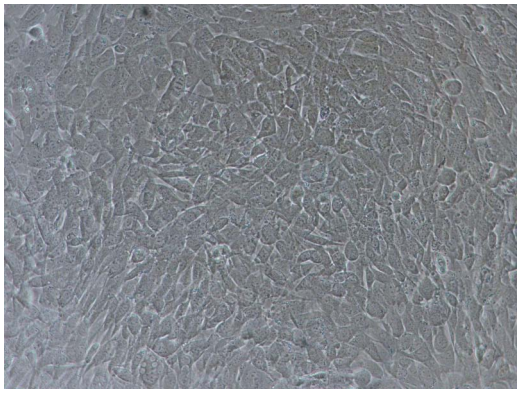
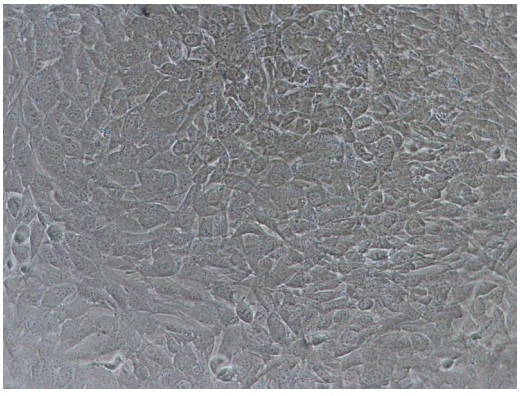
Образец / Sample	Тест / Test	Контроль (без облучения) / Control (no exposure)
К (ПРС)		
Образец 1 («Витреоконтраст») Sample 1 (Vitreocontrast)		
Образец 2 (Кеналог®) Sample 2 (Kenalog®)		
Образец 3 Sample 3 (MembraneBlue®)		

Рис. Фибробласты мыши линии NIH/3T3 через 24 ч после контакта с образцами агентов для хромовитрэктомии. Фазовый контраст. Увеличение ×200

Fig. Mouse fibroblasts line NIH / 3T3 24 hours after contact samples of chromovitrectomy agents. Phase contrast. Magnification ×200

Таблица 3. Процент пролиферирующих фибробластов мыши линии NIH/3T3 относительно отрицательного контроля

Table 3. The percentage of proliferating fibroblasts of NIH / 3T3 mouse line in relation to the negative control

№ п/п No.	Наименование образца Name of specimen	% пролиферирующих клеток относительно отрицательного контроля ± стандартное отклонение % of proliferative cells relatively negative control ± standard deviation	Степень ответной реакции клеток Degree of respond reaction of cells
1	Образец 1 тест А Specimen 1 test A	75,81 ± 2,35	2
2	Образец 2 тест Specimen 2 test	39,70 ± 2,52	3
3	Образец 3 тест Specimen 3 test	90,16 ± 1,68	0
4	Образец 1 контроль (без облучения) Specimen 1 control (without radiation)	91,40 ± 2,50	0
5	Образец 2 контроль (без облучения) Specimen 2 control (without radiation)	43,25 ± 1,59	3
6	Образец 3 контроль (без облучения) Specimen 3 control (without radiation)	91,39 ± 3,38	0

(ПРС). После контакта с образцом 3 как после облучения, так и без облучения пролиферативная активность фибробластов относительно отрицательного контроля оставалась выше 90 %, что соответствует степени реакции 0 и отсутствию цитотоксического действия образца 3. Цитотоксическое действие образца 2 на культуру фибробластов после облучения и без облучения было оценено как умеренное, соответствующее степени реакции 3. Образец 1 без облучения также не показал цитотоксичность (количество пролиферирующих клеток выше 90 %), но после облучения количество пролиферирующих клеток относительно отрицательного контроля снизилось до 75,81 ± 2,35 %, что соответствует степени 2 — нерезкая цитотоксичность. Данное значение цитотоксичности является допустимым и удовлетворяет требованиям ГОСТ ISO 10993-5-2011.

Таким образом, проведенные исследования показали, что облучение не влияет на цитотоксическое действие суспензии Кеналог® 40 и красителя MembraneBlue® Dual. Суспензия ТА как после облучения, так и без облучения оказывает умеренное цитотоксическое действие, а MembraneBlue® Dual не оказывает цитотоксического действия на культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3. Без облучения образец 1 не проявлял цитотоксическое действие на культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3. Облучение повышает цитотоксичность образца 1 (суспензия «Витреоконтраст») до уровня «нерезкая цитотоксичность», допустимого ГОСТ ISO 10993-5-2011.

Следует отметить, что частицы суспензии «Витреоконтраст» обладают выраженной адгезией к структурам витреоретинального интерфейса, превосходящей таковую суспензии ТА, что доказано авторами экспериментально. Это является интраоперационным преимуществом суспензии «Витреоконтраст», что позволяет контрастировать структуры, не визуализируемые другими агентами. В эксперименте *in vitro*, ограниченном протоколом по времени, высокая адгезия суспензии «Витреоконтраст» затрудняет оценку морфологии клеток и требует отмывания образца с возможным механическим повреждением клеток. При отсутствии ограничения по времени, при естественном растворении красителя, в условиях более длительного эксперимента будет возможна более полная оценка морфологии клеток. Тем не менее даже в условиях кратковременного эксперимента суспензия «Витреоконтраст» имеет преимущество перед суспензией ТА, что позволяет рекомендовать ее для контрастирования как волокон СТ, так и ВПМ и ЭРМ наряду с красителем MembraneBlue® Dual.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное экспериментальное сравнительное исследование цито- и фототоксичности различных агентов для хромовитэктомии в условиях *in vitro* продемонстрировало, что ТА как после облучения, так и без облучения оказывает цитотоксическое действие на культуру фибробластов мыши NIH/3T3. Водорастворимый краситель MembraneBlue® Dual не оказывает цито- и фототоксического действия на культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3. Суспензия на основе сульфата бария «Витреоконтраст» не оказывает цитотоксического действия без облучения, но высокая степень адгезии затрудняет оценку цитофототоксического действия, при этом при облучении определяется нерезкая цитотоксичность, допустимая ГОСТ ISO 10993-5-2011.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Кислицына Н.М. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
Перова Н.В. — разработка дизайна исследования, организация проведения исследования;
Колесник С.В. — научное редактирование статьи;
Новиков С.В. — разработка концепции и дизайна исследования, организация проведения исследования, разработка материалов исследования;
Колесник А.И. — научное редактирование статьи;
Веселкова М.П. — анализ и сбор литературы, статистическая обработка данных, подготовка текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chow D.R. Tips on improving your use of endoillumination. *Retin Physician.* 2011;8(4):43–46.
2. Rodrigues E.B., Meyer C.H., Mennel S., Farah M.E. Mechanisms of intravitreal toxicity of indocyanine green dye: implications for chromovitrectomy. *Retina.* 2007;27(7):958–970. DOI: 10.1097/01.iae.0000253051.01194.ab
3. Albini T., Abd-El-Barr M., Carvounis P.E., Iyer M.N., Lakhanpal R.R., Pennesi M.E., Chevez-Barrios P., Wu S.M., Holz E.R. Long-term Retinal Toxicity of Intravitreal Commercially Available Preserved Triamcinolone Acetonide (Kenalog) in Rabbit Eyes. Invest. *Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:390–395. DOI: 10.1167/iovs.06-0145
4. Островский М.А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза и системы защиты от такого повреждения. *Успехи биологической химии.* 2005;45:173–204. [Ostrovsky M.A. Molecular mechanisms of the damaging effect of light on the structure of the eye and the system of protection against such damage. Advances in biological chemistry = *Uspehi biologicheskoy himii.* 2005;45:173–204 (In Russ.)].
5. Algvere P.V., Marshall J., Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(1):4–15. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00627.x
6. Ham W.T., Ruffolo J.J., Mueller H.A., et al. The nature of retinal radiation damage: dependence on wavelength, power level and exposure time. *Vision Res.* 1980;20:1105–1111.
7. Haritoglou C., Gandorfer A., Gass C.A. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: A clinicopathologic correlation. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;134:836–841.
8. Mackenzie S.E., Gandorfer A., Rohleder M. Ultrastructure and retinal imaging of epiretinal membrane: a clinicopathologic correlation of Trypan Blue staining in epiretinal membrane surgery. *Retina.* 2010;30(4):640–647. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181bceda9
9. Rodrigues E.B., Meyer C.H., Maia M. Historical aspects and evolution of the application of vital dyes invitreoretinal surgery and chromovitrectomy. *Dev. Ophthalmol.* 2008;42:29–34. DOI: 10.1159/000138911
10. Balayre S., Boissonnot M., Curutchet L., Dighiero P. Role of trypan blue in epiretinal membrane surgery. *J. Fr. Ophtalmol.* 2005;28:290–297.
11. Joondeph B. Use of membrane blue in ILM and ERM peeling. *Retinal Physician.* 2009;6(7):54–56.
12. Lee K.L., Dean S., Guest S. A comparison of outcomes after indocyanine green and trypan blue assisted internal limiting membrane peeling during macular hole surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89(4):420–422. DOI: 10.1136/bjo.2004.049684
13. Rodrigues E.B., Meyer C.H., Schmidt J.C., Kroll P. Trypan blue stains the epiretinal membrane but not the internal limiting membrane. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(11):1431–1432.
14. Mohr A., Bruinsma M., Oellerich S. International Chromovitrectomy Collaboration. Dyes for eyes: hydrodynamics, biocompatibility and efficacy of 'heavy' (dual) dyes for chromovitrectomy. *Ophthalmologica.* 2013;230(suppl 2):51–58. DOI: 10.1159/000353870
15. Bakri S.J., Beer P.M. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg. Lasers Imag.* 2003;34:386–390.
16. Sutter F.K., Gillies M.C. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br. J. Ophthalmol.* 2003;87:972–974.
17. Koto T., Inoue M., Shinoda K., Ishida S., Tsubota K. Residual crystals of triamcinolone acetonide in macular hole may prevent complete closure. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2008;85(8):913–914.
18. Miolo G., Ricci A., Caffieri S., Levorato L., Fasani E., Albini A. Invitro phototoxic properties of triamcinolone 16,17-acetonide and its mainphotoproducts. Photochem Photobiol. 2003;78:425–430.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кислицына Наталья Михайловна
кандидат медицинских наук, офтальмохирург отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ООО «Научно-экспериментальное производство "Микрохирургия глаза"» (ООО «НЭП МГ»)
Новиков Сергей Викторович
заместитель генерального директора по производству
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Колесник Светлана Валерьевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Колесник Антон Игоревич
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Веселкова Мария Павловна
аспирант отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ»)
Перова Надежда Викторовна
доктор биологических наук
заместитель директора по научно-практической работе.
Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2. Москва, 123557, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kislitsyna Natalia M.
PhD, vitreoretinal surgion and diabetes of the eye department
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow 127486, Russian Federation

Scientific-Production Experimental Eye Microsurgery
(Ltd "NEP MG")
Novikov Sergey V.
Deputy general director
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kolesnik Svetlana V.
PhD, researcher, vitreoretinal surgery and diabetes of the eye department
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kolesnik Anton I.
PhD, researcher, vitreoretinal surgeon and diabetes of the eye department
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Veselkova Maria P.
postgraduate, vitreoretinal surgeon and diabetes of the eye department resident
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

Autonomous non-profit organization "Institute of Biomedical Research and Technology" (ANO "IMBIIT").
Perova Nadezhda V.
Doctor of Biological Sciences, deputy director for scientific and practical work
B. Tishinsky lane, 43/20, building 2. Moscow, 123557, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-481-489

поступила 30.06.20
was received 30.06.20

Новые возможности комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза различной этиологии






В.В. Бржеский[1] С.Ю. Голубев[2] О.И. Лебедев[3] Е.С. Милюдин[4]

А.С. Апостолова[5], А.В. Суров[3], Е.Л. Ефимова[1], Е.В. Варлашина[6], И.Н. Горбачевская[1], В.О. Кириченко[6]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург 194100, Российская Федерация

[2] Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
ул. Малая Черкизовская, 7, Москва, 107392, Российская Федерация

[3] ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Ленина, 12, Омск, 644099, Российская Федерация

[4] ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Чапаевская, 89, Самара, 443099, Российская Федерация

[5] «Клиника заботы о зрении ТриЗ»
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

[6] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 3 г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Айвазовского, 97, Краснодар, 350040, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):481–489**

Цель исследования — оценить эффективность применения Дельфанто® в комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза различной этиологии и тяжестью клинического течения. **Пациенты и методы.** Обследовано 114 больных (228 глаз) с синдромом сухого глаза (ССГ) различной этиологии: 72 больных с хроническим мейбомиевым блефаритом и дисфункцией мейбомиевых желез (ксероз на почве повышенной испаряемости слезной пленки), 33 женщины с перименопаузой (смешанная форма ксероза с преимущественным снижением продукции компонентов слезной пленки) и 9 человек с синдромом Съегрена (ксероз на почве выраженного снижения слезопродукции). Все пациенты на протяжении последних недель получали индивидуально подобранную слезозаместительную терапию и на протяжении всего исследования препарат не заменяли. При этом пациенты с легким и среднетяжелым клиническим течением ССГ на протяжении 30 суток получали Дельфанто® в дозировке 60 мг, а с тяжелым течением — 120 мг в сутки. Офтальмологическое обследование (оценка индекса поражения глазной поверхности OSDI, определение стабильности слезной пленки по M.S. Norn и слезопродукции — по индексу слезного мениска и тестам O. Schirmer I и II) проводили на 3-й, 20-й и 30-й дни терапии. **Результаты.** У всех пациентов на фоне комплексной терапии отмечено достоверное снижение выраженности субъективных проявлений синдрома сухого глаза, повышение стабильности слезной пленки и показателей слезопродукции. При этом динамика изменений указанных параметров течения ксеротического процесса нарастала по мере продолжения проводимой терапии, достигая максимума к 30-му дню. Максимальный эффект Дельфанто® в комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза отмечен у пациентов с хроническим мейбомиевым блефаритом. Причем наиболее подверженными проводимой терапии оказались больные с легким клиническим течением роговично-конъюнктивального ксероза. **Заключение.** Эффективность комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза может быть существенно повышена применением Дельфанто® в суточной дозе 60 мг — при легком и среднетяжелом течении ксероза и 120 мг — с тяжелым течением заболевания. Дельфанто® может быть рекомендован к широкому клиническому применению в комплексном лечении больных с различными клинико-патогенетическими формами синдрома сухого глаза.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, лечение, применение антиоксидантов, Дельфанто

Для цитирования: Бржеский В.В., Голубев С.Ю., Лебедев О.И., Милюдин Е.С., Апостолова А.С., Суров А.В., Ефимова Е.Л., Варлашина Е.В., Горбачевская И.Н., Кириченко В.О. Новые возможности комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза различной этиологии. *Офтальмология.* 2020;17(3):481–489. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-481-489

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

New Opportunities for Complex Therapy in Patients with Dry Eye Syndrome of Various Etiologies

V.V. Brzheskiy[1], S.Yu. Golubev[2], O.I. Lebedev[3], E.S. Milyudin[4], A.S. Apostolova[5], A.V. Surov[3], E.L. Efimova[1], E.V. Varlashina[6], I.N. Gorbachevskaya[1], V.O. Kirichenko[6]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University
Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

[2] Branch of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Malaya Cherkizovskaya str., 7, Moscow, 107392, Russian Federation

[3] Omsk State Medical University
Lenin str., 12, Omsk, 644099, Russian Federation

[4] Samara State Medical University
Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russian Federation

[5] Vision care Clinic Tri3
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

[6] City clinical hospital No. 3 Krasnodar
Aivazovsky str., 97, Krasnodar, 350040, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):481–489

The purpose: to evaluate the effectiveness of the Delfanto® in the complex therapy of patients with dry eye syndrome of various etiologies and severity of the clinical course. **Patients and methods.** 114 patients (228 eyes) with dry eye syndrome of various etiologies were examined: 72 patients with chronic meibomian blepharitis and dysfunction of the meibomian glands (xerosis due to increased evaporation of the tear film), 33 women with perimenopause (a mixed form of xerosis with a predominant decrease in the production of components of the tear film) and 9 persons with Syegren syndrome (xerosis due to a pronounced decrease in tear production). All patients received individually selected tear replacement therapy over the past weeks and the drug was not replaced throughout the study. At the same time, patients with mild and moderate clinical course of SSG for 30 days received Delfanto® at a dosage of 60 mg, and with severe course — 120 mg per day. **Results.** All patients on the background of complex therapy showed a significant decrease in the severity of subjective manifestations of the dry eye syndrome, an increase in the of the tear film stability and indicators of tear production. At the same time, the dynamics of changes in these parameters of the course of the xerotic process increased as the therapy continued, reaching a maximum by the 30th day. The maximum effect of Delfanto® in the complex therapy of patients with dry eye syndrome was observed in patients with chronic meibomian blepharitis. Moreover, patients with a mild clinical course of corneal-conjunctival xerosis were the most susceptible to the therapy. **Conclusion.** The effectiveness of the complex therapy for patients with dry eye syndrome can be significantly increased by prescribing Delfanto® in a daily dose of 60 mg for mild and moderate xerosis and 120 mg — for severe disease. Delfante® can be recommended for widespread clinical use in complex treatment of patients with various clinical and pathogenetic forms of dry eye syndrome.

Keywords: dry eye syndrome, treatment, antioxidants, Delfanto®

For citation: Brzhesky V.V., Golubev S.Yu., Lebedev O.I., Milyudin E.S., Apostolova A.S., Surov A.V., Efimova E.L., Varlashina E.V., Gorbachevskaya I.N., Kirichenko V.O. New Opportunities for Complex Therapy in Patients with Dry Eye Syndrome of Various Etiologiesies. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):481–489. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-481-489

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Как известно, основное направление медикаментозного лечения больных с синдромом сухого глаза (ССГ) уже на протяжении многих лет состоит в использовании слезозаместительной терапии. В тяжелых случаях ее дополняют инстилляциями противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов, а также метаболических средств [1, 2]. В тех случаях, в которых причиной ССГ является системная патология (синдром Съегрена, Стивенса — Джонсона, перименопауза и др.), в комплекс терапевтических мероприятий также включают и медикаментозные средства для системного лечения основного заболевания [3].

Вместе с тем определенный клинический интерес также вызывают и некоторые методы системной стимуляции продукции компонентов слезной пленки. В этом аспекте в разные годы были изучены препараты на основе пентоксифиллина (трентал и др.) [4], пилокарпина (Salagen) [3], а также биологически активные добавки, содержащие омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты и антиоксиданты [5–7]. Однако большинство из них широкого клинического распространения так и не получило, отчасти из-за слабой информированности о таких методах практикующих врачей, отчасти — из-за отсутствия убедительной доказательной базы.

В последние годы наряду с перечисленными направлениями системной стимуляции слезопродукции отмечен позитивный терапевтический эффект биологически активной добавки MaquiBright® (Oryza Oil & Fat Chemical Co., Ltd., Japan), представляющей собой стандартизированный экстракт ягод макью (*Аристотелия*

чилийская [Aristotelia chilensis]) на основе двух выбранных антоцианов: дельфинидин-3-О-глюкозида и цианидин-3-О-самбубиозида, а также двух продуктов распада протокатеховой и галловой кислоты [8]. В частности, S.-I. Yamashita и соавт. отметили, что ежедневный прием 60 мг MaquiBright® (в течение 4 недель) способствовал достоверному увеличению слезопродукции (по Schirmer-I), повышению стабильности прероговичной слезной пленки, а также уменьшению выраженности субъективных признаков ССГ у пациентов 30–60 лет с компьютерным зрительным синдромом [8]. Несколько ранее была обнаружена высокая антиоксидантная активность рассматриваемого экстракта на примере схожего по составу препарата Delphinol® [9].

В настоящее время экстракт ягод макью представлен в различных биологически активных добавках: BrightSight®, Delphinol®, а в нашей стране — Дельфанто® (ООО «Дельфанто», Россия).

В соответствии с этим представляется актуальным исследование влияния экстракта ягод макью (Дельфанто®) на клиническое течение ССГ различной этиологии и выраженности: у больных с мейбомиевым блефаритом, у женщин с перименопаузой, а также у пациентов с синдромом Съегрена.

Решению указанной задачи и посвящено выполненное исследование.

Цель исследования: оценить эффективность применения Дельфанто® в комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза различной этиологии и тяжести клинического течения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 114 больных (228 глаз) с синдромом сухого глаза различной этиологии и, соответственно, с различным механизмом развития ксеротического процесса.

Пациенты были обследованы на базе 6 исследовательских центров: ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ОМГМУ Минздрава России, Филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Москва, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, «Клиники заботы о зрении Три3» (Краснодар) и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 3» г. Краснодара.

Первую группу (ССГ на почве повышенной испаряемости прероговичной слезной пленки) составили 72 больных с хроническим мейбомиевым блефаритом и дисфункцией мейбомиевых желез, вторую (смешанная форма ССГ и преимущественное снижение продукции компонентов слезной пленки) — 33 женщины с перименопаузой и третью (с ССГ на почве выраженного снижения слезопродукции) — 9 человек с синдромом Съегрена (табл. 1).

У всех пациентов после анкетирования с помощью опросника OSDI [10] определяли выраженность субъективных признаков ксеротического процесса.

Затем оценивали индекс слезного мениска при исследовании с помощью щелевой лампы с узкой щелью в области средней трети нижнего века, в месте контакта его заднего ребра с поверхностью роговицы [11]. Оценке подлежало соотношение вертикального размера мениска к его основанию. Как известно, в норме оно составляет 2:1 (индекс слезного мениска = 2). При уменьшении количества жидкости в конъюнктивальной полости это соотношение снижается до 1:1 и ниже (индекс 1 и менее). У пациентов с избыточным количеством влаги в конъюнктивальной полости, наоборот, вертикальная составляющая мениска превышает горизонтальную в три и более раза (3:1, индекс слезного мениска 3 и более).

Далее определяли стабильность прероговичной слезной пленки по M.S. Norn [12], а также количественные характеристики слезопродукции: суммарной — по Schirmer-I [13] и основной — по L.T. Jones (или Schirmer-II [13, 14]).

Диагноз и степень выраженности синдрома сухого глаза (согласно рекомендациям DEWS-II) базировались на анализе проявлений клинической картины (OSDI) в сочетании с обнаружением снижения времени разрыва прероговичной слезной пленки [15].

Все пациенты на протяжении последних недель получали индивидуально подобранную слезозаместительную терапию и на протяжении всего исследования препарат не заменяли. Из исследования были исключены больные, закапывающие наряду с препаратами искусственной слезы рестасис, визомитин или другие метаболические препараты, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями глаз, требующими системного или местного введения лекарственных препаратов.

Пациенты с легким и среднетяжелым клиническим течением ССГ на протяжении 30 суток получали Дельфанто® в дозировке 60 мг, а с тяжелым течением — 120 мг в сутки.

Таблица 1. Характеристика обследованных (число больных) с синдромом сухого глаза

Table 1. Characteristics of the examined (number of patients) with dry eye syndrome

Нозологическая форма / Nosological form	Степень тяжести кероза глазной поверхности / Severity of the ocular surface xerosis			Итого / Total
	легкая / mild	средняя / moderate	тяжелая / severe	
Мейбомиевый блефарит / Meibomian blepharitis	32	31	9	72
Перименопауза / Perimenopause	23	10	-	33
Синдром Съегрена / Sjögren's syndrome	-	-	9	9
Всего / Total	55	41	18	114

Офтальмологическое обследование в рассмотренном выше объеме повторяли на 3-й, 20-й и 30-й день терапии, а на 7-й и 10-й день обследование ограничивали оценкой индекса слезного мениска и стабильности слезной пленки.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 16.0 for Windows с обработкой данных методами вариационной статистики, включающими вычисление средних значений, стандартных отклонений, ошибок средних величин, коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень статистической значимости составлял менее 0,05. Приводимые параметры с нормальным распределением представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 2 представлены данные динамического обследования больных с ССГ, развившегося на почве хронического мейбомиевого блефарита. Из представленных данных следует, что у всех обследованных пациентов на фоне комплексной терапии, включающей «фоновые» инстилляции препаратов искусственной слезы в сочетании с пероральным приемом Дельфанто®, отмечено достоверное снижение выраженности субъективных проявлений ССГ, повышение стабильности прероговичной слезной пленки и показателей слезопродукции. При этом динамика изменений указанных параметров течения ксеротического процесса нарастала по мере продолжения проводимой терапии, достигая максимума к 30-му дню. Следует также отметить, что эффект терапии отмечен в отношении больных с различным клиническим течением роговично-конъюнктивального ксероза: с легкой, средней и тяжелой формой ССГ.

Аналогичные данные получены при динамической оценке контролируемых параметров роговично-конъюнктивального ксероза у пациенток с климактерическим синдромом (табл. 3). При обеих клинических формах ССГ уже с первых дней терапии отмечено достоверное снижение выраженности параметров OSDI, повышение стабильности прероговичной слезной пленки и показателей слезопродукции. В дальнейшем динамика этих показателей сохраняла приверженность указанной выше тенденции, проявляясь достоверными отличиями как от исходных значений, так и от соответствующих величин, характерных для предыдущих этапов обследования.

У больных с синдромом Съегрена (табл. 4) положительная динамика основных параметров ксеротического процесса статистически достоверной оказалась лишь к 20–30-м суткам терапии. Так, выраженность субъективных расстройств относительно исходных данных на 3-й день терапии даже достоверно повысилась, однако к 20-му дню лечения заметно снизилась и достигла минимума к 30-му дню, достоверно отличаясь от показателей

Таблица 2. Динамика некоторых параметров ксеротического процесса у больных с мейбомиевым блефаритом на фоне приема Дельфанто ($M \pm m$)

Table 2. Dynamics of some parameters of the xerotic process in patients with meibomian blepharitis while taking Delfanto ($M \pm m$)

Степень тяжести ССГ Severity of DES	Контролированные параметры Controlled parameters	Дни терапии / Days of therapy					
		исх. данные initial data	3	7	10	20	30
Легкая Mild	OSDI, баллы / OSDI, points	25,98 ± 1,09	24,44 ± 1,10*	-	-	19,60 ± 0,93*	15,13 ± 0.76*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	6,98 ± 0,30	7,36 ± 0,27®	8,30 ± 0,27*	8,58 ± 0,27*	10,44 ± 0,56*	11,17 ± 0,56*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	2,03 ± 0,12	2,22 ± 0,11®	2,36 ± 0,09*	2,48 ± 0,07*	2,53 ± 0,06*	2,55 ± 0,06*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm /5 min	19,89 ± 1,16	22,97 ± 1,12*	-	-	21,98 ± 0,88®	22,53 ± 0,81®
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm /5 min	8,91 ± 0,29	10,14 ± 0,31*	-	-	10,91 ± 0,32*	12,55 ± 0,43*
Средняя Moderate	OSDI, баллы / OSDI, points	45,08 ± 1,25	44,34 ± 1,67	-	-	39,39 ± 1,44*	33,34 ± 1,45*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	3,94 ± 0,20	4,63 ± 0,22®	4,95 ± 0,21*	4.94 ± 0,21*	5,73 ± 0,22*	6,44 ± 0,26*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,32 ± 0,75	1,60 ± 0,71*	1,69 ± 0,08*	1,69 ± 0,08*	1,66 ± 0,07*	1,77 ± 0,08*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm /5 min	8,42 ± 0,50	11,5 ± 0,61*	-	-	10,98 ± 0,63*	12,44 ± 0,83*
	Основная слезопродукция, мм/5мин / The basal tear production, mm/5 min	3,76 ± 0,31	4,84 ± 0,31*	-	-	5,05 ± 0,34*	6,16 ± 0,50*
Тяжелая Severe	OSDI, баллы / OSDI, points	88,89 ± 1,27	88,84 ± 1,34	-	-	81,47 ± 0,92*	73,74 ± 1,32*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	1,94 ± 0,19	2,00 ± 0,20	2,22 ± 0,24	2,78 ± 0,26*	3,28 ± 0,35*	4,00 ± 0,38*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,28 ± 0,11	1,17 ± 0,09	1,28 ± 0,11	1,33 ± 0,11	1,06 ± 0,06	1,72 ± 0,11®
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	3,89 ± 0,18	3,39 ± 0,14	-	-	3,94 ± 0,21	4,61 ± 0,16®
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	1,00 ± 0,08	1,00 ± 0,08	-	-	1,44 ± 0,12®	1,78 ± 0,15*

Примечание: * — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p \le 0{,}001$); ® — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p < 0{,}05$).
Note: * — differences from baseline are statistically significant ($p \le 0.001$); ® — differences from baseline are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 3. Динамика некоторых параметров ксеротического процесса у больных с климактерическим синдромом на фоне приема Дельфанто ($M \pm m$)

Table 3. Dynamics of some parameters of the xerotic process in patients with menopause syndrome while taking Delfanto ($M \pm m$)

Степень тяжести ССГ Severity of DES	Контролированные параметры Controlled parameters	Дни терапии / Days of therapy					
		исх. данные initial data	3	7	10	20	30
Легкая Mild	OSDI, баллы / OSDI, points	28,94 ± 1,20	28,35 ± 1,16®	-	-	22,59 ± 0,98*	16,43 ± 0.96*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	7,75 ± 0,25	7,84 ± 0,27	8,52 ± 0,30*	8,95 ± 0,37*	11,48 ± 0,56*	12,68 ± 0,55*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	2,07 ± 0,14	1,95 ± 0,13	2,18 ± 0,12	2,23 ± 0,11	2,30 ± 0,10	2,37 ± 0,09®
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	15,66 ± 1,40	16,45 ± 1,32	-	-	17,55 ± 1,10®	20,05 ± 0,94*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	7,23 ± 0,28	7,59 ± 0,30®	-	-	8,77 ± 0,25*	11,02 ± 0,35*
Средняя Moderate	OSDI, баллы / OSDI, points	56,71 ± 1,49	55,29 ± 1,50®	-	-	48,03 ± 1,47*	41,32 ± 1,63*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	4,92 ± 0,27	4,88 ± 0,29	5,23 ± 0,25®	5,42 ± 0,26®	5,81 ± 0,23*	6,77 ± 0,29*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,42 ± 0,11	1,50 ± 0,11	1,65 ± 0,14®	1,69 ± 0,11®	1,88 ± 0,13*	2,23 ± 0,15*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	8,12 ± 0,43	8,19 ± 0,45	-	-	10,19 ± 0,54*	13,15 ± 1,04*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	3,92 ± 0,35	4,12 ± 0,32	-	-	5,38 ± 0,36*	7,19 ± 0,55*

Примечание: * — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p \le 0,001$); ® — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: * — differences from baseline are statistically significant ($p \le 0.001$); ® — differences from baseline are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 4. Динамика некоторых параметров ксеротического процесса у больных с синдромом Съегрена на фоне приема Дельфанто ($M \pm m$)

Table 4. Dynamics of some parameters of the xerotic process in patients with Sjögren's syndrome while taking Delfanto ($M \pm m$)

Степень тяжести ССГ Severity of DES	Контролированные параметры Controlled parameters	Дни терапии / Days of therapy					
		исх. данные initial data	3	7	10	20	30
Тяжелая Severe	OSDI, баллы / OSDI, points	87,61 ± 1,03	88,56 ± 1,11®	-	-	83,12 ± 1,93®	78,50 ± 1,94*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	1,80 ± 0,17	1,65 ± 0,17	1,95 ± 0,15	2,30 ± 0,23®	2,75 ± 0,23*	2,90 ± 0,23*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,15 ± 0,08	1,00 ± 0,00	1,05 ± 0,05	1,00 ± 0,00	1,25 ± 0,10	1,65 ± 0,11*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	2,50 ± 0,22	2,35 ± 0,18	-	-	3,20 ± 0,33®	3,85 ± 0,34*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	0,10 ± 0,07	0,40 ± 0,11	-	-	1,10 ± 0,18*	1,35 ± 0,18*

Примечание: * — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p \le 0,001$); ® — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: * — differences from baseline are statistically significant ($p \le 0.001$); ® — differences from baseline are statistically significant ($p < 0.05$).

на 20-е сутки терапии. Стабильность слезной пленки достоверно возросла к 10-му дню лечения и продолжала достоверно нарастать (по результатам обследования в каждой контрольной точке) к 20-му дню, не имея уже дальнейшей статистически значимой динамики от 20-го к 30-му дню исследования ($p = 0,673$).

Показатели слезопродукции у таких больных также имели тенденцию к повышению лишь к 20–30-м суткам терапии. Так, индекс слезного мениска к 3-м суткам терапии даже несколько уменьшился, далее оставался без динамики до 10-х суток и только на 20-е и 30-е сутки исследования достоверно возрос ($p = 0,021$ и $p = 0,008$ соответственно). Сходная динамика отмечена и в отношении количества общей слезопродукции. Однако наиболее выраженной она оказалась в отношении количества основной слезопродукции, которое возросло к 30-му дню терапии в 13,5 раза (табл. 4).

Результаты сравнительного исследования особенностей клинического течения ССГ у больных с различной этиологией заболевания на фоне комплексной терапии представлены в таблице 5, из которой следует, что наиболее позитивной динамика контролируемых параметров ксеротического процесса оказалась у больных с ССГ на почве мейбомиевого блефарита.

У этих пациентов отмечен достоверный поступательный прирост значений OSDI, стабильности слезной пленки и основной слезопродукции в каждой контрольной точке. Индекс слезного мениска также достоверно повышался (за исключением периода 7 и 20 сут., когда динамика отсутствовала: $p = 0,072$ и $p = 0,416$ соответственно). Показатель общей слезопродукции, повысившись к 3-м суткам, демонстрировал отрицательную динамику к 20-м суткам ($p = 0,049$), однако в период между 20-м и 30-м днем вновь достоверно возрос ($p = 0,000$).

У пациентов с климактерическим синдромом применение Дельфанто® также оказалось достаточно результативным, однако эффект отмечен не ранее 7-х суток. Примечательно, что индекс слезного мениска, повысившись

Таблица 5. Обобщенные сведения о динамике основных параметров ксеротического процесса у больных с ССГ различного генеза

Table 5. Generalized information on the dynamics of the main parameters of the xerotic process in patients with DES of various origins

Нозологическая форма	Контролированные параметры Controlled parameters	Дни терапии / Days of therapy					
		исх. данные initial data	3	7	10	20	30
Мейбомиевый блефарит Meibomian blepharitis	OSDI, баллы / OSDI, points	42,07 ± 1,81	41,06 ± 1,91®	-	-	35,85 ± 1,8*	30,3 ± 1,71*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	5,04 ± 0,22	5,51 ± 0,22*	6,1 ± 0,23*	6,28 ± 0,238*	7,51 ± 0,35*	8,24 ± 0,35*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,63 ± 0,07	1,82 ± 0,07*	1,94 ± 0,06*	2.00 ± 0,06*	1,97 ± 0,06*	2,11 ± 0,06*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	12,95 ± 0,77	15,58 ± 0,81*	-	-	14,95 ± 0,73*	15,44 ± 0,73*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	5,7 ± 0,31	6,72 ± 0,33*	-	-	7,2 ± 0,36*	8,45 ± 0,43*
Климактерический синдром Perimenopause	OSDI, баллы / OSDI, points	38,92 ± 1,86	38,00 ± 1,8®	-	-	31,75 ± 1,69*	25,45 ± 1,7*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	6,71 ± 0,25	6,75 ± 0,27	7,32 ± 0,29*	7,65 ± 0,33*	9,41 ± 0,49*	10,51 ± 0,51*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,84 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,00 ± 0,1	2,04 ± 0,1®	2,16 ± 0,08*	2,34 ± 0,08*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	12,94 ± 1,0	13,48 ± 0,98	-	-	14,88 ± 0,8*	17,59 ± 0,81*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	6,01 ± 0,3	6,32 ± 0,3®	-	-	7,54 ± 0,29*	9,65 ± 0,37*
Синдром Съегрена Sjögren's syndrome	OSDI, баллы / OSDI, points	87,61 ± 1,03	88,56 ± 1,11®	-	-	83,12 ± 1,93®	78,5 ± 1,9*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	1,8 ± 0,17	1,65 ± 0,17	1,95 ± 0,15	2,3 ± 0,23®	2,75 ± 0,23*	2,9 ± 0,23*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,15 ± 0,08	1,00 ± 0,00	1,05 ± 0,05	1,0 ± 0,00	1,25 ± 0,1	1,65 ± 0,11*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	2,5 ± 0,22	2,35 ± 0,18	-	-	3,2 ± 0,33®	3,85 ± 0,34*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	0,1 ± 0,07	0,4 ± 0,11	-	-	1,1 ± 0,18*	1,35 ± 0,18*

Примечание: * — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p \le 0,001$); ® — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: * — differences from baseline are statistically significant ($p \le 0.001$); ® — differences from baseline are statistically significant ($p < 0.05$).

к 7-м суткам, в последующем имел динамику, аналогичную наблюдавшейся в предыдущей группе больных (без динамики с 7 до 20 суток: $p = 0,443$ и $p = 0,088$ соответственно) с последующим улучшением с 20 к 30-м суткам ($p = 0,004$).

Еще менее заметный эффект Дельфанто® отмечен при лечении больных с синдромом Съегрена (табл. 4 и 5).

Вместе с тем представляет интерес анализ эффективности проводимой комплексной терапии при различной тяжести клинического течения ксеротического процесса. Такие сведения представлены в таблице 6, из которой следует, что наиболее позитивной динамика контролируемых параметров роговично-конъюнктивального ксероза оказалась у больных с легким течением заболевания.

Эффект комплексной терапии отмечен в этой группе уже на 3-и сутки лечения. Далее в каждой контрольной точке отмечено достоверное поступательное снижение показателей OSDI, а также прирост стабильности слезной пленки и основной слезопродукции. Однако достоверное повышение индекса слезного мениска отмечено лишь в период 3–7 суток, тогда как между остальными контрольными точками оно оказалось недостоверным ($p = 0,058$, $p = 0,202$ и $p = 0,25$ соответственно). Количество общей слезопродукции, улучшившись к 3-м суткам, осталось без динамики к 20-м суткам ($p = 0,642$), однако к 30-му дню вновь достоверно возросло ($p = 0,001$).

У пациентов с ССГ средней тяжести комплексная терапия также оказалась достаточно эффективной. Отмечено постепенное достоверное снижение показателей OSDI в каждой контрольной точке начиная с 3-х суток. Однако индекс слезного мениска и общая слезопродукция в период от 3 до 20 суток достоверно не изменялись, хотя к 30-м суткам их значения достоверно возросли. Стабильность слезной пленки также статистически значимо повысилась в каждой контрольной точке, за исключением периода с 7 до 10 суток ($p = 0,665$).

В группе пациентов с тяжелым ССГ статистически значимая динамика основных показателей отмечена лишь на 7-е сутки лечения. Однако в последующих контрольных точках эти показатели имели достоверную позитивную динамику, исключая индекс слезного мениска, который повысился лишь к 20-м суткам.

На рисунках 1–3 представлены сравнительные данные о динамике наиболее информативных параметров ксеротического процесса на фоне комплексной терапии больных с одинаковой тяжестью течения ССГ и этиопатогенезом.

Установлено, что при ССГ легкой степени больные с хроническим мейбомиевым блефаритом оказались более подверженными терапии, чем женщины с климактерическим синдромом (рис. 1). Различия оказались статистически значимыми по параметрам общей и основной слезопродукции на 20–30-е сутки терапии, по индексу слезного мениска на 20-й день терапии и выраженности субъективных проявлений ССГ на 3-и и 20-е сутки лечения. Однако к концу наблюдения эти различия заметно уменьшались.

Таблица 6. Обобщенные сведения о динамике основных параметров ксеротического процесса у больных с ССГ различной тяжести

Table 6. Generalized information on the dynamics of the main parameters of the xerotic process in patients with DES of various severity

Степень тяжести ССГ Severity of DES	Контролированные параметры Controlled parameters	Дни терапии / Days of therapy					
		исх. данные initial data	3	7	10	20	30
Легкая Mild	OSDI, баллы / OSDI, points	27,18 ± 0,82	26,03 ± 0,82*	-	-	20,82 ± 0,69*	15,57 ± 0.59*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	7,30 ± 0,21	7,56 ± 0,20®	8,39 ± 0,2*	8,73 ± 0,22*	10,86 ± 0,41*	11,79 ± 0,39*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	2,05 ± 0,09	2,11 ± 0,08	2,29 ± 0,07*	2,38 ± 0,06*	2,44 ± 0,05*	2,48 ± 0,052*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	18,17 ± 0,91	20,31 ± 0,90*	-	-	20,12 ± 0,69*	21,52 ± 0,62*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	8,22 ± 0,22	9,1 ± 0,25*	-	-	10,04 ± 0,24*	11,93 ± 0,30*
Средняя Moderate	OSDI, баллы / OSDI, points	48,52 ± 1,13	47,58 ± 1,36	-	-	41,94 ± 1,18*	35,64 ± 1,20*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	4,23 ± 0,17	4,7 ± 0,17®	5,03 ± 0,16*	5,08 ± 0,17*	5,75 ± 0,17*	6,53 ± 0,20*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,35 ± 0,06	1,57 ± 0,06*	1,68 ± 0,07*	1,69 ± 0,07*	1,73 ± 0,06*	1,91 ± 0,77*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	8,33 ± 0,37	10,52 ± 0,48*	-	-	10,75 ± 0,47*	12,65 ± 0,66*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	3,81 ± 0,24	4,62 ± 0,24*	-	-	5,15 ± 0,26*	6,47 ± 0,39*
Тяжелая Severe	OSDI, баллы / OSDI, points	88,22 ± 0,80	88,69 ± 0,85®	-	-	82,34 ± 1,1*	76,25 ± 1,25*
	Стабильность СП, с / Tear film stability, s	1,87 ± 0,13	1,82 ± 0,13	2,08 ± 0,14	2,53 ± 0,18*	3,00 ± 0,21*	3,42 ± 0,23*
	Индекс слезного мениска, баллы / Tear meniscus index, points	1,21 ± 0,07	1,08 ± 0,04®	1,16 ± 0,06	1,16 ± 0,06	1,16 ± 0,06	1,68 ± 0,08*
	Общая слезопродукция, мм/5 мин / Total tear production, mm/5 min	3,16 ± 0,18	2,84 ± 0,14®			3,55 ± 0,21®	4,21 ± 0,20*
	Основная слезопродукция, мм/5 мин / The basal tear production, mm/5 min	0,53 ± 0,09	0,68 ± 0,08			1,26 ± 0,11*	1,55 ± 0,12*

Примечание: * — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p \le 0,001$); ® — различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: * — differences from baseline are statistically significant ($p \le 0.001$); ® — differences from baseline are statistically significant ($p < 0.05$).

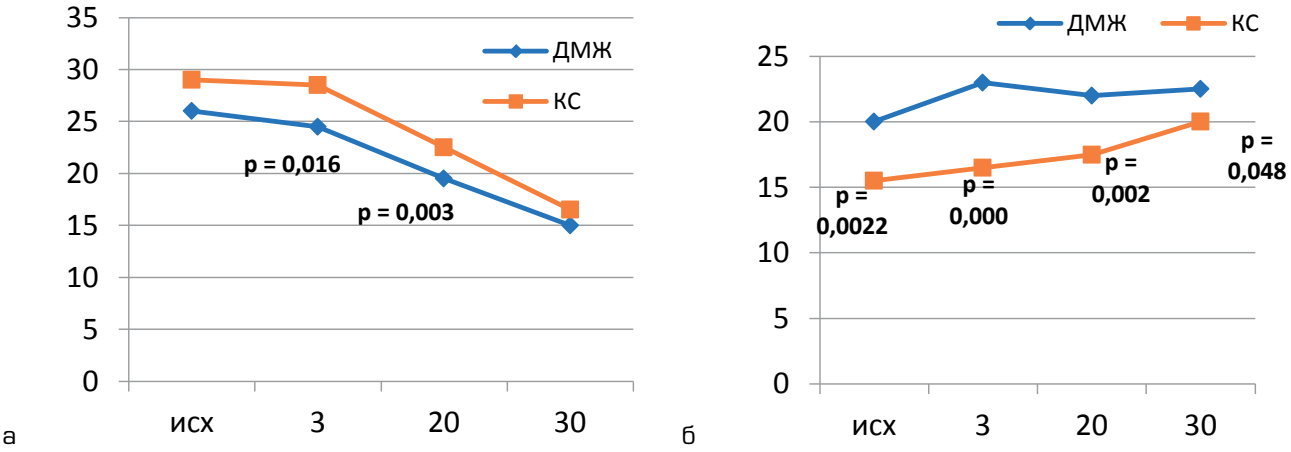


Рис. 1. Динамика OSDI (а) и общей слезопродукции (б) у больных с легкой формой ССГ, развившегося у больных с дисфункцией мейбомиевых желез и климактерическим синдромом на фоне проводимой терапии

Здесь и далее: p — показатель достоверности различия клинических показателей сравнения между группами (* — $p \le 0,05$; ** — $p \le 0,001$).

Fig. 1. Dynamics of OSDI (a) and total tear production (б) in patients with mild dry eye syndrome, which developed in patients with meibomian gland dysfunction and climacteric syndrome during therapy

Hereinafter: p is the reliability indicator in clinical comparison parameters between groups (* — $p \le 0.05$; ** — $p \le 0.001$).

Сходные данные отмечены и у больных с ксерозом средней степени тяжести (рис. 2). Так, более позитивные результаты (по параметрам OSDI во всех контрольных точках и общей слезопродукции на 3-й день терапии ($p = 0,000$)) также получены у больных с ССГ на почве дисфункции мейбомиевых желез. Лишь индекс слезного мениска оказался выше на 30-й день лечения у женщин с климактерическим синдромом ($p = 0,011$).

Из числа больных с тяжелым клиническим течением ССГ (рис. 3) также более позитивной динамика клинических проявлений ССГ оказалась у пациентов с хроническим мейбомиевым блефаритом (достоверные различия — по параметрам индекса слезного мениска на 10-е сутки ($p = 0,01$), а также стабильности слезной пленки — на 30-й день ($p = 0,019$)).

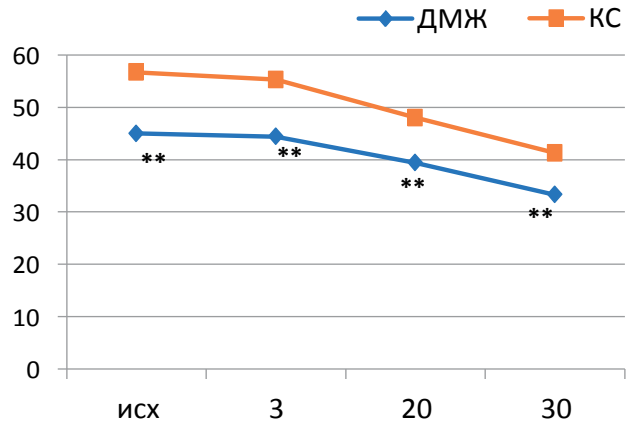


Рис. 2. Динамика OSDI у больных со среднетяжелой формой ССГ, развившегося у больных с дисфункцией мейбомиевых желез и климактерическим синдромом на фоне проводимой терапии

Fig. 2. Dynamics of OSDI in patients with a moderate form of dry eye syndrome, which developed in patients with meibomian gland dysfunction and climacteric syndrome during therapy

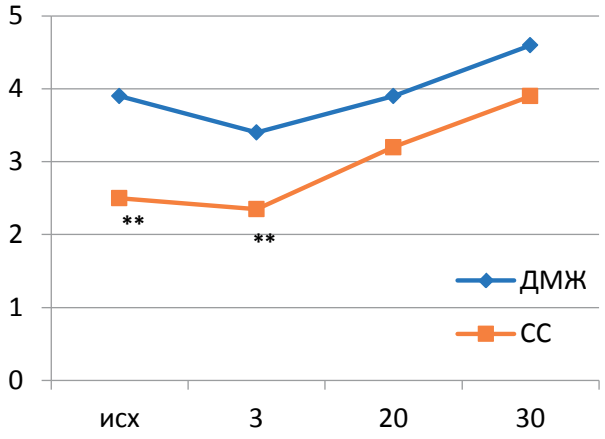


Рис. 3. Динамика общей слезопродукции у больных с тяжелой формой ССГ, развившегося у больных с дисфункцией мейбомиевых желез и синдромом Съегрена на фоне проводимой терапии

Fig. 3. Dynamics of total tear production in patients with severe form of dry eye syndrome, which developed in patients with meibomian gland dysfunction and Sjögren's syndrome during therapy

В ходе исследования нами не было отмечено побочных эффектов проводимой терапии, в том числе аллергического и токсического характера, а также явлений непереносимости Дельфанто®. У одной пациентки было зафиксировано усиление секреции мейбомиевых желез с покраснением и утолщением краев век. Своевременно выполненный массаж век и добавление к лечению антисептического препарата позволили купировать обострение мейбомита.

ВЫВОДЫ

1. Применение Дельфанто® статистически достоверно увеличивает общую и основную слезопродукцию, повышает стабильность прероговичной слезной пленки, а также уменьшает выраженность субъективных признаков ССГ различной этиологии и тяжести клинического течения.

2. Эффективность лечения больных ССГ различной этиологии и тяжести клинического течения статистически достоверно повышается при дополнительном применении Дельфанто®: в ежедневной дозе 60 мг — при легкой и среднетяжелой форме ССГ и 120 мг — при тяжелом течении.

3. Максимальный эффект Дельфанто® в комплексной терапии больных ССГ отмечен у пациентов с хроническим мейбомиевым блефаритом.

4. Наиболее подверженными проводимой терапии оказались больные с легким клиническим течением роговично-конъюнктивального ксероза, особенно на фоне дисфункции мейбомиевых желез.

5. Дельфанто® может быть рекомендован к широкому клиническому применению в комплексном лечении больных с различными клинически-патогенетическими формами синдрома сухого глаза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brzheskiy V.V., Efimova E.L., Vorontsova T.N., Brzheskiy V.V., Efimova E. L., Vorontsova T.N., Skulachev M.V. Results of a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the efficacy and safety of visomitin eye drops in patients with dry eye syndrome. *Advances in Therapy*. 2015;32(12):1263–1279. DOI: 10.1007/s12325-015-0273-6
2. Бржеский В.В., Голубев С.Ю., Бржеская И.В., Попов В.Ю. Новые возможности слезозамещающей терапии у больных с синдромом сухого глаза различного генеза. *Офтальмология*. 2019;16(2):244–251. [Brzheskiy V.V., Golubev S.Yu., Brzheskaja I.V., Popov V.Yu. New possibilities of tear replacement therapy in patients with dry eye syndrome of various origins. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2019; 16(2):244–251 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-244-251
3. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. *Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. *Dry eye syndrome and ocular surface diseases: clinic, diagnosis, treatment* Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.)].
4. Еременко А.И., Янченко С.В. Оптимизация терапии возрастной формы синдрома «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2010;3(2):73–80 [Eremenko A.I., Yanchenko S.V. Optimization of therapy for the age-related form of dry eye syndrome. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2010;3(2):73–80 (In Russ.)].
5. Deinema L.A., Vingrys A.J., Chinn Y., Deinema L.A., Vingrys A.J., Chinn Y., Jackson D.C. A Randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of two forms of omega-3 supplements for treating dry eye disease. *Ophthalmology*. 2017;124(1):43–52. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.09.023
6. Miljanovic B., Trivedi K.A., Dana M.R., Gilbard J.P., Buring J.E., Schaumberg D.A. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Amer. J. Clin. Nutrition*. 2005;82(4):887–893. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.887
7. Bhargava R., Kumar P., Kumar M., Mehra N., Mishra A. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int. J. Ophthalmol*. 2013;6(6):811–816. DOI: 10.3980 / j.issn.2222-3959.2013.06.13
8. Yamashita S.-I., Suzuki N., Yamamoto K., Takahiro Yamada. Effects of Maqui-Bright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Tradit. Complement. Med*. 2019;9:172–178. DOI: 10.1016/j.jtcme.2018.11.001
9. Schön C., Wacker R., Micka A., Schön C., Wacker R., Micka A., Steudle J.Bioavailability study of maqui berry extract in healthy subjects. *Nutrients*. 2018;10:1720. DOI: 10.3390/nu10111720
10. Schiffman R., Christianson D., Jacobsen G., et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch. Ophthalmol*. 2000 118:615–621. DOI: 10.1001/archopht.118.5.615
11. Прозорная Л.П., Бржеский В.В. *Проявления роговично-конъюнктивального ксероза у больных с задним блефаритом*. В кн.: V Всероссийская школа офтальмолога: М.; 2006:490–495. [Prosornaya L.P., Brzheskiy V.V. *Manifestations of corneal conjunctival xerosis in patients with posterior blepharitis*. In: V All-Russian School of Ophthalmologist: Moscow; 2006:490–495 (In Russ.)].

12. Norn M.S. Dessication of the precorneal film. I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol.* (Copenh.). 1969;47:865–880.
13. Schirmer O. Studie zur Physiologie und Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenabfuhr. *Albrecht v.Graefes Arch. Ophthalmol.* 1903;56(2):197–291.
14. Jones L.T. The lacrimal secretory system and its treatment. *Amer. J. Ophthalmol.* 1966;62(1):47–60.
15. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*. 2017;15:539–574. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.001

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бржеский Владимир Всеволодович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Литовская, 2. Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7361-0270.

Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
Голубев Сергей Юрьевич
кандидат медицинских наук, руководитель цикла офтальмологии
Малая Черкизовская ул., 7, Москва, 107392, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2570-2784

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Лебедев Олег Иванович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Ленина, 12, Омск, 644099, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Милюдин Евгений Сергеевич
доктор медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий
ул. Чапаевская, 89, Самара, 443099, Российская Федерация

«Клиника заботы о зрении Три3»
Апостолова Анастасия Станиславовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог диагностического отделения
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Суров Александр Владимирович
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Ленина, 12. Омск 644099, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ефимова Елена Леонидовна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2381-8385

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 3 г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Варлашина Евгения Валентиновна
врач-офтальмолог
ул. Айвазовского, 97, Краснодар, 350040, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Горбачевская Ирина Николаевна
аспирант кафедры офтальмологии
ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 3 г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Кириченко Владимир Олегович
кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением
ул. Айвазовского, 97, Краснодар, 350040, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Brzheskiy Vladimir V.,
MD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology
Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7361-0270.

Branch of the Military Medical Academy in Moscow
Golubev Sergey Y.
PhD, Head of Ophthalmology education
Malaya Cherkizovskaya str., 7, Moscow, 107392, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2570-2784

Omsk State Medical University
Lebedev Oleg I.
MD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology
Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russian Federation

Samara State Medical University
Milyudin Evgeny S.
MD, Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy
Chapayevskaya str., 89, Samara, 443099, Russian Federation

Care Clinic Tri-Z
Apostolova Anastasia S.
PhD, Ophthalmologist of diagnostic department
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

Omsk State Medical University
Surov Aleksandr V.
PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology
Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russian Federation

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Efimova Elena L.
PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology
Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg 194100, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2381-8385

City clinical hospital No. 3 Krasnodar
Varlashina Evgeniya V.
ophthalmologist
Aivazovsky str., 97, Krasnodar, 350040, Russian Federation

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Gorbachevskaya Irina N.
ophthalmologist
Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

Clinical Hospital No. 3, Krasnodar
Kirichenko Vladimir O.
PhD, Head of the Department of Ophthalmology
Aivazovsky str., 97, Krasnodar, 350040, Russia

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-490-494

поступила 23.05.20
was received 23.05.20

Влияние инстилляций гипотензивных препаратов на преломляющую силу роговицы





Д.Ф. Белов[1] В.П. Николаенко[1,2]

[1] СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»
пер. Учебный, 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
наб. Университетская, 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):490–494**

Цель: оценка влияния гипотензивной терапии на преломляющую силу роговицы и вероятность обусловленного этим возникновения ошибок расчета ИОЛ. **Пациенты и методы.** В исследование вошло 478 пациентов (средний возраст 76,4 ± 7,57 года), разделенных на три группы. 1-я группа: пациенты, ранее не получавшие местное, в том числе гипотензивное лечение — 325 человек; 2-я группа: пациенты с ПОУГ на гипотензивной терапии — 122 человека; 3-я группа: пациенты с ПОУГ, которым выполнена синустрабекулэктомия (СТЭ) — 31 человек. Всем пациентам выполняли кератометрию с помощью аппарата IOL-Master 500. Сравнивали показатели средней кератометрии и роговичного астигматизма до операции, а также ошибку расчета ИОЛ по формуле Barrett Universal II через 1 месяц после факоэмульсификации (ФЭ). **Результаты.** Выявлена статистически достоверная ($p < 0,001$) разница в преломляющей силе роговицы (0,6 дптр, 44,00 ± 1,96 против 44,6 ± 1,76 дптр) между первой и второй группой. Отмена инстилляций гипотензивных препаратов у пациентов третьей группы привела к незначительному ослаблению преломляющей силы роговицы (с 44,6 ± 1,76 до 44,1 ± 1,59 дптр). Каких-либо достоверных отличий в уровне роговичного астигматизма (0,92 ± 2,23, 0,8 ± 0,59 и 0,86 ± 0,50 дптр для исследуемых групп соответственно) и отклонения от рефракции цели найдено не было (–0,08 ± 0,57, –0,06 ± 0,6 и 0,003 ± 0,61 дптр соответственно). Однако у мужчин преломляющая сила роговицы оказалась достоверно ($p < 0,001$) ниже (43,6 ± 1,98 дптр), чем у женщин (44,4 ± 1,80 дптр), а усредненные показатели кератометрии (43,7 ± 2,3 дптр) у пожилых были достоверно меньше ($p = 0,002$), чем у пациентов старческого возраста (44,4 ± 1,54 дптр). **Заключение.** Пациенты с катарактой и сопутствующим медикаментозным лечением глаукомы требуют особого внимания при расчете ИОЛ. Во избежание кератометрических ошибок за месяц до планируемой биометрии следует назначать препараты искусственной слезы и переходить на бесконсервантные формы гипотензивных лекарственных средств для восстановления стабильной слезной пленки.

Ключевые слова: кератометрия, синдром сухого глаза, расчет ИОЛ, факоэмульсификация, глаукома

Для цитирования: Белов Д.Ф., Николаенко В.П. Влияние инстилляций гипотензивных препаратов на преломляющую силу роговицы. *Офтальмология.* 2020;17(3):490–494. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-490-494

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Impact of Eye Drops Instillation of Antihypertensive Drugs on the Refractive Power of the Cornea

D.F. Belov[1], V.P. Nikolaenko[1,2]

[1] Saint-Petersburg Multifield Hospital No. 2
Uchebniy lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation

[2] Saint Petersburg State University
University emb., 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):490–494

Purpose: to assess effect of eye drops instillation on the refractive power of the cornea and potential intraocular lens (IOL) power calculation errors appearing related within. **Patients and methods.** There were 478 patients divided in 3 groups**:** 1st — patients without glaucoma and topical treatment (*n* = 325); 2nd — individuals with primary open angle glaucoma (POAG) on treatment (*n* = 122); 3rd — patients with POAG and previous trabeculectomy (TE) without using eye drops (*n* = 31). For each patient keratometry was performed by IOL-Master 500. Mean preoperative keratometry and corneal astigmatism were compared within IOL calculation error received by Barrett Universal II formula 1 month after phacoemulsification (PE). **Results.** Mean keratometry was significantly ($p < 0.001$) less (0.6 D) at the 1st group (44.00 ± 1.96 D) versus 2nd group (44.6 ± 1.76 D). Cancellation of topical eye drops due to TE leads to insignificant decline of corneal curvature (from 44.6 ± 1.76 D to 44.1 ± 1.59 D). There was no any difference in corneal astigmatism level between study groups (0.92 ± 2.23 D, 0.8 ± 0.59 D and 0.86 ± 0.50 D for groups respectively) as like as no distinction in IOL calculation error in these groups (–0.08 ± 0.57 D, –0.06 ± 0.6 D and 0.003 ± 0.61 D). However, men have more flatter cornea (43.6 ± 1.98 D) than women (44.4 ± 1.80 D) ($p < 0.001$). Mean keratometry at the age group 60–74 years was less (43.7 ± 2.3 D) than at 75–90 years (44.4 ± 1.54) ($p = 0.002$). **Conclusion.** Patients with coexistent cataract and glaucoma on treatment require special attention in IOL calculation. To avoid keratometric errors it is recommended to prescribe lubricants and change hypotensive eye drops to preservative-free analogs to form a stable tear film.

Keywords: keratometry, dry eye syndrome, IOL calculation, phacoemulsification, glaucoma

For citation: Belov D.F., Nikolaenko V.P. Impact of Eye Drops Instillation of Antihypertensive Drugs on the Refractive Power of the Cornea. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):490–494. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-490-494

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Правильная оценка биометрических параметров глаза, в том числе посредством кератометрии, является непременным условием точности расчета оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ) перед выполнением факоэмульсификации (ФЭ). Достоверность получаемых результатов зависит не только от технического оснащения и математического аппарата, но и от состояния оптической системы глаза, к которой в последние годы совершенно обоснованно причисляют прероговичную слезную пленку.

Ее нестабильность при синдроме сухого глаза (ССГ) приводит к ошибкам расчета ИОЛ, а при необходимости интраокулярной коррекции роговичного астигматизма еще и затрудняет определение оси выравнивания торического искусственного хрусталика [1, 2].

Проблема еще более усугубляется при наличии у пациента сопутствующей глаукомы. Длительное применение гипотензивных препаратов, особенно консервантных, существенно ухудшает состояние глазной поверхности, приводя к снижению плотности бокаловидных клеток и плоскоклеточной метаплазии эпителия конъюнктивы [3], дисфункции мейбомиевых желез, десквамации эпителия конъюнктивы и роговицы [4], а также экспрессии провоспалительных цитокинов [5]. Как итог, по меньшей мере у половины пациентов с глаукомой имеется ССГ, что свидетельствует о необходимости особенно пристального внимания в отношении предоперационного обследования этих пациентов.

Целью данной работы явился анализ возможности влияния местной гипотензивной терапии на преломляющую силу роговицы и вероятность обусловленного этим возникновения ошибок расчета ИОЛ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 478 пациентов (средний возраст 76,4 ± 7,57 года), которые были разделены на три группы:

- 1-я группа: пациенты, ранее не получавшие местное, в том числе гипотензивное лечение, — 325 человек;
- 2-я группа: пациенты с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на гипотензивной терапии — 122 человека;
- 3-я группа: пациенты с ПОУГ, которым для нормализации ВГД потребовалось выполнение синустрабекулэктомии (СТЭ), — 31 человек.

Для более детальной оценки были выделены подгруппы по полу, возрасту, интенсивности предшествующей гипотензивной терапии.

Всем пациентам выполняли кератометрию с помощью аппарата IOL-Master 500, сравнивали показатели средней кератометрии и роговичного астигматизма до факоэмульсификации, а также ошибку расчета ИОЛ по формуле Barrett Universal II через 1 месяц после операции.

Таблица 1. Сравнение средних значений кератометрии, роговичного астигматизма и ошибки расчета ИОЛ в исследуемых группах

Table 1. Comparison of mean keratometric values, corneal astigmatism and IOL power calculation error

	Без местного лечения Without topical treatment	ПОУГ на гипотензивной терапии POAG on treatment	ПОУГ после СТЭ POAG with previous TE
Кератометрия, дптр / Keratometry, D	44,00 ± 1,96*	44,6 ± 1,76	44,1 ± 1,59
Роговичный астигматизм, дптр / Corneal astigmatism, D	0,92 ± 2,23	0,8 ± 0,59	0,86 ± 0,5
Ошибка / расчета ИОЛ, дптр / IOL calculation error, D	-0,08 ± 0,57	-0,06 ± 0,6	0,003 ± 0,61

Примечание: * — имеются значимые различия.
Note: * — there are significant differences.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты средних значений кератометрии, роговичного астигматизма и отклонение от рефракции цели в исследуемых группах представлены в таблице 1.

При анализе полученных данных выявлена статистически достоверная ($p < 0,001$) разница в преломляющей силе роговицы (0,6 дптр, 44,00 ± 1,96 против 44,6 ± 1,76 дптр) между первой и второй группой (табл. 1). Отмена инстилляций гипотензивных препаратов в связи с выполнением СТЭ (пациенты третьей группы) привела к незначительному ослаблению преломляющей силы роговицы (с 44,6 ± 1,76 до 44,1 ± 1,59 дптр). Каких-либо достоверных отличий в уровне роговичного астигматизма (0,92 ± 2,23, 0,8 ± 0,59 и 0,86 ± 0,50 дптр соответственно) и отклонений от рефракции цели у исследуемых пациентов найдено не было (–0,08 ± 0,57, –0,06 ± 0,6 и 0,003 ± 0,61 дптр соответственно для исследуемых групп).

В таблице 2 представлено попарное сравнение средних значений кератометрии в исследуемых группах.

Таблица 2. Попарное сравнение среднего значения кератометрии в исследуемых группах

Table 2. Pairwise comparison of mean keratometric values in study groups

		W	*P*
Без местной гипотензивной терапии Without topical treatment	ПОУГ на гипотензивной терапии POAG on treatment	5,124	<0,001
Без местного лечения Without topical treatment	ПОУГ после СТЭ POAG with previous TE	–0,293	0,977
ПОУГ на гипотензивной терапии POAG on treatment	ПОУГ после СТЭ POAG with previous TE	–2,857	0,107

Таблица 3. Сравнение средних значений преломляющей силы роговицы в группах по полу и возрасту

Table 3. Comparison of mean keratometric values by sex and age

		Кератометрия, дптр / Keratometry, D
Пол Sex	Муж / Male	43,6 ± 1,98
	Жен / Female	44,4 ± 1,8*
Возраст, лет Age groups, years	18–44	43,7
	45–59	42,5 ± 3,32
	60–74	43,7 ± 2,30
	75–90	44,4 ± 1,54*
	>90	43,5 ± 0,57

Примечание: * — имеются значимые различия.
Note: * — there are significant differences.

При анализе зависимости пола пациентов и кератометрии было выявлено, что у мужчин ($n = 164$) преломляющая сила роговицы достоверно ($p < 0,001$) меньше (43,6 ± 1,98 дптр), чем у женщин ($n = 314$, 44,4 ± 1,80 дптр) (табл. 3).

В ходе работы было выделено 5 возрастных подгрупп пациентов согласно принятой ВОЗ классификации:

- 1-я подгруппа (молодой возраст) от 18 до 44 лет ($n = 1$);
- 2-я подгруппа (средний возраст) от 45 до 59 лет ($n = 8$);
- 3-я подгруппа (пожилой возраст) от 60 до 74 лет ($n = 167$);
- 4-я подгруппа (старческий возраст) от 75 до 90 лет ($n = 298$);
- 5-я подгруппа (долгожители) старше 90 лет ($n = 4$).

Найдена достоверная ($p = 0,002$) разница между 3-й и 4-й группой, проявляющаяся наличием меньшей преломляющей силы роговицы у более молодых пациентов (43,7 ± 2,3 против 44,4 ± 1,54 дптр для 3-й и 4-й группы соответственно) (табл. 3). Сравнение других подгрупп не проводили из-за недостаточного количества наблюдений.

В таблице 4 представлено влияние инстилляций различных групп гипотензивных препаратов на преломляющую силу роговицы.

Таблица 4. Сравнение средних значений преломляющей силы роговицы в зависимости от гипотензивной терапии

Table 4. Comparison of mean keratometric values by different eye drops

Гипотензивная терапия Regimen	Число пациентов, n	Кератометрия, дптр Keratometry, D
ББ / BB	1	46,3 ± 0
ББ, ИКА / BB, CAI	25	44,6 ± 2,71
ББ, ПГ/ BB, PA	21	44,8 ± 1,08
ББ, ПГ, ИКА / BB, Pg, CAI	15	44,3 ± 1,29
ИКА / CAI	10	44,2 ± 1,81
ИКА, ПГ / CAI. PA	36	44,7 ± 1,73
ПГ/ PA	13	44,5 ± 1,18
ББ, АМ / BB, AA	4	45,3 ± 0,67
ББ, АМ, ПГ / BB, AA, PG	2	44,4 ± 0,42
Отсутствие лечения	351	44 ± 1,93**

Примечание: ББ — бета блокаторы, ИКА — ингибиторы карбоангидразы, ПГ — аналоги простагландинов, АМ — α_2-адреномиметики; ** — имеются значимые различия.
Note: BB — beta blockers, CAI — carbonic anhydrase inhibitors, PA — prostaglandin analogue, AA — alpha-adrenergic agents; ** — there are significant differences.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что выбор того или иного препарата не ведет к значимым различиям в преломляющей силе роговицы, однако отсутствие постоянных инстилляций выражается в достоверно меньших результатах кератометрии (44 ± 1,93 дптр против среднего значения в остальных группах 44,53 ± 1,27 дптр). Бóльшая преломляющая сила роговицы в подгруппе ББ (46,3 дптр) не может быть подвергнута анализу в связи с единичным наблюдением (n = 1).

В таблице 5 представлено взаимоотношение интенсивности (количество инстилляций) гипотензивной терапии и преломляющей силы роговицы.

Анализ полученных данных показывает, что инстилляция двух препаратов приводит к достоверному (p = 0,002) усилению (44,5 ± 1,48 дптр) преломляющей силы роговицы по сравнению с группой пациентов без медикаментозного лечения (44,0 ± 1,93 дптр).

Таблица 5. Сравнение средних значений преломляющей силы роговицы в зависимости от интенсивности гипотензивной терапии

Table 5. Comparison of mean keratometric values by eye drops numbers

Интенсивность гипотензивной терапии (кол-во препаратов) Number of drugs	Кератометрия, дптр Keratometry, D	*n*
0	44,0 ± 1,93	352
1	44,5 ± 1,48	24
2	44,7 ± 1,91*	85
3	44,3 ± 1,21	17

Примечание: * — имеются значимые различия.
Note: * — there are significant differences.

ОБСУЖДЕНИЕ

Литературный поиск обнаружил весьма небольшое количество статей, посвященных влиянию пола, возраста, а также факторов риска возникновения или прогрессирования ССГ на оптические свойства роговой оболочки.

Нами было установлено, что преломляющая сила роговицы достоверно (p < 0,001) больше в подгруппе женщин (44,4 ± 1,80 дптр) по сравнению с мужчинами (43,6 ± 1,98 дптр). Собственные результаты совпадают с данными G. Nemeth и соавт., полученными в большой (n = 1092) группе пациентов и показывающими, что у женщин роговица достоверно (p < 0,001) «круче» (43,8 ± 1,52 дптр в слабом и 44,68 ± 1,58 дптр в сильном меридиане), чем у мужчин (43,14 ± 1,53 дптр в слабом и 44,06 ± 1,54 дптр в сильном меридиане). При этом уровень астигматизма практически не отличался (0,91 ± 0,73 и 0,88 ± 0,43 дптр соответственно) [6]. Схожие результаты получили M. He и соавт., а также H. Chen и соавт., показавшие, что у мужчин роговица достоверно (p < 0,001) более «плоская» (43,5–43,85 дптр), чем у женщин (44,25–44,5 дптр) [7, 8].

При анализе влияния возраста на преломляющую силу роговицы нами выявлено, что в группе пожилых пациентов она была достоверно меньше (43,7 ± 2,3 дптр), чем у лиц старческого возраста (44,4 ± 1,54 дптр). Таким образом, наблюдалось увеличение кривизны роговой оболочки в данных группах. К сожалению, малое количество наблюдений среди молодых пациентов и лиц среднего возраста не позволяет провести исчерпывающий статистический анализ для выявления более глубоких закономерностей. Однако данные S. Wickremasinghe и соавт. показали наличие обратных взаимоотношений между возрастом и параметрами кератометрии. При сравнении среднего значения кератометрии в возрастных интервалах 40–49, 50–59, 60–69 и более 70 лет авторы обнаружили некоторое ее уменьшение (44,1 ± 1,6, 43,9 ± 1,7, 43,9 ± 1,6 и 43,9 ± 1,9 дптр соответственно) [9]. H. Chen и соавт. при проведении подобного анализа вообще не выявили никаких закономерностей [7]. M. He и соавт. при оценке кривизны роговой оболочки в возрастных группах 50–59, 60–69, 70–79 и 80–93 года также не обнаружили значимых различий (43,88, 43,88, 43,91, 43,87 дптр для групп соответственно, p = 0,507) [8].

A. Epitropoulos и соавт. в рамках подготовки пациентов к ФЭ оценивали влияние осмолярности слезы на стабильность кератометрических параметров. Показатель, превышающий 316 мОсм/л, расценивался как гиперосмолярность слезы (эти пациенты составили исследуемую группу), менее 308 мОсм/л — как нормальный уровень осмолярности (контрольная группа). Авторы выявили, что наличие гиперосмолярности слезы сопровождалось существенной флюктуацией кератометрических параметров, а также бóльшим, по сравнению с контрольной группой, числом пациентов с роговичным астигматизмом свыше 1 дптр. Таким образом, у пациентов с ССГ и гиперосмолярностью слезы вполне вероятны рефракционные «сюрпризы» после ФЭ из-за неточной оценки преломляющей силы роговицы и, как следствие, неправильного расчета ИОЛ. Однако данные A. Epitropoulos и соавт. отличаются от полученных нами результатов, согласно которым разница в уровне роговичного астигматизма в исследуемых группах отсутствует. Возможная причина заключается в том, что разделение пациентов по признаку наличия или отсутствия ССГ по критериям DEWS II в задачи нашего исследования не входила [10].

Лечение пациентов с ССГ лубрикантами закономерно приводит к значимым биометрическим изменениям: снижению показателей цилиндрического компонента рефракции, уменьшению иррегулярности роговицы и ее асимметрии на фоне нормализации состояния глазной поверхности. При сравнении расчетной рефракции цели до и после лечения ССГ разница составила в среднем 0,87 ± 0,11 дптр, а максимальное отклонение достигало 2,25 дптр [1].

Что касается сопутствующих состояний, являющихся факторами риска возникновения или прогрессирования ССГ (пременопауза), то их существенного влияния на преломляющую силу роговицы обнаружить не удалось [11]. Наличие ССГ, связанного с ревматоидным артритом, обусловило увеличение преломляющей силы роговицы (43,6 ± 1,48 против 43,84 ± 1,76 дптр), но различия также носили недостоверный характер [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокие требования к рефракционным исходам хирургического вмешательства по поводу катаракты в современном мире подразумевают прецизионную точность оценки биометрических параметров, используемых для расчета ИОЛ. Одной из наиболее распространенных причин колебаний кератометрических данных является нестабильность слезной пленки, присущая ССГ. В первую очередь речь идет о пациентах с глаукомой, ежедневно получающих инстилляции гипотензивных препаратов.

В нашем исследовании было выявлено статистически достоверное (на 0,6 дптр) усиление преломляющей силы роговицы, обусловленное гипотензивной терапией глаукомы, по сравнению с контрольной группой, не получавшей местного лечения. Исчезновение фармакологической нагрузки после выполнения СТЭ сопровождалось уменьшением преломляющей силы роговицы, однако этот показатель не достигал уровня контрольной группы в связи с сохранением (пусть и не столь выраженных) проявлений ССГ и после операции. Однако в исследуемых группах данные различия не приводили к существенной ошибке расчета ИОЛ.

Нам не удалось выявить значимую разницу в уровне роговичного астигматизма между исследуемыми группами. Вероятно, индуцированный инстилляциями гипотензивных препаратов ССГ не оказывает существенного влияния на цилиндрический компонент рефракции глаза.

При сравнении различных групп гипотензивных препаратов на преломляющую силу роговицы значимой разницы выявлено не было. Однако совершенно очевидно, что гипотензивная терапия глаукомы приводит к увеличению оптической силы роговицы.

Интересной находкой оказалось превышение средних значений кератометрии у женщин по сравнению с мужчинами. Данное наблюдение, подтвержденное в настоящее время всего тремя предшествующими публикациями, несомненно, заслуживает более детального анализа и станет одним из направлений дальнейшего научного поиска. То же относится и к полученным (отличающимся от литературных) данным об увеличении преломляющей силы роговицы с возрастом.

Таким образом, пациенты с катарактой и сопутствующим медикаментозным лечением глаукомы требуют особого внимания при расчете ИОЛ перед ФЭ. Во избежание кератометрических ошибок за месяц до планируемого расчета ИОЛ следует назначать препараты искусственной слезы и переходить на бесконсервантные формы гипотензивных лекарственных средств для формирования стабильной слезной пленки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Белов Д.Ф. — сбор материала, его статистическая обработка, написание текста;
Николаенко В.П. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дога А.В., Майчук Н.В., Мушкова И.А., Шамсетдинова Л.Т. Причины, профилактика и коррекция рефракционных нарушений после факоэмульсификации с имплантацией интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(6):83–90. [Doga A.V., Maychuk N.V., Mushkova I.A, Shamsetdinova L.T. Causes, Prevention and Correction of Refractive Errors After Phacoemulsification With Intraocular Lens Implantation. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2019;135(6):83–90 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913506183
2. Chuang J., Shih K.C., Chan T.C., Wan K.H. Preoperative optimization of ocular surface disease before cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2017;43(12):1596–1607. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.10.033
3. Di Staso S., Agnifili L., Ciancaglini M. In vivo scanning laser confocal microscopy of conjunctival goblet cells in medically-controlled glaucoma. *In vivo (Brooklyn).* 2018;32:437–443. DOI: 10.21873/invivo.11259
4. Di Staso S., Agnifili L., Cecannecchia S.,DI Gregorio A., Ciancaglini M. In vivo analysis of prosta-glandins-induced ocular surface and periocular adnexa modifications in patients with glaucoma. *In vivo.* 2018;32(2):211–220. DOI: 10.21873/invivo.11227
5. Mastropasqua L., Agnifili L., Mastropasqua R. Conjunctival modifications induced by medical and surgical therapies in patients with glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):66–64. DOI: 10.1016/j.coph.2012.10.002
6. Nemeth G., Szalai E., Berta A. Astigmatism Prevalence and Biometric Analysis in Normal Population. *European Journal of Ophthalmology.* 2013;23(6):779–783. DOI: 10.5301/ejo.5000294
7. Chen H., Lin H., Lin Z., Chen J., Chen W. Distribution of axial length, anterior chamber depth, and corneal curvature in an aged population in South China. *BMC Ophthalmol.* 2016 May 1;16(1):47. DOI: 10.1186/s12886-016-0221-5
8. He M., Huang W., Li Y., Zheng Y., Yin Q., Foster P.J. Refractive Error and Biometry in Older Chinese Adults: The Liwan Eye Study. *Investigative Opthalmology & Visual Science.* 2009;50(11):5130. DOI: 10.1167/iovs.09-3455
9. Wickremasinghe S., Foster P.J., Uranchimeg D., Lee P.S., Devereux J.G., Alsbirk P.H., Baasanhu J. Ocular Biometry and Refraction in Mongolian Adults. *Investigative Opthalmology & Visual Science.* 2004;45(3):776. DOI: 10.1167/iovs.03-0456
10. Epitropoulos A.T., Matossian C., Berdy G.J., Potvin R. Effect of tear osmolarity on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Aug;41(8):1672–1677. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.01.016
11. Cavdar E., Ozkaya A., Alkin Z. Changes in tear film, corneal topography, and refractive status in premenopausal women during menstrual cycle. Cont Lens Anterior *Eye.* 2014 Jun;37(3):209–212. DOI: 10.1016/j.clae.2013.11.005
12. Özcura F., Aktaş S., Özkan Y., Tetikoğlu M. Central corneal thickness and corneal curvature in patients with rheumatoid arthritis. Int *Ophthalmol.* 2017 Feb;37(1):159–163. DOI: 10.1007/s10792-016-0243

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»
Белов Дмитрий Федорович
врач-офтальмолог отделения микрохирургии (глаза) № 4
пер. Учебный, 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0776-4065

СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Николаенко Вадим Петрович
доктор медицинских наук, заместитель главного врача по офтальмологии, профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии
пер. Учебный, 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация
наб. Университетская, 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0008-6393-1289

ABOUT THE AUTHORS

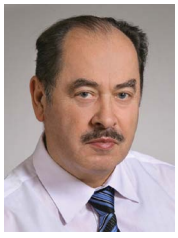
Saint-Petersburg Multifield Hospital No 2
Belov Dmitrii F.
ophthalmologist
Uchebniy lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0776-4065

Saint-Petersburg Multifield Hospital No 2
Saint Petersburg State University
Nikolaenko Vadim P.
MD, deputy chief physician of Ophthalmology
MD, Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology
Uchebniy lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation
University emb., 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0008-6393-1289

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-495-501

поступила 12.04.19
was received 12.04.19

Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69)





В.М. Мерабишвили[1] Э.Н. Мерабишвили[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):495–501**

Злокачественные новообразования (ЗНО) глаза и его придаточного аппарата (рубрика С69 МКБ-10) относятся к редко встречающимся опухолям. До 2011 года эту группу новообразований не включали в государственную отчетность по России. Цель исследования — изучить динамику заболеваемости населения России ЗНО глаза (С69) на основе форм государственной отчетности и материалов базы данных ракового регистра Санкт-Петербурга, рассмотреть динамику комплекса аналитических показателей. Были использованы стандартные методы статистического анализа, материалы государственной отчетности и данные Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. ЗНО глаза (С69) были включены в государственную отчетность только с 2011 года и не по всем параметрам, а только в ф. № 7, позволяющей исчислить заболеваемость. Всю остальную информацию можно получить только из баз данных Популяционных раковых регистров (ПРР), организованных в стране во второй половине 90-х годов XX столетия. Ежегодно в России выявляется немногим более 1 тысячи (1977–2017 гг.) случаев ЗНО глаза (С69). В 2011 году было учтено 925 случаев. Грубый показатель заболеваемости ЗНО глаза возрос в России с 2011 по 2017 г. с 0,65 до 0,73 на 100 тыс. населения (+12,3 %, оба пола), стандартизованный показатель, устраняющий различие возрастного состава населения, практически не изменился и составил 0,54 и 0,53 $^{0}/_{0000}$ соответственно. Стандартизованный показатель заболеваемости мужчин ЗНО глаза в 2017 году составил 0,58$^{0}/_{0000}$, женщин — 0,49 $^{0}/_{0000}$. В государственной отчетности для ЗНО глаза не предусмотрено распределение этих больных по возрастам, стадиям и другим параметрам. Государственная статистика смертности не предусматривает рассмотрения рубрики С-69 МКБ-10. Все это определило наши действия по проведению углубленного анализа динамики заболеваемости и смертности ЗНО глаза на основе базы данных ПРР Санкт-Петербурга. Установлено незначительное увеличение заболеваемости населения России ЗНО глаза, всецело связанное с процессом старения населения. Выявлен положительный рост наблюдаемой и относительной выживаемости больных по материалам ракового регистра.

Ключевые слова: глаз, злокачественное новообразование, заболеваемость, смертность, индекс достоверности учета, Россия, Санкт-Петербург, СЗФО РФ

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69). *Офтальмология.* 2020;17(3):495–501. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-495-501

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

The Prevalence of Malignant Tumors of the Eye and Adnexa (C69)

V.M. Merabishvili[1], E.N. Merabishvili[2]

[1] N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
Leningradskaja str., 68, Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kirochnaya str., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):495–501**

Malignant tumors of the eye and its adnexa (C69) relates to rare tumors. Until 2011, this group of tumors was not included to the official cancer report in Russia. **Purpose:** to investigate the incidence of malignant tumors of eye and its adnexa (C69) in the population of St. Petersburg, to consider the dynamics of a complex of analytical indicators. Standard methods of statistical analysis, state reporting materials and data from the St. Petersburg Population Cancer Register were used. Malignant tumors of the eye and its adnexa (C69) were started to be officially registered only from 2011 onwards, however not in full as only Form 7 that allows to calculate morbidity was filled in. Other information could be obtained from the databases of the Population Cancer Registers (PRR), organized in the country in the late 90's. Each year, more than 1,000 thousand (e.g.1977–2017 year) cases of malignant tumors of eye and its adnexa (C69) are detected in the whole country. In 2011, 925 cases were diagnosed. In Russia, the crude rate of malignant tumors of the eye and its adnexa (C69) has increased from 2011 to 2017 years from 0.65/100,000 in 2011 to 0.73/100,000 in 2017, respectively, +12.3 % (both sexes), standardized, eliminating the difference in the age composition of the population, remained almost unchanged –0.54 $^{0}/_{0000}$ and 0.53 $^{0}/_{0000}$. The standardized incidence rate in men of malignant tumors of eye and its adnexa (C69) in 2017 was 0.58 $^{0}/_{0000}$, women –0.49 $^{0}/_{0000}$. The state reporting for malignant tumors of eye and its adnexa (C69) does not provide for the distribution of these patients by age, stage and other parameters. State mortality statistics do not provide for the review of the C-69 heading ICD-10. All of this led us to conduct in-depth analysis of the dynamics of morbidity and mortality of eye cancer on the basis of the PRR database of Saint-Petersburg. An insignificant increase in the incidence rate of the Russian population of the eye cancer, completely associated with the aging of the population, has been established. Positive increase in the observed and relative survival of patients has been also revealed.

Keywords: eye, malignant tumors, morbidity, mortality, index accuracy, Russia, St. Petersburg, NWFD

For citation: Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. The Prevalence of Malignant Tumors of the Eye and Adnexa (C69). *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):495–501. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-495-501

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

There is no conflict of interests

Минздрав России учел наше предложение и включил в первую часть государственной отчетности (ф. № 7) сведения о регистрируемых первичных случаях ЗНО глаза. В настоящее время имеется возможность осуществить анализ этих материалов с 2011 по 2017 год. Данные по смертности населения от ЗНО глаза Госкомстата до сих пор относят к группе «прочих». Ориентировочно судить об уровне смертности по этой рубрике можно только по базе данных ПРР (БД ПРР).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗНО ГЛАЗА В МИРЕ

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), ЗНО глаза регистрируются крайне редко. Стандартизованный показатель практически сохраняет ранее исчисленный уровень от 0,1 до 1,3 $^{0}/_{0000}$ для мужчин и от 0,1 до 1,0 $^{0}/_{0000}$ для женщин [1]. Исключение составляет только население Зимбабве, где этот показатель сохраняется на уровне 5,0 и более на 100 тыс. населения.

Учет первичных случаев ЗНО, в том числе и глаза, тесно связан с системой организации здравоохранения и строгим соблюдением правил первичного учета ЗНО.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗНО ГЛАЗА В РОССИИ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

В таблице 1 представлена динамика показателей заболеваемости населения ЗНО глаза в «грубых» и стандартизованных показателях (мировой стандарт возрастного состава населения) по России и Санкт-Петербургу.

Для решения административных задач надо использовать абсолютные числа и грубые показатели заболеваемости населения ЗНО, для эпидемиологических исследований и определения степени риска возникновения ЗНО — только стандартизованные, устраняющие возрастные различия сравниваемых групп населения.

Относительно распространенности ЗНО глаза следует отметить, что в СЗФО РФ по всем административным территориям диапазон максимальных и минимальных уровней заболеваемости мужчин колеблется в «грубых» показателях от 1,17 $^{0}/_{0000}$ в Санкт-Петербурге до 0,37 $^{0}/_{0000}$ в Ленинградской области, в стандартизованных: от 1,08 $^{0}/_{0000}$ в Республике Карелия до 0,15 $^{0}/_{0000}$ в Ленинградской области.

Среди женского населения тоже выявлены значительные (в разы) колебания показателей заболеваемости ЗНО глаза. Такие резкие отличия в величинах показателей заболеваемости населения ЗНО глаза могут быть объяснимы значительными различиями на территориях деятельности офтальмологической службы и недоучетом больных, при этом выписки из истории болезни могут не поступать в территориальные раковые регистры (табл. 2).

Таблица 1. Динамика заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (ЗНО) глаза и его придаточного аппарата (С69) в среднем по России [2–8]

Table 1. Morbidity dynamics of the population with the eye malignant tumors and adnexa (C69) on the average in Russia [2–8]

Годы Years	Оба пола / Both sexes			Мужчины / Males			Женщины / Females		
	абс. числа abs. no	«грубый» показатель C.R.	стандарт. показатель ASR (w)	абс. числа abs. no	«грубый» показатель C.R.	стандарт. показатель ASR (w)	абс. числа abs. no	«грубый» показатель C.R.	стандарт. показатель ASR (w)
2011	925	0,65	0,54	417	0,63	0,60	508	0,66	0,49
2015	1053	0,72	0,53	460	0,68	0,56	593	0,75	0,52
2016	1079	0,74	0,54	462	0,68	0,58	617	0,78	0,50
2017	1077	0,73	0,53	487	0,72	0,58	590	0,75	0,49

Таблица 2. Динамика «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО глаза (С69) по России и СЗФО РФ с 2011 по 2017 г. [2–9, 11]

Table 2. Dynamics of crude and adjusted rates of morbidity eye cancer (C69) in Russia and the NWFD of the Russian Federation from 2011 to 2017 [2–9, 11]

Мужчины / Males							
«Грубые» показатели / C.R.				*Стандартизованные показатели (мировой стандарт) / ASR (w)*			
административная территория administrative territory	2011*	2017	прирост/убыль, % growth/wastage	административная территория administrative territory	2011*	2017	прирост/убыль, % growth/wastage
Российская Федерация / The Russian Federation	0,63	0,72	14,29	Российская Федерация / The Russian Federation	0,60	0,58	–3,33
Архангельская область / Arkhangelsk region	1,05	1,15	9,52	Архангельская область / Arkhangelsk region	0,85	1,12	31,76
Вологодская область / Vologda region	0,54	0,74	37,04	Вологодская область / Vologda region	0,49	0,51	4,08
Калининградская область / Kaliningrad region	0,23	1,07	365,22	Калининградская область / Kaliningrad region	0,16	0,79	393,75
Республика Карелия / Republic of Karelia	0,34	1,05	208,82	Республика Карелия / Republic of Karelia	0,50	0,59	18,00
Республика Коми / Komi Republic	0,24	0,50	108,33	Республика Коми / Komi Republic	0,42	0,33	–21,43
Ленинградская область / Leningrad region	0,12	0,35	191,67	Ленинградская область / Leningrad region	0,07	0,56	700,00
Мурманская область / Murmansk region	0,79	0,55	–30,38	Мурманская область / Murmansk region	0,89	0,32	–64,04
Новгородская область / Novgorod region	0,35	1,46	317,14	Новгородская область / Novgorod region	0,68	1,35	98,53
Псковская область / Pskov region	0,33	1,01	206,06	Псковская область / Pskov region	0,18	0,67	272,22
Санкт-Петербург / St. Petersburg	0,68	1,16	70,59	Санкт-Петербург / St. Petersburg	0,57	0,93	63,16
СЗФО / The Northwestern Federal District	0,53	0,93	75,47	СЗФО / The Northwestern Federal District	0,48	0,77	60,42
Женщины / Females							
«Грубые» показатели / C.R.				*Стандартизованные показатели (мировой стандарт) / ASR (w)*			
административная территория administrative territory	2011*	2017	прирост/убыль, % growth/wastage	административная территория administrative territory	2011*	2017	прирост/убыль, % growth/wastage
Российская Федерация / The Russian Federation	0,66	0,75	13,64	Российская Федерация / The Russian Federation	0,49	0,49	0,00
Архангельская область / Arkhangelsk region	1,39	0,34	–75,54	Архангельская область / Arkhangelsk region	0,78	0,18	–76,92
Вологодская область / Vologda region	0,31	0,47	51,61	Вологодская область / Vologda region	0,21	0,55	161,90
Калининградская область / Kaliningrad region	0,60	1,33	121,67	Калининградская область / Kaliningrad region	0,74	0,62	–16,22
Республика Карелия / Republic of Karelia	0,57	0,88	54,39	Республика Карелия / Republic of Karelia	0,39	0,49	25,64
Республика Коми / Komi Republic	0,00	0,45	–	Республика Коми / Komi Republic	0,00	0,25	–
Ленинградская область / Leningrad region	0,33	0,31	–6,06	Ленинградская область / Leningrad region	0,21	0,17	–19,05
Мурманская область / Murmansk region	0,48	1,53	218,75	Мурманская область / Murmansk region	0,48	0,77	60,42
Новгородская область / Novgorod region	0,29	1,20	313,79	Новгородская область / Novgorod region	0,24	1,10	358,33
Псковская область / Pskov region	0,00	0,29	–	Псковская область / Pskov region	0,00	0,14	–
Санкт-Петербург / St. Petersburg	1,18	1,03	–12,71	Санкт-Петербург / St. Petersburg	0,84	0,51	–39,29
СЗФО / The Northwestern Federal District	0,73	0,81	10,96	СЗФО / The Northwestern Federal District	0,52	0,45	–13,46

Примечание: * — данные о ЗНО глаза и его придаточного аппарата включены в государственную отчетность с 2011 года.
Note: * — data on the eye cancer and its adnexa have been included in state reporting since 2011.

Таблица 3. Динамика заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (ЗНО) глаза и его придаточного аппарата (С69) в среднем по Санкт-Петербургу [8, 10, 11]

Table 3. Morbidity dynamics of the population with the eye malignant tumors and adnexa (C69) on the average in St. Petersburg [8, 10, 11]

Годы Years	Оба пола / Both sexes			Мужчины / Males			Женщины / Females		
	абс. числа abs. no	«грубый» показатель C.R.	стандарт. показатель ASR (w)	абс. числа abs. no	«грубый» показатель C.R.	стандарт. показатель ASR (w)	абс. числа abs. no	«грубый» показатель C.R.	стандарт. показатель ASR (w)
2011	47	0,95	0,72	15	0,68	0,57	32	1,18	0,84
2015	58	1,11	0,65	21	0,89	0,65	37	1,30	0,63
2016	54	1,03	0,71	24	1,014	0,78	30	1,04	0,67
2017	58	1,09	0,70	28	1,16	0,93	30	1,03	0,51

Таблица 4. Структура ЗНО глаза в Санкт-Петербурге. База данных ПРР 2009–2016 гг. [8, 11]

Table 4. Structure of the eye malignant tumors and adnexa (C69). St.-Petersburg. DB PCR. 2009–2016 years [8, 11]

Топография / Topographical codes	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	абс. число / abs. no	%	абс. число / abs. no	%
С69.0. ЗНО конъюнктивы / Malignant tumors of the conjunctiva	6	3,9	9	3,7
С69.1. ЗНО роговицы / Malignant tumors of the Cornea, NOS	2	1,3	2	0,8
С69.2. ЗНО сетчатки глаза / Malignant tumors of the Retina	32	20,9	23	9,5
С69.3. ЗНО сосудистой оболочки глаза / Malignant tumors of the Choroid	78	51,0	162	67,1
С69.4.1. ЗНО ресничного (цилиарного) тела / Malignant tumors of the Ciliary body	3	2,0	10	4,1
С69.4.2. ЗНО глазного яблока / Malignant tumors of the eyeball			1	0,4
С69.5.1. ЗНО слезной железы / Malignant tumors of the Lacrimal gland	2	1,3	2	0,8
С69.6. ЗНО глазницы / Malignant tumors of the Orbit, NOS	7	4,6	7	2,9
С69.9. ЗНО глаза неуточненной локализации / Malignant tumors of the Eye, NOS	23	15,0	26	10,7
Итого / Total	153	100,0	242	100,0

В целом по России прослеживается стабилизация процесса заболеваемости населения ЗНО глаза (С69). Среди мужского населения Санкт-Петербурга заметно небольшое увеличение заболеваемости ЗНО глаза, а среди женского — снижение. Анализ представленных данных показал, что уровень заболеваемости ЗНО глаза в Санкт-Петербурге на треть выше, чем в среднем по России. Более высокий уровень стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО глаза по сравнению со среднеевропейским был зарегистрирован и в Москве, что, безусловно, определяется большей доступностью получения специализированной помощи.

Подробный анализ состояния проблемы ЗНО глаза можно изучить на основе данных ПРР Санкт-Петербурга. Если исходить даже из заниженного среднероссийского показателя заболеваемости населения ЗНО глаза (0,53 на 100 000 жителей), то риск возникновения одного случая ЗНО глаза возможен среди 200 000 населения, поэтому мы можем уверенно утверждать, что на отдельных территориях России: Карачаево-Черкесии, в Чечне и некоторых других автономных республиках практически не учитываются возникшие там случаи ЗНО глаза. Опыт нашей работы показывает, что на многих больных, пролеченных в крупных центрах, лечащие врачи не пересылают по месту жительства больного выписки из истории болезни, что и приводит к недоучету больных и в дальнейшем неверной оценке эпидемиологической ситуации не только в отношении ЗНО глаза.

Структура ЗНО глаза в Санкт-Петербурге не имеет существенных отличий от данных зарубежных раковых регистров: и у мужчин, и у женщин на первом месте более 50 % составляют ЗНО сосудистой оболочки глаза (С69.3) — 51 % для мужчин и 66,9 % для женщин. Если не брать ЗНО неуточненной локализации, второе место приходится на ЗНО сетчатки глаза (С69.3) — 20,9 % среди мужского населения и 9,5 % среди женского. Намного меньший удельный вес приходится на ЗНО глазницы (С69.6) по 7 случаев за 8 лет и ЗНО конъюнктивы (С69.0), соответственно, 6 и 6 случаев (табл. 4).

Выявлены положительные тенденции в уровне морфологической верификации ЗНО глаза среди мужчин и женщин (табл. 5). Данные БД ПРР свидетельствуют, что к 2015–2017 гг. удельный вес морфологически подтвержденных диагнозов ЗНО глаза среди мужчин достиг практически 96 % (95,9 %), а среди женщин 87,2 %. Реально показатели близки к 100 %, т. к. накопленные в базе данных регистра сведения могут быть занижены из-за отсутствия документов из патолого-анатомических отделений. Проведенное нами ранее исследование о качестве поступающих данных в регистр выявило недоучет информации об уровне гистологического

Таблица 5. Динамика уровня морфологической верификации ЗНО глаза (С69). Санкт-Петербург. БД ПРР [8, 10, 11]

Table 5. Dynamics of the morphological verification level of the eye malignant tumors and adnexa (C69). St.-Petersburg. DB PCR [8, 10, 11]

Пол Sex	1995–1999		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2017	
	абс. числа / abs. no	%	абс. числа / abs. no	%	абс. числа / abs. no	%	абс. числа / abs. no	%	абс. числа / abs. no	%
Мужчины / Males	39	84,8	55	90,2	64	87,7	73	84,9	70	95,9
Женщины / Females	62	84,9	76	78,4	88	82,2	134	85,4	82	87,2

Таблица 6. Гистологическая структура ЗНО глаза (С69). БД ПРР. Оба пола. Санкт-Петербург. 2005–2013 гг.

Table 6. Histological structure of the eye malignant tumors and adnexa (C69). DB PCR. Both sexes. St.-Petersburg. 2005–2013

Морфологический тип / Morphological type	Абс. число / Abs. no	Удельный вес / Specific gravity, %
8720/3. Злокачественная меланома, БДУ / Malignant melanoma, NOS	173	55,4
8772/3. Веретеноклеточная меланома, БДУ / Spindle cell melanoma, NOS	62	20,2
8771/3. Эпителиоидно-клеточная меланома / Epithelioid cell melanoma	20	6,5
9510/3. Ретинобластома, БДУ / Retinoblastoma, NOS	15	4,9
8770/3. Смешанная эпителиоидно- и веретеноклеточная меланома / Mixed epithelioid and spindle cell melanoma	8	2,6
8000/3. Новообразование, злокачественное / Neoplasm, malignant	6	2,0
8070/3. Плоскоклеточный рак, БДУ / Squamous cell carcinoma, NOS	3	1,0
9511/3. Ретинобластома, дифференцированная / Retinoblastoma, differentiated	3	1,0
9720/3. Злокачественный гистиоцитоз / Malignant histiocytosis	3	1,0
8800/3. Саркома, БДУ / Sarcoma, NOS	2	0,65
8910/3. Эмбриональная рабдомиосаркома / Embryonic rhabdomyosarcoma	2	0,65
Прочие: 8001/3, 8020/3, 8032/3, 8071/3, 8140/3, 8200/3, 8270/3, 8801/3, 8900/3, 9512/3	10	4,1
Итого / Total	307	100,0
Гистологический код отсутствует	63	-

Таблица 7. Динамика ИДУ ЗНО глаза по данным базы данных ПРР Санкт-Петербурга

Table 7. Dynamics of the malignant tumors index accuracy of the eye and adnexa (C69). St.-Petersburg. DB PCR

Пол Sex	1995	2000	2005	2010	2015	2016	2017	Всего / Total 1995–2017
Оба пола / Both sexes	0,5	1,3	0,6	0,6	0,4	0,8	0,6	0,5
Мужчины / Males	0,4	1,4	0,6	0,7	0,3	0,5	0,6	0,56
Женщины / Females	0,6	1,2	0,6	0,6	0,5	1,1	0,6	0,41

заключения ЗНО от 5 до 8 %. Трудно предположить, что при планировании проведения комплекса лечебных мероприятий в отношении ЗНО глаза не осуществляется морфологическая верификация опухолей. Такое возможно только в единичных случаях в связи с особыми обстоятельствами.

ЗНО глаза (С69) — достаточно редкое заболевание, и особую сложность представляет определение гистологической структуры опухолей данной локализации [5, 6]. Для этого мы отобрали по БД ПРР Санкт-Петербурга все случаи заболевания за последние 9 лет, по которым можно определить не только гистологическую структуру, но и выживаемость больных, что будет представлено в следующей публикации. Ведущим морфологическим типом является злокачественная меланома С8720/3 без дополнительного уточнения (БДУ), которая составляет подавляющее число всех новообразований (56,4 %), на втором месте находится веретеноклеточная меланома БДУ — 20,2 %, третье место занимает 8771/3 эпителиоидно-клеточная меланома — 6,5 %, четвертое — 9510/3 ретинобластома (БДУ) — 4,9 %, остальные гистотипы представлены в единичных случаях. За 9 лет на 63 случая ЗНО глаза не было получено гистологического заключения из специализированных стационаров (табл. 6).

Рассмотрим важнейший аналитический показатель — индекс достоверности учета (ИДУ). Однако в нашем случае мы можем его исчислить только на основании БД ПРР. ИДУ — отношение числа умерших к числу учтенных случаев ЗНО. Этот показатель не должен быть больше 1,0, тем более для локализации с низким уровнем летальности, к которым относится ЗНО глаза (табл. 7).

Расчет ИДУ по БД ПРР осуществлялся с учетом посмертно учтенных больных ЗНО глаза. Периодически

Таблица 8. Динамика смертности населения Санкт-Петербурга от ЗНО глаза. БД ПРР

Table 8. Dynamics of eye cancer mortality in St.-Petersburg. DB PCR

	Год смерти / Years of death						
	1995	2000	2005	2010	2015	2016	2017
Мужчины / Male Абс. число / Abs. no	3	10	8	14	8	12	14
«Грубый» показатель / C.R.	0,14	0,48	0,39	0,68	0,34	0,51	0,59
Женщины / Female Абс. число / Abs. no	7	22	9	14	21	26	17
«Грубый» показатель / C.R.	0,27	0,86	0,35	0,55	0,77	0,91	0,59

число умерших превышало число заболевших. Итоговый показатель близок к средней величине ИДУ по России и европейским регистрам на все случаи ЗНО. Отмечается слабое улучшение величины этого индекса. Однако более точную характеристику можно получить только при условии включения ЗНО глаза в государственный отчет статистики смертности населения.

В таблице 8 представлена динамика смертности населения Санкт-Петербурга от ЗНО глаза, подготовленная на основе базы данных ПРР в связи с отсутствием в государственной отчетности причин смерти данной локализации опухолей. Как и при расчетах показателей заболеваемости, число умерших регистрируется в малых величинах, но наблюдается определенный рост показателя. Скорее всего, этот рост связан в основном с установлением учета умерших от ЗНО глаза.

Выявленный по некоторым административным территориям прирост заболеваемости ЗНО глаза (С69) можно связать также с улучшением учета новой локализации ЗНО, ранее не предусмотренной государственной отчетностью. Вероятно, для определения организационных мероприятий (подготовка врачей, численность коек и др.) нам следует ориентироваться на величину «грубого» показателя величиной в 1,0 $^{0}/_{0000}$ и для мужчин, и для женщин.

ВЫВОДЫ

Проведенное популяционное исследование подтвердило низкий уровень регистрации первичных случаев ЗНО глаза (С69). Установленное незначительное увеличение заболеваемости всецело связано с процессом постарения населения. Не выявлено резких различий в уровнях заболеваемости ЗНО глаза (С69) в России и СЗФО РФ от типичного уровня в других странах. Сохраняется высокий уровень морфологической верификации опухолей данной локализации. При рассмотрении детальной характеристики ЗНО глаза основная доля, более 70 %, ЗНО глаза приходится на С69.3 — ЗНО сосудистой оболочки глаза, С69.2 — ЗНО сетчатки глаза. ИДУ близок к его средней величине для всех ЗНО. Выявлен незначительный рост смертности населения от ЗНО глаза (С69) [12]. В настоящее время нами завершаются работы по обобщению данных раковых регистров СЗФО РФ. Общее число наблюдений по всем ЗНО составляет более 1 млн больных (1 070 124), что существенно облегчит проведение аналитических исследований, в том числе по расчету показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных [13, 14].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Мерабишвили В.М. — научное редактирование, написание текста;
Мерабишвили Э.Н. — техническое редактирование, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., et al., editors. *Cancer incidence in five continents.* Vol. X. IARC Scientific Publication № 164. Lyon: International Agency for Research of Cancer; 2014: 1365.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. *Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность).* М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2013: 289. [Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V., editors. *Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality).* Moscow: FGBU "MNIOI im. P.A. Gertsena" Minzdrava Rossii; 2013: 289. (In Russ.)].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. *Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность).* М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2014: 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., editors. *Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and mortality).* Moscow: FGBU "MNIOI im. P.A. Gertsena" Minzdrava Rossii; 2014: 250. (In Russ.)].
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена»; 2015: 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., editors. *Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality).* Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU "FMITs im. P.A. Gertsena"; 2015: 250. (In Russ.)].
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена»; 2016: 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., editors. *Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality).* Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU "FMITs im. P.A. Gertsena"; 2016: 250. (In Russ.)].
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017: 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., editors. *Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality).* Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii; 2017: 250. (In Russ.)].
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018: 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., editors. *Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality).* Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii; 2018: 250. (In Russ.)].
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018: 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., editors. *Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality).* Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii; 2018: 250. (In Russ.)].
9. Мерабишвили В.М. *Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных).* Экспресс-информация. Выпуск первый. СПб.: Ладога;

2014: 138. [Merabishvili V.M. *Cancer in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival).* Express-information. First Issue. St.-Petersburg: Ladoga; 2014: 138. (In Russ.)].
10. Мерабишвили В.М. *Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных).* Экспресс-информация. Выпуск третий. Беляев АМ., редактор. СПб.: Т8. Издательские технологии; 2017: 282. [Merabishvili V.M. *Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival).* Express-information. Third Issue. Belyaev AM., editor. St.-Petersburg: T8. Izdatel'skie tekhnologii; 2017: 282. (In Russ.)].
11. Мерабишвили В.М. *Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных).* Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Беляев АМ., редактор. СПб.: Т8. Издательские технологии, Книга по требованию; 2018: 444. [Merabishvili V.M. *Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival).* Express-information. Fourth Issue. Belyaev AM., editor. St.-Petersburg: T8. Izdatel'skie tekhnologii, Kniga po trebovaniyu; 2018: 444. (In Russ.)].
12. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата, заболеваемость и смертность (популяционное исследование). *Офтальмология.* 2012;3:71–76. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Malignant tumors of the eye and adnexa, morbidity, mortality (population-based study). Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2012;3:71–76 (In Russ.)].
13. Мерабишвили В.М. *Выживаемость онкологических больных.* СПб.: ООО «Фирма КОСТА»; 2006: 440. [Merabishvili V.M. *Survival of cancer patients.* St.-Petersburg: Ltd "Firma KOSTA"; 2006: 440. (In Russ.)].
14. Мерабишвили В.М. *Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй.* Ч. I. Щербук Ю.А, редактор. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»; 2011: 332. [Merabishvili V.M. *Survival of cancer patients. Second Issue. Part 1.* Shcherbuk Yu.A, editor. St.-Petersburg: Ltd "Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya "KOSTA"; 2011: 332. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мерабишвили Вахтанг Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России, заведующий научной лабораторией онкологической статистики.
ул. Ленинградская, 68, п. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мерабишвили Эльвира Назаровна
кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
Merabishvili Vakhtang M.
MD, Professor, Chairman of the Scientific Council for the Development and Methodological information systems oncology service of the North-West region of Russia, Head of the scientific laboratory of cancer statistics
Leningradskaja str., 68, Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Merabishvili El'vira N.
PhD, Senior Lecturer at the Department of Histology, Cytology and Embryology
Kirochnaya str., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia



ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-502-507

поступила 12.07.20
was received 12.07.20

Причины депигментация радужки в молодом и среднем возрасте. Клинический пример








В.Н. Трубилин[1] Е.Г. Полунина[1] К.В. Чиненова[2] Д.В. Анджелова[3] В.В. Куренков[2] С.Г. Капкова[1]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

[2] Офтальмологическая клиника доктора Куренкова
Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

[3] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):502–507**

В офтальмологической клинической практике достаточно редко пациенты молодой и средней возрастной категории обращаются с жалобами на спонтанное изменение цвета глаз. К нам на консультацию обратилась пациентка 18 лет с жалобами на то, что она месяц назад заметила изменение цвета радужки, симметричное на обоих глазах, которая посветлела и приобрела «пятнистый вид». До появления вышеуказанных жалоб пациентка имела глаза насыщенного темно-карего цвета. После проведения комплексного обследования был поставлен диагноз: двусторонняя острая депигментация радужки (BADI). Двусторонняя острая депигментация радужки — bilateral acute depigmentation of the iris (BADI) — является редким, недавно описанным заболеванием неизвестной этиологии. Чаще встречается и протекает бессимптомно у женщин молодого и среднего возраста. BADI имеет двустороннюю симметричную депигментацию радужной оболочки с последующей фокальной или диффузной стромальной атрофией и дисперсией пигмента в переднем сегменте глаза, которая может затрагивать трабекулярную сеть. Отличительным признаком этого заболевания является отсутствие трансиллюминации, изменений формы зрачка, воспалительной реакции. В отдельных случаях репигментация может происходить самопроизвольно в течение ближайших нескольких лет. Следовательно, с прогностической точки зрения данное заболевание имеет благоприятный прогноз. Однако пациентам с синдромом BADI необходимо проводить регулярный офтальмологический осмотр, включающий измерение внутриглазного давления для исключения развития вторичной открытоугольной пигментной глаукомы, а также использовать солнцезащитные очки при нахождении на ярком солнце. Синдром BADI необходимо дифференцировать со следующими заболеваниями: гетерохромным иридоциклитом Фукса, вирусным иридоциклитом, вызванным ВПГ и ЦМВ, синдромом дисперсии пигмента и псевдоэксфолиативной глаукомой, а также синдромом двусторонней острой трансиллюминация радужки (BAIT) для постановки правильного диагноза и применения адекватной тактики лечения.

Ключевые слова: офтальмология, радужка, двусторонняя острая депигментация радужки (BADI), цвет глаз

Для цитирования: Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Чиненова К.В., Анджелова Д.В., Куренков В.В., Капкова С.Г. Причины депигментация радужки в молодом и среднем возрасте. Клинический пример. *Офтальмология.* 2020;17(3):502–507. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-502-507

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Causes of Iris Depigmentation in Young and Middle Age. Clinical Example

V.N. Trubilin[1], E.G. Polunina[1], K.V. Chinenova[2], D.V. Andzhelova[3], V.V. Kurenkov[2], S.G. Kapkova[1]

[1] Academy of postgraduate education
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[2] Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov
Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russian Federation

[3] Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):502–507**

The spontaneous change of eyes' color is a quite rare complain in ophthalmological clinical practice for young and middle-aged patients. We consulted the 18-year-old patient complained that a month ago she noticed a change of the iris' color. It was symmetrical in both eyes, which had lightened and acquired a "spotty appearance". Before the appearance of these complaints, the patient had eyes of a rich dark brown color. After a comprehensive examination, the bilateral acute iris depigmentation (BADI) was diagnosed. BADI is bilateral symmetrical iris depigmentation followed by focal or diffuse stromal atrophy and pigment dispersion in the anterior segment. It is more common for young and middle-aged women, and is often asymptomatic. BADI has bilateral symmetrical iris depigmentation followed by focal or diffuse stromal atrophy and pigment dispersion in the anterior eye segment of the eye, which may affect the trabecular network. A feature of this disease is the absence of transillumination, changes in the shape of the pupil, and an inflammatory reaction. In some cases, repigmentation may occur spontaneously during the next few years. Therefore, from a prognostic point this disease has a favorable prognosis. However, patients with BADI syndrome should undergo regular ophthalmological examinations, including measurement of intraocular pressure to exclude the development of secondary open-angle pigmented glaucoma, and use sunglasses when the sun is bright. BADI syndrome must be differentiated with the following diseases: Fuchs heterochromic iridocyclitis, viral iridocyclitis caused by HSV and CMV, pigment dispersion syndrome and pseudo exfoliative glaucoma, as well as bilateral acute iris transillumination (BAIT) syndrome to make a correct diagnosis and apply adequate treatment tactics.

Keywords: ophthalmology, iris, bilateral acute iris depigmentation (BADI), eye color

For citation: Trubilin V.N., Polunina E.G., Chinenova K.V., Andzhelova D.V., Kurenkov V.V., Kapkova S.G. Causes of Iris Depigmentation in Young and Middle Age. Clinical Example. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):502–507. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-502-507

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

There is no conflict of interests

В офтальмологической клинической практике достаточно редко пациенты молодой и средней возрастной категории обращаются с жалобами на спонтанное изменение цвета глаз. В последние годы в научной литературе, как в медицинской, так и в антропологической, цвету глаз уделяют мало внимания. При этом в начале и середине XX века цвет глаз являлся основным расово-диагностическим признаком в этнических исследованиях при характеристике популяций, и изучению этой проблемы посвящено множество исследований [1].

Цвет глаз с медицинской точки зрения также рассматривался в различных аспектах. Существуют исследования, выявляющие корреляцию между цветом глаз, который зависит от пигментообразующих процессов в организме, и уровнем активности симпатической нервной системы. Авторы исследования объясняют наличие этой связи тем, что меланин и норадреналин синтезируются в организме из общего предшественника — аминокислоты тирозин. Предполагается, что от активности биохимических процессов в данном биохимическом ряду зависит реактивность симпатической нервной системы у лиц с темной радужкой, а у лиц со светлой радужкой — нарушение стрессоустойчивости. Кроме того, у голубоглазых пациентов отмечается снижение скорости заживления ран, что свидетельствует о недостаточной активности симпатической нервной системы [1].

Большой интерес представляет исследование, проведенное офтальмологом Milldot в 1976 году в Англии. У 156 добровольцев, имеющих разную расовую принадлежность (европеоидную, монголоидную и негроидную), с одинаковым исходным офтальмологическим статусом определяли чувствительность роговицы. В ходе исследования было установлено, что чувствительность роговицы у голубоглазых в два раза выше, чем у кареглазых. Именно с этим фактом авторы исследования связали другое открытие — для достижения терапевтического эффекта доза инстиллируемого лекарственного препарата у кареглазых пациентов должна быть выше, чем у пациентов с голубыми глазами [2].

В настоящее время особенный интерес к изучению рисунка и цвета радужки вызван несколькими причинами. Во-первых, цвет глаз и индивидуальный рисунок радужки имеют принципиальное значение при идентификации личности в процессе применения новых биометрических технологий. Во-вторых, в научной литературе впервые в 2006 году появились данные, характеризующие редкое заболевание неясной этиологии — двустороннюю острую депигментацию радужки (BADI),

описанное Tukal-Tutkun и соавт., которые описали 5 случаев необычной двусторонней стромальной депигментации радужной оболочки с дисперсией пигмента. Данные изменения возникли у 4-х женщин и одного мужчины (возраст обследованных от 15 до 25 лет). Симптоматически подобное состояние сопровождалось ощущением дискомфорта в глазах у 4-х пациентов, у одного пациента симптоматика отсутствовала. При этом у всех пациентов была диагностирована двусторонняя депигментация радужной оболочки [3].

В 2009 году те же авторы опубликовали исследование, в котором описали еще 26 случаев двусторонней острой депигментации радужки — bilateral acute depigmentation of the iris (BADI). Проанализировав истории болезни пациентов, вошедших в исследование, авторы пришли к выводу, что у пациентов с диагнозом BADI имеет место симметричная двусторонняя депигментация стромы радужки с наличием пигмента в передней камере. При этом чаще страдают молодые женщины. В 38,5 % случаев изменению цвета радужки предшествует гриппоподобное состояние, а у 76 % — светобоязнь и покраснение глаз. Несмотря на попытки установить этиологию вышеописанного заболевания (данные полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы и цитомегаловирус), причина заболевания осталась неизвестной. Отмечено, что через 4 года наблюдений у 2-х обследованных пациентов пигмент восстановился [4].

Важно отметить, что у всех пациентов с BADI отсутствует трансиллюминация радужки, что является важным дифференциально диагностическим критерием данного заболевания [5–7].

Исследования, проведенные после открытия синдрома BADI, касаются дифференцирования данного состояния со следующими заболеваниями и состояниями: гетерохромный иридоциклит Фукса, вирусный иридоциклит, вызванный ВПГ и ЦМВ, синдром дисперсии пигмента и псевдоэксфолиативная глаукома, синдром двусторонней острой трансиллюминации радужки (BAIT), впервые описанный также Tugal-Tutkun и соавт. как и синдром BADI [8, 9].

К дифференциально-диагностическими критериям гетерохромного иридоциклита Фукса относятся односторонний характер поражения, который определяется у подавляющего числа пациентов, а также наличие преципитатов на роговице [10].

Синдром пигментной дисперсии и псевдоэксфолиации характеризуются наличием дефектов радужной оболочки с эффектом трансиллюминации, что обусловлено выделением пигмента из заднего пигментного эпителия радужной оболочки и накоплением его на передней капсуле хрусталика, а также в трабекулярной зоне. Последнее может привести к развитию вторичной открытоугольной пигментной глаукомы. Данное состояние развивается чаще всего у мужчин молодого возраста, у миопов [11].

Герпетический иридоциклит — заболевание, как правило, протекающее в виде одностороннего острого переднего увеита и обычно сопровождающееся снижением чувствительности роговицы, повышенным внутриглазным давлением, наличием дефектов радужки с эффектом трансиллюминации, параличом и деформацией зрачка, что является важными признаками при проведении дифференциальной диагностики между данным заболеванием и BADI [12].

Как было сказано выше, двусторонняя острая трансиллюминация радужки (BAIT) также является редким заболеванием, которое необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с BADI. Синдром BADI характеризуется гистологически атрофией и депигментацией стромы радужки и приводит к изменению ее текстуры и цвета, от которых и зависит цвет глаз. Внутренний эпителий или пигментный слой радужной оболочки остается интактным, поэтому трансиллюминация отсутствует. Подобная атрофия радужной оболочки имеет вид географической или диффузной зернистой депигментации с четко различимыми краями. В то же время синдром BAIT связан с потерей пигмента внутреннего эпителия радужки, что вызывает эффект трансиллюминации и сопровождается возникновением жалоб на светобоязнь [13, 14].

С эпидемиологической точки зрения синдром BADI, по данным литературы, преобладает у молодых женщин (около 30 лет), тогда как синдром BAIT более распространен среди женщин среднего возраста (около 45 лет). При синдроме BAIT отмечается паралич сфинктера, сопровождающийся расширением зрачка и снижением реакции на свет. У пациентов с BADI данные изменения отсутствуют.

Повышенное ВГД из-за попадания пигмента в трабекулярную зону может иметь место при обоих синдромах, но чаще встречается при синдроме BAIT, чем при синдроме BADI. При BAIT это осложнение возникает раньше и трудно поддается лечению, иногда вызывая истинную пост-BAIT глаукому, что в отдельных случаях может приводить к необходимости оперативного вмешательства [15, 16]. Синдром BADI имеет более благоприятный прогноз с офтальмологической точки зрения, так как характер патологических изменений наносит переднему отрезку глаза меньший ущерб [17].

Следует отметить, что в отдельных публикациях авторы указывают на развитие синдрома двусторонней острой трансиллюминации радужки (BAIT) на фоне перорального приема антибактериальных препаратов моксифлоксоцина и кларитромицина [18–21]. Что касается BADI, то отдельные сообщения указывают на генетические факторы, лежащие в основе этого патологического процесса. Авторы исследования описывают данное заболевание одновременно у двух братьев и сестер. Кроме генетической имеется предположение об инфекционной природе заболевания [22, 23].

В своей практике мы столкнулись со следующей клинической ситуацией. На консультацию обратилась

пациентка 18 лет с жалобами на то, что она месяц назад заметила изменение цвета радужки, симметричное на обоих глазах. До появления вышеуказанных жалоб пациентка имела глаза насыщенного темно-карего цвета (рис. 1).

Из анамнеза: пациентка соматически здорова, в течение последнего года не имела инфекционных и других острых и хронических заболеваний, исключает прием препаратов перорально, парентерально, а также в виде инстилляций глазных капель.

Проведен полный спектр офтальмологического обследования с целью верификации диагноза BADI, а также исключения схожих по симптоматике диагнозов. Были получены данные визометрии, авторефрактометрии, пневмотонометрии в покое и в состоянии медикаментозного мидриаза в норме.



Рис. 1. Пациентка С. до и после появления жалоб на изменение цвета глаз

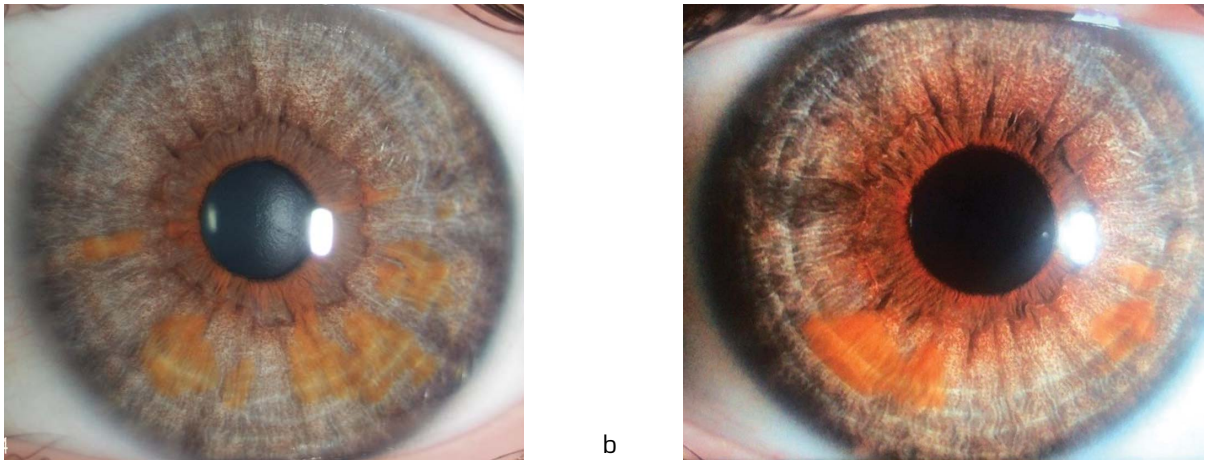
Fig. 1. Patient S. Before and after the complaints appearance of eye color change

Status oculorum: OU — спокойны. Положение глаз в орбите правильное, движения глаз в полном объеме, безболезненные, конвергенция сохранена, девиации нет. Конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет. Роговица прозрачная, сферичная, блестящая, эндотелий чистый, сосуды лимба в норме, при окрашивании флюоресцеином эпителий не окрашивается. Передняя камера симметричная, средней глубины, влага прозрачная. Радужная оболочка структурна, имеет симметричную, сероватую и диффузную депигментацию с зернистым внешним видом, за исключением перипупиллярной полосы 2 мм и островков пигмента OD на 4, 5, 7, 9 часах, OS — на 4 и 7 часах. Пигментная кайма сохранена. Трансиллюминация радужки отсутствует. Зрачок правильной формы, круглый, 3,0 мм в диаметре, в центре, реакция на свет сохранена, содружественная. Хрусталик прозрачный, передняя капсула чистая.

При проведении гониоскопии отмечено, что угол передней камеры открыт, визуализируется неравномерное перераспределение глыбок пигмента, преимущественно в верхних отделах трабекулярной сети (рис. 3). На основании данных обследования поставлен диагноз: двусторонняя острая депигментация радужки (BADI).

Следует отметить, что в вышеописанной клинической ситуации не требовалось проведения специфической противовоспалительной терапии в связи с отсутствием признаков воспаления. Пациентке рекомендовано использование солнцезащитных очков и офтальмологический осмотр 1 раз в 3 месяца.

В клинической офтальмологической практике синдром BADI, как диагноз, ставится редко, поскольку данное заболевание недостаточно изучено. Как правило, пациентам ставят диагноз иридоциклит, назначают



a b

Рис. 2. Биомикроскопия у пациентки с синдромом BADI: a — правый глаз, b — левый глаз

Fig. 2. Biomicroscopy in a patient with BADI syndrome a — right eye, b — left eye

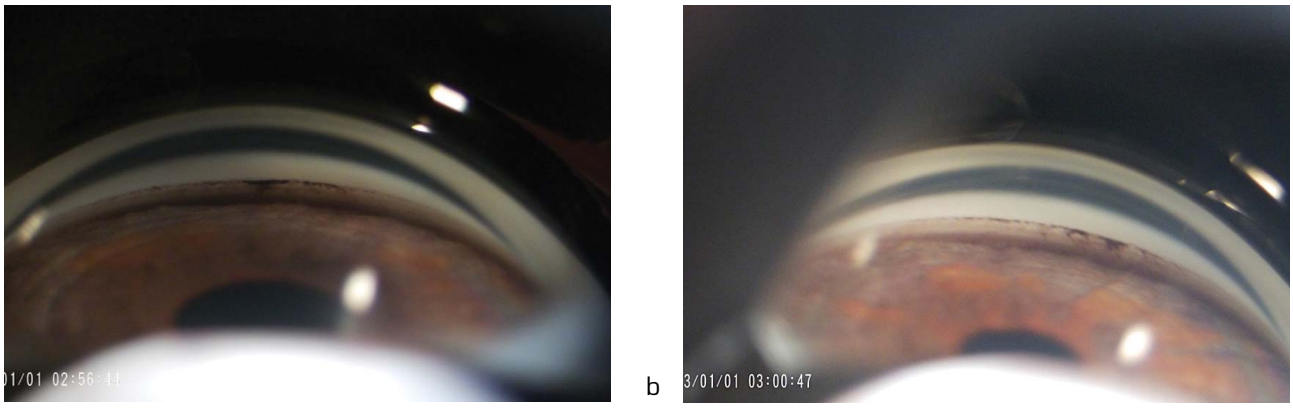


Рис. 3. Гониоскопия у пациентки с синдромом BADI: a — правый глаз, b — левый глаз

Fig. 3. Gonioscopy in a patient with BADI syndrome: a — right eye, b — left eye

противовоспалительную терапию, что является неэффективным в данной ситуации. Обобщая вышесказанное по диагностике синдрома BADI, следует отметить, что при проведении осмотра пациентов с жалобами на изменение цвета глаз в молодом и среднем возрасте необходимо обращать внимание на распределение пигмента на радужке, а также на наличие или отсутствие эффекта трансиллюминации. Кроме того, важным признаком синдрома BADI является отсутствие воспалительных клеток в передней камере и на эндотелии роговицы, а также симметричное вовлечение в патологический процесс радужки обоих глаз. Выявление подобных признаков позволяет поставить правильный диагноз и выбрать адекватную тактику лечения.

Авторы различных исследований в области изучения синдрома BADI приводят клинические примеры, в которых пациентам с данным заболеванием был поставлен диагноз иридоциклит и назначены высокие дозы кортикостероидов (инстилляции каждые 2 часа). Авторы призывают соблюдать осторожность при проведении терапии у пациентов с депигментацией радужной оболочки и выборе вида противовоспалительной терапии, а при отсутствии выраженного воспалительного процесса отдавать предпочтение нестероидным противовоспалительным препаратам [7, 24].

В связи с этим большой интерес представляет имеющийся на российском фармацевтическом рынке нестероидный противовоспалительный препарат Накван® (бромфенак 0,09 %, 5 мл), который является оригинальным препаратом, разработанным и производящимся в Японии компанией Senju Pharmaceutical Co. Ltd. Противовоспалительное действие глазных капель Накван® реализуется за счет блокирования синтеза простагландинов при ингибировании циклооксигеназы 1 и 2 [1]. В исследованиях *in vitro* бромфенак эффективно ингибировал синтез простагландинов в цилиарном теле кролика и купировал практически все признаки воспаления. В сравнительных исследованиях на животных препарат оказался единственным НПВС для местного применения, способным поддерживать эффективную ингибирующую концентрацию при частоте инстилляций два раза в сутки [2]. Накван® эффективно проникает через роговицу пациентов, при однократном введении средняя пиковая концентрация в водянистой влаге составляет 79 ± 68 нг/мл через 150–180 минут после применения. Данная концентрация сохраняется в течение 12 часов в водянистой влаге глаза и поддается измерению в основных тканях глаза, включая сетчатку, до 24 часов после инстилляции. Следует отметить, что исследования безопасности оригинального препарата Накван®, включая масштабное пострегистрационное исследование на более чем 3500 пациентах, продемонстрировали низкий уровень частоты возникновения нежелательных явлений даже в случаях длительного (28 дней и более) применения данного препарата, в том числе у детей, беременных и пожилых [25–27].

Таким образом, двусторонняя острая депигментация радужки (BADI) является редким, недавно описанным заболеванием неизвестной этиологии, которое чаще встречается у женщин молодого и среднего возраста, нередко протекает бессимптомно. BADI характеризуется двусторонней симметричной депигментацией радужной оболочки с последующей фокальной или диффузной стромальной атрофией и дисперсией пигмента в переднем сегменте глаза, которая может затрагивать трабекулярную сеть. Отличительным признаком этого заболевания является отсутствие трансиллюминации, изменения формы зрачка, воспалительной реакции. В отдельных случаях репигментация может происходить самопроизвольно в течение ближайших нескольких лет. Следовательно, с прогностической точки зрения данное заболевание имеет благоприятный прогноз. Однако пациентам с синдромом BADI необходимо проводить регулярный офтальмологический осмотр, включающий измерение внутриглазного давления для исключения развития вторичной открытоугольной пигментной глаукомы, а также использовать солнцезащитные очки при нахождении на ярком солнце.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Трубилин В.Н. — научное редактирование;
Полунина Е.Г. — написание текста;
Анджелова Д.В. — анализ литературных источников;
Куренков В.В. — редактирование текста;
Чиненова К.В. — сбор материала;
Капкова С.Г. — сбор материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дрофеева А.А., Негашева М.А. Современное состояние исследований радужной оболочки глаза в антропологии. *Вестник Московского университете. Серия 23: Антропология.* 2010;1:4–21. [Drofeeva A.A., Negasheva M.A. The current state of iris research in anthropology. Moscow University Anthropology Bulletin = *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologiya.* 2010;1:4–21 (In Russ.)].
2. Milldot M. Effect of length of wear of CLs on corneal sensitivity. *Acta. Ophthalmol.* 1976; 54:149–154.
3. Tugal-Tutkun I., Urgancioglu M. Bilateral acute depigmentation of the iris. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 244:742–746. DOI: 10.1007/s00417-005-0137-x
4. Tugal-Tutkun I., Araz B., Taskapili B. Bilateral acute depigmentation of the iris: report of 26 new cases and four-year follow-up of two patients. *Ophthalmology.* 2009;116:1552–1557. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.02.019
5. Yangzes S., Singh S.R., Ram J. Bilateral acute depigmentation of iris. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67:133. DOI: 10.4103/ijo.ijo_847_18
6. Yangzes S., Singh S.R., Ram J. Bilateral acute depigmentation of iris. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Jan;67(1):133. DOI: 10.4103/ijo.IJO_847_18
7. Bala Murugan S. Commentary: Bilateral acute depigmentation of iris. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Jan;67(1):134. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1512_18
8. Tugal-Tutkun I., Onal S., Garip A. Bilateral acute iris transillumination. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1312–1319. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.310
9. Cemile Ucgul Atilgan, Pinar Kosekahya, Mehtap Caglayan, Nilufer Berker. Bilateral acute depigmentation of iris: 3-year follow-up of a case. *Ther Adv Ophthalmol.* 2018;10:2515841418787988. DOI: 10.1177/2515841418787988
10. Mohamed Q., Zamir E. Update on Fuchs' uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:356–363. DOI: 10.1097/01.icu.0000187056.29563.8d
11. Niyadurupola N., Broadway D.C. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma — a major review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36:868–882. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.01920.x
12. Siverio C.D. Jr, Imai Y.D., Cunningham E.T. Diagnosis and management of herpetic anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:43–48. DOI: 10.1097/00004397-200201000-00007
13. Maestrini H.A., Maestrini A.A., Machado D.D.O., Santos D.V.V., Almeida H.G.D. Bilateral acute depigmentation of the iris (BADI): first reported case in Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(1):42–44.
14. Perone J.M., Chaussard D., Hayek D. Bilateral acute iris transillumination (BAIT) syndrome: literature review. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:935–943. DOI: 10.2147/OPTH.S167449
15. Den Beste K.A., Okeke C. Trabeculotomy ab interno with Trabectome as surgical management for systemic fluoroquinolone-induced pigmentary glaucoma: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e7936. DOI: 10.1097/MD.0000000000007936
16. Hernández Pardines F., Serra Verdú M.C., Font Juliá E., Molina Martin J.C. Aqueous humor misdirection syndrome after glaucoma filtering surgery in patient with bilateral acute iris transillumination (BAIT) syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;93(9):444–446. DOI: 10.1016/j.oftal.2018.03.010
17. Ersoz M.G., Dogan B., Nacaroglu S.A. Bilateral acute depigmentation of iris: a report of two cases. *J Tepecik Eğuc Res Hospit.* 2016;26:85–89.
18. Tranos P., Nasr M.B., Asteriades S., Vakalis A., Georgalas I. Bilateral diffuse iris atrophy after the use of oral clarithromycin. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014 Mar;33(1):79–81. DOI: 10.3109/15569527.2013.802696
19. Wefers Bettink-Remeijer M., Brouwers K., van Langenhove L., De Waard P.W., Missotten T.O., Martinez Ciriano J.P., Van Aken E. Uveitis-like syndrome and iris transillumination after the use of oral moxifloxacin. *Eye (Lond).* 2009;23(12):2260–2262. DOI: 10.1038/eye.2009.234
20. Козлова И.В., Рещикова В.С., Антонов А.А., Чиченков О.Н. Острый двусторонний увеитоподобный синдром, сопровождающийся трансиллюминацией радужки (клинический случай). *Национальный журнал глаукома.* 2013;3-1:57–62. [Kozlova I.V., Reshchikova V.S., Antonov A.A., Chichenkov O.N. Acute bilateral uveitis-like syndrome, accompanied by transillumination of the iris (clinical case). National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2013;3-1:57–62 (In Russ.)].
21. Gonul S., Bozkurt B., Okudan S., Tugal-Tutkun I. Bilateral acute iris transillumination following a fumigation therapy: A village-based traditional method for the treatment of ophthalmomyiasis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34:80–83. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.310
22. Amin R., Nabih A., Khater N. Bilateral acute depigmentation of the iris in two siblings simultaneously. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018;10:257–260. DOI: 10.1016/j.ajoc.2018.03.016
23. Fachin D.R., Prestes M.F., Cariello A.J., Nóbrega M.J. Bilateral acute depigmentation of the iris: A case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79:119–120. DOI: 10.5935/0004-2749.20160035
24. Goktas A., Goktas S. Bilateral acute depigmentation of the iris first misdiagnosed as acute iridocyclitis. *Int Ophthalmol.* 2011;31:337–339. DOI: 10.1007/s10792-011-9452-x
25. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НАКВАН®
26. Kida T., Kozai S., Takahashi H., Isaka M., Tokushige H., Sakamoto T. Pharmacokinetics and efficacy of topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs in retinochoroidal tissues in rabbits. *PLoS One.* 2014 May 5;9(5):e96482.
27. Kitao N., Shimoji H., Fukuda M. Post-marketing surveillance of bromfenac sodium (Bronuck) eye solution. *Atarashii Ganka (J of the Eye).* 2005;22:1299–1308.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Трубилин Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Полунина Елизавета Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8551-0661

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Анджелова Диана Владимировна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника доктора Куренкова
Куренков Вячеслав Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, руководитель Клиники доктора Куренкова
Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»
Капкова Светлана Георгиевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника доктора Куренкова
Чиненова Ксения Владимировна
врач-офтальмолог
Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of postgraduate education
Trubilin Vladimir N.
MD., Professor, Head of the of Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Academy of postgraduate education
Polunina Elizabet G.
MD, Professor of the of Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-8551-0661

Research Institute of Eye Diseases
Andzhelova Diana V.
MD, Senior Research Officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov
Kurenkov Vyacheslav V.
Professor, MD, Chief of Clinic Dr. Kurenkov
Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russian Federation

Academy of postgraduate education
Kapkova Svetlana G.
PhD, Assistant Professor of the of Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

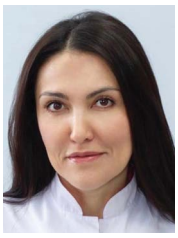
Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov
Chinenova Kseniya.V.
ophthalmologist
Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russia

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-508-512

поступила 18.06.20
was received 18.06.20

Первичная закрытоугольная глаукома вследствие кисты цилиарного тела. Клинический случай





Д.В. Анджелова Э.Э. Казарян Н.Ю. Школяренко

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):508–512**

Представлен клинический случай возникновения закрытоугольной глаукомы вследствие закрытия УПК кистой цилиарного тела. Пациентка А., 42 года, обратилась с жалобами на чувство транзиторного затуманивания зрения правого глаза, ухудшение зрения в вечернее время. При первичном офтальмологическом осмотре максимально корригированная острота зрения на обоих глазах составляла 1,0, внутриглазное давление по данным пневмотонометрии: OD — 21 мм рт. ст., OS — 14,8 мм рт. ст. Со стороны переднего отрезка глазного яблока изменений при биомикроскопии не обнаружено. Учитывая асимметрию данных ВГД, пациентке были проведены следующие исследования: статическая периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ), флоуметрия с расчетом толерантного внутриглазного давления (ТВГД). По данным ОКТ и статической периметрии патологических отклонений выявлено не было. На левом глазу показатели флоуметрии находились в пределах нормальных значений, однако на правом глазу было определено существенное снижение показателей объемного глазного кровотока, увеличение показателя ВГД. При вычислении ТВГД нашли асимметрию значений. На левом глазу ТВГД соответствовало ВГД, а на правом — показатели ВГД превышали значение ТВГД. Отсутствие взаимосвязи морфофункциональных показателей и данных флоуметрии, не отягощенный наследственный анамнез по глаукоме, несоответствие показателей флоуметрии и возраста могли свидетельствовать о развитии ЗУГ, поэтому пациентка была направлена на УБМ. Эхографическая картина переднего отдела правого глаза характеризовалась уменьшением глубины передней камеры, частичным смещением периферической части радужки кпереди, небольшим сужением угла передней камеры, неравномерной задней камерой. В области отростчатой части цилиарного тела по меридиану 3 часов выявили объемное тонкостенное образование, анэхогенное, с четкими контурами и размерами: высота 4,3 мм, протяженность 4,8 мм. Корень радужки определялся за счет среднего прикрепления к цилиарному телу. В соответствии с этим был поставлен диагноз: OD — киста цилиарного тела, пациентка была направлена на консультацию по поводу возможного лазерного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: закрытоугольная глаукома, киста цилиарного тела, статическая периметрия, оптическая когерентная томография, флоуметрия, толерантное внутриглазное давление, ультразвуковая биомикроскопия

Для цитирования: Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., Школяренко Н.Ю. Первичная закрытоугольная глаукома вследствие кисты цилиарного тела. Клинический случай. *Офтальмология.* 2020;17(3):508–512. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-508-512

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Primary Angle-Closure Glaucoma Due to Cyst of the Ciliary Body. Clinical Case

D.V. Angelova, E.E. Kazaryan, N.Yu. Shkolyarenko

Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 118921, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):508–512**

There is a clinical case of the occurrence of angle-closure glaucoma due to closure of the angle of front camera with the cyst of a ciliary body. Patient A., 42 years old, complained about a feeling of transient blurring of the right eye vision, visual impairment in the evening. At the initial ophthalmological examination, the maximum corrected visual acuity in both eyes was 1.0, intraocular pressure according to pneumotonometry: OD — 21 mm Hg, OS — 14.8 mm Hg. There were no changes in the anterior segment of the eyeball according to biomicroscopic data. Taking into account the asymmetry of IOP data, the patient underwent the following studies: static perimetry, optical coherence tomography (OCT), flowmetry with the calculation of tolerant intraocular pressure (TIOP). According to OCT and static perimetry, pathological deviations were not detected. When performing flowmetry on the left eye, the indicators were within normal values, however, a significant decrease in the volume of eye ocular blood flow and an increase in the IOP were determined in the right eye. In the left eye, the TIOP corresponded to the IOP, and in the right eye, the IOP indicators exceeded the TIOP value. The lack of correlation between morphofunctional indicators and flowmetry data, an unburdened hereditary history of glaucoma, and a discrepancy between flowmetry and age could indicate the development of the angle-closed glaucoma, so the patient was referred to ultrasound biomicroscopy. The echographic picture of the anterior part of the right eye was characterized by a decrease in the depth of the anterior chamber, a partial displacement of the peripheral part of the iris anteriorly, a slight narrowing of the angle of the anterior chamber, and an uneven posterior chamber. In the region of the process part of the ciliary body along the meridian of 3 hours, a thin-walled volumetric formation, anechogenic, with clear contours and dimensions was revealed: height 4.3 mm, length 4.8 mm. The root of the iris was determined by the average attachment to the ciliary body. In accordance with this, the diagnosis was made: OD — cyst of the ciliary body, the patient was referred for consultation about a possible laser surgical intervention.

Keywords: angle-closure glaucoma, cyst of the ciliary body cyst, static perimetry, optical coherence tomography, flowmetry, tolerant intraocular pressure, ultrasound biomicroscopy

For citation: Angelova D.V., Kazaryan E.E., Shkolyarenko N.Yu. Primary Angle-Closure Glaucoma Due to Cyst of the Ciliary Body. Clinical Case. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):508–512. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-508-512

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

There is no conflict of interests

Исследования, касающиеся проблемы глаукомы, чрезвычайно многочисленны, но в основном они посвящены аспектам патогенеза, клинической картины, диагностики, медикаментозному, лазерному и хирургическим методам лечения. Изучение заболеваемости органа зрения помогает практическим врачам выявлять и своевременно обращать внимание на отдельные факторы риска, приводящие к развитию заболевания [1].

По литературным данным (в том числе ВОЗ), количество глаукомных больных в мире доходит до 100 млн человек. Общая пораженность населения увеличивается с возрастом: встречается у 0,1 % больных в возрасте 40–49 лет, 2,8 % — в возрасте 60–69 лет, 14,3 % — в возрасте старше 80 лет. Более 15 % человек из общего количества слепых потеряли зрение в результате глаукомы. Открытоугольная глаукома встречается чаще в возрасте старше 40 лет, преобладающий пол — мужской. Закрытоугольная глаукома встречается чаще у женщин в возрасте 50–75 лет [2].

Наиболее неблагоприятным течением и прогнозом характеризуется первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ), которая возникает, как правило, у лиц старше 40 лет и составляет до 30 % от всех случаев первичной глаукомы [3].

В основе ПЗУГ лежит временная или постоянная блокада дренажной системы в углу передней камеры (УПК) корнем радужки или гониосинехиями. Частота заболеваемости этой формой в разных странах может отличаться в зависимости от расовой принадлежности, что, возможно, связано с особенностью анатомического строения глаз, а именно с наличием короткой оптической оси глаза. По данным зарубежных авторов, соотношение открытоугольной и закрытоугольной формы у лиц азиатского происхождения составляет 1:3 [4].

Различают три основных патогенетических механизма блокады УПК: блокада на уровне радужки (относительный зрачковый блок), на уровне цилиарного тела (синдром плоской радужки) и на уровне хрусталика (хрусталиковый блок) [5]. Наиболее часто встречается закрытоугольная форма глаукомы с относительным зрачковым блоком, в основе которого лежит нарушение сообщения между передней и задней камерой, что приводит к повышению объема и давления в задней камере. Это, в свою очередь, вызывает смещение вперед иридо-хрусталиковой диафрагмы и блокаду трабекулярной зоны корнем радужной оболочки. ЗУГ с плоской радужкой встречается значительно реже.

При наличии плоской конфигурации радужки она имеет переднее положение относительно структур УПК, что приводит к сужению иридокорнеального угла и возникновению ЗУГ. В свою очередь, синдром плоской

радужки может быть полным и не полным [6]. При полном синдроме, который встречается чаще, при закрытии УПК наблюдается повышение ВГД. При неполном синдроме уровень ВГД не изменяется. Дифференциальным фактором в этом случае является положение радужки относительно структур УПК.

В настоящее время основным исследованием при дифференциальной диагностике ПЗУГ является ультразвуковая биомикроскопия (УБМ). Исследование переднего сегмента глаза с помощью этого метода позволяет проводить анализ поперечного сечения радужно-роговичного угла с очень хорошей визуализацией цилиарного тела. В сравнении с гониоскопией и биомикроскопией УБМ имеет преимущество, так как позволяет хорошо визуализировать цилиарные отростки и склеральную шпору, которая является фиксированным анатомическим ориентиром, в то время как состояние радужки и цилиарного тела является динамической характеристикой, изменяющейся относительно освещения и аккомодации. Помимо этого, с помощью УБМ также возможно оценить другие факторы риска на глазах с ПЗУГ, такие как присутствие зрачкового блока и состояние хрусталика. Кроме того, выполнение УБМ позволяет дифференцировать состояние «псевдоплоской» радужки, которое может возникать при наличии кист цилиарного тела. Как правило, это единичные, реже множественные кисты пигментного эпителия, которые могут вызвать ротацию цилиарного тела и закрытие УПК. Чаще всего клинически эти кисты не проявляются, но могут вызывать развитие ПЗУГ [7, 8].

Вместе с тем своевременное проведение различных исследований для установления диагноза позволяет вовремя выявить происхождение глаукомы (первичная, вторичная глаукома), механизм повышения внутриглазного давления, стадию заболевания, определиться с тактикой лечения.

В данной статье мы представляем клинический случай возникновения закрытоугольной глаукомы вследствие закрытия УПК кистой цилиарного тела.

Пациентка А., 42 года, обратилась с жалобами на чувство транзиторного затуманивания зрения правого глаза, ухудшение зрения в вечернее время. При первичном офтальмологическом осмотре максимально корригированная острота зрения на обоих глазах составляла 1,0, внутриглазное давление по данным пневмотонометрии: OD — 21 мм рт. ст., OS — 14,8 мм рт. ст.

Со стороны переднего отрезка глазного яблока изменений при биомикроскопии не обнаружено, преломляющие среды прозрачны. При офтальмоскопии обоих глаз патологических изменений выявлено не было. Учитывая асимметрию данных ВГД, пациентке были проведены следующие исследования: статическая периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ), флоуметрия с расчетом толерантного внутриглазного давления (ТВГД).

Статическую периметрию выполняли с использованием анализатора полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer I (HFA) 750 Zeiss, ОКТ цетральной зоны сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) — с помощью Cirrus HD-OCT, модель 4000 (Carl Zeiss), флоуметрию с расчетом ТВГД проводили с помощью анализатора глазного кровотока Dicon®Diagnostics Paradigm Blood Flow Analyzer (Medical Indastries Inc., USA) по разработанной в ФГБУ НИИ глазных болезней оригинальной методике [9].

По данным ОКТ и статической периметрии патологических отклонений выявлено не было. На левом глазу показатели флоуметрии находились в пределах нормальных значений, однако на правом глазу было определено существенное снижение показателей объемного глазного кровотока, увеличение показателя ВГД. При вычислении ТВГД нашли асимметрию значений. На левом глазу ТВГД соответствовало ВГД, а на правом показатели ВГД превышали значение ТВГД (рис. 1). Отсутствие взаимосвязи морфофункциональных показателей и данных флоуметрии, не отягощенный наследственный анамнез по глаукоме, несоответствие показателей флоуметрии и возраста [10] могли свидетель-

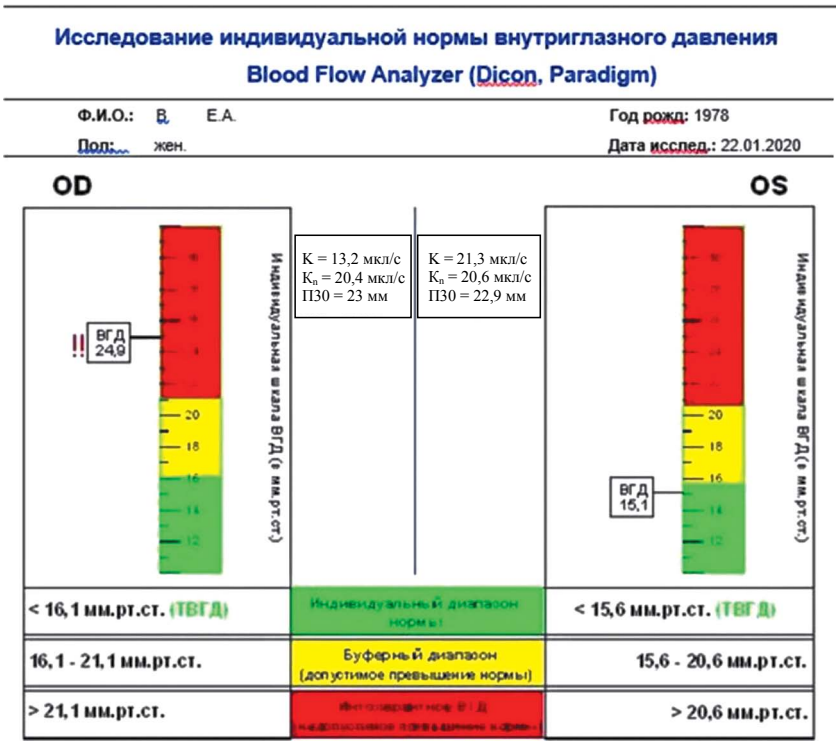


Рис. 1. Флоуметрия с расчетом толерантного внутриглазного давления

Fig. 1. Flowmetry with the calculation of tolerant intraocular pressure

ствовать о развитии ЗУГ, поэтому пациентка была направлена на УБМ, которую проводили на фоне эпибульбарной анестезии с применением ультразвукового датчика фирмы HI-SCAN (Италия) с частотой сканирования 35–50 Мгц. В конъюнктивальную полость помещали воронкообразный векорасширитель, заполняли его иммерсионной жидкостью (физиологический раствор), в которую погружали ультразвуковой датчик, и сканировали подлежащие ткани в заданной плоскости. При проведении исследования применяли аксиальное (панорамное), меридиональное (продольное) и тангенциальное (поперечное) сканирование. Критериями оценки состояния переднего отрезка глаза служили рельеф профиля поверхности, рефлективность, гомогенность, количественные параметры и пространственные взаимоотношения анатомических структур [11]. На левом глазу исследуемая область была без патологических изменений.

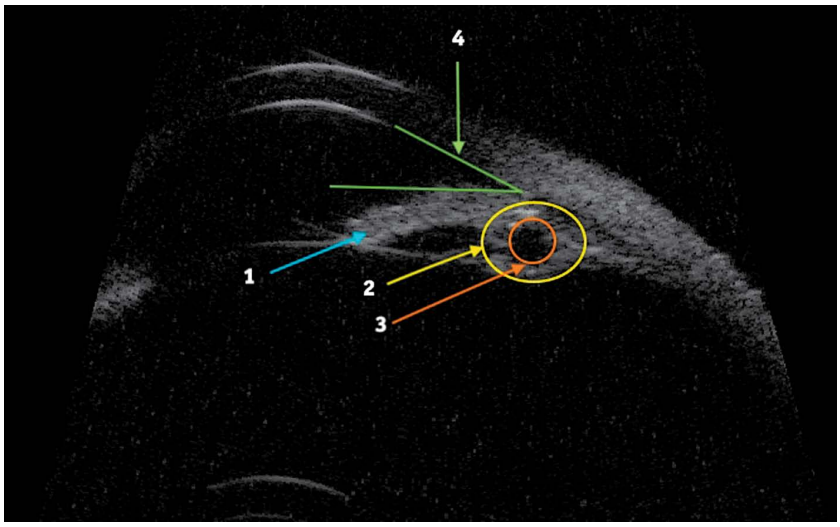


Рис. 2. Эхограмма переднего отдела глаза (меридиональная плоскость сканирования), среднее прикрепление корня радужки к цилиарному телу. 1 — радужка; 2 — цилиарное тело; 3 — киста цилиарного тела; 4 — угол передней камеры

Fig. 2. An echogram of the anterior eye (meridional plane of scanning), the average attachment of the root of the iris to the ciliary body. 1 — iris; 2 — ciliary body; 3 — cyst of the ciliary body; 4 — anterior camera angle

Эхографическая картина переднего отдела правого глаза характеризовалась уменьшением глубины передней камеры, частичным смещением периферической части радужки кпереди, небольшим сужением угла передней камеры, неравномерной задней камерой. В области отростчатой части цилиарного тела по меридиану 3 часов выявили объемное тонкостенное образование, анэхогенное, с четкими контурами и размерами: высота 4,3 мм, протяженность 4,8 мм. Корень радужки определялся за счет среднего прикрепления к цилиарному телу (рис. 2). В соответствии с этим был поставлен диагноз: OD — киста цилиарного тела. Пациентка была направлена на консультацию по поводу возможного лазерного хирургического вмешательства.

Представленный нами клинический случай показал, что данные, полученные в результате флоуметрии и расчета ТВГД, послужили ранним диагностическим критерием и обоснованием проведения ультразвуковой биомикроскопии. Правильно поставленный диагноз явился критерием для проведения лазерной дисцизии, являющейся малотравматичным способом лечения кисты цилиарного тела [12]. Соответственно ПЗУГ не получила дальнейшего развития.

Первичная закрытоугольная глаукома является одной из форм первичной глаукомы. Отсутствие изменений зрительного нерва и полей зрения не исключает диагноз ПЗУГ. Причиной повышения ВГД при ПЗУГ является препятствие оттоку водянистой влаги в результате частичной или полной блокады УПК корнем радужки или зрачкового блока [13].

В описанном нами клиническом случае с момента обращения до верификации диагноза прошло около 15 дней, развитие кисты цилиарного тела привело к состоянию так называемой «“псевдоплоской” радужки». На момент обращения проведенные стандартные методы офтальмологического обследования не дали возможность поставить диагноз, поэтому потребовалось проведение функциональных, морфометрических, гемодинамических исследований.

Ценность ультразвуковой биомикроскопии состоит в том, что она позволяет в полном объеме оценить степень вовлечения анатомических структур в патологический процесс, так как это единственный способ прижизненной визуализации с высоким разрешением «немых» зон глазного яблока [14]. Вместе с тем выполнение метода УБМ не всегда является показанным, и метод не является рутинным. Своевременный комплексный диагностический подход может дать основание к направлению на сложные уточняющие исследования, а это существенно улучшает диагноз заболевания и раннее начало терапевтического или хирургического лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Анджелова Д.В. — проведение исследований;
Казарян Э.Э. — написание текста, составление библиографии;
Школяренко Н.Ю. — проведение исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей*. Под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.А. Астахова, проф. В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 17. [*National Guide to Glaucoma: For Practitioners,* ed. prof. E.A. Egorova, prof. Yu.A. Astakhova, prof. VP Ericheva. M.: GEOTAR-Media, 2015: 17 (In Russ.)].
2. *Национальное руководство по глаукоме:* Под редакцией проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.А. Астахова, проф. А.Г. Щуко. М.: 2008: 2. [*National guide to glaucoma:* Edited by prof. E.A. Egorov, YS, prof. Astakhov, prof. A.G. Pike. Moscow 2008: 2. (In Russ.)].
3. Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 944. [Avetisov SE Ophthalmology. National leadership. Ed. S.E. Avetisov, EA Egorov, LK Moshetova, B.B. Neroev, X.П. Tahchidi. M.: GEOTAR-Media; 2008: 944. (In Russ.)]
4. Грищук А.С., Юрьева Т.Н., Мищенко Т.С., Микова О.И. Эпидемиологические аспекты в изучении первичной глаукомы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2012;113(6):23–26. [Grischuk A.S., Yuryeva T.N. Mishchenko T.S., Mikova O.I. Epidemiological aspects in the study of primary glaucoma. Siberian scientific medical journal = *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012;113(6):23–26 (In Russ.)].
5. Файзиева У.С. Закрытоугольная глаукома: диагностика, клиника и лечение. *Российская офтальмология онлайн*. 2012. URL: http://www. eyepress.ru/article.aspx1029
6. Lowe R.F., Ritch R. *Angle-closure glaucoma: clinical types.* In: Ritch R., Shields M.B., Krupin T. eds. The Glaucomas. V. 2. St. Louis: C.V. Mosby Co; 1996: 823–840.
7. Azuara-Blanco A., Spaeth G.L., Araujo S.V., Augsburger J.J., Terebuh A.K. Plateau iris syndrome associated with multiple ciliary body cysts. Report of three cases. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(6):666–668. DOI: 10.1001/archopht.1996.01100130658004
8. Pathak-Ray V., Ahmed II K. Phaco-endocycloplasty: A novel technique for management of ring iridociliary cyst presenting as acute angle closure. *Oman J Ophthalmology.* 2016;9(1):63–65. DOI: 10.4103/0974-620X.176123
9. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Мазурова Ю.В, Рыжкова Е.Г. и др. Новый скрининговый метод определения толерантного внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии.* 2009;125:5:3–7. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Mazurova Yu.V., Ryzhkova E.G., et al. A new screening method for determining tolerant intraocular pressure. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2009;125:5:3–7 (In Russ.)].
10. Юсеф Н.Ю., Казарян Э.Э., Рафаэлян А.А., Сафонова Д.М., Школяренко Н.Ю., Матющенко А.Г. Влияние возраста на показатель индивидуальной нормы внутриглазного давления. *Офтальмология*. 2019;16(3):355–359. [Yousef N.Yu., Ghazaryan E.E., Rafaelian A.A., Safonova D.M., Shkolyarenko N.Yu., Matyushchenko A.G. The effect of age on the indicator of the individual norm of intraocular pressure. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2019;16(3):355–359 (In Russ.)].
11. Аветисов С.Э., Амбарцумян А.Р. Ультразвуковая визуализация кист плоской части цилиарного тела. *Вестник офтальмологии*. 2011;127(1):3–6. [Avetisov S.E., Hambartsumyan A.R. Ultrasound imaging of the ciliary body flat part cysts. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2011;127(1):3–6 (In Russ.)].
12. Магарамов Д.А., Яровой А.А., Голубева О.В. *Федоровские чтения*. 2012: 157. Magaramov D.A., Yarovoy A.A., Golubeva O.V. *Fedorov readings.* Moscow; 2012:157 (In Russ.)]. https://eyepress.ru/article.aspx?11039
13. Егоров Е.А. *Межнациональное руководство по глаукоме* Т. 2. М.: 2016: 41–44. [Egorov E.A. *International Guide to Glaucoma* V. 2. Moscow; 2016: 41–44 (In Russ.)].
14. Аветисов С.Э., Амбарцумян А.Р. Возможности ультразвуковой биомикроскопии в диагностике и мониторинге иридокорнеального эндотелиального синдрома. *Современные технологии в медицине*. 2012;2:57. [Avetisov S.E., Hambartsumyan A.R. The possibilities of ultrasound biomicroscopy in the diagnosis and monitoring of iridocorneal endothelial syndrome. Modern technologies in medicine in medicine = *Sovremennye tekhnologii v* medicine. 2012;2:57 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Анджелова Диана Владимировна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Казарян Элина Эдуардовна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Научно-практический Центр восстановления зрения
Школяренко Наталья Юрьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Angelova Diana V.
MD, Senior Research Officer of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Kazaryan Elina E.
MD, Senior Research Officer of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Shkolyarenko Natalia Yu.
PhD, Senior Research Officer of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-513-518

поступила 21.03.19
was received 21.03.19

Клинический случай рецидива макулярного разрыва после хирургического лечения с использованием богатой тромбоцитами плазмы





Д.В. Черепов С.Д. Гозиев

ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»
пр. Культуры, 4, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2020;17(3):513–518**

Цель: представить клинический случай рецидива идиопатического макулярного разрыва (ИМР), возникшего после его успешного закрытия с применением богатой тромбоцитами плазмы (БОТП), и результаты повторного хирургического лечения. **Методы.** Пациенту проводили рутинное офтальмологическое обследование, а также оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки до и после хирургического лечения. Было проведено двухэтапное хирургическое лечение левого глаза с интервалом 7 дней — факоэмульсификация (ФЭ) и микроинвазивная витрэктомия с удалением внутренней пограничной мембраны (ВПМ) с пломбированием разрыва БОТП. Пациентка была выписана с улучшением остроты зрения и закрытием макулярного разрыва (МР). Через 2 недели пациентка обратилась с жалобами на ухудшение зрения оперированного глаза. После обследования был выявлен макулярный отек (МО) и рецидив МР. Местное использование кортикостероидов оказалось неэффективным. По результатам ОКТ сетчатки отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров МР и МО. Через 1 месяц была проведена повторная микроинвазивная ревизия витреальной полости с применением БОТП по стандартной методике. **Результаты.** В последующем было отмечено полное закрытие МР, отсутствие МО и улучшение остроты зрения после повторной операции. **Заключение.** Представлен клинический случай рецидива МР после первичного закрытия БОТП. Случай предполагает возможность клинического улучшения после повторного закрытия МР с использованием БОТП. Причины и механизмы рецидива МР до сих пор не ясны. Несмотря на положительные результаты хирургического лечения, необходим ОКТ-контроль сетчатки.

Ключевые слова: идиопатический макулярный разрыв, рецидив макулярного разрыва, витрэктомия, богатая тромбоцитами плазма, внутренняя пограничная мембрана, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Черепов Д.В., Гозиев С.Д. Клинический случай рецидива макулярного разрыва после хирургического лечения с использованием богатой тромбоцитами плазмы. *Офтальмология.* 2020;17(3):513–518. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-513-518

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Clinical Case of Macular Hole Recurrence after Surgical Treatment with Platelet-Rich Plasma

D.V. Cherepov, S.J. Goziev

Sokolov hospital № 122 of the Federal Medical and Biological agency
Kultury ave., 4, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):513–518**

Purpose: presentation of a clinical case of an idiopathic macular hole (IMH) recurrence after its successful closure augmented with platelet-rich plasma (PRP) and the results of repeated surgical treatment. **Methods**. The patient underwent clinical examination and optical coherence tomography (OCT) of the retina before and after surgical treatment. A 2-stage surgical treatment of the left eye with an interval of 7 days: phacoemulsification (PE) followed by microinvasive vitrectomy with Internal limiting membrane peeling (ILM) and closure with the use of PRP. The patient was discharged with improved visual acuity and closure of the macular hole (MH). After 2 weeks vision deterioration was noted by the patient in the operated eye. Clinical examination revealed macular edema (ME) and recurrence of MH. Topical steroid eye drops were used to no avail, with increase of ME and MH via OCT control. Revision of the vitreal cavity augmented with PRP was performed. **Results.** In follow-up a complete closure of the MH, resolution of ME and improvement in visual acuity after repeated surgery was confirmed. **Conclusions.** A case of recurrent MH after primary closure with PRP is described. The case suggests a possibility of clinical improvement after repeated MH closure augmented with PRP. The causes and mechanisms of the recurrence of MH are still not clear. Despite the positive results of surgery subsequent OCT retina examination is necessary.

Keywords: idiopathic macular hole, recurrence of macular hole, vitrectomy, platelet-rich plasma, internal limiting membrane, optical coherence tomography

For citation: Cherepov D. V., Goziev S.J. Clinical Case of Macular Hole Recurrence after Surgical Treatment with Platelet-Rich Plasma. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):513–518. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-513-518

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

There is no conflict of interests

Патология сетчатки — ведущая причина, приводящая к необратимому ухудшению зрения, одной из таковых является идиопатический (первичный) макулярный разрыв (ИМР) [1]. В настоящее время успешное закрытие ИМР с применением витрэктомии достигается в 85–100 % случаев в зависимости от наличия предоперационных прогностических факторов [2].

При ИМР и рецидивах, если ранее не была удалена ВПМ, применяется повторная витрэктомия и техника перевернутого лоскута с модификациями, а также метод с использованием богатой тромбоцитами плазмы крови (БОТП) как наиболее простой и оптимальный для достижения повторного закрытия разрыва [3]. Появление оптической когерентной томографии (ОКТ) и развитие витреоретинальной хирургии значительно расширило возможности диагностики и лечения различной патологии сетчатки, включая макулярные разрывы [4]. Отмечены положительные результаты с улучшением остроты зрения у пациентов после использования методики закрытия ИМР с применением БОТП [5]. Увеличение частоты рецидивов макулярного разрыва также связывают с развитием макулярного отека, в том числе после хирургического лечения катаракты [6]. В среднем при рецидиве ИМР через 3 месяца после первой операции с удалением ВПМ повторное хирургическое лечение с использованием БОТП становится успешным почти в 80 % случаев [7]. Результаты анализа 4-х рандомизированных контролируемых исследований подтверждают, что удаление ВПМ является предпочтительным методом лечения у пациентов при сквозном ИМР 2, 3 и 4-й стадии в связи с тем, что отмечается лучший анатомический и функциональный результат, а также снижается риск рецидива [8, 9]. Есть сообщения также о рецидивах после успешного хирургического лечения ИМР с применением БОТП, также с положительным результатом после повторной операции с применением БОТП [10].

Цель: представить клинический случай хирургического лечения рецидива макулярного разрыва после его успешного закрытия с применением БОТП.

ПАЦИЕНТ И МЕТОДЫ

В отделение офтальмологии КБ № 122 им. Л.Г. Соколова (Санкт-Петербург) на консультативный прием обратилась пациентка К. 78 лет с жалобами на ухудшение зрения левого глаза через 2 недели после выполненной микроинвазивной витрэктомии в сочетании с мембранопилингом и пломбированием разрыва с помощью БОТП по поводу ИМР 4 ст.

Из анамнеза: открытоугольная глаукома IIа ст. с 2009 г., в настоящее время пациентка закапывает 2%-ный раствор дорзоламида 3 раза в сутки. Перенесенные операции: в октябре 2018 года пациентке было проведено двухэтапное хирургическое лечение на левом глазу. Первым этапом была выполнена факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ, а через 10 дней — микроинвазивная витрэктомия в сочетании с мембранопилингом и пломбированием разрыва с применением БОТП. По данным ОКТ после лечения было зарегистрировано полное закрытие разрыва тромбоцитарной пробкой (рис. 1).

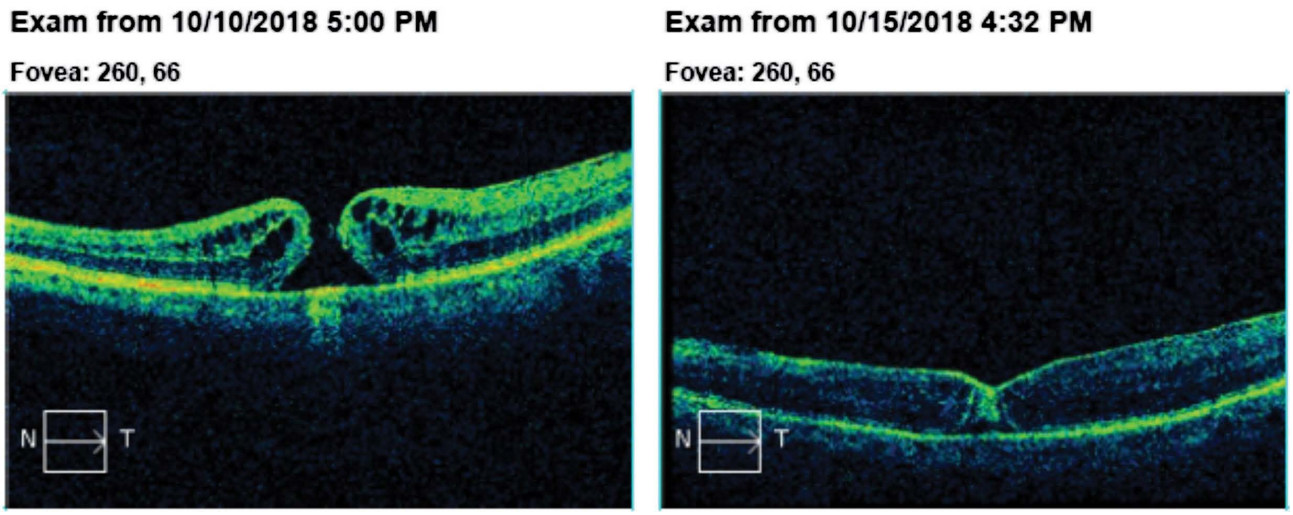


Рис. 1. ОКТ-картина до и после хирургического лечения ИМР с применением БоТП

Fig. 1. OCT picture before and after surgical treatment of IMH with the use of PRP

Пациентка была выписана с улучшением остроты зрения на левом глазу (до операции — 0,08 н/к, после операции — 0,2 н/к). Послеоперационный период протекал без осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Острота зрения OS = 0,08 н/к. ВГД — 15 мм рт. ст. (бесконтактная тонометрия).

Биомикроскопия: роговица прозрачная, положение заднекамерной ИОЛ правильное, задняя капсула прозрачная.

Стекловидное тело: авитрия. Офтальмоскопия:

Макулярная область — разрыв, по ОКТ 252 мк и отек (рис. 2).

Однако не исключено возникновение макулярного отека после факоэмульсификации катаракты и витрэктомии, несмотря на то что удаление ВПМ уменьшает вероятность его развития в большинстве случаев. В связи с этим было принято решение ввести раствор бетаметазона в субтеноновое пространство и продолжить закапывание бромфенака (НПВС).

Пациентке проводили ОКТ-контроль, по результатам которого отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размера макулярного разрыва от 252 до 504 мк и кистозного отека (рис. 3).

В связи с жалобами пациентки на ухудшение зрения лучше видящего глаза и отсутствием положительной динамики по ОКТ было решено провести микроинвазивную ревизию витреальной полости с повторным пломбированием разрыва БОТП (рекомендуемая техника перевернутого лоскута была неприменима в связи с отсутствием ВПМ).

Во время операции было выполнено повторное окрашивание макулярной области, при этом ВПМ не визуализировалась, далее по стандартной методике было проведено закрытие разрыва с применением БОТП. В данном случае использовался L-PRP (Leucocyte and Platelet Rich Plasma), в состав которой входит собственная плазма крови пациента, обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами. В обоих случаях механическое воздействие на края разрыва не проводили. После операции пациентка находилась в положении лицом вниз в течение одних суток. На 4-е сутки, по мере частичного рассасывания воздуха в стекловидной полости, по данным ОКТ было зарегистрировано полное закрытие разрыва тромбоцитарной пробкой (рис. 4), а также улучшение остроты зрения до 0,2.

Повторная ОКТ в динамике подтверждает положительный эффект в виде закрытия дефекта и отсутствия макулярного отека (рис. 5), а также улучшение остроты зрения до 0,3.

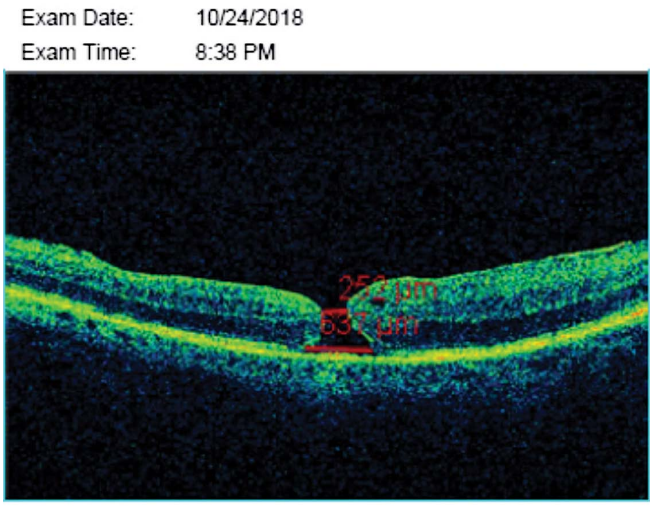


Рис. 2. ОКТ-картина рецидива ИМР

Fig. 2. OCT picture of recurrence of IMH

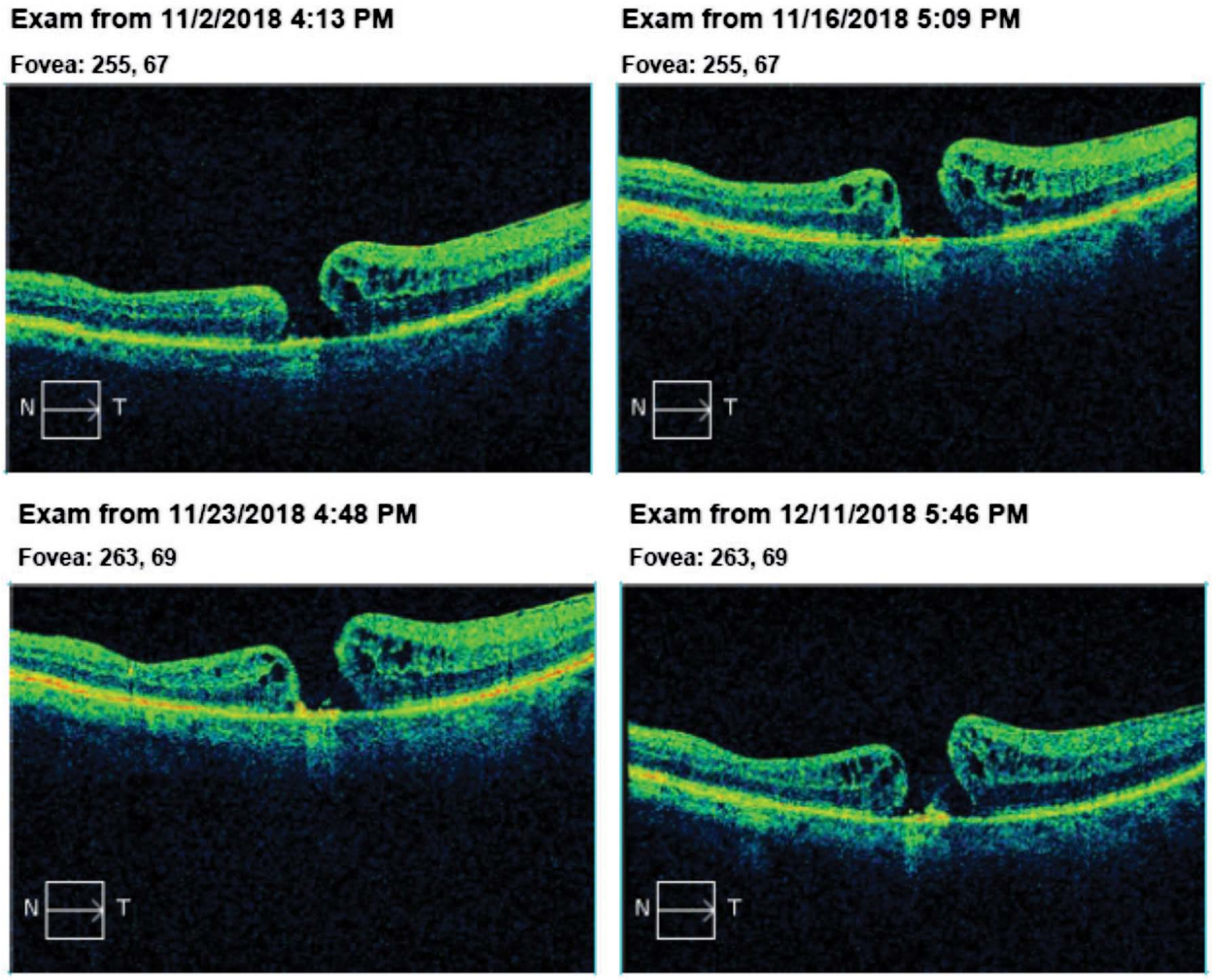


Рис. 3. ОКТ-картина, динамика прогрессирования макулярного отека

Fig. 3. OCT picture, dynamics of macular edema progression

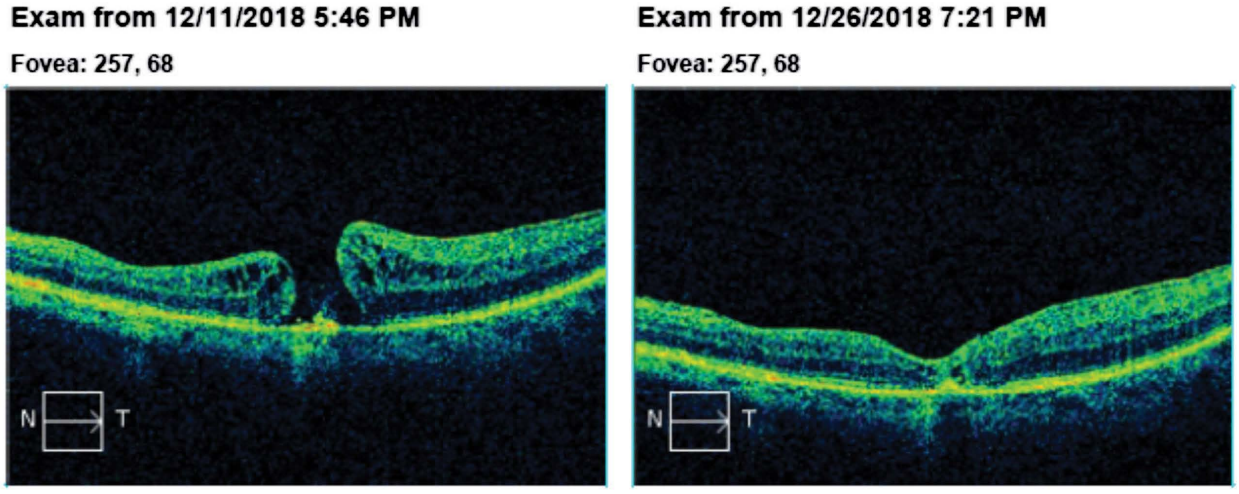


Рис. 4. Состояние макулярной зоны до и после повторной операции с применением БоТП

Fig. 4. The state of the macular area before and after re-operation with the use of PRP

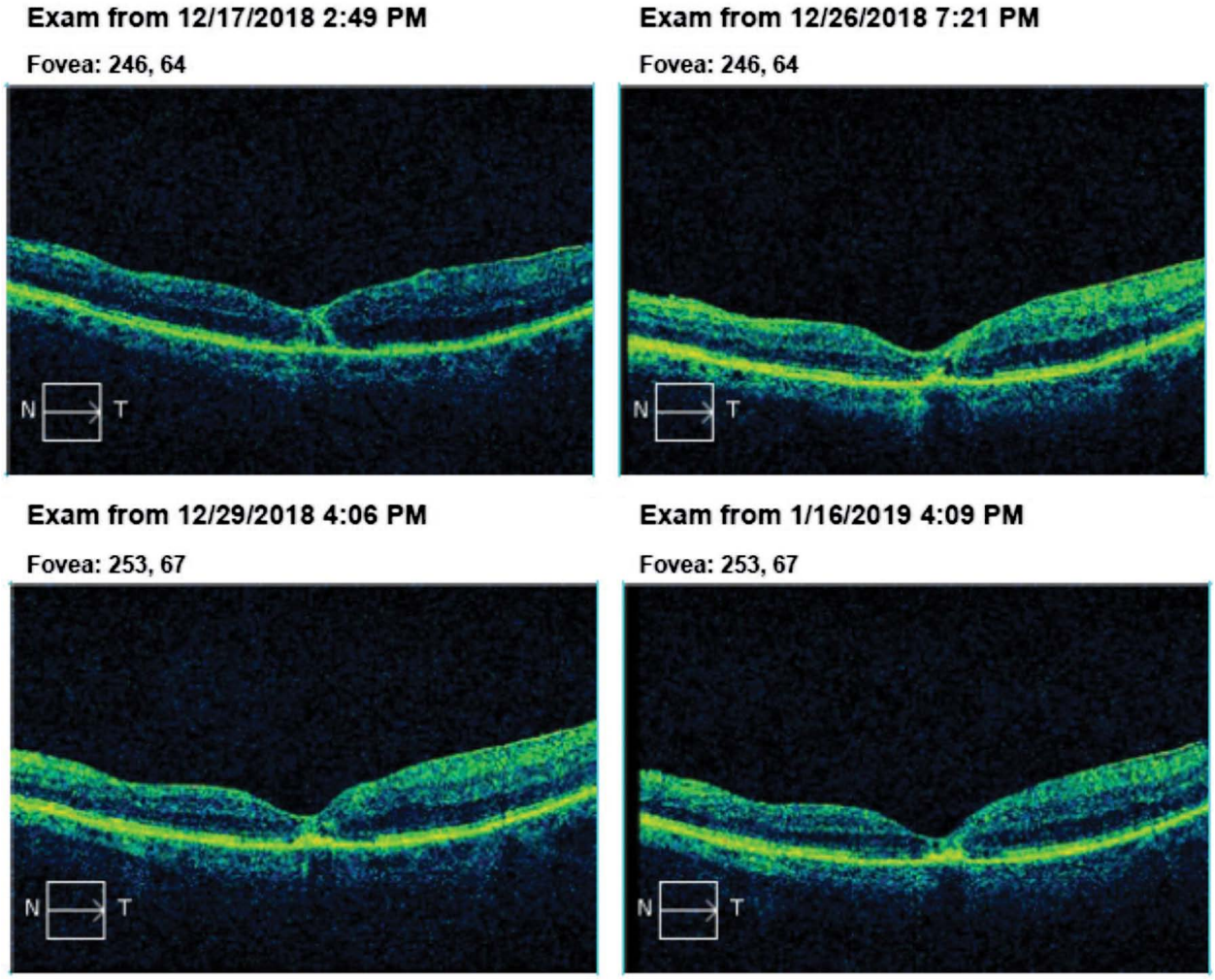


Рис. 5. ОКТ-картина динамики состояния макулярной зоны после повторного хирургического лечения

Fig. 5. OCT picture of the dynamics of the state of the macular zone after repeated surgical treatment

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что микроинвазивная ревизия витреальной полости с повторным пломбированием разрыва с применением БОТП является эффективной. Анатомические и функциональные результаты после проведенного лечения можно считать удовлетворительными.

ВЫВОДЫ

После повторного пломбирования с помощью БОТП отмечалось закрытие ИМР с улучшением зрительных функций. Причины и механизмы развития рецидива ИМР до сих пор не ясны. Всем пациентам необходимо проведение ОКТ-контроля в динамике, несмотря на хорошие результаты на ранних сроках после операции. Решение о проведении повторного вмешательства по поводу рецидива ИМР должно быть принято после тщательной беседы с пациентом.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Черепов Д.В. — научное редактирование;
Гозиев С.Д — написание текста, поиск научного материала, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захаров В.Д., Кислицына Н.М., Колесник С.В., Новиков С.В., Колесник А.И., Веселкова М.П. Современные подходы к хирургическому лечению сквозных идиопатических макулярных разрывов большого диаметра (обзор литературы). *Практическая медицина.* 2018;3(114):64–70. [Zakharov V.D., Kislitsyna N.M., Kolesnik S.V., Novikov S.V., Kolesnik A.I., Veselkova M.P. Modern approaches to surgical treatment of full-thickness large idiopathic macular holes (literature review). Practical medicine = *Prakticheskaya meditsina.* 2018;3(114):64–70 (In Russ.)].
2. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.О., Ерохина Е.В., Шилов Н.М. Новый подход к хирургии больших идиопатических макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии.* 2015;1(5):24–27 [Belyi Yu.A., Tereshchenko A.V., Shkvorchenko D.O., Erokhina E.V., Shilov N.M. A new approach to surgery for large idiopathic macular tears. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2015;1(5):24–27 (In Russ.)].
3. Захаров В. Д., Шкворченко Д. О., Крупина Е.А., Письменская В.А., Какунина С.А., Норман К.С. Эффективность богатой тромбоцитами плазмы крови

в хирургии больших макулярных разрывов. Практическая медицина. 2016;9 (101):118–121. [Zakharov VD, Shkvorchenko DO, Krupina EA, Pismenskaya VA, Kakunina SA, Norman KS Efficacy of platelet-rich blood plasma in the surgery of large macular tears. Practical medicine = *Prakticheskaya meditsina*. 2016;9 (101):118–121. (In Russ.)].
4. Самойлов А.Н., Хайбрахманов Т.Р., Фазлеева Г.А., Самойлова П.А. Идиопатический макулярный разрыв: история и современное состояние проблемы. Вестник офтальмологии. 2017;133(6):131–137. [Samoylov A.N., Khaibrakhmanov T.R., Fazleeva G.A., Samoylova P.A. Idiopathic macular hole: history and status quo review. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(6):131–137 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20171336131-137
5. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Крупина Е.А., Письменская В.А., Какунина С.А., Норманн К.С., Петерсен Е.В. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применениев богатой тромбоцитами плазмы крови. *Офтальмохирургия*. 2017;3:27–30. [Shkvorchenko D.O., Zakharov V.D., Krupina E.A., Pismenskaya V.A., Kakunina S.A., Norman K.S., Petersen E.V. Surgical treatment of primary macular hole using platelet-rich plasma. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2017;3:27–30 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2017-3-27-30
6. Bhatnagar P., Kaiser P.K., Smith S.D., Meisler D.M., Lewis H., Sears J.E. Reopening of previously closed macular holes after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(2):252–259. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.04.041
7. Dimopoulos S., William A., Voykov B., Ziemssen F., Bartz-Schmidt K.U., Spitzer M.S. Anatomical and visual outcomes of autologous thrombocyte serum concentrate in the treatment of persistent full-thickness idiopathic macular hole after ILM peeling with brilliant blue G and membrane blue dual. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(5):429–430. DOI: 10.1111/aos.12971
8. Spiteri Cornish K., Lois N., Scott N.W., Burr J., Cook J., Boachie C., Tadayoni R., la Cour M., Christensen U., Kwok A.K. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology*. 2014;121(3):649–655. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.020
9. Tam A.L.C., Yan P., Gan N.Y., Lam W.C. The current surgical management of large, recurrent, or persistent macular holes. *Retina*. 2018;38(7):1263–1275. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002020
10. Vote B.J., Membrey W.L., Casswell A.G. Autologous platelets for macular hole surgery: the Sussex Eye Hospital experience. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;432(5):472–477. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00866.x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»
Черепов Дмитрий Вадимович
кандидат медицинских наук, заведующий отделением офтальмологии
пр. Культуры, 4, Санкт-Петербург, 194291 Российская Федерация

ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»
Гозиев Сино Джобирович
врач-офтальмолог, кандидат медицинских наук
пр. Культуры, 4, Санкт-Петербург, 194291 Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3141-5124

ABOUT THE AUTHORS

Sokolov hospital No 122 of the Federal Medical and Biological agency
Cherepov Dmitii V.
PhD, Head of the Department of Ophthalmology
Kultury ave., 4, Saint-Petersburg, 194291, Russian Federation

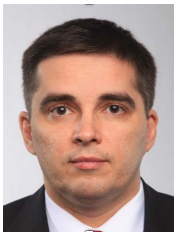
Sokolov hospital No 122 of the Federal Medical and Biological agency
Goziev Sino J.
PhD, ophthalmologist
Kultury ave., 4, Saint-Petersburg, 194291, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3141-5124

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-519-526

поступила 25.07.20
was received 25.07.20

Влияние средств индивидуальной защиты органов дыхания и зрения на развитие и прогрессирование синдрома сухого глаза






А.В. Куроедов[1,2] П.Ч. Завадский[3] А.Ю. Брежнев[4] В.В. Городничий[1]

И.Р. Газизова[5], А.В. Селезнёв[6], О.Н. Онуфрийчук[7], Ю.И. Рожко[8], З.М. Нагорнова[6]

[1] ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Большая Оленья, владение 8а, Москва, 107014, Российская Федерация

[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

[3] ООО «Офтальмологический центр Карелии»
наб. Варкауса, 1-б, Петрозаводск, 185031, Российская Федерация

[4] ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041, Российская Федерация

[5] ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН
ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

[6] ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
пр. Шереметевский, 8, Иваново, 153012, Российская Федерация

[7] ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Парковая, 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603, Российская Федерация

[8] ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»
ул. Ильича, д. 290, Гомель, 246040, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3):519–526

Цель: изучить влияние средств индивидуальной защиты (СИЗ) органов дыхания и зрения на развитие и прогрессирование синдрома сухого глаза (ССГ) и его взаимосвязь с другими факторами риска у работников медицинских учреждений. **Пациенты и методы.** В рамках многоцентрового аналитического научного одномоментного исследования проанализированы данные 243 человек (мужчины — 22,2 %, женщины — 77,8 %). Было изучена суммарная слезопродукция (тест Ширмера I) в начале и в конце рабочего дня на фоне использования СИЗ органов дыхания (маска одноразовая, маска марлевая и разные типы респираторов), а также органов зрения (очки полузакрытые/закрытые и защитные экраны). Регистрировались факторы риска развития и прогрессирования ССГ (возраст, курение, использование гормональных системных препаратов, ношение мягких контактных линз), а также инстилляции препаратов искусственной слезы. **Результаты.** Установлено снижение показателя теста Ширмера I в конце 7–8-часовой рабочей смены в среднем на 3 мм (с 13 (9; 16) до 10 (6; 15) мм, $p < 0,001$). Статистически значимые изменения были характерны преимущественно для врачебного персонала ($p < 0,001$) с максимальной выраженностью у лиц, работающих в амбулаторно-поликлинических условиях. Наличие хотя бы одного фактора риска ССГ установлено у 30,5 % обследованных, двух факторов — у 3,0 %, трех и более — у 7,0 %. Не выявлено влияние факторов риска на степень изменения суммарной слезопродукции. Уменьшение слезопродукции было характерно для использования некоторых СИЗ органов дыхания (одноразовая маска и респиратор) и органов зрения (экрана и полузакрытых очков) ($p < 0,001$). У лиц, не использующих СИЗ органов зрения, достоверные изменения обнаруживались лишь при наличии факторов риска. **Заключение.** Установлено отрицательное влияние различных СИЗ органов дыхания и зрения на показатель суммарной слезопродукции. Уменьшение результатов теста Ширмера I к концу рабочего дня составило 20–25 % от исходных значений независимо от наличия традиционных факторов риска ССГ. Степень выраженности нарушений зависела от типа используемых СИЗ. Полученные данные имеют особую актуальность в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и обосновывают необходимость разработки специфических мер профилактики. Одним из возможных направлений может быть превентивное использование препаратов искусственной слезы.

Ключевые слова: средства индивидуальной защиты, COVID-19, синдром сухого глаза

CC BY 4.0

Для цитирования: Куроедов А.В., Завадский П.Ч., Брежнев А.Ю., Городничий В.В., Газизова И.Р., Селезнёв А.В., Онуфрийчук О.Н., Рожко Ю.И., Нагорнова З.М. Влияние средств индивидуальной защиты на развитие и прогрессирования синдрома сухого глаза. *Офтальмология.* 2020;17(3):519–526. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-519-526

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

Конфликт интересов отсутствует

Благодарности. Выражаем благодарность коллегам из группы молодых ученых «Научный авангард» Российского глаукомного общества и другим врачам-добровольцам из более чем 50 городов России и других стран Содружества независимых государств, которые принимали участие в сборе материала данного исследования.

Influence of Personal Respiratory and Visual Protective Equipment on the Development and Progression of Dry Eye Syndrome

A.V. Kuroyedov[1,2], P.Ch. Zavadski[3], A.Yu. Brezhnev[4], V.V. Gorodnichii[1], I.R. Gazizova[5], A.V. Seleznev[6], O.N. Onufriichuk[7], Yu.I. Razhko[8], Z.M. Nagornova[6]

[1] Mandryka Central Clinical Hospital
Bol'shaya Olen'ya str., 8a, Moscow, 107014, Russian Federation

[2] Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

[3] Ophtalmic center of Karelia
Varkausa emb., 1B, Petrozavodsk, 185031, Russian Federation

[4] Kursk State Medical University
Karl Marx str., 3, Kursk, 305041, Russian Federation

[5] Institute of Experimental Medicine
Akademika Pavlova str., 12, Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

[6] Ivanovo State Medical Academy
Sheremetevskiy ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation

[7] H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery
Parkovaya str., 64–68, Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russian Federation

[8] Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology
Ilyicha str., 290, Gomel, 246040, Belarus

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):519–526

Purpose. To study the influence of personal protective equipment (PPE) of the respiratory and visual systems on the development and progression of dry eye syndrome (DES) and its relationship with other risk factors for medical workers. **Patients and methods.** The data of 243 people (male — 22.2 %, female — 77.8 %) were analyzed as part of a multi-center analytical scientific one-step study. Total tear production (Schirmer I test) was studied at the beginning and the end of the working day in persons used PPE of respiratory system (disposable medical face mask, gauze masks or different types of respirators), as well as PPE of the eyes (protective half-closed/closed glasses or protective screens). Risk factors for the development and progression of DES were registered (age, smoking, systemic hormones intake, soft contact lenses), as well as the use of artificial tears. **Results.** A decrease in the Schirmer I test score at the end of a 7–8 hour work shift was found by an average of 3 mm (from 13 (9; 16) mm to 10 (6; 15) mm, $p < 0.001$). Statistically significant changes were typical mainly for medical personnel ($p < 0.001$) with the maximum severity in persons working in outpatient sector. The presence of at least one DES risk factor was found in 30.5 % of patients, two factors — in 3.0 %, and three or more — in 7.0 %. There was no influence of risk factors on the degree of changes in total tear production. Reduced tear production is typical for some PPE of respiratory system (disposable masks and respirators) and the eye (screens and half-closed glasses) ($p < 0.001$). In people who do not use PPE of the eye, significant changes were detected only in the presence of risk factors. **Conclusion.** The negative influence of various PPE of the respiratory system and eye on the total tear production was established. The decrease in the results of the Schirmer I test by the end of the working day was 20–25 % of the basic level, regardless of the presence of traditional risk factors for DES. The severity of changes depended on the type of PPE used. The data obtained are particularly relevant during the new COVID-19 coronavirus pandemic and justify the need to establish specific prophylactic measures. One of the possible methods is the preventive use of artificial tears.

Keywords: personal protective equipment, COVID-19, dry eye syndrome

For citation: Kuroyedov A.V., Zavadski P.Ch., Brezhnev A.Yu., Gorodnichii V.V., Gazizova I.R., Seleznev A.V., Onufriichuk O.N., Razhko Yu.I., Nagornova Z.M. Influence of Personal Respiratory and Visual Protective Equipment on the Development and Progression of Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):519–526. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-519-526

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

There is no conflict of interests

Acknowledgment. We would like to thank our colleagues from the group of young scientists "Scientific vanguard" of the Russian Glaucoma Society and other volunteer doctors from more than 50 cities of Russia and other countries of the Commonwealth of Independent States who participated in the collection of this research material.

ВВЕДЕНИЕ

Масштаб вспышки и характер новой коронавирусной инфекции (Coronavirus disease 2019, COVID-19) выдвинули целый ряд научно-клинических и организационно-практических вопросов перед врачами всех без исключения специальностей [1]. В частности, речь идет о проблемах, связанных с ограниченным объемом данных по эпидемиологии, особенностям клинической картины, диагностике и лечению этого заболевания. Помимо ключевых вопросов, касающихся изучения этиологии и патогенеза COVID-19, а также мер профилактики, терапии, купирования осложнений и маршрутизации пациентов, не менее важное значение придается организации медицинской помощи и защиты медицинского персонала, принимающего участие в работе на различных этапах [1, 2]. Вместе с тем использование разных типов средств индивидуальной защиты (СИЗ), помимо очевидных преимуществ, может оказывать отрицательное воздействие на системы и органы, в том числе медицинского персонала, однако информации о подобных негативных эффектах крайне мало. Даже наиболее очевидный эффект гипертермии вследствие ношения костюма индивидуальной защиты пока еще не описан в полной мере. В актуальной версии Методических рекомендаций единственным упоминанием является тот факт, что «длительность использования респиратора в течение рабочего дня ограничена только гигиеническими соображениями (необходимость приема пищи, появление избыточной влажности под полумаской в жаркую погоду и т. п.), поскольку эффективность фильтрации со временем только повышается при условии, что респиратор не поврежден и обеспечивает хорошее прилегание к лицу» [1]. В целях защиты медицинского персонала и пациентов, не болеющих коронавирусной инфекцией, в подавляющем большинстве случаев используют СИЗ органов дыхания и глазной поверхности [1, 2]. Это основано на данных о быстром распространении коронавирусной инфекции не только при непосредственном контакте с источником инфекции и воздушно-капельным путем (через крупные капли), но и в значительной степени через инфекционные аэрозоли (например, инфицированный воздух) [3–5]. Появляются публикации, описывающие механизм передачи коронавируса через слизистую оболочку поверхности глаз, что имеет важное практическое значение не только для офтальмологии, эпидемиологии, но и целого ряда других специальностей, что указывает на серьезность проблемы [2, 6, 7]. Недостаточно плотное прилегание края одноразовой медицинской маски или марлевой повязки к лицу является не только причиной неэффективной защиты от заражения, но еще и создает восходящий поток выдыхаемого воздуха, который усиливает возможность более быстрого испарения прероговичной слезной пленки [8]. Это нередко усугубляется наличием других, ранее описанных экзогенных факторов риска (низкая влажность воздуха, высокая температура в помещении, ионизация и повышенная скорость воздуха, наличие в нем загрязнений, работа кондиционеров и др.) [9–15]. Таким образом, становится очевидным, что систематическое использование СИЗ может стать еще одной экзогенной причиной возможного развития или прогрессирования синдрома сухого глаза (ССГ) вследствие закономерного истончения прероговичной слезной пленки, что сопровождается нарушением ее стабильности и повышением осмолярности оставшейся в конъюнктивальной полости влаги [13–20].

Целью данного исследования явилось определение влияния СИЗ органов дыхания и зрения на развитие и прогрессирование ССГ и изучение его взаимосвязи с другими факторами риска у медицинских работников и других сотрудников лечебно-профилактических учреждений с амбулаторно-поликлиническим и стационарным профилем работы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В итоговый протокол многоцентрового аналитического научного одномоментного исследования, проведенного в период с марта по июнь 2020 года на нескольких клинических базах, были включены данные 243 человек (243 правых глаза; мужчин — 54 (22,2 %), женщин — 189 (77,8 %)). Среди них большинство было врачами-офтальмологами (145 человек, 59,7 %), меньшую часть составили представители среднего и младшего медицинского персонала (44 человека, 18,1 %), врачи других специальностей (42 человека, 17,3 %) и немедицинские сотрудники лечебных учреждений (12 человек, 4,9 %). В поликлиническом звене работали 154 человека (63,4 %), в стационаре — 89 (36,6 %). В исследовании был проведен анализ средств защиты дыхания (маска одноразовая, маска марлевая и разные типы респираторов), а также средств защиты зрения (очки полузакрытые/закрытые и экраны). Для характеристики длительности ношения СИЗ были использованы условные временные характеристики: «иногда» (25–50 % рабочего времени), «периодически» (50–75 %) или «постоянно» (более 75 %). Путем анкетирования регистрировали наличие «ключевых» факторов риска развития и прогрессирования ССГ, в частности учитывали возраст, курение, использование гормональных системных препаратов, ношение мягких контактных линз (МКЛ), а также исходное использование обследуемыми препаратов слезозаместительной терапии. Была изучена суммарная слезопродукция (на основании данных теста Ширмера I, без использования местной анестезии) в начале и в конце рабочего дня продолжительностью от 7 до 8 часов. Во всех случаях диагностику и верификацию состояния, характеризующего ССГ, проводили в соответствии с рекомендованной методикой и классификацией [5, 16]. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (обе — США) с предварительной кодировкой результатов для исключения нарушения норм

действующего законодательства. Исследование было анонимным, а участие добровольцев было подтверждено предоставленным в электронной форме согласием на обработку персональных данных на основании Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ. Оценкой качества результатов заполнения анкет занимались два контролера.

Критерии включения и исключения

Критерии включения: сотрудники медицинских учреждений (медицинский и немедицинский персонал, использующий СИЗ); европеоидная раса; наличие дополнительных факторов риска, указанных выше, и их отсутствие; возраст от 40 до 60 лет (молодой и средний возраст согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 года, www.who.int/ru); разные виды клинической рефракции, не превышающие по показателю сфероэквивалент ±6,0 диоптрии. Допускалось наличие кераторефракционных операций в анамнезе.

Критерии исключения: пациенты, отказавшиеся от исследования или не соответствующие критериям включения.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Обработка полученных данных была проведена одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями. Нормальность распределения количественных параметров не проводили. Приводимые показатели представлены в формате Me ($Q_{25\,\%}$; $Q_{75\,\%}$), где Me — медиана, а $Q_{25\,\%}$ и $Q_{75\,\%}$ — квартили. При сравнении нескольких независимых выборок использовали анализ для попарного сравнения двух независимых выборок — *Z*-аппроксимация *U*-критерия Манна — Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применяли *Z*-аппроксимацию *T*-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли *H*-критерий Краскела — Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст всех включенных в исследование составил 40 (32; 49) лет, мужчин — 39 (32; 48) лет, женщин — 41 (32; 49) (p = 0,781; U = 0,278). В таблице 1 представлены исходные возрастные характеристики изучаемых групп в зависимости от рода деятельности. Ранее было показано, что ССГ в целом выявляется у 45 % пациентов, впервые обратившихся к офтальмологу, и бóльшую часть из них составляют люди старше 40 лет. К основным этиологическим факторам развития ССГ у более молодых лиц относятся глазной «мониторный» и «офисный» синдром, последствия травм и операций на роговице, ношение контактных линз, ожоговая болезнь глаза, лагофтальм различной этиологии, хронический мейбомиевый блефарит, аутоиммунная и тиреотоксическая офтальмопатия. Ряд этих факторов (например, ношение МКЛ) был включен нами для дальнейшего анализа. В возрасте старше 40 лет на первый план выходят системная и местная терапия некоторыми группами лекарственных препаратов (например, инстилляции бета-блокаторов), возрастные изменения гормонального фона, использование заместительной гормональной терапии [11–13, 16]. Вышеуказанными факторами объясняется условное разделение обследуемых на 2 возрастные подгруппы (до 40 лет и старше).

Распределение по возрастным подгруппам было равномерным: 123 человека — до 40 лет и 120 добровольцев — старше 40 лет. Не установлено статистически значимых отличий среди лиц, работающих в поликлинических и стационарных условиях (41 (32; 49) и 39 (30; 48) лет соответственно, p = 0,288, U = 1,063)). Сопоставимым оказался и возраст лиц, использовавших СИЗ с различной длительностью. Так, у обследуемых, которые применяли СИЗ «иногда» (n = 71), возраст составил 41 (33; 52) год; «периодически» (n = 98) — 39,5 (31; 47) лет; а у применяющих их в «постоянном» режиме (n = 74) — 41 (32; 49) год (p = 0,237; H = 2,882).

Результаты исследования суммарной слезопродукции представлены в таблице 2. Установлено снижение данного показателя в конце 7–8-часовой рабочей смены у обследуемых лиц в среднем на 3 (с 13 (9; 16) мм до 10 (6; 15) мм, p < 0,001). Анализ полученных данных продемонстрировал, что показатель теста Ширмера I по-разному изменялся у лиц, относящихся к различным профессиональным группам. Так, для врачей-офтальмологов он статистически значимо уменьшился с 13 (9; 16) до 10 (7; 15) мм, для врачей других специальностей —

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от возраста и рода деятельности, n = 243, Me ($Q_{25\,\%}$; $Q_{75\,\%}$), годы

Table 1. Patients age and occupation, n = 243, Me ($Q_{25\,\%}$; $Q_{75\,\%}$), years

Род деятельности / Occupation	Возраст / Age		
	все пациенты / all patients	<40 лет / <40 y.o.	≥40 лет / ≥40 y.o.
Врач-офтальмолог / MD, ophthalmologist	41 (32; 47), n = 145	32 (28; 37), n = 69	47 (42,5; 52,0), n = 76
Врач, не офтальмолог / MD, non-ophthalmologist	35 (27; 48), n = 42	28 (26; 32), n = 28	49 (41,5; 4,5), n = 14
Немедицинский персонал / Non-Medical Personnel	47,5 (34,5; 52,0), n = 12	29,5 (27,5; 34,5), n = 4	51 (47,5; 54,0), n = 8
Медицинская сестра / Nurse	40,5 (34,5; 53,0), n = 44	33,5 (28,0; 37,0), n = 22	51,5 (45,0; 58,5), n = 22
Все обследуемые / All patients	40 (32; 49), n = 243	31 (27; 37), n = 123	48 (43; 53), n = 120

с 12 (10; 16) до 7 (5; 11) мм (p < 0,001 для обеих групп), но не изменился у представителей немедицинских профессий (9,5 (5; 22) и 9,5 (4; 18) мм, p = 0,563). Среди среднего медицинского персонала наблюдалась тенденция к сокращению суммарной слезопродукции, которая, впрочем, не достигла статистической значимости (с 13,5 (7,5; 18,5) до 10 (5,0; 18,5) мм, p = 0,290).

Базовый показатель теста Ширмера I у лиц до 40 лет был выше, чем у обследуемых старшего возраста (14 (10; 18) и 11,5 (8; 15) соответственно, p < 0,001). По истечении рабочей смены уровень суммарной секреции слезы понизился в обеих возрастных подгруппах — до 10 (7; 16) и 9 (5; 13) мм соответственно (p < 0,001). Аналогичная тенденция с сохранением статистически значимых различий наблюдалась при сегрегации возрастных подгрупп по роду занятий в категориях врач-офтальмолог и врачи других специальностей (p < 0,001 для обеих категорий). Наиболее выраженные изменения суммарной секреции были характерны для врачей — не офтальмологов в возрасте старше 40 лет, составив 5 (4; 11) мм. Из приведенных выше данных следует, что изменения, связанные с развитием и прогрессированием ССГ, были характерны преимущественно для врачебного персонала лечебных учреждений.

Не установлено гендерных различий в исходных показателях теста Ширмера I (p = 0,052), при этом ухудшение показателя в конце рабочего дня имело место у лиц обоего пола (у мужчин с 15 (9; 20) до 11 (7; 19) мм; у женщин — с 13 (9; 15) до 10 (6; 14) мм). Выявлены статистически значимые различия динамики этого параметра у лиц, работающих в поликлиническом и стационарном звене. Так, в начале рабочего дня разница была недостоверной (13 (9; 15) и 14 (10; 18) мм, p = 0,183; U = –1,331 соответственно), а в конце — статистически значимой (9 (6; 13) и 12 (7; 19) мм соответственно (p = 0,004; U = –2,847). Обнаруженные изменения свидетельствуют в пользу более выраженного уменьшения суммарной слезопродукции у персонала, работающего в амбулаторно-поликлинических условиях.

У 98 обследованных (40,3 %) были установлены дополнительные факторы риска, которые являются доказанными с точки зрения влияния на развитие и прогрессирование ССГ. К ним мы отнесли курение, использование системных гормональных препаратов и ношение МКЛ. В таблице 3 представлены результаты исследования изменений суммарной слезопродукции в зависимости от наличия или отсутствия указанных выше факторов риска. Следует отметить, что хотя бы один фактор риска имел место у 74 человек (30,5 % от общего количества обследованных), два — у 7 (3,0 %), три и более — у 17 (7,0 %). Наличие факторов риска было ассоциировано с исходно более низкими показателями слезопродукции — 12 (8; 15) против 14 (10; 16) мм. Подобное соотношение характеризовало все исследуемые группы независимо от рода деятельности. Статистически значимое угнетение слезопродукции наблюдалось как у лиц с наличием упомянутых факторов риска, так и без них (p < 0,001 для обеих групп). Амплитуда колебаний данного показателя в течение рабочего дня была сопоставима в анализируемых группах, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния факторов риска на степень изменения суммарной слезопродукции у всех категорий респондентов.

Часть обследованных (53 человека, 21,8 %) применяли слезозаместительную терапию по поводу уже существовавших ранее проявлений ССГ различной степени тяжести. Их средний возраст составил 41 (32; 49) год и был сопоставим с возрастом добровольцев (40 (31; 48)), не использовавших препараты искусственной слезы (p = 0,398; U = –0,845). В группе лиц, инстиллирующих

Таблица 2. Результаты теста Ширмера I в исследуемых группах пациентов, Me ($Q_{25\,\%}$; $Q_{75\,\%}$), мм

Table 2. Results of Schirmer I test in the studied groups of patients, Me ($Q_{25\,\%}$; $Q_{75\,\%}$), mm

Род деятельности Occupation	Тест Ширмера I / Schirmer I test		Достоверность различий, *p/T* Significant difference, *p/T*
	в начале рабочего дня at the beginning of the working day	в конце рабочего дня at the end of the working day	
Врач-офтальмолог / MD, ophthalmologist	13 (9; 16), *n* = 145	10 (7; 15), *n* = 145	***p* < 0,001; *T* = 5,960**
Врач не офтальмолог / MD, non-ophthalmologist	12 (10; 16), *n* = 42	7 (5; 11), *n* = 42	***p* < 0,001; *T* = 4,601**
Немедицинский персонал / Non-Medical Personnel	9,5 (5; 22), *n* = 12	9,5 (4; 18), *n* = 12	*p* = 0,563; *T* = 0,578
Медицинская сестра / Nurse	13,5 (7,5; 18,5), *n* = 44	10 (5,0; 18,5), *n* = 44	*p* = 0,290; *T* = 1,058
Все обследуемые / All patients	13 (9; 16), *n* = 243	10 (6; 15), *n* = 243	*p* < 0,001; *T* = 7,165

Таблица 3. Результаты теста Ширмера I в зависимости от наличия факторов риска ССГ

Table 3. Schirmer I test results depending on the presence of risk factors for dry eye syndrome

Наличие факторов риска Risk factors	Количество, *n* Number, *n*	Тест Ширмера I / Schirmer I test		Достоверность различий, *p/T* Significant difference, *p/T*
		в начале рабочего дня at the beginning of the working day	в конце рабочего дня at the end of the working day	
Нет / No	145	14 (10; 16)	10 (7; 16)	***p* < 0,001; *T* = 6,065**
Да / Yes	98	12 (8; 15)	9 (5; 13)	***p* < 0,001; *T* = 5,638**

Таблица 4. Результаты теста Ширмера I в зависимости от используемых средств индивидуальной защиты

Table 4. Results of the Schirmer I test depending on the personal protective equipment used

Средства индивидуальной защиты Personal protective equipment	Тест Ширмера I / Schirmer I test		Достоверность различий, *p/T* Significant difference, *p/T*
	в начале рабочего дня at the beginning of the working day	в конце рабочего дня at the end of the working day	
СИЗ органов дыхания / Personal protective equipment of the respiratory system			
Маска одноразовая / Disposable medical face mask, *n* = 169	13 (9; 17)	10 (6; 15)	***p* < 0,001; *T* = 5,22**
Маска марлевая / Gauze mask, *n* = 24	10 (8; 14)	9,5 (7,5; 13,5)	*p* = 0,09; *T* = 1,67
Респиратор / Respirator, *n* = 50	14 (10; 16)	10 (6; 14)	***p* < 0,001; *T* = 4,86**
СИЗ органов зрения / Personal protective equipment of the eye			
Не применяли / Not used, *n* = 141	13 (9; 17)	10 (7; 16)	***p* = 0,001; *T* = 3,17**
Защитный экран / Protective screen, *n* = 31	12 (9; 16)	8 (6; 12)	***p* < 0,001; *T* = 4,78**
Очки полузакрытые / Protective half-closed glasses, *n* = 52	14 (10,0; 15,5)	10 (5; 12)	***p* < 0,001; *T* = 5,47**
Очки закрытые / Protective closed glasses, *n* = 19	10 (9; 15)	7 (6; 19)	*p* = 0,12; *T* = 1,52

слезозаменители, показатель теста Ширмера I был ниже как в начале рабочего дня (10 (7; 14) против 14 (10; 17) мм (p = 0,003; U = 2,941)), так и в конце (7 (5; 10) против 11 (7; 16) мм (p < 0,001; U = 3,895)). Очевидно, что обследуемые, использующие препараты искусственной слезы, изначально страдали ССГ, симптоматика которого дополнительно прогрессировала на фоне применения различных СИЗ.

Значительный интерес представляет сравнительная характеристика влияния различных СИЗ органов дыхания и органов зрения на показатели суммарной слезопродукции. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Установлено, что использование таких СИЗ органов дыхания, как одноразовая маска и респиратор, привело к статистически значимому уменьшению слезопродукции в конце рабочей смены (p < 0,001 для обоих СИЗ), в то время как при использовании марлевой маски изменение параметра не достигло статистической значимости (p = 0,09). Применение СИЗ глаз, в частности экрана и полузакрытых очков, также привело к значимому уменьшению слезопродукции как в целом, так и в подгруппах с/без факторов риска (p < 0,001). Применение закрытых очков способствовало развитию/прогрессированию ССГ только у лиц с сопутствующими факторами риска. У лиц, не использующих СИЗ органов зрения, достоверные изменения обнаруживались лишь в группе с наличием факторов риска. По нашему мнению, это свидетельствует в пользу того, что СИЗ органов дыхания имеют приоритетное значение для развития/прогрессирования ССГ.

При анализе показателя «частота использования» СИЗ было установлено равномерное распределение количества лиц, использующих разные типы защиты. Так, 29,2 % обследованных применяли СИЗ в течение рабочего дня в режиме «иногда», 40,3 % — «периодически» и 30,5 % — «постоянно». Во всех случаях было отмечено уменьшение суммарной слезопродукции внутри группы, но не было установлено межгрупповых различий как в начале, так и в конце рабочей смены (p = 0,289; H = 2,486 и p = 0,889; H = 0,235 соответственно).

ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограничением данной работы стал недостаточно большой объем выборки, что затруднило исследование суммарной слезопродукции на фоне использования слезозаменителей у лиц, применяющих разные типы СИЗ. Включение в дизайн работы изучения субъективных жалоб добровольцев также позволило бы повысить информативность исследования. С целью сравнения полученных результатов имеет смысл ввести дополнительную контрольную группу, состоящую из лиц, не использующих СИЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отрицательном влиянии различных СИЗ органов дыхания и зрения, используемых в медицинской практике, на функциональные параметры слезы, в частности на показатель суммарной слезопродукции. У лиц, использующих вышеупомянутые СИЗ, уменьшение результатов теста Ширмера I к концу рабочего дня составило 20–25 % от исходных значений независимо от наличия традиционных факторов риска ССГ. При этом статистически значимые изменения были характерны преимущественно для врачебного персонала лечебных учреждений с максимальной выраженностью у лиц, работающих в амбулаторно-поликлинических условиях. Степень выраженности нарушений зависела от типа используемых СИЗ, при этом наибольший негативный эффект наблюдался при использовании СИЗ органов дыхания.

Полученные данные имеют особую актуальность в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и обосновывают необходимость разработки специфических мер профилактики. Одним из возможных направлений может быть превентивное использование слезозаместительной терапии у соответствующих категорий работников.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куроедов А.В. — концепция и дизайн исследования, поиск и анализ данных литературы, написание текста;
Завадский П.Ч. — сбор и статистическая обработка материала;
Брежнев А.Ю. — поиск и анализ данных литературы, написание текста;
Городничий В.В. — сбор и статистическая обработка материала;
Газизова И.Р. — сбор, обработка материала, редактирование текста;
Селезнёв А.В. — сбор, обработка материала, редактирование текста;
Онуфрийчук О.Н. — сбор, обработка материала, редактирование текста;
Рожко Ю.И. — сбор, обработка материала, редактирование текста;
Нагорнова З.М. — сбор, обработка материала, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). 2020:165. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf [Ссылка активна на: 26.06.2020]. [Ministry of health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). 2020:165. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf [Accessed 26 June 2020] (In Russ.)].
2. Газизова И.Р., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2020;20(2):92–96. [Gazizova I.R., Desheva Y.A., Gavrilova T.V., Chereshnev V.A. The prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus (covid-19) and preventive measures. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2020;20(2):92–96 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96
3. Бржеский В.В. *Синдром «сухого глаза».* В кн. Офтальмология. Национальное руководство. Изд. 2-е, пер. и доп. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:402–417. [Brzhesky V.V. *Dry Eye Syndrome.* In book: Opthalmology. National Guideline. 2nd edit. Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Tahchidi H.P., eds. Moscow: GEOTAR-Media, 2018:402–417 (In Russ.)].
4. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» — болезнь цивилизации: современные возможности диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2013;3:114–120. [Brzhesky V.V. Dry eye syndrome: a disease of the civilization. diagnosis and treatment options. Medical Council = *Medicinskiy sovet.* 2013;3:114–116 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-114-116
5. Бржеский В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слезного аппарата. Пособие для практикующих врачей. СПб.: Издательство Н-Л, 2009: 108. [Brzhesky V.V., Astakhov Y.S., Kuznetzova N.Y. Diseases of the lacrimal apparatus. Guideline for practitioners. Saint Peterburg: Publ. N-L; 2009: 108. (In Russ.)].
6. Chu D.K., Akl E.A., Duda S. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis *Lancet.* 2020;395(10242):1973–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
7. Dockery D.M., Rowe S.G., Murphy M.A., Krzystolik M.G. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med.* 2020;S0736-4679(20)30398-X. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.060
8. Giannaccare G., Vaccaro S., Mancini A., Scorcia V. Dry eye in the COVID-19 era: how the measures for controlling pandemic might harm ocular surface. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Jun 19 : 1–2. DOI: 10.1007/s00417-020-04808-3
9. Горенков Р.В., Рябцева А.А., Агафонов Б.В. Синдром «сухого глаза» в общей врачебной практике. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(33):30–36. [Gorenkov R.V., Ryabtseva A.A., Agafonov B.V. Dry eye syndrome in general medical practice. Effective pharmacotherapy = *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(33):30–36 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-30-36
10. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). СПб.: Сага; 2002: 142. [Brzhesky V.V., Somov E.E. Corneoconjunctival xerosis (diagnostic, clinic, treatment). Saint Peterburg: Saga; 2002: 142. (In Russ.)].
11. Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2018;18(3):146–149. [Egorov E.A. Features of dry eye syndrome treatment. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2018;18(3):146–149 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-146-149
12. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Рыбакова Е.Г., Оганезова Ж.Г. Вторичный синдром «сухого глаза» — современный взгляд на проблему. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2017;17(2):106–110. [Egorov E.A., Romanova T.B., Rybakova E.G., Oganezova J.G. Secondary dry eye syndrome: a modern view. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2017;17(2):106–110 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-106-110
13. Полунин Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки». *Офтальмология.* 2012;9(2):4–7. [Polunin G.S., Polunina E.G. From dry eye to team film disease. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2012;9(2):4–7 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-2-4-7
14. Полунин Г.С., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Новая клиническая классификация синдрома сухого глаза. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2003;3(3):53–56. [Polunin G.S., Safonova T.N., Polunina E.G. New clinical classification of Dry eye syndrome. Refractive surgery and ophthalmology = *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya.* 2003;3(3):53–56 (In Russ.)].
15. Полунина Е.Г. Синдром «сухого глаза». *Офтальмология.* 2004;1(2):53–61. [Polunina E.G. Dry Eye syndrome. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2004;1(2):53–61 (In Russ.)].
16. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 464. [Brzhesky V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. «Dry eye» syndrome and ocular surface diseases: clinics, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 464. (In Russ.)].
17. *Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей.* Под общ. ред. Е.А. Егорова. М.: Литтера; 2004: 954. [Rational pharmacotherapy in Ophthalmology. Guideline for the practitioners. Ed. E.A. Egorov. Moscow: Littera; 2004: 954. (In Russ.)].
18. Сомов Е.Е., Ободов В.А. Синдром слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение). СПб.: Человек; 2011: 160. [Somov E.E., Obodov V.A. Tear dysfunction syndrome (anatomic-physiological basis, diagnostics, clinics and treatment). Saint Peterburg: Chelovek; 2011: 160. (In Russ.)].
19. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2017;17(2):74–82. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2017;17(2):74–82 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82
20. Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Селезнев А.В. Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Национальный журнал глаукома.* 2017;16(3):71–80. [Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Seleznev A.V. Influence of different local hypotensive therapy regimens on the development and progression of the "dry eye" syndrome. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2017;16(3):71–80 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Куроедов Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», начальник отделения ФГУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»
ул. Большая Оленья, владение 8а, Москва, 107014, Российская Федерация
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9606-0566

ООО «Офтальмологический центр Карелии»
Завадский Павел Чеславович
кандидат медицинских наук, главный врач-офтальмолог
наб. Варкауса, 1-б, Петрозаводск, 185031, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-6159-1620

ABOUT THE AUTHORS

Mandryka Central Clinical Hospital
Pirogov Russian National Research Medical University
Kuroyedov Alexander V.
MD, Professor, Head of Ophthalmology Department
Bol'shaya Olen'ya str., 8a, Moscow, 107014, Russian Federation
Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9606-0566

Ophtalmic center of Karelia
Zavadski Pavel Ch.
MD, PhD, Chief of Medical Officer
Varkausa emb., 1B, Petrozavodsk, 185031, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-6159-1620

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Брежнев Андрей Юрьевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5597-983X

Kursk State Medical University
Brezhnev Andrei Yu.
MD, PhD, Associate Professor of Ophthalmology Department
Karl Marx str., 3, Kursk, 305041, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5597-983X

ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации
Городничий Виталий Владимирович
врач-офтальмолог
ул. Большая Оленья, владение 8а, Москва, 107014, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7276-5753

Mandryka Central Clinical Hospital
Gorodnichii Vitaly V.
MD, Ophthalmologist
Bol'shaya Olen'ya str., 8a, Moscow, 107014, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7276-5753

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН
Газизова Ильмира Рифовна
доктор медицинских наук, заведующая отделением
ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4611-9931

Institute of Experimental Medicine
Gazizova Ilmira R.
MD, Head of Ophthalmology Department
Akademika Pavlova str., 12, Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4611-9931

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Селезнёв Алексей Владимирович
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4583-6050

Ivanovo State Medical Academy
Seleznev Alexei V.
MD, PhD, Associate Professor of Ophthalmology Department
Sheremetevskiy ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4583-6050

ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Онуфрийчук Олег Николаевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Парковая, 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6841-3547

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery
Onufriichuk Oleg N.
MD, PhD, ophthalmologist
Parkovaya str., 64–68, Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6841-3547

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»
Рожко Юлия Ивановна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Ильича, 290, Гомель, 246040, Республика Беларусь
https://orcid.org/0000-0003-4290-9952

Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology
Razhko Yulia I.
MD, PhD, Associate Professor of Ophthalmology Department
Ilyicha str., 290, Gomel, 246040, Belarus
https://orcid.org/0000-0003-4290-9952

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нагорнова Зоя Михайловна
ассистент кафедры офтальмологии
пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3821-689X

Ivanovo State Medical Academy
Nagornova Zoya M.
Assistant of Ophthalmology Department
Sheremetevskiy ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3821-689X

ПАТЕНТЫ/PATENTS

Чтобы ознакомиться с полными текстами зарубежных патентов, следует пройти по ссылке https://ru.espacenet.com/?locale=ru_RU с указанием номера документа, отраженного в реферате

AU2020101450 (A4) — 2020-08-27

RETINAL VASCULAR DISEASE DETECTION FROM RETINAL FUNDUS IMAGES USING MACHINE LEARNING

RETINAL VASCULAR DISEASE DETECTION FROM RETINAL FUNDUS IMAGES USING MACHINE LEARNING One of the essential senses in the human body is the eyesight. A human existence is meaningful in the world only by the vision. So any malfunction in the vision of the human eye has to be handled with highest priority. So even in the world, there are number of scientific technologies implement lot of changes in biomedical field, the technology related to vision finds its significance. The researchers proven that the vision blurriness or the vision loss not only caused by the change in human eye power but also reflects malfunction of other parts of the body. As, the blood vessels that carry blood oxygen flow through the body and especially the blood vessels that is at the back of the eye connects to the heart. So even the heart related disorder also reflects in the eye. Not only heart, other functions like liver, kidney and inflammatory disease reflect in human eye. So detection of retinal vascular disease is very essential. For this function, the fundus images from the retina are observed by fundus camera and then only the luminous green is considered to undergo processing. CLAHE is deployed to categorize pixels of similar characteristics and noise is removed by filters. By deploying machine learning, mean-C threshold method with convolution, computation is performed and non-vessel images are removed. By making accurate predictions, the eye-care specialist can make proper diagnosis and give good consultation to the patients. 1 P a g e RETINAL VASCULAR DISEASE DETECTION FROM RETINAL FUNDUS IMAGES USING MACHINE LEARNING Diagram ELIMINATE NON-VESE AGE &DISPLAYPREDICTION Fig.1 Block diagram 1|P a g e

US2020268738 (A1) — 2020-08-27

ANTIBIOTIC SOLUTION AND METHOD OF INJECTION TO PREVENT OPHTHALMIC INFECTIONS

A method of preventing post-operative endophthalmitis involves injecting a colored antibiotic solution into the anterior segment of the eye during surgery, the antibiotic solution having moxifloxacin, cefuroxime, vancomycin, or some combination thereof, and the coloring agent being preferably a cobalamin (e.g., cyanocobalamin).

AU2019223946 (A1) — 2020-08-27

OCULAR IMPLANT AND DELIVERY SYSTEM

An ocular implant including a drug releasing element and having an inlet portion and a Schlemm's canal portion distal to the inlet portion, the inlet portion being disposed at a proximal end of the implant and sized and configured to be placed within an anterior chamber of a human eye, the Schlemm's canal portion being arranged and configured to be disposed within Schlemm's canal of the eye when the inlet portion is disposed in the anterior chamber.

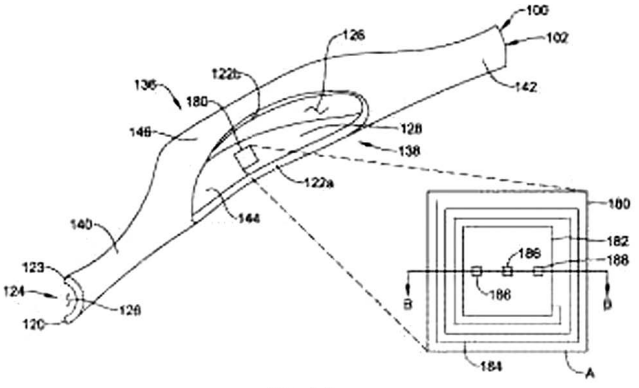


FIG. 6A

WO2020171374 (A1) — 2020-08-27

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING RIVOCERANIB FOR INHIBITION OF OCULAR NEOVASCULARIZATION AND METHOD FOR INHIBITING OCULAR NEOVASCULARIZATION BY USING SAME

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising rivoceranib for inhibition of ocular neovascularization and a method for inhibiting ocular neovascularization by using same. An eye drop comprising rivoceranib as an active ingredient reduces a neovascularized corneal area and vascularity index in an animal model and the number and area of vessels and lymphatic ducts in corneal tissues and as such, can be effectively used for inhibiting corneal neovascularization.

PL3386509 (T3) — 2020-08-24

USE OF CABERGOLINE IN THE TREATMENT OF EYE DISEASES CAUSED BY ELEVATED VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS

The present invention relates to a use of type-2 dopaminergic receptor agonists in treatment of eye diseases caused by an elevated level of vascular endothelial growth factor (VEGF), particularly in treatment or prevention of diseases of an eye retina resulting from an increase in permeability of blood vessels and their angiogenesis using cabergoline, a dopaminergic D2 receptor agonist.

US2020268763 (A1) — 2020-08-27

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR THE TREATMENT OF DRY EYE AND METHODS FOR FABRICATING AND USING THEREOF

Methods and kits for improving tear production are described, along with topical pharmaceutical compositions. In certain instances, the composition comprises pentoxifylline and a pharmaceutically acceptable carrier. The compositions also may further comprise another active agent, such as an anti-bacterial agent, antiviral agent, antifungal agent, or immunosuppressant agent, and combinations thereof.

US2020268647 (A1) — 2020-08-27

METHOD OF ENHANCING DELIVERY OF THERAPEUTIC COMPOUNDS TO THE EYE

The invention provides methods for enhancing the delivery of therapeutic compounds to the eye of a subject by administering plasmin or derivatives thereof and the therapeutic compounds to the eye.

US2020268648 (A1) — 2020-08-27

OPHTHALMIC COMPOSITIONS COMPRISING LATANOPROST FOR USE IN THE TREATMENT OF OCULAR DISEASES

The invention provides a pharmaceutical composition for use in the prevention or therapy of glaucoma, increased intraocular pressure, ocular hypertension and/or a symptom associated therewith, wherein—the composition comprises latanoprost and a liquid vehicle comprising a semifluorinated alkane; and—the composition is administered to the eye of a subject; and—the amount of latanoprost administered in a single dose per eye is in the range of from about 0.5 to 1.4 μg.

US2020270306 (A1) — 2020-08-27

PEPTIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING EYE DISEASES

The present invention relates to novel peptides and a pharmaceutical compositions comprising the same. The peptide compounds and compositions disclosed herein are useful as therapeutic agents for treating eye diseases. When administered to the eyes, the peptide compounds and compositions disclosed herein increase the amount of tear secretion and promotes recovery of a damaged cornea.

US2020270686 (A1) — 2020-08-27

EYE DISEASE BIOMARKER

The principal purpose of the present invention is to provide a biomarker that makes it possible to conveniently and accurately assess corneal or conjunctival disease, and can use lacrimal fluid as the sample thereof. In addition, a main object of the present invention is to provide a biomarker that makes it possible to conveniently and accurately evaluate central serous chorioretinopathy. The present invention also provides a diagnostic kit containing a reagent capable of detecting the biomarker, and a diagnosis method that uses the biomarker. It is possible to use mitochondrial DNA included in lacrimal fluid as the biomarker for corneal or conjunctival disease.

US2020268248 (A1) — 2020-08-27

METHOD OF ESTIMATING A FULL SHAPE OF THE CRYSTALLINE LENS FROM MEASUREMENTS TAKEN BY OPTIC IMAGING TECHNIQUES AND METHOD OF ESTIMATING AN INTRAOCULAR LENS POSITION IN A CATARACT SURGERY

The present invention relates to a method and a device for estimating a full shape of a lens of an eye from measurements of the lens taken in vivo by optical imaging techniques, the measurements comprising visible portions of the lens, the method comprises defining non-visible portions of the lens parting from the in vivo measurements and using a geometrical model of a lens previously built from ex-vivo measurements. The full shape parameters of the crystalline lens can be estimated in the present invention from optical imaging techniques to improve the estimation of the IOL position and thus the IOL power selection.

DELPHANTO®

ИННОВАЦИОННОЕ СРЕДСТВО В КАПСУЛАХ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ ПРИ СИНДРОМЕ СУХОГО ГЛАЗА

восстанавливает продукцию собственной слезы

- Активный компонент MaquiBright®, производится в Германии по стандартам GMP
- MaquiBright® обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме*
- Достоверно увеличивает выработку слезы у пациентов с ССГ на 88%**
- Значительно улучшает показатели качества жизни у пациентов с ССГ (показатели DEQS снижаются с 7,0 до 3,0 баллов)**
- Клиническая эффективность подтверждена рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием проведенным на 74 пациентах с ССГ в Японии в 2018г.** и на 114 пациентах в России

Больше информации на сайте
www.delphanto.ru



«Bioavailability Study of Maqui Berry Extract in Healthy Subjects» Сю Schön,R. Wacker, A. Micka, J. Steudle, S. Lang, B. Bonnländer, Nutrients. 2018 Nov

**«Effects of MaquiBright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial». Shin-ichiro Yamashita, Naoko Suzuki, Kazuo Yamamoto, Shin-ichiro Iio, Takahiro Yamada, Journal of Traditional and Complementary Medicine, November 21, 2018

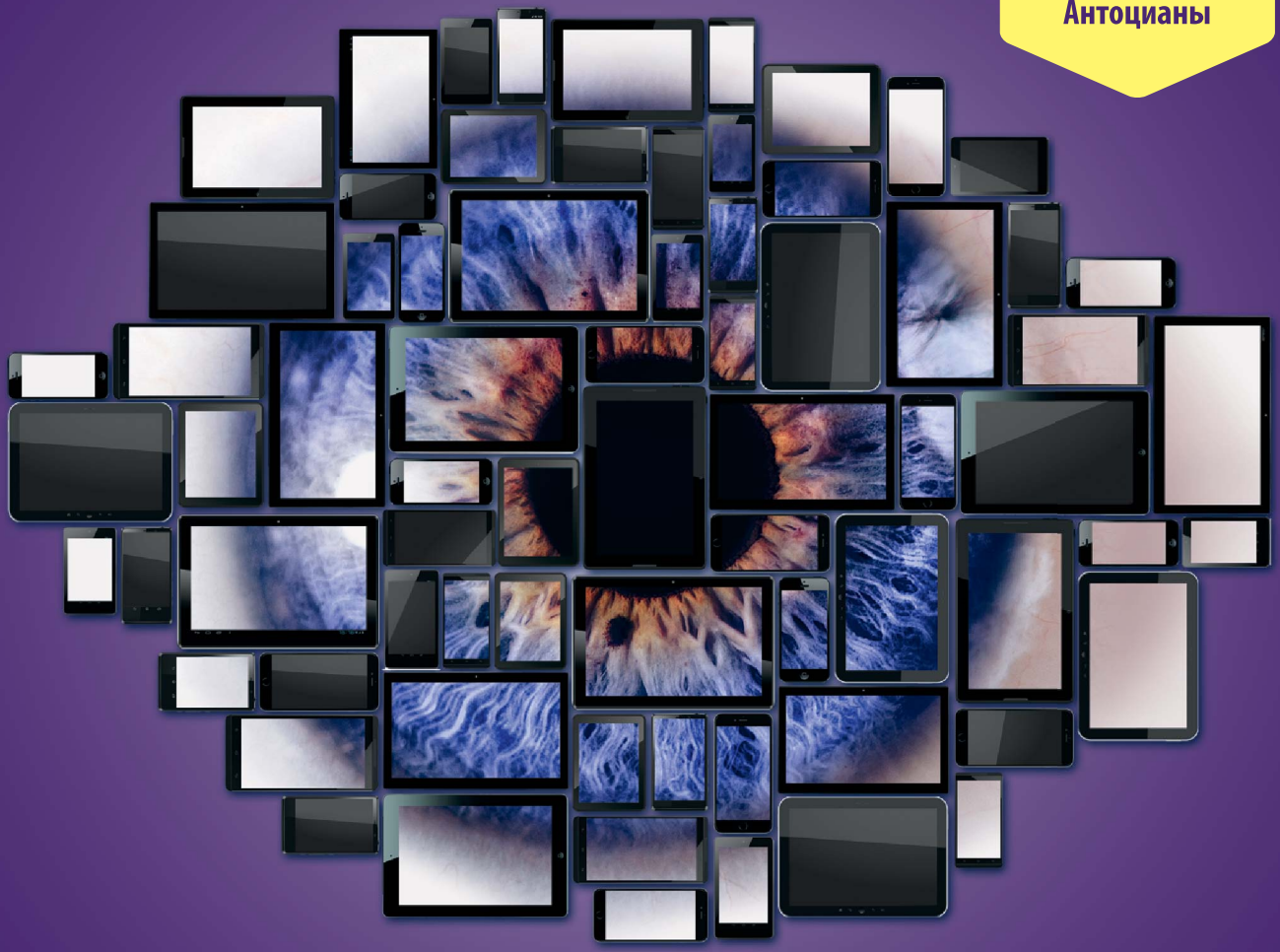
РЕКЛАМА

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

STADA

СОДЕРЖИТ:

Лютеин
Зеаксантин
Витамины А, С, Е
Цинк, Медь
Антоцианы





ДЕТСКИЙ

РЕТИНОРМ

ПОЛЕЗНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКИХ ГЛАЗ

Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем.
СоГР № RU.77.99.88.003.Е.000127.01.19 от 17.01.2019
АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, д. 7

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

СТУПЕНЧАТЫЙ ПОДХОД
к медикаментозной терапии глаукомы[1-8]*







Стадия глаукомы	I начальная	II развитая	III далекозашедшая
Pt, мм рт. ст.[2**]	22-24 мм рт. ст.	19-21 мм рт. ст.	16-18 мм рт. ст.
Гипотензивная терапия	Старт: **монотерапия**	Усиление терапии: **двойная комбинация**	Усиление терапии: **2-4 действующих вещества**

Прогрессия глаукомы

Прогрессия глаукомы



К какому снижению уровня ВГД следует стремиться?

-30% от исходных значений ВГД при первичном обращении[1,2]

-20% от ранее достигнутых значений ВГД при подтверждении прогрессирования глаукомы[1]

*Хирургическое и/или лазерное лечение возможно на любом этапе; **Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне применения местной гипотензивной терапии; P_t — тонометрический уровень ВГД.

Адаптировано: 1. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society. 4th ed., 2014 – 195p.; 2. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е. А. Егорова, Ю. С. Астахова, В. П. Еричева – 3-е изд., исп. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 – 456 с.: ил.; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азарга (капли глазные), с учётом изменений 1-2 (дата последнего изменения 11.12.2019). Регистрационное удостоверение ЛСР-003647/10 от 30.04.2010. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбринза® (капли глазные). Регистрационное удостоверение ЛП-006169 от 07.04.2020. 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДуоТрав® (капли глазные), с учётом изменения 1-2. Регистрационное удостоверение ЛСР-007704/09 от 01.10.2009 (переоформлено 19.04.2017).; 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азопт® (капли глазные), с учетом изменений 1-4 (дата последнего изменения 17.09.2019). Регистрационное удостоверение П N013601; 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДуоТрав® (капли глазные), с учетом изменений 1-2 (дата последнего изменения 11.06.2019). Регистрационное удостоверение ЛСР-007704/09 (переоформлено 19.04.2017).; 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетоптик® (капли глазные), с учётом изменений 1-6 (дата последнего изменения 14.11.2019). Регистрационное удостоверение П N014741/01 от 24.12.2008. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетоптик® С (капли глазные), с учётом изменений 1-5 (дата последнего изменения 15.11.2019). Регистрационное удостоверение П N015599/01 от 25.03.2009.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

1350327/AZA/A5/06/2020/1

ООО «Новартис Фарма» 125315, Москва, Ленинградский пр.,д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967 12 70 Факс: +7 (495) 967 12 68 www.novartis.ru

NOVARTIS | Reimagining Medicine

ГИГИЕНА ВЕК

основа всего офтальмогического лечения

полный ассортимент
гипоаллергенных препаратов
подходящих для любых век



- КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО -

БЛЕФАКЛИН

- Салфетки для гигиены век с 3-х месяцев -

RU.50.99.05.001.E.000007.01.15 от 20.01.2015



- КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО -

ТЕАГЕЛЬ® СТЕРИ-ФРИ

- Гель для гигиены век с 3-х лет -

RU.50.99.05.001.E.000332.09.14 от 04.09.2014



www.гигиенавек.рф

СПЕЦИАЛИСТ ПО УХОДУ ЗА ВЕКАМИ

ООО Теа Фарма
115280, Москва, ул. Ленинская Слобода,
д. 26, эт. 2, пом. IV, ком. 12, 112;
тел.: +7 495 787 75 35

Théa
let's open our eyes

ВИТАБАКТ®

(пиклоксидин 0,05%)



ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ АНТИСЕПТИК, РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРВОГО ДНЯ ЖИЗНИ







АНТИСЕПТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ (БАКТЕРИИ, ГРИБЫ, ВИРУСЫ И ПРОСТЕЙШИЕ)

ОБЛАДАЕТ БАКТЕРИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ. ВЫЗЫВАЕТ ГИБЕЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ.

РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРВОГО ДНЯ ЖИЗНИ

ОТСУТСТВИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Théa
let's open our eyes

ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ. РУ: П №014701/0

Théa Pharma LLC / Laboratoires Théa 115280, Россия, Москва, ул. Ленинская Слобода, дом 26, стр. 5 (офис 1419)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Stellaris
Vision Enhancement System

Новая точность управления

Adaptive Fluidics – объединяет автоматическое управление аспирацией и динамическую компенсацию инфузионного давления, создавая новый стандарт интраоперационной стабилизации внутриглазного давления.



Стабильность передней камеры

Динамическая компенсация изменений гидродинамики в передней камере глаза осуществляется с помощью:

- мониторирования: Adaptive Fluidics отслеживает изменения вакуума в режиме реального времени;
- компенсации: система автоматически увеличивает инфузионное давление для поддержания стабильности передней камеры.

Совершенная работа ультразвука

Attune Energy – система управления мощностью ультразвука – обеспечивает низкоэнергетическую факоэмульсификацию с помощью ультразвуковой рукоятки с частотой 28,5 кГц.

Дизайн ультразвуковой рукоятки объединяет механическое разрушение хрусталика и акустическую кавитацию.

Амплитуда продольных колебаний иглы – 150 микрон.





Будущее офтальмохирургии доступно для Вас сегодня

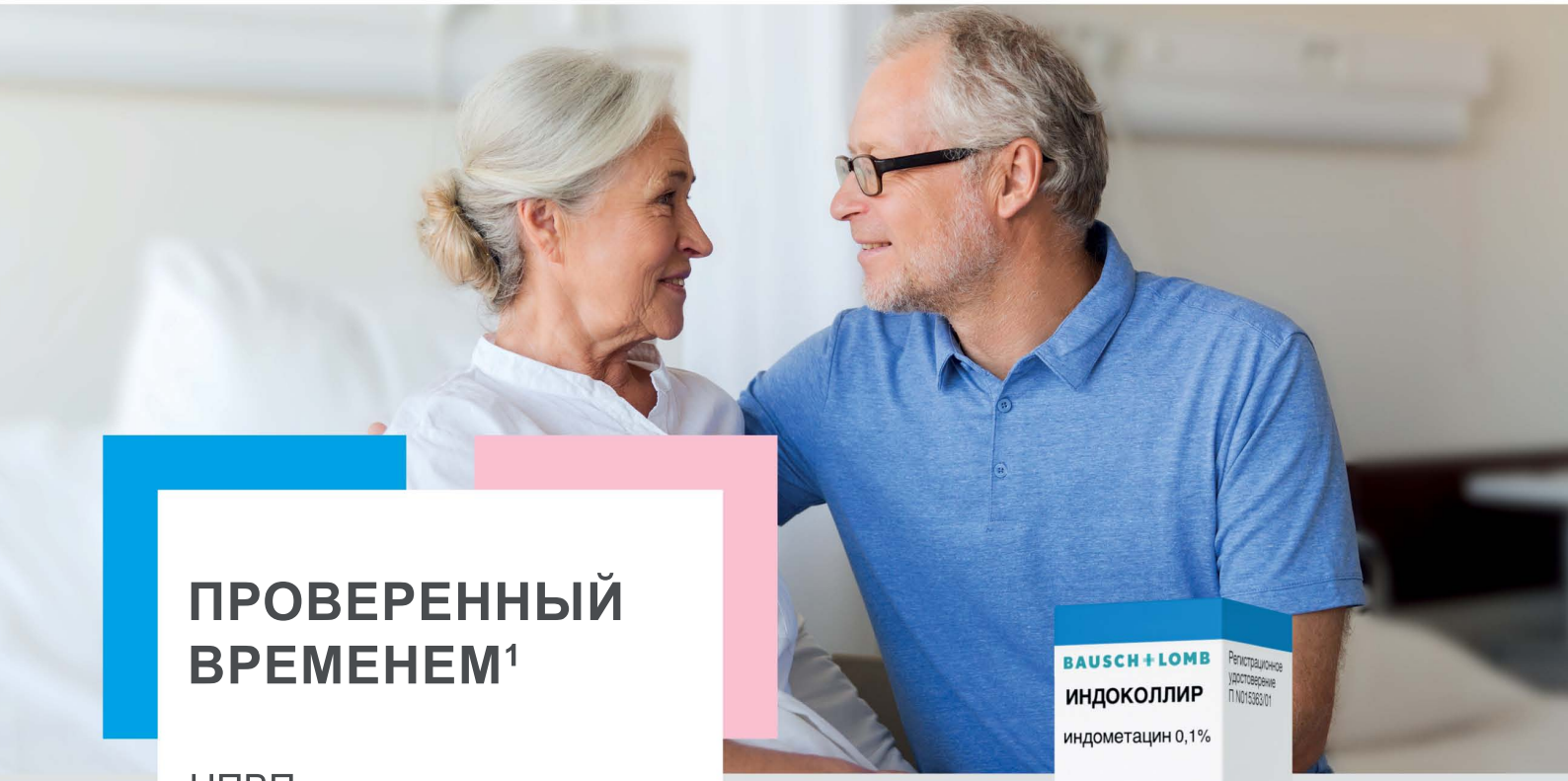
Adaptive Fluidicstm – Адаптив Флюидик
Attune Energy – Аттюн Энерджи
Vision Enhancement System – Система улучшения зрения

РЕКЛАМА

ООО «Бауш Хелс»
Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д.31, стр. 5.
Тел./факс: +7 495 510 28 79,
www.bauschhealth.com
Система офтальмологическая микрохирургическая Стелларис/Стелларис ПС (Stellaris/Stellaris PC) РУ 06.04.2020 / РЗН 2017/6430
Информация предназначена для медицинских работников

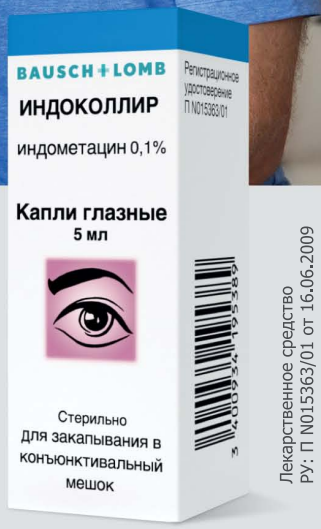
BAUSCH + LOMB

BAUSCH+ Health



ПРОВЕРЕННЫЙ ВРЕМЕНЕМ[1]

НПВП для фармакосопровождения хирургических пациентов



Лекарственное средство
РУ: П N015363/01 от 16.06.2009

- для профилактики и лечения воспалительных осложнений после операции по поводу катаракты: за 24 ч до операции и до полного исчезновения симптомов воспаления[2]
- для уменьшения болевого синдрома в рефракционной хирургии: в течение первых дней после операции[2]
- системная абсорбция при местном применении незначительна[2]
- удобен в применении: водный раствор, нет необходимости встряхивать флакон[3]
- гидрофобная молекула индометацина помещается в циклодекстрин. НПВП, «упакованные» в циклодекстрины, редко вызывают местные реакции после закапывания глазных капель (>1/10 000, <1/1000)[2,4]

РЕКЛАМА.
RUS-OPH-IND-IND-04-2020-2346

1. Препарат Индоколлир на рынке РФ с 2002 года (более 18 лет). **2.** Инструкция по медицинскому применению препарата Индоколлир. **3.** Иошин И.Э. Эффективная фармакотерапия послеоперационного периода стандартной факоэмульсификации. Эффективная фармакотерапия. 2012, №1. **4.** Halim Mohamed, Mahmoud AA. Formulation of indomethacin eye drops via complexation with cyclodextrins. Curr Eye Res. 2011 Mar; 36(3):208–16.

Информация предназначена для специалистов

Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru

BAUSCH+Health



Окувайт® Форте

СИЛЬНЕЕ ВРЕМЕНИ



СГР № RU.77.99.88.003.R.000500.02.20 от 20.02.2020 г.
ДС № МГ RU.001.П4109 от 14.05.2020

- Помогает улучшать функциональное состояние сетчатки
- Сбалансированная формула основана на крупных международных исследованиях*
- Технология микрокапсулирования способствует постепенному высвобождению действующих веществ, что помогает компонентам лучше всасываться

РЕКЛАМА
RUS-OPH-OCU-OCU-04-2020-2344
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью.
Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.
Окувайт® – победитель премии «Зеленый крест» 2018 года в номинации «Витаминно – минеральный комплекс для сохранения здорового зрения»

* AREDS (2001 г., 3640 чел.); AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ, предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D. Исследования на продукте Окувайт: LUNA (2007 г., 136 чел.); CARMA: (2009 г., 433 чел.).
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр.5.
Тел.: +7 (495) 510 28 79; bauschhealth.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

BAUSCH+ Health



СПОСОБСТВУЕТ ЗАЖИВЛЕНИЮ РОГОВИЦЫ

без образования рубцов благодаря максимальной концентрации декспантенола 5%



Лекарственное средство
РУ: П N 015841/01 от 30.09.2009

обладает регенерирующим эффектом благодаря декспантенолу в максимальной концентрации 5%[1,2,4,5]

способствует заживлению без образования рубца на фоне снижения воспаления тканей[2,3]

гелевая основа (карбомер) способствует увлажнению и облегчению неприятных ощущений, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей[2,6]

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Корнерегель. 2. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Шамсудинова А.Р. Корнеопротекция при применении контактных линз. Вестник офтальмологии № 2, 2014. 3. Лоскутов И.А. Клинические аспекты использования препарата Корнерегель. Эффективная фармакотерапия № 1, 2012. 4. Бржеский В.В. и др. Профилактика и лечение дегенеративных изменений эпителия глазной поверхности при синдроме «сухого глаза» //Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134. – №. 5. – С. 126-134. 5. Корнерегель применяется при первых признаках повреждения глазной поверхности (Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение. ГЭОТАР-Медиа, 2016, С. 360, 368). 6. Астахов Ю.С. Руководство для врачей: Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок. 2016, С. 248.
Информация предназначена для специалистов.
Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru

РЕКЛАМА. RUS-OPH-CRN-CRN-04-2020-2347

Артелак Баланс

ДВОЙНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ И ВИТАМИН B12 ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СИМПТОМОВ СУХОСТИ В ГЛАЗАХ



0,15%

Гиалуроновая кислота увлажняет[1]

Протектор продлевает увлажнение[1]

Витамин B12 – антиоксидантная защита против симптомов сухости[2]

Можно закапывать без снятия линз[1]

1. Инструкция по медицинскому применению Артелак Баланс.
2. Егоров Е.А. «Особенности терапии синдрома «сухого глаза», РМЖ, «Клиническая фотальмология» №3 от 29.08.2018.
Полную информацию Вы можете получить в ООО "Бауш Хелс": Россия. 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31. стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; valeant.com
RUS-OPH-ART-ART-07-2020-2522

Медицинское изделие. Регуд.№РЗН 2013/1380 от 04.09.2019

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

URSAPHARM
Arzneimittel GmbH

Ваш эксперт в решении проблем «сухого глаза»

Уже более 10 лет инновационные продукты для увлажнения глаз

HYLO®
ЗАБОТА О ГЛАЗАХ



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*
Препарат года с 2007 по 2015 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



ПАРИН-ПОС® Гепарин НОВИНКА

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз

1-4 степень 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

РЕКЛАМА

УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ
107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43
E-mail: ursapharm@ursapharm.ru www.ursapharm.ru

* ИНСАЙТ ХЕЛС (Май 2014)
** Результаты исследования Федеральной ассоциации фармацевтов Германии (BVDA)